

吡啶氮氧化合物晶型及其应用

本发明要求如下优先权：

申请号：CN202110265997.3，申请日：2021 年 03 月 11 日；

申请号：CN202210195905.3，申请日：2022 年 03 月 01 日。

技术领域

本发明涉及式(I)所示化合物的晶型、药物组合物，以及其作电压门控钠离子通道(Voltage-gated sodium channels, NaV)阻滞剂的应用。

背景技术

疼痛是临床上最常见的症状之一，是继呼吸、脉搏、血压和体温之后的第五生命体征，严重影响患者的生活质量。据统计，2018 年全球镇痛药市场约为 360 亿美元，预计 2023 年将达到 560 亿美元。其中急性中重度主要依赖于阿片类药物，占镇痛药市场份额的三分之二左右，未来将以 2.5% 的年复合增长率稳定增长。而以神经病理性疼痛(neuropathic pain)和关节炎疼痛为主的慢性疼痛患者数量逐年增加，预计市场将呈现 18% 左右的年复合增长率，是驱动未来十年全球疼痛市场持续增长的主要推动力。

神经病理性疼痛是由于外周躯体感觉神经系统的损伤或疾病导致的一种慢性疼痛，其症状包括自发性疼痛以及对正常无害刺激产生的痛觉超敏。诱发神经病理性疼痛的常见病因包括：糖尿病、带状疱疹、脊髓损伤、脑卒中、多发性硬化、癌症、HIV 感染、腰或颈神经根性神经病变和创伤或术后神经损害等等。骨关节炎又称退化性关节炎，是由多种因素引起的骨关节软骨退化，能导致关节骨表面凹凸不平，并有可能形成骨刺，临床表现主要是关节疼痛和关节僵硬。长期疼痛不但影响患者睡眠、工作和生活能力，还会增加抑郁或焦虑等感情障碍的发病率，因此给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。

根据国际疼痛学会神经病理性疼痛特别小组(NeuPSIG)发布的数据，神经病理性疼痛患病率约 3.3%-8.2%。据此推算，仅我国国内就有至少 5 千万以上患者。2017 年，美国、日本和欧盟五大市场(法国、德国、意大利、西班牙和英国)共有 3050 万例神经病理性疼痛患者，并呈逐年上升趋势。神经病理性疼痛是最难治疗的疾病之一，目前大多数治疗方案仍不能达到令人满意的效果。有报道指出，能通过药物治疗而及时止痛的门诊患者仅有 14.9%，即约 85% 的疼痛病人并没有得到及时有效的药物治疗，因而一些病人不得不寻求手术介入性治疗。目前临床上用于神经病理性疼痛治疗的一线药物主要是钙离子通道调节剂(如普瑞巴林、加巴喷丁)、三环类抗抑郁药和 5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取抑制药(如度洛西汀、文拉法辛等抗惊厥、抗抑郁的药物)。这些药疗效有限并伴随有各种不良反应。度洛西汀是神经病理性疼痛治疗的一线用药之一，主要副作用包括胃肠道反应、恶心、嗜睡、口干、多汗和头晕等，由此导致的停药率到达 15%-20%。抗癫痫药物加巴喷丁和普瑞巴林是治疗神经病理性疼痛的主要药物，会引起头晕、嗜睡、周围性水肿、体重增加、虚弱、头痛和口干等诸多不良反应。近年来还发现普瑞巴林会导致极少部分患者出现药物使用相关的自杀观念和自伤行为。

骨关节炎患者数量庞大，预计目前全世界骨关节炎患者超过 4 亿，中国患者人数已过亿。骨关节炎疼痛目前也没有有效的治疗方法。临床上有物理疗法和药物疗法和手术治疗。物理疗法包括热疗，水疗，超声和按摩等，另外辅助用具减少关节压力缓解疼痛，但效果均有限，大部分依然需要依赖药物进行治疗。这些药物均存在不同程度的副作用。非甾体类抗炎药只适用于轻中度疼痛，而且有胃肠道副作用和心脑血管方面的风险。阿片类镇痛药用于重度疼痛，但有明显的恶心呕吐、便秘和药物依赖等副作用，不适合长期服用。因此，研发靶向新靶点新机制以及安全有效的镇痛药物，满足未被满足的临床需求，具有重要的经济意义和社会意义。

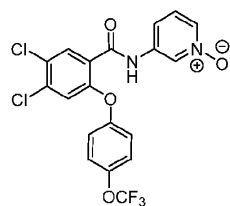
近年来的研究成果逐步揭示了钠离子通道亚型 1.8 (NaV1.8) 在痛觉的发生和传递方面起重要作用。

Nav1.8 是一种电压门控钠离子通道，主要表达在包括感觉神经元在内的传入神经元上，通过控制钠离子进出细胞，在维持伤害性感觉神经元的兴奋性、动作电位的发放和持续以及痛觉敏感性的调节等方面，发挥着重要作用。Nav1.8 激活性突变病人出现小纤维神经病变（主要负责痛觉传递的 A δ 纤维和无髓纤维 C 型纤维受损）导致的阵发性疼痛。慢性炎症和糖尿病等疾病会引起 Nav1.8 表达增加或性质改变从而敏化伤害感受神经元，引起多种疼痛。而 Nav1.8 基因敲除小鼠对痛觉不敏感。

随着 Nav1.8 在慢性疼痛中地位的确定，基于此靶点的药物研究也日益火热，目前国际上有一个小分子阻滞剂处于临床 2 期，其他多个小分子阻滞剂及抗体在进行临床前开发，国内尚无其他针对该靶点的新药研发。处于研发前端的是美国福泰（Vertex）公司的小分子 Nav1.8 阻滞剂 VX-150，目前已在骨性关节炎、急性疼痛及小纤维神经病变导致疼痛的患者中进行了 2 期临床试验，并且所有三项研究均获得阳性结果，表明抑制 Nav1.8 活性可以缓解包括神经病理性疼痛在内的多种疼痛。目前 VX-150 获得了美国 FDA 突破性疗法认定，用于治疗中度至重度疼痛，再次证明 Nav1.8 是镇痛很有潜力的靶点。另外，Nav1.8 阻滞剂的作用机理及二期临床实验表明，其适应广泛，包括神经病理性疼痛、骨关节炎疼痛和急性损伤疼痛等多种疼痛；且安全性相对高，没有成瘾性，也没有非甾体类抗炎药的胃肠道副作用及心脑血管方面的副作用；可以与其他镇痛药联用，增强疗效，降低副作用。

近年来还有研究表明钠离子通道亚型 1.8 (Nav1.8) 对咳嗽有一定的调控作用，Nav1.8 阻滞剂可能作为治疗咳嗽的有潜力药物。

申请号为 PCT/CN2020/114700（申请日为 2020 年 09 月 11 日）的申请中提供了一种 Nav1.8 阻滞剂，

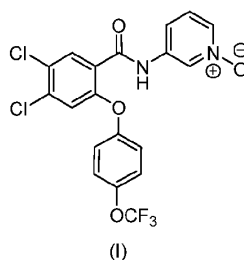


结构如下所示：

(I)。

发明内容

在本发明的一方面，本发明提供了式 (I) 所示化合物晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：16.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。



本发明的一些方案中，上述晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：12.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.66 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，上述晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱解析数据如下表 1 所示。

表 1

2 θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2 θ ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
9.12	194.66	0.1023	9.69	7.34
10.45	62.68	0.0768	8.46	2.36
12.46	474.47	0.1279	7.10	17.89
13.11	484.66	0.0768	6.75	18.28
13.69	313.40	0.0768	6.47	11.82
14.08	307.40	0.1023	6.29	11.59
16.26	297.26	0.0768	5.45	11.21
16.63	1162.91	0.1023	5.33	43.85
18.04	2179.55	0.1023	4.92	82.19
18.27	999.88	0.0768	4.86	37.70
18.87	459.70	0.1023	4.70	17.33
20.09	530.66	0.1023	4.42	20.01
20.37	538.27	0.0768	4.36	20.30
20.59	1214.61	0.1023	4.31	45.80
21.55	480.61	0.1279	4.12	18.12
22.90	315.04	0.1023	3.88	11.88
23.38	1059.72	0.1279	3.81	39.96
23.96	2651.91	0.1535	3.71	100.00
24.80	255.01	0.0768	3.59	9.62
24.98	236.50	0.1023	3.56	8.92
25.81	373.11	0.1023	3.45	14.07
26.01	351.26	0.1535	3.43	13.25
26.35	323.75	0.1023	3.38	12.21
27.66	351.59	0.1279	3.22	13.26
28.01	659.34	0.1279	3.19	24.86
29.19	952.09	0.1560	3.06	35.90
29.29	790.62	0.0936	3.05	29.81
29.82	596.15	0.1560	2.99	22.48
30.37	119.63	0.1560	2.94	4.51
30.91	137.38	0.1560	2.89	5.18
31.64	253.56	0.1560	2.83	9.56
32.30	492.61	0.1248	2.77	18.58
32.49	440.62	0.1872	2.75	16.62
33.01	87.51	0.2496	2.71	3.30
33.68	59.86	0.1560	2.66	2.26

