

一种亚砷亚胺类化合物的酸式盐的晶型及其制备方法和用途

技术领域

5 本发明属于药物开发领域，具体涉及一种亚砷亚胺类化合物的酸式盐的晶型及其制备方法和用途。

背景技术

纤维母细胞生长因子受体 (FGFR) 是成纤维母细胞生长因子 (FGF) 信号传导的受体，其家族由四个成员 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4) 组成，为由细胞外免疫球蛋白 (Ig) 样结构域、疏水性跨膜区域和包括酪氨酸激酶区域的细胞内部分所组成的糖蛋白。FGF配体的结合引起受体二聚合和胞内域构形变化，从而引起激酶域和细胞内尾部发生分子间转磷酸化。磷酸化残基充当接附蛋白的对接位点，其促进下游信号级联，从而产生细胞行为，包括增殖、存活、分化、迁移和血管生成。FGFRs信号异常涉及多种癌症类型，包括肝癌、肝内胆管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、乳腺癌和肺癌，并通过过表达、点突变和/或染色体易位发生疾病进展。

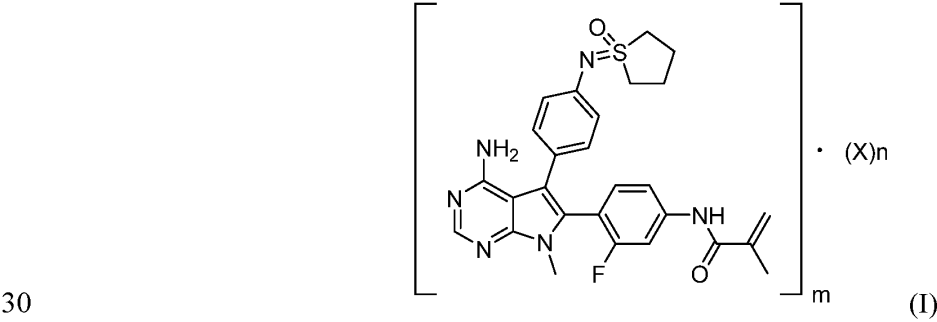
10 随着研究的不断深入，泛FGFR1-3抑制剂已对FGFR改变的多种癌症产生临床应答，但也表现出靶点限制性的毒性，导致不良副作用，如高磷酸盐血症和组织矿化，这源自磷酸盐的再吸收的调控是由FGFR1和FGFR3介导。一些研究概述了在14%的肝内胆管癌中出现FGFR2易位；FGFR2突变在12-14%的子宫内膜癌和5%的鳞状非小细胞肺癌中出现；FGFR2在12-14%的胃癌和4%的乳腺癌中扩增。FGFR2在促进人类表皮生长因子受体2 (HER2) 靶向治疗获得性耐药性中发挥作用，通过间接过度激活肿瘤相关成纤维细胞中的FGFR2。

20 因此，基于未满足的临床需求，开发FGFR2选择性抑制剂用于治疗具有极大的价值和前景。

25 发明内容

本发明的目的是开发一种亚砷亚胺类FGFR抑制剂化合物的药用盐型、晶型及其制备方法。

本发明的一个方面，提供了一种式(I)化合物，

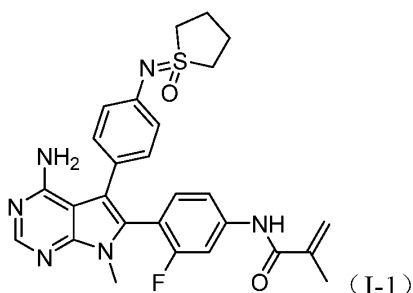


的无定形或晶体形态或其溶剂合物；

其中，m为1、2、3、4、5、6、7、8或9；

n为0、0.5、1、1.5、2、2.5或3；且X选自下组： 盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸或磷酸，甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、35 乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、马尿酸、乙醇酸或戊二酸。

