

吡啶并嘧啶类衍生物的晶型、制备方法及其应用

相关申请的交叉引用

本公开要求于2024年01月10日向中国国家知识产权局提交的第CN202410040440.3号中国发明专利申请和于2025年01月06日向中国国家知识产权局提交的第CN202510018660.0号中国发明专利申请的权益和优先权，在此将它们的全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本公开提供了一种吡啶并嘧啶类衍生物的晶型、制备方法及其应用，具体公开了式(I)化合物的晶型、制备方法和应用。

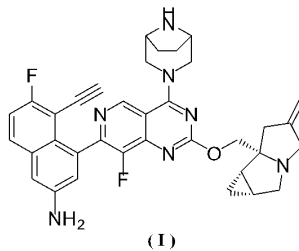
背景技术

RAS 家族中的 NRAS, HRAS 和 KRAS 突变引起的癌症占所有人类癌症的近四分之一，使其成为与癌症相关的最常见基因突变之一。几乎覆盖了所有的癌症类型，每年在全球造成 100 万人死亡。其中，KRAS 是最常见的致癌基因(所有 RAS 突变的 85%)，存在于 90%的胰腺癌中，30-40%的结肠癌中，15-20%的肺癌中(大多为非小细胞肺癌)。根据存在的特定突变，G12C、G12D 和 G12R 是病友们最常见的 KRAS 突变。除此之外，还有 G12A、G12S、G12V 等。

KRAS 蛋白属于小 GTP 酶，具有 GTP 水解活性，参与多种细胞生存和生长相关的信号传导。KRAS 在结合 GTP (鸟苷三磷酸)时处于活化状态，可以激活一系列的下游通路，而结合的 GTP 被水解成 GDP (鸟苷二磷酸)后，KRAS 处于非活化状态。正常情况下，KRAS 活化后，会在自身水解酶作用下马上失活。而致癌突变的 KRAS, 都表现出 GTP 酶活性的受损，使其更倾向于停留在 GTP 结合的状态，导致 KRAS 蛋白持续活化，进而不断激活下游通路如 RAF/MEK/ERK 及 PI3K/Akt 通路，使得细胞不断增殖、分化、形成肿瘤并促进肿瘤的发展。KRAS G12D 突变占有 KRAS 突变肿瘤的 20%-50%，但一直以来没有 KRAS G12D 药物上市，研究可抑制 KRAS G12D 的小分子口服抑制剂对治疗恶性肿瘤具有极高的价值。

发明内容

本公开提供了式(I)化合物的 A 晶型，其特征在于，其 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09° $\pm$ 0.2°、21.34° $\pm$ 0.2°、24.74° $\pm$ 0.2°、25.26° $\pm$ 0.2°，



本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09° $\pm$ 0.2°、19.18° $\pm$ 0.2°、19.49° $\pm$ 0.2°、21.34° $\pm$ 0.2°、24.74° $\pm$ 0.2°、25.26° $\pm$ 0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09° $\pm$ 0.15°、19.18° $\pm$ 0.15°、19.49° $\pm$ 0.15°、21.34° $\pm$ 0.15°、24.74° $\pm$ 0.15°、25.26° $\pm$ 0.15°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09° $\pm$ 0.2°、9.46° $\pm$ 0.2°、13.95° $\pm$ 0.2°、19.18° $\pm$ 0.2°、19.49° $\pm$ 0.2°、21.34° $\pm$ 0.2°、24.74° $\pm$ 0.2°、25.26° $\pm$ 0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09° $\pm$ 0.15°、9.46° $\pm$ 0.15°、13.95° $\pm$ 0.15°、19.18° $\pm$ 0.15°、19.49° $\pm$ 0.15°、21.34° $\pm$ 0.15°、24.74° $\pm$ 0.15°、25.26° $\pm$ 0.15°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09° $\pm$ 0.2°、9.46° $\pm$ 0.2°、13.95° $\pm$ 0.2°、15.28° $\pm$ 0.2°、17.12° $\pm$ 0.2°、19.18° $\pm$ 0.2°、19.49° $\pm$ 0.2°、21.34° $\pm$ 0.2°、

24.74°±0.2°、25.26°±0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.15°、9.46°±0.15°、13.95°±0.15°、15.28°±0.15°、17.12°±0.15°、19.18°±0.15°、19.49°±0.15°、21.34°±0.15°、24.74°±0.15°、25.26°±0.15°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.2°、9.46°±0.2°、13.95°±0.2°、15.28°±0.2°、17.12°±0.2°、19.18°±0.2°、19.49°±0.2°、20.82°±0.2°、21.34°±0.2°、24.74°±0.2°、25.26°±0.2°、28.32°±0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.15°、9.46°±0.15°、13.95°±0.15°、15.28°±0.15°、17.12°±0.15°、19.18°±0.15°、19.49°±0.15°、20.82°±0.15°、21.34°±0.15°、24.74°±0.15°、25.26°±0.15°、28.32°±0.15°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.2°、9.46°±0.2°、12.10°±0.2°、13.95°±0.2°、15.28°±0.2°、16.39°±0.2°、17.12°±0.2°、19.18°±0.2°、19.49°±0.2°、20.82°±0.2°、21.34°±0.2°、22.22°±0.2°、24.74°±0.2°、25.26°±0.2°、27.99°±0.2°、28.32°±0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.15°、9.46°±0.15°、12.10°±0.15°、13.95°±0.15°、15.28°±0.15°、16.39°±0.15°、17.12°±0.15°、19.18°±0.15°、19.49°±0.15°、20.82°±0.15°、21.34°±0.15°、22.22°±0.15°、24.74°±0.15°、25.26°±0.15°、27.99°±0.15°、28.32°±0.15°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.2°、9.46°±0.2°、12.10°±0.2°、12.78°±0.2°、13.06°±0.2°、13.95°±0.2°、15.28°±0.2°、16.39°±0.2°、17.12°±0.2°、18.56°±0.2°、18.86°±0.2°、19.18°±0.2°、19.49°±0.2°、19.84°±0.2°、20.82°±0.2°、21.34°±0.2°、22.22°±0.2°、22.96°±0.2°、23.58°±0.2°、24.11°±0.2°、24.74°±0.2°、25.26°±0.2°、27.99°±0.2°、28.32°±0.2°、29.00°±0.2°、30.21°±0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：7.29°±0.2°、8.09°±0.2°、9.46°±0.2°、9.75°±0.2°、11.06°±0.2°、12.10°±0.2°、12.78°±0.2°、13.06°±0.2°、13.95°±0.2°、14.87°±0.2°、15.28°±0.2°、16.39°±0.2°、17.12°±0.2°、17.54°±0.2°、18.56°±0.2°、18.86°±0.2°、19.18°±0.2°、19.49°±0.2°、19.84°±0.2°、20.82°±0.2°、21.34°±0.2°、22.22°±0.2°、22.96°±0.2°、23.58°±0.2°、24.11°±0.2°、24.74°±0.2°、25.26°±0.2°、25.73°±0.2°、26.11°±0.2°、26.50°±0.2°、26.64°±0.2°、27.54°±0.2°、27.99°±0.2°、28.32°±0.2°、28.78°±0.2°、29.00°±0.2°、30.21°±0.2°、30.50°±0.2°、31.03°±0.2°、31.99°±0.2°、33.33°±0.2°、33.69°±0.2°、34.01°±0.2°、34.39°±0.2°、34.81°±0.2°、35.48°±0.2°、35.82°±0.2°、36.37°±0.2°、36.63°±0.2°、37.34°±0.2°、37.78°±0.2°、38.39°±0.2°、38.71°±0.2°、39.14°±0.2°、39.57°±0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.09°±0.2°、21.34°±0.2°、24.74°±0.2°、25.26°±0.2°、和/或 7.29°±0.2°、和/或 9.46°±0.2°、和/或 9.75°±0.2°、和/或 11.06°±0.2°、和/或 12.10°±0.2°、和/或 12.78°±0.2°、和/或 13.06°±0.2°、和/或 13.95°±0.2°、和/或 14.87°±0.2°、和/或 15.28°±0.2°、和/或 16.39°±0.2°、和/或 17.12°±0.2°、和/或 17.54°±0.2°、和/或 18.56°±0.2°、和/或 18.86°±0.2°、和/或 19.18°±0.2°、和/或 19.49°±0.2°、和/或 19.84°±0.2°、和/或 20.82°±0.2°、和/或 22.22°±0.2°、和/或 22.96°±0.2°、和/或 23.58°±0.2°、和/或 24.11°±0.2°、和/或 25.73°±0.2°、和/或 26.11°±0.2°、和/或 26.50°±0.2°、和/或 26.64°±0.2°、和/或 27.54°±0.2°、和/或 27.99°±0.2°、和/或 28.32°±0.2°、和/或 28.78°±0.2°、和/或 29.00°±0.2°、和/或 30.21°±0.2°、和/或 30.50°±0.2°、和/或 31.03°±0.2°、和/或 31.99°±0.2°、和/或 33.33°±0.2°、和/或 33.69°±0.2°、和/或 34.01°±0.2°、和/或 34.39°±0.2°、和/或 34.81°±0.2°、和/或 35.48°±0.2°、和/或 35.82°±0.2°、和/或 36.37°±0.2°、和/或 36.63°±0.2°、和/或 37.34°±0.2°、和/或 37.78°±0.2°、和/或 38.39°±0.2°、和/或 38.71°±0.2°、和/或 39.14°±0.2°、和/或 39.57°±0.2°。