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
34.00	46.50	0.1248	2.63	1.75
35.68	39.26	0.3744	2.51	1.48
36.30	87.36	0.1872	2.47	3.29
36.74	112.34	0.1872	2.44	4.24
37.05	51.08	0.1872	2.42	1.93
38.22	143.30	0.0936	2.35	5.40

本发明的一些方案中, 当上述晶型 A 进行热重分析 (TGA) 时, 晶型 A 加热至 150 °C 有 3.9% 的失重, 存在± 0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中, 上述晶型 A 具有基本上如图 2 所示的热重分析。

本发明的一些方案中, 上述晶型 A 的差示扫描量热分析 (DSC) 在 101.1°C±3°C 处具有吸热峰。

本发明的一些方案中, 上述晶型 A 具有基本上如图 3 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中, 上述晶型 A 为水合物, 所述水合物的水分含量为 2.0wt%-6.0wt%, 存在± 0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中, 上述晶型 A 为水合物, 所述水合物的水分含量为 3.0wt%-5.0wt%, 存在± 0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中, 上述晶型 A 为水合物, 所述水合物的水分含量为 2.1 wt%、2.3 wt%、2.5 wt%、2.8 wt%、3.1 wt%、3.2 wt%、3.5 wt%、3.8 wt%、4.1 wt%、4.2 wt%、4.5 wt%、4.8 wt%、5.1wt%、5.2 wt%、5.5 wt%、5.8 wt% 或 6.1 wt%, 存在± 0.02% 的误差容限。

在本发明的一方面, 本发明提供了式 (I) 所示化合物晶型 B, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 12.28±0.2°、14.47±0.2°、18.86±0.2°、23.09±0.2°、25.50±0.2°、27.58±0.2°。

本发明的一些方案中, 上述晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 12.28±0.2°、14.47±0.2°、16.81±0.2°、18.86±0.2°、19.78±0.2°、23.09±0.2°、25.09±0.2°、25.50±0.2°、27.58±0.2°、28.19±0.2°。

本发明的一些方案中, 上述晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 4 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中, 上述晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱解析数据如下表 2 所示。

表 2

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
12.28	472.40	0.1023	7.21	44.21
12.86	233.62	0.1023	6.88	21.86
12.98	243.81	0.0768	6.82	22.82
14.47	616.06	0.0768	6.12	57.65
15.26	130.53	0.1279	5.81	12.21
16.81	333.57	0.1279	5.27	31.22
17.68	178.98	0.1279	5.02	16.75

2 θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2 θ ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
18.86	858.34	0.1023	4.70	80.33
19.62	491.77	0.0768	4.53	46.02
19.78	565.46	0.1279	4.49	52.92
20.08	287.82	0.1279	4.42	26.93
20.74	122.89	0.1023	4.28	11.50
21.75	144.28	0.1535	4.09	13.50
22.27	422.29	0.1535	3.99	39.52
22.94	460.81	0.0768	3.88	43.12
23.09	725.40	0.1535	3.85	67.88
23.37	317.93	0.1279	3.81	29.75
23.80	361.16	0.1279	3.74	33.80
24.70	219.92	0.0768	3.60	20.58
25.09	664.34	0.1535	3.55	62.17
25.50	689.54	0.1791	3.49	64.53
25.87	488.02	0.1279	3.44	45.67
26.68	147.73	0.1535	3.34	13.82
27.58	1068.58	0.1791	3.23	100.00
28.19	733.98	0.1791	3.17	68.69
28.89	349.01	0.1535	3.09	32.66
29.15	298.10	0.1791	3.06	27.90
29.64	67.14	0.1535	3.01	6.28
30.69	32.97	0.3070	2.91	3.09
31.34	133.89	0.2047	2.85	12.53
32.10	115.56	0.1023	2.79	10.81
32.80	90.71	0.1023	2.73	8.49
33.49	156.59	0.1791	2.68	14.65
34.96	149.08	0.2047	2.57	13.95
35.41	127.35	0.2558	2.54	11.92
36.72	69.79	0.1535	2.45	6.53
37.44	62.41	0.1535	2.40	5.84

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
37.85	81.06	0.2047	2.38	7.59
38.52	89.49	0.2047	2.34	8.37
39.01	78.00	0.2047	2.31	7.30

本发明的一些方案中,当上述晶型 B 进行热重分析 (TGA) 时,晶型 B 加热至 150 °C 有 1.2% 的失重,存在±0.1% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 B 具有基本上如图 5 所示的热重分析。

本发明的一些方案中,上述晶型 B 的差示扫描量热分析 (DSC) 在 148.4°C±3°C 处具有吸热峰。

本发明的一些方案中,上述晶型 B 具有基本上如图 6 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中,上述晶型 B 为无水晶型。

在本发明的一方面,本发明提供了式 (I) 所示化合物晶型 C,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 8.22±0.2°、17.33±0.2°、19.55 ±0.2°、20.27±0.2°、21.99±0.2°、24.90±0.2°。

本发明的一些方案中,上述晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 8.22±0.2°、13.80±0.2°、17.33±0.2°、19.55±0.2°、20.27±0.2°、21.99±0.2°、23.00±0.2°、23.95±0.2°、24.90±0.2°、26.10±0.2°。

本发明的一些方案中,上述晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 7 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中,上述晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱解析数据如下表 3 所示。

表 3

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
5.79	83.95	0.1535	15.26	3.81
6.91	96.81	0.2047	12.80	4.40
8.22	393.33	0.0768	10.75	17.87
9.15	66.45	0.3070	9.67	3.02
13.80	345.63	0.1023	6.42	15.71
14.40	124.15	0.1279	6.15	5.64
15.36	98.48	0.1535	5.77	4.47
16.66	163.54	0.1279	5.32	7.43
17.33	360.24	0.1279	5.12	16.37
18.30	236.07	0.1023	4.85	10.73
18.95	269.47	0.1279	4.68	12.25
19.55	463.42	0.1279	4.54	21.06
20.27	2200.59	0.1535	4.38	100.00
20.59	369.74	0.0768	4.31	16.80
21.48	509.04	0.1279	4.14	23.13
21.99	614.82	0.1279	4.04	27.94
22.46	118.99	0.2558	3.96	5.41

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
23.00	566.12	0.1279	3.87	25.73
23.95	625.19	0.2303	3.71	28.41
24.90	800.88	0.1535	3.58	36.39
25.49	180.75	0.1279	3.49	8.21
26.10	469.25	0.1791	3.41	21.32
26.70	231.05	0.1535	3.34	10.50
28.06	247.13	0.2047	3.18	11.23
28.44	251.73	0.1023	3.14	11.44
29.04	559.88	0.1535	3.08	25.44
30.02	78.93	0.5117	2.98	3.59
30.88	133.85	0.1535	2.90	6.08
32.85	182.12	0.1535	2.73	8.28

本发明的一些方案中，当上述晶型 C 进行热重分析 (TGA) 时，晶型 C 加热至 80℃有 1.2%的失重，从 80℃加热至 150℃有 7.0%的台阶式失重，存在±0.1%的误差容限。

本发明的一些方案中，上述晶型 C 具有基本上如图 8 所示的热重分析。

本发明的一些方案中，上述晶型 C 的差示扫描量热分析 (DSC) 在 106.6℃±3℃和 111.3℃±3℃有重叠的吸热峰。

本发明的一些方案中，上述晶型 C 具有基本上如图 9 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中，上述晶型 C 为 1,4-二氧六环溶剂合物，所述 1,4-二氧六环的含量为 3wt%-17wt%，存在±0.2%的误差容限。

本发明的一些方案中，上述晶型 C 为 1,4-二氧六环溶剂合物，所述 1,4-二氧六环的含量为 6wt%-16wt%，存在±0.2%的误差容限。

本发明的一些方案中，上述晶型 C 为 1,4-二氧六环溶剂合物，所述 1,4-二氧六环的含量为 3.1wt%、3.3 wt%、3.5 wt%、3.8 wt%、4.1wt%、4.3 wt%、4.5 wt%、4.8 wt%、5.1 wt%、5.3 wt%、5.5 wt%、5.8 wt%、6.1 wt%、6.3 wt%、6.5 wt%、6.8wt%、7.1 wt%、7.3 wt%、7.5wt%、7.8 wt%、8.1 wt%、8.3 wt%、8.5 wt%、8.8 wt%、9.1 wt%、9.3 wt%、9.5 wt%、9.7wt%、10.1 wt%、10.3 wt%、10.5 wt%、10.8 wt%、11.1 wt%、11.3 wt%、11.5 wt%、11.8 wt%、12.1 wt%、12.3 wt%、12.5 wt%、12.8 wt%、13.1 wt%、13.3 wt%、13.5wt%、13.8 wt%、14.1 wt%、14.3 wt%、14.5 wt%、14.8 wt%、15.1 wt%、15.3 wt%、15.5 wt%、15.8 wt%、16.1 wt%、16.3 wt%、16.5 wt%、16.8 wt%或 17.1 wt%，存在±0.02%的误差容限。