在另一优选例中，所述式I-1化合物的结构如下：



本发明提供了式I-1化合物的A晶型，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：11.59 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，12.00 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，14.16 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，15.50 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，16.74 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，18.38 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，18.81 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，21.32 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，21.80 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，23.01 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，24.37 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，26.50 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，28.90 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的A晶型，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $8.44\pm 0.2^\circ$ ， $11.59\pm 0.2^\circ$ ， $12.00\pm 0.2^\circ$ ， $12.34\pm 0.2^\circ$ ， $14.16\pm 0.2^\circ$ ， $15.50\pm 0.2^\circ$ ， $16.50\pm 0.2^\circ$ ， $16.74\pm 0.2^\circ$ ， $18.38\pm 0.2^\circ$ ， $18.81\pm 0.2^\circ$ ， $19.79\pm 0.2^\circ$ ， $20.44\pm 0.2^\circ$ ， $21.32\pm 0.2^\circ$ ， $21.53\pm 0.2^\circ$ ， $21.80\pm 0.2^\circ$ ， $22.24\pm 0.2^\circ$ ， $23.01\pm 0.2^\circ$ ， $24.37\pm 0.2^\circ$ ， $25.43\pm 0.2^\circ$ ， $26.50\pm 0.2^\circ$ ， $27.13\pm 0.2^\circ$ ， $27.74\pm 0.2^\circ$ ， $28.90\pm 0.2^\circ$ ， $29.72\pm 0.2^\circ$ ， $29.93\pm 0.2^\circ$ ， $30.83\pm 0.2^\circ$ ， $31.56\pm 0.2^\circ$ ， $32.47\pm 0.2^\circ$ ， $33.64\pm 0.2^\circ$ ， $34.12\pm 0.2^\circ$ ， $35.03\pm 0.2^\circ$ ， $36.17\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的A晶型，其XRPD图谱如图1所示。

表1: 式I-1化合物的A晶型XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	8.443401	10.46377	465.3955	776.6761	0.02581691	0.100
Peak #2	11.59481	7.625884	1981.868	2352.141	0.1099402	0.100
Peak #3	12.00092	7.368722	2054.35	2439.293	0.113961	0.100
Peak #4	12.33819	7.168041	863.7459	1256.884	0.04791462	0.100
Peak #5	14.16416	6.247813	16581.67	17117.91	0.9198356	0.100
Peak #6	15.49514	5.714016	11020.04	11669.23	0.6113151	0.100
Peak #7	16.50191	5.367605	3768.419	4467.886	0.2090457	0.121
Peak #8	16.74475	5.290301	15225.11	15931.87	0.8445831	0.100
Peak #9	18.3777	4.823748	3973.455	4712.12	0.2204197	0.133
Peak #10	18.81417	4.712814	4317.971	5066.824	0.239531	0.100
Peak #11	19.79016	4.482541	3621.8	4405.136	0.2009123	0.100
Peak #12	20.44199	4.341054	784.3597	1607.157	0.04351082	0.100
Peak #13	21.32422	4.163405	6370.541	7270.211	0.3533933	0.102
Peak #14	21.52857	4.124347	4452.761	5370.366	0.2470082	0.102
Peak #15	21.79978	4.073646	10626.56	11565.94	0.5894879	0.100
Peak #16	22.24138	3.99375	2008.293	2978.074	0.1114061	0.100
Peak #17	23.00732	3.862497	18026.77	19034.55	1	0.100

Peak #18	24.37473	3.648822	13513.07	14542.2	0.749611	0.132
Peak #19	25.43489	3.499086	2514.506	3519.17	0.1394873	0.151
Peak #20	26.50102	3.360687	3923.504	4867.41	0.2176488	0.104
Peak #21	27.13202	3.283944	634.6851	1535.413	0.03520792	0.100
Peak #22	27.73726	3.213646	1539.967	2427.688	0.08542667	0.100
Peak #23	28.89928	3.087016	3747.38	4612.75	0.2078786	0.110
Peak #24	29.72192	3.00342	798.2333	1621.757	0.04428044	0.228
Peak #25	29.92524	2.983475	708.6496	1518.506	0.03931096	0.228
Peak #26	30.83398	2.897586	1476.005	2267.967	0.08187852	0.106
Peak #27	31.55616	2.832901	1184.099	1972.253	0.06568556	0.127
Peak #28	32.46742	2.75544	834.8455	1614.822	0.04631143	0.123
Peak #29	33.63531	2.662387	408.7598	1182.296	0.02267515	0.176
Peak #30	34.12203	2.625516	495.4477	1258.51	0.02748399	0.109
Peak #31	35.03429	2.559211	678.4774	1427.322	0.03763721	0.196
Peak #32	36.17301	2.481217	667.2708	1389.91	0.03701555	0.124