本公开的一些方案中，上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射

峰: 8.09°、9.46°、12.10°、13.95°、15.28°、16.39°、17.12°、19.18°、19.49°、20.82°、21.34°、22.22°、24.74°、25.26°、27.99°、28.32°。

本公开的一些方案中, 上述 A 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 7.29°、8.09°、9.46°、9.75°、11.06°、12.10°、12.78°、13.06°、13.95°、14.87°、15.28°、16.39°、17.12°、17.54°、18.56°、18.86°、19.18°、19.49°、19.84°、20.82°、21.34°、22.22°、22.96°、23.58°、24.11°、24.74°、25.26°、25.73°、26.11°、26.50°、26.64°、27.54°、27.99°、28.32°、28.78°、29.00°、30.21°、30.50°、31.03°、31.99°、33.33°、33.69°、34.01°、34.39°、34.81°、35.48°、35.82°、36.37°、36.63°、37.34°、37.78°、38.39°、38.71°、39.14°、39.57°。

本公开的一些方案中, 上述 A 晶型的 XRPD 图谱基本上如图 1 所示。

本公开的一些方案中, 上述A晶型的XRPD图谱衍射峰数据如表1所示。

表 1 式 (I) 化合物 A 晶型的 XRPD 衍射峰数据

编号	2 θ [°]	面间距 (Å)	强度[计数]	相对强度 [%]	编号	2 θ [°]	面间距 (Å)	强度[计数]	相对强度 [%]
1	7.29	12.11821	262.024	0.30	29	26.11	3.41072	933.224	3.40
2	8.09	10.91653	19287	100.00	30	26.50	3.36058	826.949	2.90
3	9.46	9.33914	3011.45	14.60	31	26.64	3.34334	969.316	3.70
4	9.75	9.06181	472.462	1.40	32	27.54	3.23624	380.465	0.70
5	11.06	7.99650	220.323	0.30	33	27.99	3.18551	1499.56	6.60
6	12.10	7.31169	1016.45	4.40	34	28.32	3.14869	2189.91	10.20
7	12.78	6.92315	760.608	2.90	35	28.78	3.09907	358.899	0.70
8	13.06	6.77489	894.541	3.60	36	29.00	3.07650	593.98	2.00
9	13.95	6.34547	3646.54	17.90	37	30.21	2.95575	977.517	4.10
10	14.87	5.95218	366.389	0.60	38	30.50	2.92882	311.454	0.70
11	15.28	5.79459	2923	14.10	39	31.03	2.87981	210.398	0.20
12	16.39	5.40461	1437.27	6.30	40	31.99	2.79562	399.362	1.30
13	17.12	5.17557	2892.56	13.90	41	33.33	2.68574	387.489	1.20
14	17.54	5.05292	497.062	1.40	42	33.69	2.65827	341.337	0.90
15	18.56	4.77577	607.256	1.90	43	34.01	2.63402	312.113	0.80
16	18.86	4.70220	997.962	3.90	44	34.39	2.60577	456.957	1.60
17	19.18	4.62418	4043.84	19.80	45	34.81	2.57528	314.538	0.90
18	19.49	4.55020	4238.54	20.80	46	35.48	2.52837	197.476	0.30
19	19.84	4.47183	983.585	3.60	47	35.82	2.50489	207.026	0.30
20	20.82	4.26218	1561.38	6.60	48	36.37	2.46850	284.261	0.70
21	21.34	4.15971	4776.22	23.50	49	36.63	2.45130	222.015	0.40
22	22.22	3.99818	1371.87	5.70	50	37.34	2.40628	199.047	0.40
23	22.96	3.87110	511.603	1.30	51	37.78	2.37912	279.458	0.80
24	23.58	3.76980	516.021	1.30	52	38.39	2.34280	191.966	0.30
25	24.11	3.68818	723.857	2.30	53	38.71	2.32405	163.344	0.20
26	24.74	3.59587	4338.5	21.20	54	39.14	2.29985	163.223	0.10
27	25.26	3.52270	4462.29	21.80	55	39.57	2.27591	174.978	0.20
28	25.73	3.45952	585.892	1.50					

本公开的一些方案中, 上述 A 晶型的差示扫描量热曲线 (DSC) 在 199.55 $\pm$ 3.00°C处有放热峰的起始值。

本公开的一些方案中,上述 A 晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 $204.65\pm 3.00^{\circ}\text{C}$ 处有放热峰的峰值。

本公开的一些方案中,上述 A 晶型的 DSC 图谱基本上如图 2 所示。

本公开的一些方案中,上述 A 晶型的热重分析(TGA)曲线在 $220.00\pm 3.00^{\circ}\text{C}$ 时失重达 4.502%。

本公开的一些方案中,上述 A 晶型的 TGA 图谱基本上如图 3 所示。

本公开还提供了一种药物组合物,其包含上述式(I)化合物的 A 晶型。

在一些方案中,所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料。

在一些方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的上述式(I)化合物的 A 晶型以及药学上可接受的辅料。

本公开还提供了治疗 KRAS G12D 突变的实体瘤的方法,其包括向有需要的个体(例如哺乳动物,优选人类)给予治疗有效量的上述式(I)化合物的 A 晶型或其药物组合物。

本公开还提供了用于治疗 KRAS G12D 突变的实体瘤的上述式(I)化合物的 A 晶型或其药物组合物。

本公开还提供了上述式(I)化合物的 A 晶型或其药物组合物在治疗 KRAS G12D 突变的实体瘤中的应用。

本公开还提供了上述式(I)化合物的 A 晶型在制备用于治疗 KRAS G12D 突变的实体瘤药物中的应用。

本公开的一些方案中,上述 KRAS G12D 突变的实体瘤选自结肠癌和胰腺癌。

技术效果

本公开化合物的晶型具有良好的稳定性,引湿性良好,对 KRAS G12D 突变的肿瘤细胞具有良好的细胞增殖抑制活性,有效抑制 p-ERK,有良好的 PK 性质,并且有显著的抑瘤作用。

定义和说明

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是确定的或不确定的,而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时,旨在指代其对应的商品或其活性成分。

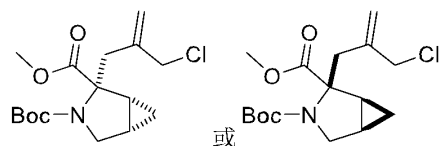
本公开的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本公开的实施例。

本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

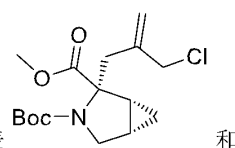
除非另有说明,在粉末 X-射线衍射光谱中,峰的位置或峰的相对强度可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型,峰的位置可能存在误差, 2θ 值的测定误差可以为 $\pm 0.2^{\circ}$ 、 $\pm 0.15^{\circ}$ 和 $\pm 0.1^{\circ}$ 。因此,在确定每种晶型时,应该将此误差考虑在内,在误差内也属于本申请的范围。

除非另有说明,用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型,用直形实

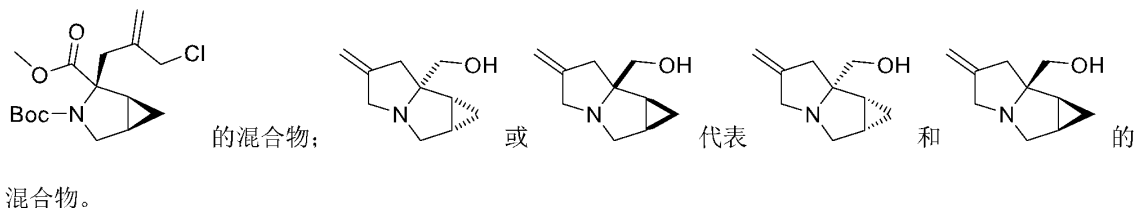
线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型。例如,