在本发明的一方面，本发明提供了式 (I) 所示化合物晶型 D，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：5.63±0.2°、16.81±0.2°、20.40±0.2°、21.50±0.2°、22.23±0.2°、26.08±0.2°。

本发明的一些方案中，上述晶型 D 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：5.63±0.2°、11.02±0.2°、16.81±0.2°、19.58±0.2°、20.40±0.2°、21.50±0.2°、22.23±0.2°、24.17±0.2°、26.08±0.2°、28.44±0.2°。

本发明的一些方案中，上述晶型 D 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 10 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，上述晶型 D 的 X 射线粉末衍射图谱解析数据如下表 4 所示。

表 4

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
5.63	413.93	0.1535	15.71	71.28
7.55	124.98	0.2558	11.71	21.52
11.02	198.60	0.1279	8.03	34.20
11.78	72.39	0.1535	7.52	12.47
12.70	34.66	0.1535	6.97	5.97
13.90	99.56	0.2047	6.37	17.14
14.60	164.05	0.0768	6.07	28.25
15.94	82.72	0.1535	5.56	14.24
16.81	329.74	0.1535	5.27	56.78
17.57	113.52	0.1023	5.05	19.55
17.85	80.20	0.0768	4.97	13.81
18.91	141.15	0.0768	4.69	24.31
19.33	180.52	0.0768	4.59	31.08
19.58	191.08	0.1791	4.53	32.90
20.40	250.42	0.1279	4.35	43.12
21.00	220.24	0.1535	4.23	37.92
21.50	580.73	0.1535	4.13	100.00
22.23	349.48	0.1023	4.00	60.18
22.57	323.98	0.1279	3.94	55.79
24.17	227.60	0.1279	3.68	39.19
24.75	84.42	0.1535	3.60	14.54
25.62	215.20	0.1279	3.48	37.06
26.08	248.26	0.1023	3.42	42.75
26.77	88.81	0.1535	3.33	15.29
27.36	98.02	0.1535	3.26	16.88
28.44	216.72	0.1279	3.14	37.32
29.28	119.82	0.2047	3.05	20.63
29.86	138.38	0.1791	2.99	23.83
31.94	108.97	0.2047	2.80	18.76

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
32.43	71.24	0.1535	2.76	12.27

本发明的一些方案中,当上述晶型 D 进行热重分析(TGA)时,晶型 D 加热至 80 °C 有 0.9% 的失重,从 80 °C 加热至 150 °C 有 7.0% 的失重,存在±0.1% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 D 具有基本上如图 11 所示的热重分析。

本发明的一些方案中,上述晶型 D 的差示扫描量热分析(DSC)在 97.8 °C ± 3 °C 和 149.2 °C ± 3 °C 处有两个吸热峰。

本发明的一些方案中,上述晶型 D 具有基本上如图 12 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中,上述晶型 D 为甲基乙基酮溶剂合物,所述甲基乙基酮的含量为 4wt%-14wt%,存在±0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 D 为甲基乙基酮溶剂合物,所述甲基乙基酮的含量为 6wt%-14wt%,存在±0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 D 为甲基乙基酮溶剂合物,所述甲基乙基酮的含量为 4.1wt%、4.3wt%、4.5wt%、4.8wt%、5.1wt%、5.3wt%、5.5wt%、5.8wt%、6.1wt%、6.3wt%、6.5wt%、6.8wt%、7.1wt%、7.3wt%、7.4wt%、7.5wt%、7.8wt%、8.1wt%、8.3wt%、8.5wt%、8.8wt%、9.1wt%、9.3wt%、9.5wt%、9.8wt%、10.1wt%、10.3wt%、10.5wt%、10.7wt%、10.9wt%、11.1wt%、11.3wt%、11.5wt%、11.8wt%、12.1wt%、12.3wt%、12.5wt%、12.8wt%、13.1wt%、13.3wt%、13.5wt%、13.6wt%、13.8wt% 或 14.1wt%,存在±0.02% 的误差容限。

在本发明的一方面,本发明提供了式(I)所示化合物晶型 E,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 5.75±0.2°、13.71±0.2°、18.29±0.2°、20.18±0.2°、22.92±0.2°、23.96±0.2°。

本发明的一些方案中,上述晶型 E 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 5.75±0.2°、13.71±0.2°、16.65±0.2°、17.17±0.2°、18.29±0.2°、20.18±0.2°、22.92±0.2°、23.96±0.2°、24.76±0.2°、29.18±0.2°。

本发明的一些方案中,上述晶型 E 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 13 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中,上述晶型 E 的 X 射线粉末衍射图谱解析数据如下表 5 所示。

表 5

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
5.75	423.32	0.0768	15.38	51.60
8.23	74.27	0.2047	10.75	9.05
9.14	278.10	0.1023	9.67	33.90
9.69	57.21	0.1535	9.13	6.97
13.71	434.75	0.0768	6.46	52.99
15.28	89.43	0.1023	5.80	10.90
16.27	90.44	0.0768	5.45	11.02
16.65	268.17	0.0768	5.33	32.69

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
17.17	371.35	0.1279	5.16	45.26
18.05	241.81	0.0768	4.91	29.47
18.29	820.39	0.1023	4.85	100.00
19.46	95.74	0.1535	4.56	11.67
20.18	428.58	0.1535	4.40	52.24
20.60	212.87	0.1023	4.31	25.95
21.79	148.23	0.1023	4.08	18.07
22.92	634.67	0.1279	3.88	77.36
23.36	99.40	0.1535	3.81	12.12
23.96	561.62	0.1279	3.71	68.46
24.76	284.98	0.1535	3.60	34.74
25.49	72.78	0.1535	3.49	8.87
26.07	126.02	0.1535	3.42	15.36
26.63	91.36	0.1535	3.35	11.14
27.64	83.91	0.1535	3.23	10.23
28.04	253.71	0.1279	3.18	30.93
29.18	477.61	0.1023	3.06	58.22
29.82	87.63	0.1535	3.00	10.68
30.92	65.42	0.2047	2.89	7.97
31.67	52.63	0.1535	2.83	6.42
32.32	138.25	0.1023	2.77	16.85
32.49	196.14	0.0768	2.76	23.91

本发明的一些方案中，当上述晶型 E 进行热重分析（TGA）时，晶型 E 加热至 80 °C 有 1.9% 的失重，从 80 °C 加热至 150 °C 有 4.9% 的失重，存在 ± 0.1% 的误差容限。

本发明的一些方案中，上述晶型 E 具有基本上如图 14 所示的热重分析。

本发明的一些方案中，上述晶型 E 的差示扫描量热分析（DSC）在 94.1 °C ± 3 °C 处有一个较宽的吸热峰。

本发明的一些方案中，上述晶型 E 具有基本上如图 15 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中，上述晶型 E 为四氢呋喃溶剂合物，所述四氢呋喃的含量为 2wt%-14wt%，存在 ± 0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中，上述晶型 E 为四氢呋喃溶剂合物，所述四氢呋喃的含量为 2.1wt%、2.3wt%、2.5wt%、2.8wt%、3.1wt%、3.3wt%、3.5wt%、3.8wt%、4.1wt%、4.3wt%、4.5wt%、4.8wt%、5.1wt%、5.3wt%、

5.5wt%、5.8wt%、6.1wt%、6.3wt%、6.5wt%、6.8wt%、7.1wt%、7.3wt%、7.4wt%、7.5wt%、7.8wt%、8.1wt%、8.3wt%、8.5wt%、8.8wt%、9.1wt%、9.3wt%、9.5wt%、9.8wt%、10.1wt%、10.3wt%、10.5wt%、10.7wt%、10.9wt%、11.1wt%、11.3wt%、11.5wt%、11.8wt%、12.1wt%、12.3wt%、12.5wt%、12.8wt%、13.1wt%、13.3wt%、13.5wt%、13.6wt%、13.8wt%或14.1wt%，存在 $\pm 0.02\%$ 的误差容限。在本发明的一方面，本发明提供了式(I)所示化合物晶型F，其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：17.24 $\pm 0.2^\circ$ 、20.28 $\pm 0.2^\circ$ 、23.03 $\pm 0.2^\circ$ 、23.96 $\pm 0.2^\circ$ 、24.89 $\pm 0.2^\circ$ 、28.96 $\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述晶型F的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：5.78 $\pm 0.2^\circ$ 、14.31 $\pm 0.2^\circ$ 、17.24 $\pm 0.2^\circ$ 、20.28 $\pm 0.2^\circ$ 、22.06 $\pm 0.2^\circ$ 、23.03 $\pm 0.2^\circ$ 、23.96 $\pm 0.2^\circ$ 、24.89 $\pm 0.2^\circ$ 、26.27 $\pm 0.2^\circ$ 、28.96 $\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述晶型F的X射线粉末衍射图谱具有基本上如图16所示的X射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，上述晶型F的X射线粉末衍射图谱解析数据如下表6所示。