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的A晶型，其差示扫描量热曲线在 $26.10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $223.34^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的A晶型，其DSC图谱如图2所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的A晶型，其热重分析曲线在 $24.00^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $110.00^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $200.00^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 三处，有三个较小的失重台阶， $250.00^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 之后开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的A晶型，其TGA图谱如图3所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物的A晶型的制备方法，包括将式I-1化合物加入到乙腈，醇类溶剂，酯类溶剂，醚类溶剂，醇类溶剂与水的混合溶剂中，重结晶或打浆制得，其中醇类溶剂选自甲醇，乙醇，异丙醇等，酯类溶剂选自乙酸乙酯，乙酸异丙酯，甲酸甲酯，甲酸乙酯，甲酸异丙酯等，醚类溶剂选自甲基叔丁基醚，四氢呋喃，乙二醇二甲醚等，所述醇类溶剂与水的混合溶剂选自甲醇与水的混合溶剂，乙醇与水的混合溶剂或异丙醇与水的混合溶剂，所述醇类溶剂与水的混合溶剂中，醇类溶剂和水的体积比
15 选自：1：0.1~1.5。

本发明还提供了上述式I-1化合物的马来酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列
20 2 θ 角处具有特殊衍射峰： $5.82 \pm 0.2^{\circ}$ ， $9.86 \pm 0.2^{\circ}$ ， $11.29 \pm 0.2^{\circ}$ ， $12.72 \pm 0.2^{\circ}$ ， $13.04 \pm 0.2^{\circ}$ ， $15.17 \pm 0.2^{\circ}$ ， $17.88 \pm 0.2^{\circ}$ ， $18.11 \pm 0.2^{\circ}$ ， $22.28 \pm 0.2^{\circ}$ ， $23.02 \pm 0.2^{\circ}$ ， $24.42 \pm 0.2^{\circ}$ ， $25.34 \pm 0.2^{\circ}$ ， $26.77 \pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的马来酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰： $8.44 \pm 0.2^{\circ}$ ， $11.59 \pm 0.2^{\circ}$ ， $12.00 \pm 0.2^{\circ}$ ， $12.34 \pm 0.2^{\circ}$ ， $14.16 \pm 0.2^{\circ}$ ， $15.50 \pm 0.2^{\circ}$ ， $16.50 \pm 0.2^{\circ}$ ， $16.74 \pm 0.2^{\circ}$ ， $18.38 \pm 0.2^{\circ}$ ， $18.81 \pm 0.2^{\circ}$ ， $19.79 \pm 0.2^{\circ}$ ， $20.44 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.32 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.53 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.80 \pm 0.2^{\circ}$ ， $22.24 \pm 0.2^{\circ}$ ， $23.01 \pm 0.2^{\circ}$ ， $24.37 \pm 0.2^{\circ}$ ， $25.43 \pm 0.2^{\circ}$ ， $26.50 \pm 0.2^{\circ}$ ， $27.13 \pm 0.2^{\circ}$ ， $27.74 \pm 0.2^{\circ}$ ， $28.90 \pm 0.2^{\circ}$ ， $29.72 \pm 0.2^{\circ}$ ， $29.93 \pm 0.2^{\circ}$ ， $30.83 \pm 0.2^{\circ}$ ， $31.56 \pm 0.2^{\circ}$ ， $32.47 \pm 0.2^{\circ}$ ， $33.64 \pm 0.2^{\circ}$ ， 34.12
25

$\pm 0.2^\circ$, $35.03 \pm 0.2^\circ$, $36.17 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述式I-1化合物的马来酸盐晶型A,其XRPD图谱如图4所示。