使用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型,代表



和



下面会通过实施例具体描述本公开，这些实施例并不意味着对本公开的任何限制。

本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本公开涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本公开中，术语“治疗有效量”意指(i) 治疗特定疾病、病况或障碍，或(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状的药物或药剂的用量。构成“治疗有效量”的本公开式（I）化合物的A晶型或其药物组合物的量取决于该药物或药剂、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的个体的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“治疗”意为将药物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i)抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii)缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

在本公开中，术语“个体”包括人和动物，例如，哺乳动物(如灵长类动物，牛，马，猪，狗，猫，小鼠，大鼠，兔，山羊，绵羊以及禽类等)。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害活性物质的生物活性及性能的那些辅料。常规的药用辅料包括填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、载体、稀释剂、等渗调节剂、酸碱度调节剂等。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

给予本公开的式（I）化合物的A晶型或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本公开的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物可以是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性物质与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本公开的式（I）化合物的A晶型或其药物组合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。

本公开的药物组合物中含有的式（I）化合物的A晶型的治疗有效量选自0.001mg/kg体重到1000mg/kg体重，例如0.01mg/kg体重到500mg/kg体重，以单独或分开剂量的形式。

本领域技术人员认识到对于同一化合物的给定结晶形式的XRPD峰位置和/或强度的测量数据将在误差范围内变化。本公开中的 2θ 值涵盖了适当的误差范围，通常该误差范围是由“ $\pm$ ”表示。例如，本公开中用具体角度值 $\pm 0.20^\circ$ 表示的 2θ 值即代表其中的具体角度值具有 $\pm 0.20^\circ$ 的误差浮动范围，即 $8.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 表示 2θ 在 7.89° 至 8.29° 范围内。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作偏差等，本领域技术人员认识到对于XRPD衍射角的适当的误差范围可为 $\pm 0.20^\circ$ 、 $\pm 0.15^\circ$ 、 $\pm 0.10^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ 或更小，且峰强度允许一定的

可变性。当用于描述XRPD图时，术语“基本上相同”或“基本上如.....所示”是指包括至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%的衍射角在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的标准偏差范围内的衍射峰的图。

由于本领域技术人员认识到对于同一化合物的给定结晶形式的DSC谱图的测量数据将在误差容限内变化。峰的起始值和单峰峰值（以摄氏度表示）允许适当的误差范围。通常，误差范围是由“ $\pm$ ”表示。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地在 $\pm 3.00^\circ\text{C}$ 之内。例如，“ $204.65 \pm 3.00^\circ\text{C}$ ”的峰值表示在 207.65°C 至 201.65°C 范围内。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作偏差等，本领域技术人员认识到对于单峰峰值的适当的误差范围可为 $\pm 3.0^\circ\text{C}$ 、 $\pm 2.0^\circ\text{C}$ 或更小。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

本公开采用下述缩略词：

ACN 代表乙腈；DMSO 代表二甲基亚砜；MTBE 代表甲基叔丁基醚； N_2 ：氮气；RH：相对湿度；mL：毫升；L：升；min：分钟； $^\circ\text{C}$ ：摄氏度； μm ：微米；mm：毫米； μL ：微升；mol/L：摩尔每升；mg：毫克；s：秒；nm：纳米；MPa：兆帕；lux：勒克斯； $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ：微瓦每平方厘米；h：小时；Kg：千克；nM：纳摩尔；1M 代表 1 mol/L；rpm：转速；XRPD 代表 X 射线粉末衍射；DSC 代表差示扫描量热分析；TGA 代表热重分析； ^1H NMR 代表核磁共振氢谱。

本公开化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称，本公开所使用的所有溶剂是市售可得。

仪器及分析方法

本公开 X-射线粉末衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号：布鲁克 D2 PHASER X 射线粉末衍射仪

测试方法：大约 10 ~ 20 mg 样品用于 XRPD 检测。

详细的 XRPD 参数如下：

射线源：Cu, $\text{K}\alpha$, ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$).

光管电压：30 kV，光管电流：10 mA

发散狭缝：1 mm

探测器狭缝：0.075 mm

防散射狭缝：3 mm

扫描范围：3-40 deg

步径：0.02 deg

步长：0.3 秒

本公开单晶 X 射线衍射检测分析

仪器型号：Bruker D8 VENTURE

低温设备型号：Oxford Cryostream 800

测试参数：

Cu 转靶： $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ，功率：2.5kW，

样品到探测器距离： $d = 45 \text{ mm}$

电压：50 kV

电流：50mA

衍射实验温度 $T = 173 \text{ K}$

本公开差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 方法

仪器型号：Discovery 2500 差示扫描量热仪

测试方法：精密称取样（2~3 mg）置于 DSC 铝坩锅内，密封，放置于传感器样品端（S）；同法制备

空白参比坩埚，并放至传感器参比端（R）。在 50mL/min N₂ 条件下，以 10°C/min 的升温速率，加热样品从 30°C（室温）到 400°C。

本公开热重分析（Thermal Gravimetric Analyzer, TGA）方法

仪器型号：Discovery 5500 热重分析仪

测试方法：取空坩埚置于传感器上，清零；使用内置天平称取 5.581mg 样品置于坩埚中，测试。在 25mL/min N₂ 条件下，以 10°C/min 的升温速率，加热样品从 30°C 到 400°C。

本公开动态蒸汽吸附分析（Dynamic Vapor Sorption, DVS）方法

仪器型号：SMS DVS Advantage 动态蒸汽吸附仪

测试条件：取样品（10 ~ 30 mg）置于 DVS 样品盘内进行测试。

详细的 DVS 参数如下：

温度：25°C

平衡：dm/dt=0.005%/min（最短：10 min，最长：180 min）

气体：N₂

RH（%）测试梯级：10%(90%-0%-90%);5%(95%-90%,90%-95%)

RH（%）测试梯级范围：0% - 95% - 0%

引湿性评价分类如下：

表 2. 引湿性评价分类

吸湿性分类	ΔW%
潮解	吸收足量水分形成液体
极具吸湿性	ΔW% ≥ 15%
有吸湿性	15% > ΔW% ≥ 2%
略有吸湿性	2% > ΔW% ≥ 0.2%
无或几乎无吸湿性	ΔW% < 0.2%