表6

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ ,度)	晶面间距($\text{\AA}$)	相对强度(%)
5.78	239.22	0.1023	15.30	24.50
9.72	155.38	0.1023	9.10	15.91
13.86	142.42	0.0768	6.39	14.59
14.31	153.72	0.1023	6.19	15.74
15.12	151.09	0.1279	5.86	15.47
16.21	49.24	0.1535	5.47	5.04
17.24	805.54	0.1279	5.14	82.50
17.48	231.23	0.1023	5.07	23.68
18.47	24.44	0.1535	4.80	2.50
19.47	167.16	0.0768	4.56	17.12
19.71	177.73	0.0768	4.50	18.20
20.28	976.41	0.1023	4.38	100.00
21.28	159.45	0.1535	4.18	16.33
21.73	196.57	0.0768	4.09	20.13
22.06	222.84	0.1791	4.03	22.82
22.49	83.39	0.1535	3.95	8.54
23.03	461.85	0.1023	3.86	47.30
23.96	419.97	0.2047	3.71	43.01
24.89	565.92	0.1535	3.58	57.96
25.48	196.78	0.1535	3.50	20.15

2θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2θ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
26.27	230.50	0.1023	3.39	23.61
26.62	205.17	0.1023	3.35	21.01
28.39	253.15	0.1535	3.14	25.93
28.96	534.42	0.1023	3.08	54.73
30.35	43.92	0.2047	2.94	4.50
30.90	130.26	0.1791	2.89	13.34
32.80	86.80	0.2047	2.73	8.89
34.32	46.84	0.4093	2.61	4.80
35.45	39.99	0.2047	2.53	4.10

本发明的一些方案中,当上述晶型 F 进行热重分析 (TGA) 时,晶型 F 加热至 150 °C 有 11.5% 的失重,存在± 0.1% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 F 具有基本上如图 17 所示的热重分析。

本发明的一些方案中,上述晶型 F 的差示扫描量热分析 (DSC) 在 105.2°C ± 3°C 处有的吸热峰。

本发明的一些方案中,上述晶型 F 具有基本上如图 18 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中,上述晶型 F 为氯仿溶剂合物,所述氯仿的含量为 5wt%-21wt%,存在± 0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 F 为氯仿溶剂合物,所述氯仿的含量为 11wt%-21wt%,存在± 0.2% 的误差容限。

本发明的一些方案中,上述晶型 F 为氯仿溶剂合物,所述氯仿的含量为 5.1wt%、5.3wt%、5.5wt%、5.8wt%、6.1wt%、6.3wt%、6.5wt%、6.8wt%、7.1wt%、7.3wt%、7.4wt%、7.5wt%、7.8wt%、8.1wt%、8.3wt%、8.5wt%、8.8wt%、9.1wt%、9.3wt%、9.5wt%、9.8wt%、10.1wt%、10.3wt%、10.5wt%、10.7wt%、10.9wt%、11.1wt%、11.3wt%、11.5wt%、11.8wt%、12.1wt%、12.3wt%、12.5wt%、12.8wt%、13.1wt%、13.3wt%、13.5wt%、13.6wt%、13.8wt%、14.1wt%、14.3 wt%、14.5 wt%、14.8 wt%、15.1 wt%、15.3 wt%、15.5 wt%、15.8 wt%、16.1 wt%、16.3 wt%、16.5 wt%、16.8 wt%、17.1 wt%、17.3wt%、17.5wt%、17.8wt%、18.1wt%、18.3wt%、18.5wt%、18.8wt%、19.1wt%、19.3wt%、19.5wt%、19.8wt%、20.1wt%、20.3wt%、20.5wt%、20.6wt%、20.7wt%、20.8wt%或 21.1wt%,存在± 0.02% 的误差容限。

在本发明的一方面,本发明提供了式 (I) 所示化合物晶型 G,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 15.53±0.2°、17.08±0.2°、21.41±0.2°、23.23±0.2°、26.00±0.2°、28.49±0.2°

本发明的一些方案中,上述晶型 G 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 10.54±0.2°、13.02±0.2°、15.53±0.2°、17.08±0.2°、21.41±0.2°、23.23±0.2°、25.10±0.2°、26.00±0.2°、27.17±0.2°、28.49±0.2°。

本发明的一些方案中,上述晶型 G 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 19 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中,上述晶型 G 的 X 射线粉末衍射图谱解析数据如下表 7 所示。

表 7

2 θ (度)	峰高(计数)	左半峰宽(2 θ ,度)	晶面间距(Å)	相对强度(%)
5.26	166.80	0.1535	16.79	7.21
10.54	521.78	0.1023	8.39	22.56
12.28	149.34	0.1535	7.21	6.46
13.02	404.54	0.1023	6.80	17.49
14.42	160.92	0.1535	6.14	6.96
15.53	625.10	0.1023	5.71	27.02
17.08	661.47	0.1279	5.19	28.60
17.68	132.53	0.2047	5.02	5.73
18.89	303.22	0.1023	4.70	13.11
19.77	156.95	0.3070	4.49	6.78
21.13	585.57	0.0768	4.20	25.31
21.41	1033.95	0.1279	4.15	44.70
22.24	130.35	0.1535	4.00	5.64
22.85	311.38	0.1023	3.89	13.46
23.23	1481.52	0.1535	3.83	64.05
23.57	613.05	0.1023	3.78	26.50
25.10	518.34	0.1023	3.55	22.41
25.47	235.60	0.1023	3.50	10.18
26.00	2313.18	0.1023	3.43	100.00
27.17	515.97	0.1023	3.28	22.31
28.49	904.11	0.1279	3.13	39.09
28.89	163.06	0.1535	3.09	7.05
29.32	495.64	0.1023	3.05	21.43
29.75	139.77	0.1535	3.00	6.04
31.02	245.24	0.1279	2.88	10.60
31.79	132.59	0.1535	2.82	5.73
33.05	97.60	0.1535	2.71	4.22
33.88	113.47	0.1535	2.65	4.91

本发明的一些方案中,当上述晶型 G 进行热重分析(TGA)时,晶型 G 加热至 160 °C 有 2.3% 的失重,存在 $\pm 0.1\%$ 的误差容限。

本发明的一些方案中，上述晶型 G 具有基本上如图 20 所示的热重分析。

本发明的一些方案中，上述晶型 G 的差示扫描量热分析 (DSC) 在 $149.0^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 处有吸热峰。

本发明的一些方案中，上述晶型 G 具有基本上如图 21 所示的 DSC 差示扫描量热曲线。

本发明的一些方案中，上述晶型 G 为无水晶型。

在本发明的再一方面，本发明还公开了一种药物组合物。在本发明的一些方案中，上述药物组合物包含前面所述的晶型 A~G。

在本发明的一些方案中，上述药物组合物进一步包含药学上可接受的载体，赋形剂，稀释剂，辅料，媒介物或它们的组合。

在本发明的再一方面，本发明还公开了前面所述的晶型 A~G 或前面所述的药物组合物在制备用于抑制个体的电压门控型钠通道的药物中的用途。

在本发明的一些方案中，上述电压门控型钠通道是 Nav1.8。

在本发明的再一方面，本发明还公开了前面所述的晶型 A~G 在制备用于治疗 and/或预防个体的疼痛、咳嗽或减轻其严重性的药物中的用途。

在本发明的一些方案中，上述疼痛选自慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁和心律失常。

在本发明的一些方案中，上述肠痛选自炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛和间质性膀胱炎疼痛。

在本发明的一些方案中，上述神经性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、痛 HIV 相关性感觉神经病、三叉神经痛、口灼伤综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、Morton 神经瘤、神经挤压损伤、脊管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、原发性小纤维神经病、原发性感觉神经病和三叉自主神经性头痛。

在本发明的一些方案中，上述肌肉骨骼痛选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛和牙痛。

在本发明的一些方案中，上述炎症性疼痛选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛。

在本发明的一些方案中，上述原发性疼痛选自纤维肌痛。

在本发明的再一方面，本发明还提出了一种治疗或减轻受试者的疼痛的方法。

在本发明的一些方案中，所述方法包含对所述受试者施用治疗有效量的前面所述的晶型 A~G 或前面所述的药物组合物。在本发明的一些方案中，上述受试者的疼痛如本发明所定义。

在本发明的再一方面，本发明还提出了一种抑制受试者电压门控的钠通道的方法。

在本发明的一些方案中，所述方法包含对所述受试者施用治疗有效量的前面所述的晶型 A~G 或前面所述的药物组合物。在本发明的一些方案中，上述电压门控型钠通道是 Nav1.8。

定义和说明

除非另有说明，本发明使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的具有相同含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。尽管在本发明的实践或者测试中可以使用与本发明所述相似或者相同的任何方法和物质，但是本发明中描述的是优选的方法、设备和物质。