表2 式I-1化合物的马来酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	5.816485	15.18233	49.66369	65.44668	0.2465863	0.100
Peak #2	9.859919	8.96345	73.92227	91.99165	0.3670331	0.101
Peak #3	11.06471	7.990012	33.00455	54.12584	0.1638716	0.142
Peak #4	11.29159	7.829976	71.99976	93.48729	0.3574875	0.129
Peak #5	11.64355	7.594069	28.69745	50.38568	0.1424863	0.133
Peak #6	11.90079	7.430491	53.98288	75.53851	0.2680315	0.100
Peak #7	12.72461	6.951217	49.88066	70.707	0.2476635	0.148
Peak #8	13.0453	6.781051	55.81887	75.97722	0.2771474	0.168
Peak #9	15.16811	5.836466	162.1551	178.0625	0.8051198	0.100
Peak #10	15.66005	5.65421	60.71101	77.37029	0.3014376	0.100
Peak #11	16.36081	5.413575	29.68445	47.71005	0.1473869	0.132
Peak #12	17.70085	5.006646	96.75628	119.5969	0.4804066	0.122
Peak #13	17.87988	4.956915	66.58391	89.8793	0.3305972	0.217
Peak #14	18.1084	4.894873	88.23072	111.9404	0.4380763	0.215
Peak #15	18.35028	4.830894	79.95369	103.8986	0.3969797	0.220
Peak #16	18.61376	4.763102	50.00529	73.96861	0.2482823	0.100
Peak #17	19.40942	4.569603	61.80075	86.36585	0.3068482	0.100
Peak #18	20.15778	4.401615	61.40547	87.72269	0.3048856	0.134
Peak #19	20.38478	4.353108	57.58932	84.15148	0.285938	0.162
Peak #20	20.68509	4.290583	29.13599	55.74016	0.1446637	0.222
Peak #21	21.32064	4.164098	69.45016	95.71144	0.3448285	0.100
Peak #22	21.6195	4.107205	29.40524	56.03273	0.1460006	0.150
Peak #23	22.28023	3.986875	117.0337	144.4462	0.5810865	0.100
Peak #24	22.70711	3.912881	56.87783	84.4616	0.2824053	0.102
Peak #25	23.02009	3.860384	201.405	228.6998	1	0.100
Peak #26	24.42011	3.642144	192.9104	220.1278	0.9578236	0.110
Peak #27	24.99754	3.559304	38.4386	65.54317	0.1908523	0.100
Peak #28	25.33689	3.512397	60.09032	86.57373	0.2983557	0.100
Peak #29	26.24092	3.393405	39.44109	63.79497	0.1958298	0.164
Peak #30	26.77359	3.327089	56.9196	80.2638	0.2826127	0.100
Peak #31	29.85257	2.990573	36.64283	61.98938	0.1819361	0.268

Peak #32	34.08594	2.628213	27.72369	53.10707	0.1376515	0.100
----------	----------	----------	----------	----------	-----------	-------

本发明还提供了上述式I-1化合物的A晶型的制备方法，包括将式I-1化合物和马来酸加入到乙腈，二氯甲烷中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与马来酸的比例选自：0.8~1.2。

5 本发明还提供了上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.98±0.2°，8.29±0.2°，11.61±0.2°，13.21±0.2°，13.99±0.2°，15.25±0.2°，15.95±0.2°，16.57±0.2°，17.38±0.2°，18.06±0.2°，20.39±0.2°，21.25±0.2°，21.61±0.2°，22.17±0.2°，23.54±0.2°，24.70±0.2°，25.91±0.2°，27.24±0.2°，29.47±0.2°，29.71±0.2°，32.64±0.2°。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.98±0.2°，8.29±0.2°，10.27±0.2°，11.61±0.2°，13.21±0.2°，13.99±0.2°，14.52±0.2°，15.25±0.2°，15.95±0.2°，16.57±0.2°，16.89±0.2°，17.38±0.2°，18.06±0.2°，20.39±0.2°，20.61±0.2°，21.25±0.2°，21.61±0.2°，22.17±0.2°，23.31±0.2°，23.54±0.2°，23.98±0.2°，24.70±0.2°，24.93±0.2°，25.32±0.2°，25.91±0.2°，26.55±0.2°，27.24±0.2°，28.23±0.2°，28.54±0.2°，29.00±0.2°，29.47±0.2°，29.71±0.2°，32.64±0.2°，35.12±0.2°。

15 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其XRPD图谱如图5所示。

表3 式I-1化合物的单马来酸盐晶型B的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	7.981822	11.06781	1723.857	1994.387	0.1169017	0.149
Peak #2	8.291428	10.65522	1137.191	1412.092	0.07711747	0.164
Peak #3	10.26916	8.607141	529.8829	820.8134	0.03593348	0.100
Peak #4	11.61435	7.613101	2756.817	3085.549	0.1869509	0.100
Peak #5	13.21075	6.696494	2119.543	2516.378	0.1437347	0.100
Peak #6	13.98848	6.325882	11811.49	12269.85	0.8009846	0.100
Peak #7	14.5199	6.095533	1061.446	1551.665	0.0719809	0.100
Peak #8	15.25275	5.804268	6038.434	6581.751	0.4094904	0.100
Peak #9	15.94566	5.553574	11989.22	12576.86	0.8130369	0.100
Peak #10	16.57134	5.34527	14746.21	15361.82	1	0.100
Peak #11	16.89114	5.244782	1575.195	2200.658	0.1068203	0.100
Peak #12	17.37723	5.099149	13942.37	14577.09	0.9454884	0.100
Peak #13	18.05592	4.908983	13096.95	13733.03	0.888157	0.100
Peak #14	20.39062	4.351873	14023.45	14713.4	0.9509865	0.100
Peak #15	20.61231	4.305566	5244.903	5947.155	0.355678	0.100
Peak #16	21.24602	4.178554	7214.775	7944.283	0.4892629	0.100
Peak #17	21.60538	4.109857	7723.3	8463.026	0.523748	0.175
Peak #18	22.17168	4.006149	3996.755	4744.93	0.271036	0.100