注：ΔW%表示受试品在 25 ± 1°C 和 80 ± 2% RH 下的吸湿增重。

附图说明

图 1：式（I）化合物 A 晶型的 Cu-Kα 辐射的 XRPD 谱图。

图 2：式（I）化合物 A 晶型的 DSC 谱图。

图 3：式（I）化合物 A 晶型的 TGA 谱图。

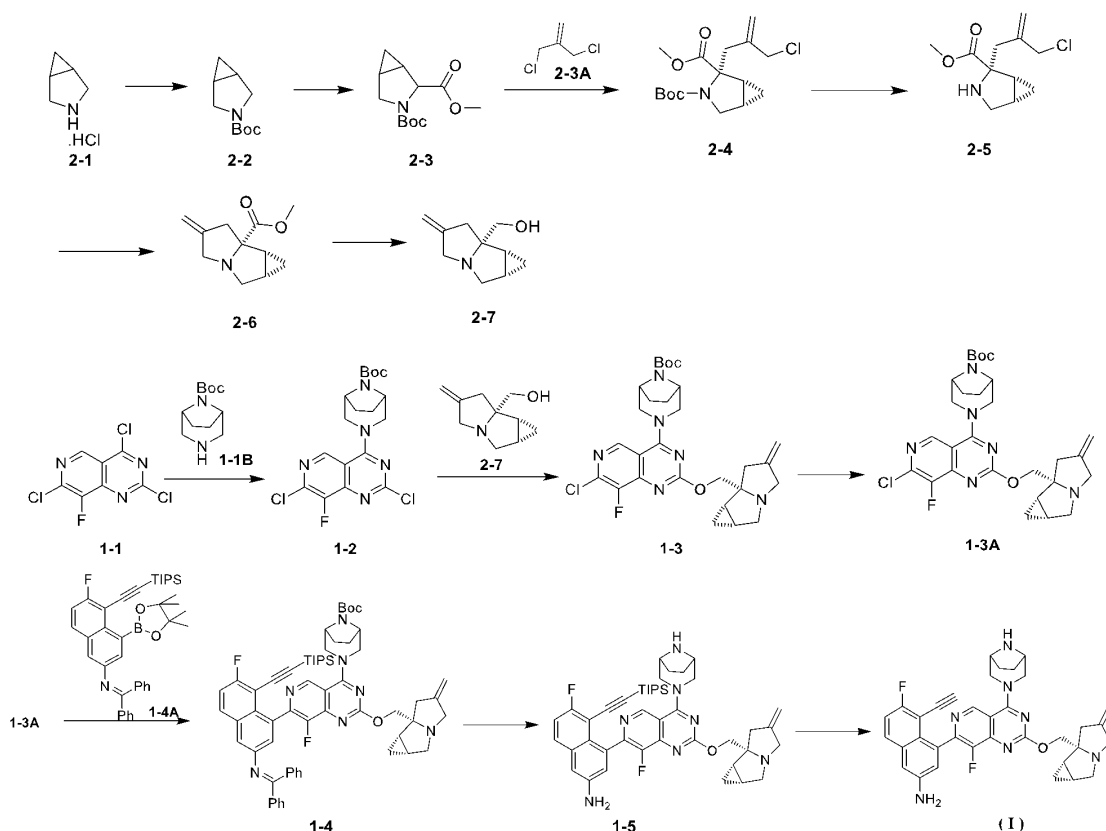
图 4：式（I）化合物 A 晶型的 DVS 谱图。

图 5：式（I）化合物单晶的立体结构椭球图。

具体实施方式

下面通过实施例对本公开内容进行详细描述，但并不意味着对本公开任何不利限制。本文已经详细地描述了本公开内容，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本公开精神和范围的情况下针对本公开具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1：式（I）化合物的合成



步骤 1: 中间体 2-2 的制备

将中间体2-1 (50 g, 418.09 mmol), 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中, 加入三乙胺 (84.61 g, 836.17 mmol), 接着加入二碳酸二叔丁酯 (100.37 g, 459.90 mmol), 在25℃下反应16小时。反应液加入100 mL水, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=100/1 - 50/1) 分离得中间体2-2。MS: $m/z = 206.1$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 2: 中间体 2-3 的制备

将中间体2-2溶于无水(25 g, 136.43 mmol)四氢呋喃中 (350 mL) 中, 加入3,7-二丙基-3,7-二氮杂二环 [3.3.1]壬烷 (37.31 g, 177.36 mmol), 冷却至-65℃, 再缓慢滴加仲丁基锂 (1.3 M, 157.42 mL), 反应1小时后, 滴加入氯甲酸甲酯 (15.73 g, 166.44 mmol), 在-65℃下反应2小时。反应液滴加饱和氯化铵 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (300 mL*2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析 (PE/EA=50/1 - 25/1) 分离得中间体2-3。MS: $m/z = 186.0$ $[M-tBu+H]^+$ 。

步骤 3: 中间体 2-4 的制备

将中间体2-3 (12 g, 49.73 mmol), 溶于四氢呋喃 (120 mL)中, 再加入3-氯-2-氯甲基丙烯 (24.87 g, 198.94 mmol), 冷却至-40℃, 缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂 (1 M, 99.47 mL), 逐渐升温至20℃下反应2小时。反应液滴加饱和氯化铵 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (150 mL*2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (80 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=20/1 - 10/1) 分离得相对构型混合物中间体2-4。TLC薄层层析 (石油醚:丙酮=5:1) 展开两次, 2-4的 R_f 值为0.5, 其异构体的 R_f 值为0.55。2-4在LCMS (色谱柱: Agilent Poroshell 120 EC-C18 2.7 μ m 3.0*30mm, 流动相: A: 水(0.037%甲酸)-B: 乙腈(0.0187%甲酸);梯度: B: 5%-95%) 上的保留时间为0.776min, 其异构体的保留时间为0.801min。MS: $m/z = 274.0$ $[M-tBu+H]^+$ 。

步骤 4: 中间体 2-5 的制备

将中间体2-4 (3.6 g, 10.92 mmol), 溶于氯化氢/乙酸乙酯 (4 M, 27.29 mL)中, 20℃下反应2小时。反应

液减压浓缩得粗品中间体**2-5**的盐酸盐。MS: $m/z = 230.1 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 中间体 **2-6** 的制备

将中间体**2-5**的盐酸盐 (2.9 g), 溶于甲醇(100 mL) 中, 再加入碳酸钾 (4.52 g, 32.69 mmol), 20℃下反应2小时。反应液加二氯甲烷 (80 mL), 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 - 5/1) 分离得中间体**2-6**。MS: $m/z = 194.1 [M+H]^+$ 。

步骤 6: 中间体 **2-7** 的制备

将中间体**2-6** (1.6 g, 8.28 mmol), 溶于无水四氢呋喃 (20 mL)中, 再加入四氢锂铝 (628.51 mg, 16.56 mmol), 0℃下反应2小时。反应液滴加乙酸乙酯 (10 mL)稀释, 滴加水 (0.63 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品中间体**2-7**。MS: $m/z = 166.1 [M+H]^+$ 。

步骤 7: 中间体 **1-2** 的制备

将中间体**1-1**(25 g, 99.03 mmol) 溶于二氯甲烷(200 mL)中, 冷却至-30℃, 随后依次加入N,N-二异丙基乙胺(38.40 g, 297.08 mmol)和**1-1B**(21.02 g, 99.03 mmol), -30℃下反应2小时。直接减压浓缩得粗品中间体**1-2**。MS: $m/z = 428.1 [M+1]^+$ 。

步骤 8: 中间体 **1-3A** 的制备

将中间体**1-2** (23 g)和中间体**2-7** (9.76 g)溶于无水甲苯 (300 mL)中, 在0℃下缓慢加入叔丁醇钠 (13.93 g, 145.00 mmol), 0℃下反应0.5小时, 再在20℃下反应0.5小时。反应液加乙酸乙酯200 mL稀释, 饱和食盐水洗 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产物**1-3**。粗产物**1-3**经制备SFC (色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*50mm, 10 μ m); 流动相:[A(超临界二氧化碳), B(含有0.1%氨水的乙醇)]; B: 40%) 纯化得单一异构体**1-3A**及其异构体。**1-3A**在分析SFC (色谱柱: Cellulose 2 100 mm*4.6mm, 3 μ m) 流动相:[A(超临界二氧化碳), B(甲醇 (0.05% 二乙胺))]; B: 40%) 条件下的保留时间为4.964 min, ee值为95.7%, $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 2H), 4.51 - 4.48 (m, 3H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 3H), 3.12 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.78 (br d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=4.0$, 9.6 Hz, 1H), 2.45 (br d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.55 - 1.51 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.60 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 0.47 - 0.42 (m, 1H)。MS: $m/z = 557.2 [M+1]^+$ 。其异构体在同样条件下的保留时间为8.382 min, ee值为96.5%。

步骤 9: 中间体 **1-4** 的合成

将中间体**1-3A** (11.3 g, 20.29 mmol)加入水(60 mL) 和无水二氧六环(240 mL)中, 再加入甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (1.48 g, 2.03 mmol) 和中间体**1-4A** (15.38 g, 24.34mmol), 碳酸铯 (13.22 g, 40.57 mmol), 87℃下反应2小时。反应液加乙酸乙酯 (200 mL)稀释, 饱和食盐水 (40mLx2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=50:1~20:1) 分离得中间体**1-4**。MS (ESI) m/z : 862.4 $[M+H_2O-Ph_2CO+1]^+$ 。

步骤 10: 中间体 **1-5** 的合成

将中间体**1-4**(8.4 g, 8.18 mmol)加入到乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (10 mL), 再加入盐酸/乙酸乙酯(4 M, 62.37 mL), 20℃下反应2小时。反应液加水 (30mL), 有机相用水 (30 mLx2) 洗, 合并水相, 用饱和碳酸氢钠调pH至7-8, 用乙酸乙酯 (80 mLx3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品**1-5**。MS (ESI) m/z : 762.3 $[M+1]^+$ 。