“晶型”或“结晶形式”是指具有高度规则化学结构的固体，包括，但不限于，单组分或者多组分晶体，

和/或化合物的多晶型物、溶剂化物、水合物、包合物、共晶、盐、盐的溶剂化物、盐的水合物。物质的结晶形式可通过本领域已知的许多方法得到。这种方法包括，但不限于，熔体结晶、熔体冷却、溶剂结晶、在限定的空间中结晶，例如，在纳米孔或者毛细管中，在表面或者模板上结晶，例如，在聚合物上，在添加剂如共结晶反分子的存在下结晶、去溶剂、脱水、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散、升华、反应结晶、反溶剂添加、研磨和溶剂滴研磨等。

“无定形”或“无定形形式”是指物质的质点（分子、原子、离子）在三维空间排列无周期性时形成的物质，其特征是具有漫射的不具尖峰的X射线粉末衍射图。无定形是固体物质的一种特殊的物理形式，其局部有序的结构特征，提示其与晶型物质有着千丝万缕的联系。物质的无定形形式可通过本领域已知的许多方法得到。这种方法包括，但不限于，骤冷法、反溶剂絮凝法、球磨法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、湿法制粒法和固体分散体技术等等。

“溶剂”是指一种物质（典型地是一种液体），该物质能够完全地或部分地溶解另一种物质（典型地是一种固体）。用于本发明实施的溶剂包括但不限于，水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物等等。

“反溶剂”是指促进产物（或产物前体）从溶剂中沉淀的流体。反溶剂可以包括冷气体、或通过化学反应促进沉淀的流体、或降低产物在溶剂中的溶解度的流体；其可以是与溶剂相同的液体但是处于不同温度，或者它可以是与溶剂不同的液体。

“溶剂化物”是指晶体在表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中具有溶剂，其中，所述溶剂可以是水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、甲基吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯以及它们的混合物等等。溶剂化物的一个具体例子是水合物，其中在表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中的溶剂是水。在物质的表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中，水合物可以具有或者不具有除了水以外的其它溶剂。

晶型或无定形可以通过多种技术手段进行鉴别，例如X射线粉末衍射（XRPD）、红外吸收光谱法（IR）、熔点法、差示扫描量热法（DSC）、热重分析法（TGA）、核磁共振法、拉曼光谱、X射线单晶衍射、溶解量热法、扫描电子显微镜（SEM）、定量分析、溶解度和溶解速度等等。

X射线粉末衍射（XRPD）可检测晶型的变化、结晶度、晶构状态等信息，是鉴别晶型的常用手段。XRPD图谱的峰位置主要取决于晶型的结构，对实验细节相对不敏感，而其相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素。因此，在一些实施例中，本发明的晶型的特征在于具有某些峰位置的XRPD图，其基本上如本发明附图中提供的XRPD图所示。同时，XRPD图谱的2 θ 的量度可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，XRPD图谱的2 θ 的量度可能会略有差别，因此所述2 θ 的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况，衍射峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

差示扫描量热（DSC）是在程序控制下，通过不断加热或降温，测量样品与惰性参比物（常用 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ）之间的能量差随温度变化的一种技术。DSC曲线的熔化峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素，而峰位置对实验细节相对不敏感。因此，在一些实施例中，本发明所述晶型的特征在于具有特征峰

位置的 DSC 图,其基本上如本发明附图中提供的 DSC 图所示。同时, DSC 图谱可以有实验误差,不同仪器以及不同样品之间, DSC 图谱的峰位置和峰值可能会略有差别,因此所述 DSC 吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况, 熔化峰存在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的误差容限。

玻璃态转变是指非晶态物质在高弹态和玻璃态之间的转变,是该物质的固有性质;它所对应的转变温度为玻璃化转变温度 (T_g),是非晶态物质的一个重要物理性质。玻璃化转变是与分子运动有关的现象,因而,玻璃化转变温度 (T_g) 主要取决于物质的结构,而对实验细节等相对不敏感。在一些实施例中,本发明所述无定形的玻璃化转变温度 (T_g) 通过差示扫描量热法 (DSC) 测定,其特征在于具有 107.44°C 的玻璃化转变温度。根据本发明试验所用仪器状况,玻璃化转变温度存在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的误差容限。

差示扫描量热 (DSC) 还可用于检测分析晶型是否有转晶或混晶现象。

化学组成相同的固体,在不同的热力学条件下,常会形成晶体结构不同的同质异构体,或称为变体,这种现象称为同质多晶或同质多相现象。当温度和压力条件变化时,变体之间会发生相互转变,此现象称为晶型转变。由于晶型转变,晶体的力学、电学、磁学等性能会发生巨大的变化。当晶型转变的温度在可测范围内时,在差示扫描量热 (DSC) 图上可观察到这一转变过程,其特征在于, DSC 图具有反映这一转变过程的放热峰,且同时具有两个或多个吸热峰,分别为转变前后的不同晶型的特征吸热峰。本发明化合物的晶型或无定形在适当条件下可发生晶型转变

热重分析 (TGA) 是在程序控制下,测定物质的质量随温度变化的一种技术,适用于检查晶体中溶剂的丧失或样品升华、分解的过程,可推测晶体中含结晶水或结晶溶剂的情况。TGA 曲线显示的质量变化取决于样品制备和仪器等许多因素;不同仪器以及不同样品之间, TGA 检测的质量变化略有差别。在一些实施例中,本发明所述的钙盐晶型 A 在温度 150°C 左右失重 5.1% 左右。根据本发明试验所用的仪器状况,质量变化存在 $\pm 0.3\%$ 的误差容限。

在本发明的上下文中, X 射线粉末衍射图中的 2 θ 值均以度($^{\circ}$)为单位。

需要说明的是,“wt%”是指质量比 (g/g),例如在水合物中,晶型 A 的水分含量为 3.0wt%,是指该晶型 A 中水的质量与该晶型 A 的质量的比例 (g/g) 为 3.0;又例如在溶剂合物中,晶型 C 中 1,4-二氧六环的含量为 3.1wt%,是指该晶型 C 中 1,4-二氧六环的质量与该晶型 C 的质量的比例 (g/g) 为 3.1。

术语“基本上如图所示”是指 X 射线粉末衍射图或 DSC 图或 TGA 结果中至少 50%,或至少 60%,或至少 70%,或至少 80%,或至少 90%,或至少 95%,或至少 99% 的峰显示在其图中。

当提及谱图或/和出现在图中的数据时,“峰”指本领域技术人员能够识别的不会归属于背景噪音的一个特征。

“基本上纯净的”是指一种晶型基本上不含另外一种或多种晶型,即晶型的纯度至少 80%,或至少 85%,或至少 90%,或至少 93%,或至少 95%,或至少 98%,或至少 99%,或至少 99.5%,或至少 99.6%,或至少 99.7%,或至少 99.8%,或至少 99.9%,或晶型中含有其它晶型,所述其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于 20%,或少于 10%,或少于 5%,或少于 3%,或少于 1%,或少于 0.5%,或少于 0.1%,或少于 0.01%。

“基本上不含”是指一种或多种其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于 20%,或少于 10%,或少于 5%,或少于 4%,或少于 3%,或少于 2%,或少于 1%,或少于 0.5%,或少于 0.1%,或少于 0.01%。

“相对强度”是指 X-射线粉末衍射图 (XRPD) 的所有衍射峰中第一强峰的强度为 100% 时,其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

在本发明的上下文中,当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时,表示在给定的值或范围的 10% 以内,适当地在 5% 以内,特别是在 1% 以内。或者,对于本领域普通技术人员而言,术语“大约”或“约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。每当公开一个具有 N 值的数字时,任何具有 $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$ 或 $N\pm 10\%$ 值以内的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。

术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

附图说明

图 1 为晶型 A 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 2 为晶型 A 的热重分析 (TGA) 图;

图 3 为晶型 A 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 4 为晶型 B 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 5 为晶型 B 的热重分析 (TGA) 图;

图 6 为晶型 B 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 7 为晶型 C 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 8 为晶型 C 的热重分析 (TGA) 图;

图 9 为晶型 C 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 10 为晶型 D 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 11 为晶型 D 的热重分析 (TGA) 图;

图 12 为晶型 D 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 13 为晶型 E 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 14 为晶型 E 的热重分析 (TGA) 图;

图 15 为晶型 E 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 16 为晶型 F 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 17 为晶型 F 的热重分析 (TGA) 图;

图 18 为晶型 F 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 19 为晶型 G 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

图 20 为晶型 G 的热重分析 (TGA) 图;

图 21 为晶型 G 的差示扫描量热 (DSC) 图;

图 22 为晶型 B 的 ^1H NMR 图;

图 23 为晶型 C 的 ^1H NMR 图;

图 24 为晶型 E 的 ^1H NMR 图;

图 25 为晶型 F 的 ^1H NMR 图;

图 26 为晶型 G 的 ^1H NMR 图;