Peak #19	23.30505	3.813822	2970.041	3761.162	0.2014104	0.178
Peak #20	23.53755	3.776674	6206.884	7010.807	0.4209137	0.108
Peak #21	23.98418	3.707347	1311.471	2135.541	0.08893615	0.100
Peak #22	24.70086	3.601379	9470.771	10314.98	0.642251	0.100
Peak #23	24.92502	3.569496	3107.844	3955.256	0.2107554	0.100
Peak #24	25.31763	3.515025	1042.744	1892.22	0.07071263	0.167
Peak #25	25.91234	3.435686	10856.43	11700.45	0.736218	0.100
Peak #26	26.54931	3.354684	685.3824	1512.089	0.04647854	0.205
Peak #27	27.2363	3.271608	3106.794	3914.549	0.2106842	0.100
Peak #28	28.22876	3.1588	2131.622	2937.217	0.1445538	0.224
Peak #29	28.53832	3.125235	2016.763	2825.172	0.1367648	0.240
Peak #30	28.99892	3.076636	1532.671	2340.075	0.1039366	0.100
Peak #31	29.46878	3.028641	2286.111	3086.088	0.1550303	0.168
Peak #32	29.7058	3.005013	3049.359	3843.141	0.2067892	0.153
Peak #33	32.63929	2.741322	4630.014	5344.848	0.3139799	0.100
Peak #34	35.11711	2.553365	1318.593	1961.014	0.08941906	0.213

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其差示扫描量热曲线在213.92℃±2℃处具有吸热峰的起始点。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其DSC图谱如图6所示。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其热重分析曲线在24.00℃±2℃和180.00℃±2℃两处有两个失重台阶，250.00℃±2℃之后开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，其TGA图谱如图7所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物的单马来酸盐晶型B的制备方法，包括将式I-1化合物和马来酸加入到四氢呋喃中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与马来酸的比例选自：0.8~1.2。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物的富马酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：5.11±0.2°，10.20±0.2°，14.23±0.2°，17.03±0.2°，18.79±0.2°，28.85±0.2°，29.46±0.2°。

20 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的富马酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：5.11±0.2°，7.26±0.2°，10.20±0.2°，10.51±0.2°，14.23±0.2°，14.47±0.2°，14.93±0.2°，16.17±0.2°，17.03±0.2°，17.90±0.2°，18.79±0.2°，19.44±0.2°，20.19±0.2°，20.80±0.2°，22.48±0.2°，23.07±0.2°，23.74±0.2°，24.07±0.2°，27.06±0.2°，27.85±0.2°，28.30±0.2°，28.85±0.2°，29.46±0.2°，38.24±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的富马酸盐晶型A，其XRPD图谱如图8所示。

表4 式I-1化合物的富马酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
------	-------	---------	---------------	-----------------	----------------	------

Peak #1	5.106943	17.29001	66.02386	80.74232	0.6328462	0.100
Peak #2	7.257269	12.17109	15.48998	32.61639	0.1484732	0.123
Peak #3	10.20005	8.665302	44.82843	61.36366	0.4296856	0.171
Peak #4	10.50647	8.413257	25.31782	41.40717	0.2426742	0.100
Peak #5	14.22988	6.219109	94.52111	109.7326	0.9059956	0.138
Peak #6	14.46519	6.118463	44.95081	60.22918	0.4308586	0.153
Peak #7	14.93302	5.927817	26.26917	41.2175	0.251793	0.100
Peak #8	16.16592	5.478399	35.9365	51.60095	0.3444554	0.117
Peak #9	17.02807	5.202913	44.72762	61.55038	0.4287193	0.100
Peak #10	17.90158	4.950956	21.9525	40.30973	0.2104172	0.178
Peak #11	18.78968	4.718902	49.85003	67.55918	0.4778182	0.107
Peak #12	19.44071	4.562319	28.59071	45.95156	0.2740452	0.100
Peak #13	20.19247	4.394129	33.90914	52.76979	0.325023	0.149
Peak #14	20.79758	4.267629	33.02869	51.93834	0.3165837	0.201
Peak #15	22.48454	3.951108	11.28123	28.946	0.1081319	0.169
Peak #16	23.06632	3.852751	12.43236	31.23554	0.1191656	0.167
Peak #17	23.73916	3.745054	18.25035	37.17823	0.1749317	0.152
Peak #18	24.07149	3.694097	20.07611	38.59465	0.1924318	0.207
Peak #19	27.06206	3.292275	40.86212	66.92372	0.3916681	0.119
Peak #20	27.84687	3.201246	20.41484	49.1985	0.1956785	0.160
Peak #21	28.29739	3.151295	22.67108	52.42942	0.2173048	0.199
Peak #22	28.84687	3.092505	104.3285	134.4994	1	0.101
Peak #23	29.46212	3.02931	23.97766	53.60007	0.2298286	0.138
Peak #24	38.24442	2.351456	16.4544	35.48725	0.1577173	0.165