步骤 11: 式 (I) 化合物的合成

将中间体**1-5**(6.2 g) 加入乙腈 (70 mL)中, 再加入四甲基氟化铵 (2.29g, 13.83 mmol), 60℃下反应1小时。反应液加100 mL乙酸乙酯稀释, 30 mL饱和碳酸氢钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析 (流动相: 二氯甲烷 (10%氨气的甲醇溶液): 甲醇=20:1~10:1) 纯化得式 (I) 化合物。MS (ESI) m/z : 606.3 $[M+1]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.01 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 5.6$, 9.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 3H), 4.43 (dd, $J = 7.3$, 10.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 6.3$, 10.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 5H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.93 (br

d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.82(dd, J = 4.0, 9.3 Hz, 1H), 2.56 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 5H), 1.64 (td, J = 3.6, 6.9 Hz, 1H), 0.72 (q, J=4.0 Hz, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 1H)。

实施例 2-1: 式 (I) 化合物 A 晶型的制备

将式 (I) 化合物 (37 g) 加入250 mL甲基叔丁基醚中, 45°C下悬浮搅拌4小时, 再在20°C下搅拌16小时。过滤, 滤饼用30 mL甲基叔丁基醚淋洗, 滤饼减压干燥得固体为式 (I) 化合物A晶型, 其XRPD谱图如图1所示。其DSC图谱如图2所示, 其TGA图谱如图3所示。

实施例 2-2: 式 (I) 化合物 A 晶型的制备

将式 (I) 化合物 (34 g) 加入60 mL乙醇, 45°C加热溶解, 缓慢加入40 mL甲基叔丁基醚, 加入晶型A的晶种诱导, 45°C搅拌2小时, 再缓慢加入200 mL甲基叔丁基醚, 先45°C搅拌1小时, 再降至20°C搅拌16小时。过滤, 滤饼用20 mL正庚烷淋洗, 烘干滤饼得到式 (I) 化合物A晶型。其XRPD图谱与图1基本一致, 其DSC图谱基本与图2一致, 其TGA图谱基本与图3一致。

实施例 2-3: 式 (I) 化合物晶型的制备

取10mg式 (I) 化合物加入2mL乙醇, 搅拌, 样品不溶, 再滴入0.5ml甲醇后搅拌至样品全部溶解, 得到黄色清液, 将样品溶液置于4 mL半密封样品瓶中, 在室温下缓慢挥发。一周后得到无色块状晶体。

实施例3: 式 (I) 化合物A晶型吸湿性研究

实验材料:

SMS DVS Intrinsic 动态蒸汽吸附仪

实验方法:

取式 (I) 化合物A晶型10~30 mg置于DVS样品盘内进行测试。

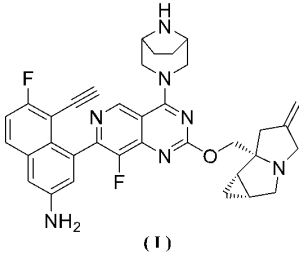
实验结果:

式 (I) 化合物A晶型的DVS谱图如图4所示, 当湿度升至80%时, $\Delta W=1.606\%$ 。

实验结论:

式 (I) 化合物A晶型在25°C和80 % RH下的吸湿增重为1.606%, 样品略有吸湿性。

实施例 4: 式 (I) 化合物的单晶 X 射线衍射检测分析



取实施例 2-3 所得无色块状晶体, 用单晶 X 射线衍射仪收集衍射强度数据。该化合物的基本结构信息为: 分子式 $C_{35}H_{33}F_2N_7O$, 单斜晶系, 空间群 $P2_1$ 。晶胞参数 $a=7.9101(4)\text{Å}$, $b=17.6683(9)\text{Å}$, $c=10.7175(6)\text{Å}$, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=95.763(3)^\circ$, 体积 $V=1490.29(14)\text{Å}^3$ 。绝对构型参数 Flack 值为 0.16(17)。单晶数据可以确定式 (I) 化合物的绝对构型。式 (I) 化合物单晶的立体结构椭球图见附图 5。式 (I) 化合物的晶体结构数据和参数见表 3、4、5、6、7 和 8。

表 3 式 (I) 化合物单晶的晶体数据

Formula	$C_{35}H_{33}F_2N_7O$
Crystal size	0.140 x 0.120 x 0.100 mm ³
Crystal system	Monoclinic

Space group		P2(1)
Unit cell dimensions	a/Å	7.9101(4)
	b/Å	17.6683(9)
	c/Å	10.7175(6)
Volume (Å ³)		1490.29(14)
Temperature		173(2) K
Wavelength		1.54178 Å
Z, Calculated density		2, 1.350 mg/m ³
Absorption coefficient		0.762 mm ⁻¹
F(000)		636
Theta range for data collection		4.146 to 66.582 deg.
Limiting indices		-9<=h<=9, -21<=k<=20, -12<=l<=12
Completeness to theta = 66.582		99.9 %
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission		0.7531 and 0.6467
Goodness-of-fit on F ²		1.015
Final R indices [I>2sigma(I)]		R1 = 0.0519, wR2 = 0.1187
R indices (all data)		R1 = 0.0810, wR2 = 0.1363
Absolute structure parameter		0.16(17)
Largest diff. peak and hole		0.201 and -0.196 e.Å ⁻³

表4 式 (I) 化合物晶体的原子坐标 (× 10⁴) 和等价各向同性移位参数 (Å² × 10³)

原子	x	y	z	U(eq)
N(1)	3414(6)	8409(3)	6883(5)	38(1)
C(1)	6789(6)	6545(3)	6907(5)	28(1)
F(2)	3437(4)	6250(2)	3953(3)	37(1)
N(2)	4223(5)	5200(2)	6848(4)	30(1)
C(2)	8028(7)	5959(3)	6834(5)	32(1)
N(3)	2286(6)	1587(3)	6674(5)	40(1)
C(3)	9615(7)	6064(3)	7454(6)	38(1)
N(4)	1769(6)	3110(2)	5623(4)	31(1)
C(4)	10091(7)	6729(3)	8111(6)	38(1)
N(5)	498(5)	3771(2)	3919(4)	29(1)
C(5)	8991(7)	7307(3)	8105(5)	37(1)
N(6)	1415(5)	5014(2)	3330(4)	30(1)
C(6)	7311(6)	7244(3)	7505(5)	30(1)
N(7)	-4067(6)	4526(2)	980(4)	33(1)
C(7)	6172(7)	7860(3)	7489(5)	34(1)
C(8)	4526(7)	7806(3)	6943(5)	30(1)
C(9)	3999(7)	7094(3)	6430(5)	30(1)
C(10)	5048(6)	6486(3)	6406(5)	27(1)
C(11)	7749(7)	5291(3)	6062(6)	35(1)
C(12)	7553(8)	4757(4)	5396(7)	50(2)
F(1)	10777(4)	5508(2)	7436(4)	54(1)
O(1)	-742(5)	4356(2)	2228(3)	33(1)

C(13)	4256(6)	5754(3)	5961(5)	27(1)
C(14)	3417(6)	5679(3)	4804(5)	28(1)
C(15)	2447(6)	5025(3)	4440(5)	26(1)
C(16)	2568(6)	4429(3)	5312(5)	27(1)
C(17)	3416(7)	4566(3)	6516(5)	31(1)
C(18)	1603(6)	3755(3)	4927(5)	27(1)
C(19)	460(7)	4407(3)	3217(5)	29(1)
C(20)	3463(6)	2809(3)	6088(5)	32(1)
C(21)	3295(8)	2242(3)	7136(6)	38(1)
C(22)	2231(8)	2557(4)	8138(6)	47(2)
C(23)	390(8)	2325(4)	7658(6)	48(2)
C(24)	584(8)	1934(3)	6413(6)	41(1)
C(25)	499(7)	2505(3)	5331(5)	34(1)
C(26)	-1121(7)	5042(3)	1503(5)	32(1)
C(27)	-2538(7)	4855(3)	476(5)	33(1)
C(28)	-2074(8)	4279(4)	-475(6)	43(2)
C(29)	-2175(9)	3453(4)	-130(6)	49(2)
C(30)	-3668(8)	3827(4)	-845(6)	47(2)
C(31)	-5018(8)	4140(3)	-105(6)	42(2)
C(32)	-5003(8)	5184(3)	1409(6)	40(1)
C(33)	-4761(7)	5812(3)	479(6)	40(1)
C(34)	-3201(8)	5607(3)	-152(6)	42(2)
C(35)	-5758(9)	6401(4)	238(7)	56(2)

表 5 式 (I) 化合物晶体的键长 (Length/Å)