图 27 为混悬竞争后固体的 XRPD 叠图(I/III);

图 28 为混悬竞争后固体的 XRPD 叠图(II/III);

图 29 为混悬竞争后固体的 XRPD 叠图(III/III)。

具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述,但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经

详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

本发明的 XRPD 结果是在 PANalytical Empyrean 和 X'Pert3 X 射线粉末衍射分析仪上采集，扫描参数如下表 8 所示。

表 8

仪器型号	X' Pert ³ (反射)	Empyrean (反射/变温)
X 射线	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1.544426 强度比例 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0.50	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1.544426 强度比例 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0.50
X 射线管设定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
发散狭缝	1/8°	自动
扫描模式	连续	连续
扫描范围(°2 θ)	3° ~ 40°	3° ~ 40°
扫描步长(°2 θ)	0.0263	0.0167
每步扫描时间(s)	46.665	17.780/33.020
扫描时间(s)	5 min 03 s	5 min 32 s/10 min 13 s

本发明 TGA 和 DSC 图分别在 TA Q5000/Discovery 5500 热重分析仪和 TA Discovery 2500 差示扫描量热仪上采集，表 9 列出了测试参数。

表 9

参数	TGA	DSC
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铝盘，敞开	铝盘，压盖
温度范围	RT-350 °C	RT-目标温度
加热速率	10 °C/min	10 °C/min
保护气体	氮气	氮气

本发明动态水分吸附(DVS)曲线在 SMS(Surface Measurement Systems)的 DVS Intrinsic 上采集。在 25 °C 时的相对湿度用 LiCl、Mg(NO₃)₂ 和 KCl 的潮解点校正。DVS 测试参数列于表 10。

表 10

参数	DVS
温度	25°C
样品量	20 ~ 40 mg
保护气体及流量	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小 dm/dt 平衡时间	10 min
最大平衡时间	180 min
RH 范围	0%RH ~ 95%RH

RH 梯度	0%RH ~ 95%RH ~ 0%RH 10%RH (0%RH ~ 90%RH & 90%RH ~ 0%RH) 5%RH (90%RH ~ 95%RH & 95%RH ~ 90%RH)
-------	--

本发明氢谱液态核磁谱图在 Bruker 400M 核磁共振仪上采集，以 DMSO- d_6 作为溶剂。

本发明所用高效液相色谱(HPLC) 试验中稳定性试验由安捷伦 1260 高效液相色谱仪测试，分析条件如表 11 所示。

表 11

HPLC	Agilent 1260 (DAD 检测器)	
色谱柱	Waters Xbridge C18, 150×4.6 mm, 5 μ m	
流动相	A: 0.1% TFA in H ₂ O	
	B: 0.1% TFA in ACN	
运行梯度	纯度	
	时间(min)	%B
	0.0	10
	5.0	10
	15.0	90
	20.0	90
	20.1	10
	25.0	10
运行时间	25 min	
后运行时间	0.0 min	
流动相流速	1.0 mL/min	
进样体积	5 μ L	
检测波长	UV at 254 nm	
柱温	30 °C	
进样器温度	RT	
稀释剂	ACN:H ₂ O (1:1, v:v)	

本发明采用的溶剂缩写或英文的中文含义如下表 12 所示：

表 12

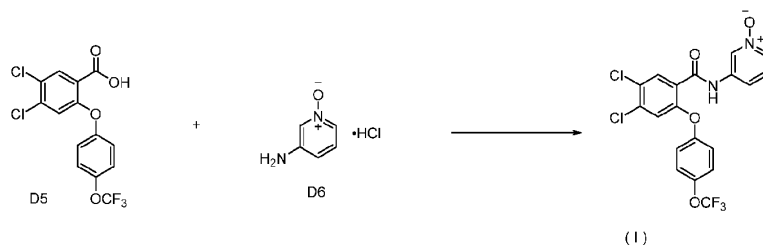
英文	中文	英文	中文
MeOH	甲醇	MTBE	甲基叔丁基醚
EtOH	乙醇	THF	四氢呋喃
IPA	异丙醇	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
CHCl ₃	氯仿	ACN	乙腈
MIBK	甲基异丁基酮	n-Heptane	正庚烷
EtOAc	乙酸乙酯	Toluene	甲苯

IPAc	乙酸异丙酯	H ₂ O	水
DMSO	二甲亚砜	DCM	二氯甲烷
Anisole	苯甲醚	1,4-Dioxane	1,4-二氧六环
MEK	甲基乙基酮	DMF	二甲基甲酰胺
Cumene	异丙基苯	n-Hexane	正己烷

本发明实施例公开了式 (I) 化合物的晶型以及它们的制备方法。本领域技术人员可以借鉴本发明内容,适当改进工艺参数来实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明中。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明进行详细说明。

实施例 1: 式 (I) 化合物的制备



参考 WO2019014352 中的方法合成制备中间体 D5。向反应瓶中加入二氯甲烷 200 mL, 在搅拌条件下, 向反应瓶中分别加入 D5 40g、HATU 53.8g、D6 19.1g, 并继续搅拌。向反应瓶中缓慢滴加 DIPEA 42.2g, 在滴加过程中控制反应瓶内温不高于 35°C, 滴加完毕后, 保持反应瓶内温 30~35°C 继续搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应体系降温至 25~30°C, 并补加二氯甲烷 100 mL, 向体系中加入已经配制好的 5% 碳酸钾水溶液 240 mL, 并搅拌 0.5 小时, 静置分液。有机相依次用 5% 的柠檬酸水溶液 7% 的碳酸氢钠水溶液和纯净水洗涤后, 减压浓缩, 得式 (I) 化合物。

LCMS: m/z 459.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 2H).

实施例 2: 晶型 A 的制备及鉴定

通过将 20.2 mg 式 (I) 所示化合物在 0.3 mL MTBE 中室温打浆 10 天后获得晶型 A。XRPD 结果如图 1 所示、TGA 结果如图 2 所示、DSC 结果如图 3 所示。TGA 结果显示样品加热至 150 °C 有 3.9% 的失重 (一个结晶水的理论含量约为 3.8%)。DSC 结果显示, 样品在 86.3 °C (起始温度) 处有一个较宽的吸热峰。

实施例 3: 晶型 B 的制备及鉴定

通过将 19.9 mg 式 (I) 所示化合物在 0.3 mL Acetone 中室温打浆 10 天后获得晶型 B。XRPD 结果如图 4 所示、TGA 结果如图 5 所示、DSC 结果如图 6 所示。TGA 结果显示升温至 150 °C 有 1.2% 的失重。DSC 结果显示, 样品在 146.6 °C (起始温度) 处有一个吸热峰。¹H NMR 结果(图 22)表明, 该样品中仅观察到极少量(0.04 wt%)的 Acetone 残留。

实施例 4: 晶型 C 的制备及鉴定

通过将 20.0 mg 式 (I) 所示化合物在 0.5 mL 1,4-Dioxane/Toluene (1:4, v/v) 中室温打浆 10 天后获得晶型 C。XRPD 结果如图 7 所示、TGA 结果如图 8 所示、DSC 结果如图 9 所示。TGA 结果显示样品升温至

80 °C 有 1.2% 的失重, 从 80 °C 加热至 150 °C 有 7.0% 的台阶式失重。DSC 结果显示, 样品在 106.6 °C 和 111.3 °C (峰值温度) 观察到重叠的吸热峰。¹H NMR 结果显示(图 23)检测到 6.3 wt% 的 1,4-dioxane。

实施例 5: 晶型 D 的制备及鉴定

通过将 15.0 mg 式 (I) 所示化合物在 4 mL MEK 中气固扩散一周后获得晶型 D。XRPD 结果如图 10 所示、TGA 结果如图 11 所示、DSC 结果如图 12 所示。TGA 结果显示样品升温至 80 °C 有 0.9% 的失重, 从 80 °C 加热至 150 °C 有 7.0% 的失重。DSC 结果显示, 样品在 97.8 °C 和 149.2 °C (峰值温度) 处有两个吸热峰。

实施例 6: 晶型 E 的制备及鉴定

通过将 15.0 mg 式 (I) 所示化合物在 4 mL THF 中室温气固扩散一周后获得晶型 E。XRPD 结果如图 13 所示、TGA 结果如图 14 所示、DSC 结果如图 15 所示。TGA 结果显示从室温升温至 80 °C, 样品失重为 1.9%, 从 80 °C 升温至 150 °C, 样品失重为 4.9%。DSC 结果显示, 样品在 85.1 °C (起始温度) 处有一个较宽的吸热峰。¹H NMR 结果显示(图 24)检测到 3.8 wt% 的 THF。

实施例 7: 晶型 F 的制备及鉴定

通过将 15.1 mg 式 (I) 所示化合物在 4 mL CHCl₃ 中室温气固扩散一周后获得晶型 F。XRPD 结果如图 16 所示、TGA 结果如图 17 所示、DSC 结果如图 18 所示。TGA 结果显示升温至 150 °C 有 11.5% 的失重。DSC 结果显示, 样品在 95.7 °C (起始温度) 处有一个吸热峰。¹H NMR 结果显示(图 25)检测到 11.1 wt% 的 CHCl₃ (与 TGA 失重一致)。