本发明还提供了上述式I-1化合物的富马酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和富马酸加入到乙腈，二氯甲烷中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与富马酸的比例选自：0.8~1.2。

5

本发明还提供了上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：5.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.20 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.24 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.45 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.43 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.84 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.904 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.254 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.754 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

10

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：5.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，7.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，7.48 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.20 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.24 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.96 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.61 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.45 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.43 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.84 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.51 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.76 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.24 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.25 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.75 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.73 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，30.14 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

15

°，30.77±0.2°，31.28±0.2°，33.95±0.2°，34.52±0.2°，37.07±0.2°，38.26±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其XRPD图谱如图9所示。

表5 式I-1化合物半富马酸盐晶型B的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	5.12113	17.24215	4647.751	4910.723	0.8420983	0.100
Peak #2	7.273411	12.14412	623.8793	910.8909	0.113037	0.142
Peak #3	7.477666	11.81285	412.141	704.9915	0.07467337	0.142
Peak #4	8.774699	10.06943	198.996	518.1956	0.03605491	0.129
Peak #5	9.180456	9.62527	368.1948	696.2799	0.06671103	0.133
Peak #6	9.736835	9.076479	448.8479	784.1718	0.08132408	0.128
Peak #7	10.19865	8.666491	2325.105	2662.089	0.421272	0.188
Peak #8	10.53449	8.390942	2150.306	2486.023	0.3896012	0.100
Peak #9	14.24094	6.214301	5519.25	6023.346	1	0.100
Peak #10	14.9559	5.918799	899.1369	1478.035	0.1629093	0.106
Peak #11	16.09258	5.503201	1338.067	2023.104	0.2424364	0.154
Peak #12	16.99405	5.213253	2242.453	3003.123	0.4062966	0.122
Peak #13	17.60838	5.03273	547.075	1350.681	0.09912127	0.100
Peak #14	17.95021	4.937653	762.8884	1587.368	0.1382232	0.100
Peak #15	18.80551	4.714965	2077.941	2945.17	0.3764898	0.133
Peak #16	19.45143	4.55983	1987.91	2878.464	0.3601776	0.100
Peak #17	20.2158	4.389112	1462.113	2370.312	0.2649115	0.315
Peak #18	20.42854	4.343882	1577.348	2488.53	0.2857904	0.310
Peak #19	20.84079	4.258877	1320.896	2235.486	0.2393253	0.176
Peak #20	22.50678	3.947253	631.9739	1528.338	0.1145036	0.100
Peak #21	23.11194	3.84525	710.6365	1587.676	0.128756	0.189
Peak #22	23.75574	3.742477	1328.016	2177.066	0.2406154	0.100
Peak #23	24.18724	3.676679	635.7908	1461.799	0.1151951	0.100
Peak #24	25.23851	3.525865	378.4447	1133.886	0.06856815	0.100
Peak #25	27.04291	3.294563	1310.952	2070.533	0.2375235	0.253
Peak #26	27.90105	3.195153	1727.994	2515.479	0.313085	0.100
Peak #27	28.25099	3.156364	1116.084	1911.047	0.2022166	0.100
Peak #28	28.74762	3.102957	1000.29	1801.975	0.1812366	0.100
Peak #29	29.73267	3.002359	710.9998	1512.519	0.1288218	0.100
Peak #30	30.14065	2.962642	604.3896	1400.594	0.1095058	0.211
Peak #31	30.76595	2.903837	492.9324	1275.009	0.08931148	0.161

Peak #32	31.27625	2.857613	378.292	1143.485	0.06854048	0.140
Peak #33	33.94976	2.638443	415.4766	1098.577	0.07527773	0.125
Peak #34	34.52381	2.595875	324.9706	1017.928	0.05887949	0.115
Peak #35	37.06812	2.423331	331.5999	994.89	0.06008062	0.178
Peak #36	38.25865	2.350615	330.8221	950.937	0.05993968	0.142