键	键长[Å]	键	键长[Å]
N(1)-C(8)	1.380(7)	C(8)-C(9)	1.419(7)
C(1)-C(10)	1.431(7)	C(9)-C(10)	1.359(7)
C(1)-C(6)	1.433(7)	C(10)-C(13)	1.495(7)
C(1)-C(2)	1.434(7)	C(11)-C(12)	1.184(9)
F(2)-C(14)	1.361(6)	O(1)-C(19)	1.354(6)
N(2)-C(17)	1.320(7)	O(1)-C(26)	1.455(6)
N(2)-C(13)	1.366(7)	C(13)-C(14)	1.353(7)
C(2)-C(3)	1.373(8)	C(14)-C(15)	1.419(7)
C(2)-C(11)	1.445(8)	C(15)-C(16)	1.404(7)
N(3)-C(21)	1.463(8)	C(16)-C(17)	1.414(7)
N(3)-C(24)	1.480(8)	C(16)-C(18)	1.453(7)
C(3)-F(1)	1.346(7)	C(20)-C(21)	1.520(8)
C(3)-C(4)	1.402(9)	C(21)-C(22)	1.534(9)
N(4)-C(18)	1.361(7)	C(22)-C(23)	1.550(9)
N(4)-C(25)	1.478(7)	C(23)-C(24)	1.524(9)
N(4)-C(20)	1.481(7)	C(24)-C(25)	1.533(8)
C(4)-C(5)	1.341(8)	C(26)-C(27)	1.526(7)
N(5)-C(18)	1.320(6)	C(27)-C(28)	1.511(8)

N(5)-C(19)	1.351(7)	C(27)-C(34)	1.556(8)
C(5)-C(6)	1.421(7)	C(28)-C(29)	1.510(9)
N(6)-C(19)	1.311(7)	C(28)-C(30)	1.511(9)
N(6)-C(15)	1.373(6)	C(29)-C(30)	1.496(8)
C(6)-C(7)	1.411(8)	C(30)-C(31)	1.498(10)
N(7)-C(32)	1.476(7)	C(32)-C(33)	1.516(9)
N(7)-C(31)	1.486(7)	C(33)-C(35)	1.316(8)
N(7)-C(27)	1.491(7)	C(33)-C(34)	1.509(9)
C(7)-C(8)	1.376(8)		

表 6 式 (I) 化合物单晶的键角(Angle/°)

键	键角[deg]	键	键角[deg]
C(10)-C(1)-C(6)	117.0(5)	C(16)-C(15)-C(14)	115.3(4)
C(10)-C(1)-C(2)	124.4(5)	C(15)-C(16)-C(17)	118.3(5)
C(6)-C(1)-C(2)	118.6(4)	C(15)-C(16)-C(18)	115.3(4)
C(17)-N(2)-C(13)	117.6(5)	C(17)-C(16)-C(18)	125.9(5)
C(3)-C(2)-C(1)	118.2(5)	N(2)-C(17)-C(16)	124.2(5)
C(3)-C(2)-C(11)	117.8(5)	N(5)-C(18)-N(4)	119.1(5)
C(1)-C(2)-C(11)	123.7(5)	N(5)-C(18)-C(16)	120.0(5)
C(21)-N(3)-C(24)	101.1(4)	N(4)-C(18)-C(16)	120.8(4)
F(1)-C(3)-C(2)	119.2(5)	N(6)-C(19)-N(5)	130.4(5)
F(1)-C(3)-C(4)	118.0(5)	N(6)-C(19)-O(1)	118.7(5)
C(2)-C(3)-C(4)	122.9(5)	N(5)-C(19)-O(1)	110.8(4)
C(18)-N(4)-C(25)	117.6(4)	N(4)-C(20)-C(21)	109.9(4)
C(18)-N(4)-C(20)	121.2(4)	N(3)-C(21)-C(20)	110.9(5)
C(25)-N(4)-C(20)	112.6(4)	N(3)-C(21)-C(22)	101.8(5)
C(5)-C(4)-C(3)	119.7(5)	C(20)-C(21)-C(22)	111.9(5)
C(18)-N(5)-C(19)	116.8(4)	C(21)-C(22)-C(23)	103.6(5)
C(4)-C(5)-C(6)	121.3(5)	C(24)-C(23)-C(22)	103.7(5)
C(19)-N(6)-C(15)	112.3(4)	N(3)-C(24)-C(23)	101.1(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.8(5)	N(3)-C(24)-C(25)	112.6(5)
C(7)-C(6)-C(1)	120.2(4)	C(23)-C(24)-C(25)	111.3(5)
C(5)-C(6)-C(1)	118.9(5)	N(4)-C(25)-C(24)	109.8(4)
C(32)-N(7)-C(31)	112.0(4)	O(1)-C(26)-C(27)	107.6(4)
C(32)-N(7)-C(27)	104.9(4)	N(7)-C(27)-C(28)	104.0(5)
C(31)-N(7)-C(27)	105.1(5)	N(7)-C(27)-C(26)	112.7(4)
C(8)-C(7)-C(6)	121.8(5)	C(28)-C(27)-C(26)	114.9(5)
C(7)-C(8)-N(1)	122.5(5)	N(7)-C(27)-C(34)	103.8(5)
C(7)-C(8)-C(9)	117.1(5)	C(28)-C(27)-C(34)	112.2(5)
N(1)-C(8)-C(9)	120.4(5)	C(26)-C(27)-C(34)	108.6(5)
C(10)-C(9)-C(8)	123.5(5)	C(29)-C(28)-C(27)	117.7(5)
C(9)-C(10)-C(1)	120.1(5)	C(29)-C(28)-C(30)	59.4(4)
C(9)-C(10)-C(13)	116.9(4)	C(27)-C(28)-C(30)	106.3(5)
C(1)-C(10)-C(13)	122.7(4)	C(30)-C(29)-C(28)	60.4(4)

C(12)-C(11)-C(2)	177.5(7)	C(29)-C(30)-C(31)	117.4(6)
C(19)-O(1)-C(26)	117.0(4)	C(29)-C(30)-C(28)	60.3(4)
C(14)-C(13)-N(2)	121.7(5)	C(31)-C(30)-C(28)	106.7(5)
C(14)-C(13)-C(10)	121.9(5)	N(7)-C(31)-C(30)	104.6(5)
N(2)-C(13)-C(10)	115.8(4)	N(7)-C(32)-C(33)	105.7(5)
C(13)-C(14)-F(2)	120.2(4)	C(35)-C(33)-C(34)	127.1(7)
C(13)-C(14)-C(15)	122.2(5)	C(35)-C(33)-C(32)	126.5(7)
F(2)-C(14)-C(15)	117.5(4)	C(34)-C(33)-C(32)	106.3(5)
N(6)-C(15)-C(16)	124.1(4)	C(33)-C(34)-C(27)	105.5(5)
N(6)-C(15)-C(14)	120.5(4)		

表 7 式 (I) 化合物单晶的扭转角度(Angle/°)