实施例 8: 晶型 G 的制备及鉴定

通过将约 20 mg 式 (I) 所示化合物在 DMSO 中室温气固扩散约 4 天后, 氮气保护下加热至 100 °C 后降至室温获得晶型 G。XRPD 结果如图 19 所示、TGA 结果如图 20 所示、DSC 结果如图 21 所示。TGA 结果显示将晶型 G 样品升温至 160 °C 有 2.3% 的失重。DSC 结果显示, 样品在 146.8 °C (起始温度) 处有一个吸热峰。¹H NMR 结果显示(图 26), 检测到 1.0 wt% 的 DMSO 溶剂残留。

实施例 9: 固态稳定性实验

为了评估游离态无水晶型 B 的固态稳定性, 分别称取适量样品在 60 °C 条件下闭口放置 24 小时, 25 °C/60%RH 及 40 °C/75%RH 条件下敞口放置一周。将不同条件下放置后的固体样品, 通过 XRPD 测试晶型变化, HPLC 测试纯度评估化学稳定性。表征结果汇总于表 13 中, 结果显示, 晶型 B 样品在测试条件下 HPLC 纯度未见明显降低, 且晶型未发生改变。

表 13

样品	条件	时间	纯度(area%)	相对于起始纯度(%)	晶型变化
游离态晶型 B	--	起始	99.91	--	--
	25°C/60%RH/ 敞口	1 周	99.90	99.99	不变
	40°C/75%RH/ 敞口	1 周	99.90	99.99	不变
	60 °C/闭口	24 小时	99.91	100.00	不变

为了进一步研究游离态无水晶型及水合物晶型间的转化关系，对无水晶型 B/G 及水合物晶型 A 进行了混悬竞争试验。首先在 ACN 中 5 °C、室温和 50 °C 以及 EtOAc 中室温设置了无水晶型 B 和 G 之间的混悬竞争试验。具体步骤如下：1) 配制对应温度下游离态在不同溶剂体系中的饱和溶液；2) 将相应游离态晶型样品加入到 0.5 mL 的饱和溶液中形成悬浊液；3) 分别在相应的温度条件下磁力搅拌；4) 搅拌 1~5 天后分离固体测试 XRPD。结果如表 14 所示，在测试条件下均仅得到游离态晶型 B。

因此，设置了室温稳定的无水晶型 B 与水合物晶型 A 在 ACN/H₂O 室温不同水活度 (a_w=0/0.2/0.4/0.6/0.8/1.0)的混悬竞争试验。结果如表 14 显示，在 a_w=0~0.4 条件下得到无水晶型 B，a_w=0.6~1 (纯水)中得到水合物晶型 A。试验中所得固体的 XRPD 图谱如图 27 至错误!未找到引用源。所示。

表 14 游离态不同晶型混悬竞争试验结果

试验编号 (821726-)	起始样品	溶剂(v:v)	温度	结果
22-B1	游离态 晶型 B/G (混合 比例 1:1)	ACN (a _w ~0)	5 °C	游离态晶型 B
22-B2		ACN(a _w ~0)	室温	游离态晶型 B
22-B3		ACN (a _w ~0)	50 °C	游离态晶型 B
22-B4		EtOAc (a _w ~0)	室温	游离态晶型 B
22-A1	游离态 晶型 A/B (混合 比例 1:1)	ACN (a _w ~0)	室温	游离态晶型 B
22-A2		ACN/H ₂ O (981:19, a _w ~0.2)		游离态晶型 B
22-A3		ACN/H ₂ O (957:43, a _w ~0.4)		游离态晶型 B
22-A4		ACN/H ₂ O (924:76, a _w ~0.6)		游离态晶型 A
22-A5		ACN/H ₂ O (87:13, a _w ~0.8)		游离态晶型 A
22-A6		H ₂ O (a _w ~1.0)		游离态晶型 A

由上表可知，游离态无水晶型 B 可在一定水活度条件下稳定存在，且水合物晶型在后续开发中可能存在脱水风险，因而无水晶型 B 的稳定性及后续成药性更优。

效果实施例：

一、式 (I) 化合物对钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 的阻滞活性

- 1. 测试方法：膜片钳技术检测化合物对电压门控钠离子通道 (NaV) 1.1~1.8 亚型电流的影响
- 2. 给药制剂的配制和分析
- 2.1 给药制剂储液配制方法

对照：称量合适体积的 DMSO 作为储液。

测试化合物：称量合适质量的式 (I) 化合物 (实际量=理论浓度*体积*分子量/纯度)，根据公式，计算出所需的 DMSO 的体积，然后换算出最终所需的 DMSO 的质量。之后将粉末用称量的 DMSO 溶解。根据最终的 DMSO 使用量计算出实际的储液浓度，一般地实际储液浓度与理论浓度略有差异。

2.2 给药制剂工作液配制方法及浓度

NaV 通道电流测试之前，将对照和测试化合物储液稀释到 10 mL 细胞外液中作为工作液，并超声 20 min。

3. 实验系统

3.1. 细胞培养

- 1) 稳定表达 Nav1.8 通道的 CHO 细胞系具体信息如下: SCN10A: NM_006514
- 2) 细胞在含有 10%胎牛血清以及 10 $\mu\text{g/mL}$ Blasticidin、200 $\mu\text{g/mL}$ Hygromycin B 及 100 $\mu\text{g/mL}$ Zeocin 的 HAM'S/F-12 培养基中培养, 培养温度为 37 $^{\circ}\text{C}$, 二氧化碳浓度为 5%。
- 3) 细胞传代: 除去旧培养基并用 PBS 洗一次, 然后加入 1 mL 0.25 % Trypsin-EDTA 溶液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1.5 min。当细胞从皿底脱离, 加入 5 mL 37 $^{\circ}\text{C}$ 预热的完全培养基。将细胞悬液用吸管轻轻吹打使聚集的细胞分离。将细胞悬液转移至无菌的离心管中, 1000 rpm 离心 5 min 收集细胞。扩增或维持培养, 将细胞接种于 6 厘米细胞培养皿, 每个细胞培养皿接种细胞量为 2.5×10^5 cells (最终体积: 5 mL)。
- 4) 为维持细胞的电生理活性, 细胞密度必须不能超过 80%。
- 5) 膜片钳检测, 实验之前细胞用 0.25%-Trypsin-EDTA 分离, 以每孔 8×10^3 细胞的密度接种到预先放好盖玻片的 24 孔板中 (最终体积: 500 μL), 加入四环素, 第二天进行实验检测。

3.2. 电生理溶液

- 1) 细胞外液: 140 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 10 mM HEPES, 1.25 mM NaH_2PO_4 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM Glucose, pH=7.4 (NaOH)。
- 2) 细胞内液: 50 mM CsCl, 10 mM NaCl, 10 mM HEPES, 20 mM EGTA, 60 mM CsF, pH=7.2 (CsOH)。

4. 试验方法

4.1. 仪器如下表 15 所示

表 15: 仪器供应商及型号

名称	供应商	型号
放大器	HEKA (Germany)	EPC10
微操纵器	Sutter Instruments (USA)	MP285
电极拉制仪	Sutter Instruments (USA)	P97
显微镜	Olympus (Japan)	IX71
毛玻璃管	Sutter Instruments (USA)	BF150-86-10
数据采集和分析软件	HEKA (Germany)	Patchmaster & IGOR

4.2 膜片钳检测

全细胞膜片钳记录 Nav 通道电流的电压刺激方案如下: 首先将细胞的膜电位钳制在 -130 mV, 然后以 10 mV 的阶跃间隔, 将电压阶跃至 -40 mV 或者 -20 mV, 持续 8 s。钳制电压维持在 -120 mV, 每隔 20 秒重复采集数据。测量其内向电流的峰值振幅, 确定其半失活电压。

细胞钳制电位设定在 -120 mV。钠电流的静息和半失活抑制使用双脉冲模式来测量。双脉冲模式由两个持续 50 ms 的 0 mV 去极化测试脉冲 (TP1 以及 TP2) 完成。两个去极化脉冲之间的条件电压, 设定在半失活电压附近 (持续 8 s)。在给与第二个去极化脉冲之前, 将细胞膜电位钳制到 -120 mV, 持续 20 ms 以使得未结合化合物, 且处于失活状态的通道得到恢复。以 20 s 的间隔重复采集数据, 并测量两个测试脉冲处的电流峰值。

实验数据由 EPC-10 放大器 (HEKA) 进行采集并储存于 PatchMaster (HEKA) 软件中 (软件版本: v2x73.2)。

用微电极拉制仪 (P97, Sutter Instruments) 将毛细玻璃管 (BF150-86-10, Sutter Instruments) 拉制成记录电极。在倒置显微镜 (IX71) 下操纵微电极操纵仪 (MP285) 将记录电极接触到细胞上, 给予负压抽吸,