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其差示扫描量热曲线在21.34℃±2℃，172.21℃±2℃，234.34℃±2℃三处具有吸热峰的起始点。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其DSC图谱如图10所示。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其热重分析曲线在31.90℃±2℃，90.00℃±2℃和190.00℃±2℃三个温度处有三个失重台阶，270.00℃±2℃之后开始分解。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，其TGA图谱如图11所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物的半富马酸盐晶型B的制备方法，包括将式I-1化合物和富马酸加入到四氢呋喃中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与富马酸的比例选自：1.6~2.4。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.37±0.2°，10.37±0.2°，12.69±0.2°，13.55±0.2°，14.06±0.2°，18.22±0.2°，18.47±0.2°，21.25±0.2°，22.83±0.2°，23.49±0.2°，26.41±0.2°，30.96±0.2°。

20 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.37±0.2°，10.37±0.2°，11.09±0.2°，11.70±0.2°，12.69±0.2°，13.55±0.2°，14.06±0.2°，15.97±0.2°，17.34±0.2°，18.22±0.2°，18.47±0.2°，19.09±0.2°，20.41±0.2°，20.71±0.2°，21.25±0.2°，22.06±0.2°，22.43±0.2°，22.83±0.2°，23.49±0.2°，24.09±0.2°，24.79±0.2°，25.21±0.2°，26.41±0.2°，27.23±0.2°，28.00±0.2°，29.59±0.2°，30.44±0.2°，30.96±0.2°，38.67±0.2°。

25 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其XRPD图谱如图12所示。

表6 式I-1化合物单乙醇酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	6.367303	13.87013	2029.288	2272.519	0.07434029	0.100
Peak #2	10.37207	8.521972	6470.729	6785.768	0.2370466	0.100
Peak #3	11.09208	7.970361	1010.483	1340.449	0.0370177	0.100
Peak #4	11.70461	7.55459	1500.982	1841.876	0.05498648	0.100
Peak #5	12.69449	6.967646	3589.622	3976.064	0.131501	0.100
Peak #6	13.55449	6.527435	10232.45	10650.02	0.3748523	0.100
Peak #7	14.05714	6.29514	10135.51	10557.75	0.3713008	0.100
Peak #8	15.97294	5.544148	3536.131	4003.394	0.1295415	0.100
Peak #9	17.33713	5.110852	2288.859	2836.97	0.0838493	0.100

Peak #10	18.21904	4.865397	27297.29	27912.26	1	0.100
Peak #11	18.46709	4.800599	12375.91	13004.16	0.453375	0.138
Peak #12	19.08811	4.645792	4405.293	5056.107	0.1613821	0.100
Peak #13	20.40513	4.348813	1117.151	1859.68	0.04092536	0.179
Peak #14	20.71391	4.284677	1886.923	2660.549	0.06912491	0.165
Peak #15	21.2549	4.176828	9592.014	10411.04	0.3513907	0.100
Peak #16	22.05512	4.027056	1278.383	2158.564	0.04683188	0.127
Peak #17	22.43277	3.960109	1131.067	2042.437	0.04143513	0.131
Peak #18	22.83447	3.891343	14043.22	14981.57	0.5144547	0.100
Peak #19	23.48801	3.784526	9793.021	10761.67	0.3587543	0.157
Peak #20	24.09406	3.690687	3140.149	4121.826	0.1150352	0.108
Peak #21	24.78808	3.588905	6995.654	7974.427	0.2562765	0.100
Peak #22	25.21228	3.529473	3274.032	4241.681	0.1199398	0.108
Peak #23	26.41114	3.37192	15344.24	16294.99	0.5621157	0.100
Peak #24	27.22701	3.272703	1465.29	2397.752	0.05367895	0.114
Peak #25	27.99766	3.184346	3541.794	4432.819	0.1297489	0.100
Peak #26	29.59053	3.016456	1490.567	2310.24	0.05460494	0.100
Peak #27	30.43898	2.934282	1485.749	2333.618	0.05442845	0.100
Peak #28	30.96021	2.886059	7547.225	8398.33	0.2764826	0.100
Peak #29	38.66922	2.326597	1355.032	1979.99	0.04963982	0.100