A-B-C-D	Angle/°	A-B-C-D	Angle/°
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-174.1(5)	C(15)-C(16)-C(18)-N(4)	172.4(5)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	6.7(8)	C(17)-C(16)-C(18)-N(4)	-16.0(8)
C(10)-C(1)-C(2)-C(11)	11.1(9)	C(15)-N(6)-C(19)-N(5)	-9.7(8)
C(6)-C(1)-C(2)-C(11)	-168.1(5)	C(15)-N(6)-C(19)-O(1)	173.5(5)
C(1)-C(2)-C(3)-F(1)	177.5(5)	C(18)-N(5)-C(19)-N(6)	4.0(9)
C(11)-C(2)-C(3)-F(1)	-7.4(8)	C(18)-N(5)-C(19)-O(1)	-178.9(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-2.6(9)	C(26)-O(1)-C(19)-N(6)	-12.2(7)
C(11)-C(2)-C(3)-C(4)	172.5(5)	C(26)-O(1)-C(19)-N(5)	170.4(4)
F(1)-C(3)-C(4)-C(5)	177.2(5)	C(18)-N(4)-C(20)-C(21)	163.0(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-2.7(9)	C(25)-N(4)-C(20)-C(21)	-49.9(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	3.6(9)	C(24)-N(3)-C(21)-C(20)	-68.6(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.0(6)	C(24)-N(3)-C(21)-C(22)	50.6(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.6(8)	N(4)-C(20)-C(21)-N(3)	63.2(6)
C(10)-C(1)-C(6)-C(7)	-5.4(8)	N(4)-C(20)-C(21)-C(22)	-49.7(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	173.8(5)	N(3)-C(21)-C(22)-C(23)	-29.1(6)
C(10)-C(1)-C(6)-C(5)	175.0(5)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	89.4(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-5.8(8)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-2.3(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-178.2(5)	C(21)-N(3)-C(24)-C(23)	-52.0(5)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	2.1(8)	C(21)-N(3)-C(24)-C(25)	66.7(6)
C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	-177.9(5)	C(22)-C(23)-C(24)-N(3)	32.4(6)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	2.0(8)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-87.4(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-3.0(9)	C(18)-N(4)-C(25)-C(24)	-164.3(5)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	176.9(5)	C(20)-N(4)-C(25)-C(24)	47.3(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	-0.4(8)	N(3)-C(24)-C(25)-N(4)	-58.2(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	173.5(5)	C(23)-C(24)-C(25)-N(4)	54.4(6)
C(6)-C(1)-C(10)-C(9)	4.5(8)	C(19)-O(1)-C(26)-C(27)	-178.2(4)
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	-174.6(5)	C(32)-N(7)-C(27)-C(28)	-153.8(4)
C(6)-C(1)-C(10)-C(13)	-169.1(5)	C(31)-N(7)-C(27)-C(28)	-35.6(5)
C(2)-C(1)-C(10)-C(13)	11.8(8)	C(32)-N(7)-C(27)-C(26)	81.0(5)
C(17)-N(2)-C(13)-C(14)	3.6(8)	C(31)-N(7)-C(27)-C(26)	-160.7(4)
C(17)-N(2)-C(13)-C(10)	174.8(5)	C(32)-N(7)-C(27)-C(34)	-36.2(5)

C(9)-C(10)-C(13)-C(14)	59.1(7)	C(31)-N(7)-C(27)-C(34)	82.0(5)
C(1)-C(10)-C(13)-C(14)	-127.1(6)	O(1)-C(26)-C(27)-N(7)	55.0(6)
C(9)-C(10)-C(13)-N(2)	-112.1(5)	O(1)-C(26)-C(27)-C(28)	-63.9(6)
C(1)-C(10)-C(13)-N(2)	61.7(7)	O(1)-C(26)-C(27)-C(34)	169.4(5)
N(2)-C(13)-C(14)-F(2)	178.2(5)	N(7)-C(27)-C(28)-C(29)	-41.6(7)
C(10)-C(13)-C(14)-F(2)	7.5(8)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	82.1(7)
N(2)-C(13)-C(14)-C(15)	0.3(8)	C(34)-C(27)-C(28)-C(29)	-153.1(5)
C(10)-C(13)-C(14)-C(15)	-170.3(5)	N(7)-C(27)-C(28)-C(30)	21.9(6)
C(19)-N(6)-C(15)-C(16)	4.7(7)	C(26)-C(27)-C(28)-C(30)	145.6(5)
C(19)-N(6)-C(15)-C(14)	-172.1(5)	C(34)-C(27)-C(28)-C(30)	-89.7(6)
C(13)-C(14)-C(15)-N(6)	170.4(5)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	93.3(6)
F(2)-C(14)-C(15)-N(6)	-7.6(7)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-94.3(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-6.6(7)	C(27)-C(28)-C(30)-C(29)	-112.9(6)
F(2)-C(14)-C(15)-C(16)	175.4(4)	C(29)-C(28)-C(30)-C(31)	112.5(6)
N(6)-C(15)-C(16)-C(17)	-168.0(5)	C(27)-C(28)-C(30)-C(31)	-0.5(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	8.9(7)	C(32)-N(7)-C(31)-C(30)	148.8(5)
N(6)-C(15)-C(16)-C(18)	4.3(7)	C(27)-N(7)-C(31)-C(30)	35.5(6)
C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	-178.8(5)	C(29)-C(30)-C(31)-N(7)	43.3(7)
C(13)-N(2)-C(17)-C(16)	-0.8(8)	C(28)-C(30)-C(31)-N(7)	-21.3(6)
C(15)-C(16)-C(17)-N(2)	-5.7(8)	C(31)-N(7)-C(32)-C(33)	-77.5(6)
C(18)-C(16)-C(17)-N(2)	-177.1(5)	C(27)-N(7)-C(32)-C(33)	35.9(5)
C(19)-N(5)-C(18)-N(4)	-175.9(5)	N(7)-C(32)-C(33)-C(35)	156.6(6)
C(19)-N(5)-C(18)-C(16)	6.8(7)	N(7)-C(32)-C(33)-C(34)	-20.9(6)
C(25)-N(4)-C(18)-N(5)	-10.0(7)	C(35)-C(33)-C(34)-C(27)	-179.0(6)
C(20)-N(4)-C(18)-N(5)	135.5(5)	C(32)-C(33)-C(34)-C(27)	-1.5(6)
C(25)-N(4)-C(18)-C(16)	167.3(5)	N(7)-C(27)-C(34)-C(33)	23.0(6)
C(20)-N(4)-C(18)-C(16)	-47.1(7)	C(28)-C(27)-C(34)-C(33)	134.7(5)
C(15)-C(16)-C(18)-N(5)	-10.3(7)	C(26)-C(27)-C(34)-C(33)	-97.2(5)
C(17)-C(16)-C(18)-N(5)	161.3(5)		

表 8 式 (I) 化合物单晶的氢原子坐标 ($\times 10^4$) 和各向同性移位参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U (当量)
H(1A)	3749	8850	7201	45
H(1B)	2370	8354	6526	45
H(1)	2530(100)	1420(40)	5950(70)	60
H(4)	11187	6770	8557	45
H(5)	9342	7767	8510	45
H(7)	6553	8325	7865	41
H(9)	2852	7039	6085	36
H(12)	7397	4328	4862	60
H(17)	3403	4177	7126	37
H(20A)	4213	3230	6404	38
H(20B)	3983	2560	5393	38
H(21)	4440	2079	7522	46

H(22A)	2341	3115	8202	56
H(22B)	2580	2330	8968	56
H(23A)	-89	1975	8253	57
H(23B)	-355	2775	7535	57
H(24)	-303	1533	6242	49
H(25A)	729	2244	4548	41
H(25B)	-653	2728	5203	41
H(26A)	-97	5217	1127	38
H(26B)	-1491	5448	2050	38
H(28)	-1338	4435	-1136	51
H(29A)	-1513	3088	-586	59
H(29B)	-2264	3326	761	59
H(30)	-3966	3694	-1747	56
H(31A)	-5750	4503	-614	51
H(31B)	-5737	3729	181	51
H(32A)	-4541	5336	2265	49
H(32B)	-6224	5063	1416	49
H(34A)	-2331	6009	-21	50
H(34B)	-3494	5535	-1064	50
H(35A)	-5523	6752	-393	68
H(35B)	-6713	6476	696	68

实施例 5：式（I）化合物 A 晶型的固体稳定性试验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》（中国药典2020版四部通则9001），为评估式（I）化合物A晶型的固体稳定性。将A晶型分别在高温(60 °C，敞口)、高湿(25°C/92.5%相对湿度，敞口)、光照（敞口，在5000±500 lux（可见光）与90μw/cm²（紫外）条件下照射10天，所接受总照度不低于1.2×10⁶Lux·hr，近紫外能量不低于200w·hr/m²，遮光对照组样品同时放置并用锡箔纸包裹）。每份样品放置1.5 g，放样结束后对所有稳定性样品进行了XRPD测试，结果如表9所示。

表9 式（I）化合物A晶型的固体稳定性试验结果

试验条件	取点条件	晶型
-	0 天	A 晶型
高温(60 °C，敞口)	30 天	A 晶型
高湿 (25°C，相对湿度92.5%，敞口)	30 天	A 晶型
遮光对照组	与可见光+紫外同时放置，并用锡箔纸包裹	A 晶型
可见光+紫外(ICH条件，敞口)	可见光总照度不低于 1.2×10 ⁶ Lux·hr 紫外光总照度不低于 200w·hr/m²	A 晶型

结论：式（I）化合物 A 晶型在所有稳定性（高温，高湿，光照）条件下晶型均未发生明显变化，具有较好的化学稳定性。

生物测试数据

实验例 1：式（I）化合物 A 晶型对 GP2D 细胞株增殖抑制作用

一、实验材料

表 10. 细胞及培养基配制

细胞名称	细胞类型	细胞来源	货号	培养基	培养条件
GP2D	人结肠癌细胞	ECACC	95090714	DMEM, 含胎牛血清 10%, 青霉素/链霉素 1%	37℃, 5% CO ₂