形成 GΩ 封接。形成 GΩ 封接后进行快速电容补偿, 然后继续给予负压, 吸破细胞膜, 形成全细胞记录模式。然后进行慢速电容的补偿并记录膜电容及串联电阻, 不给予漏电补偿。

当全细胞记录的 Nav 通道电流稳定后开始给药, 每个药物浓度作用至 5 分钟 (或者电流至稳定) 后检测下一个浓度, 每一个测试化合物检测多个浓度。将铺有细胞的盖玻片置于倒置显微中的记录浴槽中, 测试化合物以及不含化合物的外液利用重力灌流的方法从低浓度到高浓度依次流经记录小室从而作用于细胞, 在记录中利用真空泵进行液体交换。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组。独立重复检测多个细胞。所有电生理实验在室温下进行。

4.3 数据分析

首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化, 然后计算每一个药物浓度对应的阻滞率。对每一个浓度计算平均数和标准误差, 以上所有数值利用 Microsoft Excel 2013 计算获得。此外通过 IGOR 软件运用以下的方程计算每种化合物的半抑制浓度: $\text{阻滞率} = 1 / [1 + (IC_{50}/c)^h]$ 。

用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合, 其中 c 代表药物浓度, IC_{50} 为半抑制浓度, h 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC_{50} 的计算利用 IGOR 软件完成 (软件版本: 6.0.1.0)。

在本实施例中测定了式 (I) 化合物对 Nav1.8 的半数阻滞活性 (IC_{50}) 如表 16 所示。其中:

表 16: 式 (I) 化合物对 Nav1.8 的阻滞活性 IC_{50} 值 (nM)

编号	Nav1.8 IC_{50} (nM)
式 (I) 化合物	6.2

式 (I) 化合物对 Nav1.8 通道活性具有明显的阻滞效果。

二. 式 (I) 化合物的药代动力学实验结果

本实验例对大鼠通过单次静脉注射或灌胃口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件: 雄性 Sprague Dawley 大鼠, 动物均禁食过夜, 分别单次给予待测化合物 1 mg/Kg (静脉注射, 溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline) 和 10 mg/Kg (灌胃给药), 给药后 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 hr 经颌下静脉采血, 每个样品采集约 0.20 mL, 肝素钠抗凝, 采集后放置冰上, 并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法 (LC/MS/MS), 测得浓度用以计算药代动力学参数。结果如下表 17 和表 18 所示。

表 17: 静脉给药 (1 mg/kg) 的药代动力学

编号	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	V_z (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
式 (I) 化合物	0.70	1462.27	699.19	11.44

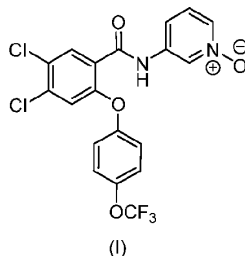
表 18: 灌胃注射给药 (10 mg/kg) 的药代动力学

编号	$T_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	F (%)
式 (I) 化合物	2.51	1326.67	10614.74	72.59

式 (I) 化合物在大鼠内药代吸收良好, 具有药代动力学优势。

权利要求

1.式(I)所示化合物晶型 A,



其特征在于,所述晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 16.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

2.根据权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于,所述晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 12.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.66 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

3.根据权利要求 2 所述的晶型 A, 其特征在于,所述晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

4.根据权利要求 3 所述的晶型 A, 其特征在于,所述晶型 A 为水合物,所述水合物的水分含量为 3.0wt%-5.0wt%。

5.式(I)所示化合物晶型 B, 其特征在于,所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 12.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.47 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

6.根据权利要求 5 所述的晶型 B, 其特征在于,所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 12.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.47 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

7.根据权利要求 6 所述的晶型 B, 其特征在于,所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 4 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

8.式(I)所示化合物晶型 C, 其特征在于,所述晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 8.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.33 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

9.根据权利要求 8 所述的晶型 C, 其特征在于,所述晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 8.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.33 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

10.根据权利要求 9 所述的晶型 C, 其特征在于,所述晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱具有基本上如图 7 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

11.根据权利要求 10 所述的晶型 C, 其特征在于,所述晶型 C 为 1,4-二氧六环溶剂合物,所述 1,4-二氧六环的含量为 3wt%-17wt%。

12.式(I)所示化合物晶型 D, 其特征在于,所述晶型 D 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 5.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.40 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.23 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.08 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

13.根据权利要求 12 所述的晶型 D, 其特征在于,所述晶型 D 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 5.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.02 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.40 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.23 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.17 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、

26.08±0.2°、28.44±0.2°。

14.根据权利要求13所述的晶型D，其特征在于，所述晶型D的X射线粉末衍射图谱具有基本上如图10所示的X射线粉末衍射图谱。

15.根据权利要求14所述的晶型D，其特征在于，所述晶型D为甲基乙基酮溶剂合物，所述甲基乙基酮的含量为4wt%-14wt%。

16.式(I)所示化合物晶型E，其特征在于，所述晶型E的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰：5.75±0.2°、13.71±0.2°、18.29±0.2°、20.18±0.2°、22.92±0.2°、23.96±0.2°。

17.根据权利要求16所述的晶型E，其特征在于，所述晶型E的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰：5.75±0.2°、13.71±0.2°、16.65±0.2°、17.17±0.2°、18.29±0.2°、20.18±0.2°、22.92±0.2°、23.96±0.2°、24.76±0.2°、29.18±0.2°。

18.根据权利要求17所述的晶型E，其特征在于，所述晶型E的X射线粉末衍射图谱具有基本上如图13所示的X射线粉末衍射图谱。

19.根据权利要求18所述的晶型E，其特征在于，所述晶型E为四氢呋喃溶剂合物，所述四氢呋喃的含量为2wt%-14wt%。

20.式(I)所示化合物晶型F，其特征在于，所述晶型F的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰：17.24±0.2°、20.28±0.2°、23.03±0.2°、23.96±0.2°、24.89±0.2°、28.96±0.2°。

21.根据权利要求20所述的晶型F，其特征在于，所述晶型F的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰：5.78±0.2°、14.31±0.2°、17.24±0.2°、20.28±0.2°、22.06±0.2°、23.03±0.2°、23.96±0.2°、24.89±0.2°、26.27±0.2°、28.96±0.2°。

22.根据权利要求21所述的晶型F，其特征在于，所述晶型F的X射线粉末衍射图谱具有基本上如图16所示的X射线粉末衍射图谱。

23.根据权利要求22所述的晶型F，其特征在于，所述晶型F为氯仿溶剂合物，所述氯仿的含量为5wt%-21wt%。

24.式(I)所示化合物晶型G，其特征在于，所述晶型G的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰：15.53±0.2°、17.08±0.2°、21.41±0.2°、23.23±0.2°、26.00±0.2°、28.49±0.2°。

25.根据权利要求24所述的晶型G，其特征在于，所述晶型G的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰：10.54±0.2°、13.02±0.2°、15.53±0.2°、17.08±0.2°、21.41±0.2°、23.23±0.2°、25.10±0.2°、26.00±0.2°、27.17±0.2°、28.49±0.2°。

26.根据权利要求25所述的晶型G，其特征在于，所述晶型G的X射线粉末衍射图谱具有基本上如图19所示的X射线粉末衍射图谱。

27.一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求1-4任一项所述的晶型A或权利要求5-7任一项所述的晶型B或权利要求8-11任一项所述的晶型C或权利要求12-15任一项所述的晶型D或权利要求16-19任一项所述的晶型E或权利要求20-23任一项所述的晶型F或权利要求24-26任一项所述的晶型G。

28.根据权利要求27所述的药物组合物，其中，所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的载体，赋形剂，稀释剂，辅剂，媒介物或它们的组合。

29.权利要求1-4任一项所述的晶型A或权利要求5-7任一项所述的晶型B或权利要求8-11任一项所述的晶型C或权利要求12-15任一项所述的晶型D或权利要求16-19任一项所述的晶型E或权利要求20-23任

一项所述的晶型 F 或权利要求 24-26 任一项所述的晶型 G 或权利要求 27 或 28 所述的药物组合物在制备用于抑制个体的电压门控型钠通道的药物中的用途。

30. 根据权利要求 29 所述的用途，其中，所述电压门控型钠通道是 Nav1.8。

31. 权利要求 1-4 任一项所述的晶型 A 或权利要求 5-7 任一项所述的晶型 B 或权利要求 8-11 任一项所述的晶型 C 或权利要求 12-15 任一项所述的晶型 D 或权利要求 16-19 任一项所述的晶型 E 或权利要求 20-23 任一项所述的晶型 F 或权利要求 24-26 任一项所述的晶型 G 或权利要求 27 或 28 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防个体的疼痛、咳嗽或减轻其严重性的药物中的用途。

32. 根据权利要求 31 所述的用途，其中，所述疼痛选自慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁和心律失常。