表 11. 主要试剂

试剂	品牌	品牌货号	批号	存储条件	保质期
CellTiter-Glo® 3D Cell Viability assay	Promega	G9683	0000575083	-20℃	2026.02
0.25%胰酶	Gibco	25200-072	2537168	-20℃	2025.02
DMSO	Sigma	D2650-100ML	RNBL1802	室温	NA
青霉素/链霉素	HyClone	SV30010	J220018	4℃	2024.08
胎牛血清 FBS	ExCell Bio	FSP500	12B244	-20℃	2027.08
DMEM	Gibco	11965-092	2509030	4℃	2023.12

二、实验方法

实验用细胞培养液：在 DMEM 细胞培养基中添加终浓度为 10%的胎牛血清，1%的青霉素/链霉素溶液，4℃保存备用。

用胰酶消化已达到 80%细胞融合的 GP2D 细胞，离心重悬计数，用培养基制成细胞悬液，96 孔板中每孔加入 180 μL/孔细胞悬液（1000 细胞/孔），置于含 5% CO₂ 的细胞培养箱中 37℃培养过夜。

受试化合物用 DMSO 溶液稀释至 200 μM，再用完全培养基将其稀释至 10 μM，并以 10 μM 为起始浓度 5×递减稀释 9 个浓度。细胞培养过夜后将稀释好的混合液分别转移至相应的细胞板中，化合物终浓度为 1 μM 为起始浓度，5×递减稀释 9 个浓度，混匀，置于含 5% CO₂ 的细胞培养箱中 37℃培养 5 天。

化合物孵育到上述时间后取 96 孔细胞培养板，弃去 50 μL 上清后加入 80 μL 3D-CellTiter Glo，室温震荡孵育 30 分钟。在 Envision 上进行读板，使用*US LUM-US LUM 96 (cps)程序读板。

测得的各组信号值均减去无细胞对照孔信号值进行标化。数据根据如下公式计算化合物处理后的细胞活率：% 抑制率=(1-(RFU 化合物- AVER(RFU 阴性对照)/ (AVER(RFU 阳性对照)- AVER(RFU 阴性对照)))×100%。阳性对照：0.5% DMSO 处理的细胞；阴性对照：无细胞仅有完全培养基，利用 Prism8.3.0 作图计算化合物的 IC₅₀ 值，IC₅₀ 值的计算公式为 log(inhibitor) vs. response (three parameters):Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{^(X-LogIC₅₀)}))。

三、实验结果

化合物对细胞增殖抑制的 IC₅₀ 如下表。

表 12 化合物对 GP2D 细胞增殖的抑制作用

化合物	GP2D IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物 A 晶型	1.25

实验结论：式 (I) 化合物 A 晶型对 KRAS G12D 突变的 GP2D 细胞有显著的增殖抑制作用。

实验例 2：式 (I) 化合物对 PANC04.03 细胞株增殖抑制作用

一、实验目的：

本实验旨在验证本公开化合物对 KRAS G12D 突变的 PANC04.03 人胰腺癌细胞的增殖抑制效果。

二、实验材料：

细胞株 PANC04.03、RPMI-1640 培养基购自 GIBCO，FBS 购自 Hyclone，human insulin 购自 Yeasen。

96-孔板购自 Ultra Low Cluster，CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay（3D 细胞活率化学发光检测试剂）试剂购自 Promega，2104 EnVision 读板器购自 PerkinElmer。

三、实验方法：

将 PANC04.03 细胞按 RPMI-1640+15% FBS+5ug/ml human insulin 培养条件在 37℃，5% CO₂ 的培养箱中进行培养。定期传代，取处于对数生长期的细胞用于铺板。将 PANC04.03 细胞种于 96 孔 U 底细胞培养板中，135 μL 细胞悬液每孔，其中包含 2000 个 PANC04.03 细胞。将培养板在 37℃，5% CO₂，及 100% 相对湿度的培养箱中培养过夜。将待测化合物用排枪进 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 200 μM 稀释至 2.56 nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基，再按照对应位置，转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 1 μM 至 0.0128 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。加入化合物的细胞板结束孵育后，向细胞板中加入每孔 100 μL 的细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

四、数据分析：

利用方程式(Sample-Min)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中"log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出）。

五、实验结果：

结果见表 13。

表 13 化合物对 PANC04.03 细胞抗增殖的 IC₅₀ 值

化合物	PANC04.03 IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物	34.17

实验结论：式 (I) 化合物对 KRAS G12D 突变的 PANC04.03 细胞具有显著的抗增殖活性。

实验例 3. 体内药代动力学实验

一、实验目的：

本实验旨在考察本公开化合物在 CD-1 小鼠口服及静脉注射下的药代动力学特征。

二、实验方法：

受试化合物与 10%二甲基亚砜+90%(10%羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)水溶液)混合，涡旋并超声，分别制备得到 0.6、3.0 和 10.0mg/mL 澄清溶液。选取 7 至 10 周龄的雄性 CD-1 小鼠，静脉注射(i.v.)给予候选化合物溶液，剂量为 3 mg/kg（给药浓度 0.6 mg/mL）。口服 (p.o.) 给予候选化合物溶液，剂量为 30 mg/kg（给药浓度 3.0 mg/mL）或 100 mg/kg（给药浓度 10.0 mg/mL）。收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

三、实验结果：

结果见表 14。

表 14 式 (I) 化合物在 CD-1 小鼠体内的 PK 性质

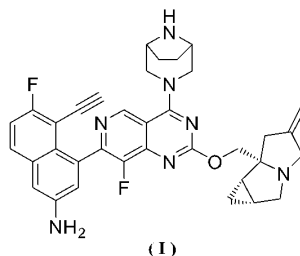
式 (I) 化合物		
i.v. 3 mpk	T _{1/2} (h)	9.30
	Vd (L/kg)	41.1
	Cl (mL/kg/min)	50.8
	AUC _{0-last} (nM.h)	1556
	AUC _{0-∞} (nM.h)	1660
p.o. 30 mpk	T _{1/2} (h)	5.41
	T _{max} (h)	0.583
	C _{max} (nmol/L)	439

	AUC _{0-last} (nM.h)	1154
	AUC _{0-∞} (nM.h)	1183
p.o. 100 mpk	T _{1/2} (h)	4.24
	T _{max} (h)	1.25
	C _{max} (nmol/L)	3114
	AUC _{0-last} (nM.h)	13149
	AUC _{0-∞} (nM.h)	13306
	F (%)	24.0

实验结论：式（I）化合物在小鼠体内具有较好的药代动力学特征。

权利要求书

1. 式(I)化合物的A晶型,其特征在于,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$,



2. 根据权利要求1所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
3. 根据权利要求2所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
4. 根据权利要求3所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
5. 根据权利要求4所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.32 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
6. 根据权利要求5所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.32 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
7. 根据权利要求6所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.84 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.32 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、30.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
8. 根据权利要求7所述的A晶型,其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰:7.29 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.75 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.87 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.54 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.84 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.73 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.64 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.54 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.32 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、30.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、30.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.03 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.33 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.69 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、34.01 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、34.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、34.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.48 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、36.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、36.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、37.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、37.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、38.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、38.71 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、39.14 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、39.57 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。
9. 根据权利要求8所述的A晶型,其XRPD谱图基本上如图1所示。
10. 根据权利要求1-9任意一项所述的A晶型,其差示扫描量热(DSC)曲线在199.55 $\pm$ 3.00 $^\circ$ C处有放热峰的起始值。
11. 根据权利要求1-9任意一项所述的A晶型,其DSC谱图基本上如图2所示。
12. 根据权利要求1-9任意一项所述的A晶型,其热重分析(TGA)曲线在220.00 $\pm$ 3.00 $^\circ$ C时失重达4.502%。
13. 根据权利要求12所述的A晶型,其TGA谱图基本上如图3所示。

14. 药物组合物，其包含权利要求 1-13 任意一项所述的式 (I) 化合物的 A 晶型；任选地，所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料。
15. 根据权利要求 1-13 任意一项所述的式 (I) 化合物的 A 晶型或权利要求 14 所述的药物组合物在制备用于治疗 KRAS G12D 突变的实体瘤药物中的应用；
优选地，其中所述 KRAS G12D 突变的实体瘤选自结肠癌和胰腺癌。