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其差示扫描量热曲线在109.66℃±2℃，198.83℃±2℃两处具有吸热峰的起始点。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其DSC图谱如图13所示。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其热重分析曲线在33.00℃±2℃，100.00℃±2℃和165.00℃±2℃三处有三个失重台阶，200.00℃±2℃之后开始分解。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，其TGA图谱如图14所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和乙醇酸加入到乙腈中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与乙醇酸的比例选自：0.8~1.2。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列20角处具有特殊衍射峰：5.95±0.2°，12.20±0.2°，13.87±0.2°，15.79±0.2°，15.97±0.2°，16.44±0.2°，16.63±0.2°，16.79±0.2°，17.30±0.2°，19.49±0.2°，23.50±0.2°，26.68±0.2°。

20 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列20角处具有特殊衍射峰：5.95±0.2°，11.06±0.2°，12.20±0.2°，13.87±0.2°，

15.01±0.2°, 15.79±0.2°, 15.97±0.2°, 16.44±0.2°, 16.63±0.2°, 16.79±0.2°, 17.30±0.2°, 17.90±0.2°, 18.33±0.2°, 18.91±0.2°, 19.49±0.2°, 21.59±0.2°, 22.18±0.2°, 22.80±0.2°, 23.16±0.2°, 23.50±0.2°, 23.93±0.2°, 24.49±0.2°, 25.13±0.2°, 26.68±0.2°, 27.95±0.2°, 30.49±0.2°, 31.62±0.2°, 32.27±0.2°。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B，其XRPD图谱如图15所示。

表7 式I-1化合物乙醇酸盐晶型B的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	5.94826	14.84628	47.21226	62.80721	0.2820042	0.100
Peak #2	11.05959	7.993703	27.85228	46.52969	0.1663649	0.100
Peak #3	12.19964	7.249135	42.98131	61.03759	0.2567323	0.100
Peak #4	13.8704	6.379468	111.6527	128.6609	0.6669146	0.100
Peak #5	15.01254	5.896596	26.83811	41.78902	0.1603071	0.100
Peak #6	15.78903	5.60831	44.40633	61.01559	0.2652441	0.100
Peak #7	15.97478	5.543516	34.20984	51.4254	0.2043393	0.100
Peak #8	16.43714	5.388608	14.20148	32.83326	0.08482705	0.166
Peak #9	16.6293	5.326771	22.48186	41.62296	0.1342867	0.166
Peak #10	16.79174	5.275602	31.88576	51.36475	0.1904573	0.100
Peak #11	17.30051	5.12159	142.7281	162.7214	0.8525316	0.100
Peak #12	17.89638	4.952384	43.38684	63.59336	0.2591546	0.100
Peak #13	18.32724	4.836915	84.93102	104.8279	0.5073028	0.100
Peak #14	18.91279	4.688461	18.65536	37.72074	0.1114306	0.100
Peak #15	19.48954	4.550999	167.4168	186.2042	1	0.100
Peak #16	21.58975	4.112796	17.46467	35.08154	0.1043185	0.100
Peak #17	22.18036	4.0046	52.74449	72.09505	0.3150489	0.100
Peak #18	22.80481	3.896337	60.85134	82.53977	0.363472	0.173
Peak #19	23.15596	3.83804	45.15902	67.61517	0.26974	0.125
Peak #20	23.49665	3.783154	107.6953	130.5205	0.6432761	0.100
Peak #21	23.92768	3.715973	15.04318	37.80346	0.08985461	0.191
Peak #22	24.49098	3.631765	17.92286	39.70282	0.1070553	0.161
Peak #23	25.12531	3.541494	38.13791	58.55093	0.2278021	0.119
Peak #24	26.67703	3.338912	82.84576	102.2695	0.4948473	0.100
Peak #25	27.94708	3.189994	33.99763	54.5564	0.2030717	0.107
Peak #26	30.48514	2.929944	31.34254	53.22852	0.1872126	0.100
Peak #27	31.62302	2.827063	15.2675	32.42916	0.09119453	0.100
Peak #28	32.26844	2.771976	22.99334	38.4986	0.1373419	0.192

本发明还提供了上述式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B的制备方法，包括将式I-1化合物

和乙醇酸加入到四氢呋喃，二氯甲烷中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与乙醇酸的比例选自：0.8~1.2。

5 本发明还提供了上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $6.01\pm0.2^\circ$ ， $15.15\pm0.2^\circ$ ， $17.27\pm0.2^\circ$ ， $17.99\pm0.2^\circ$ ， $18.58\pm0.2^\circ$ ， $22.58\pm0.2^\circ$ ， $24.00\pm0.2^\circ$ ， $24.50\pm0.2^\circ$ ， $25.00\pm0.2^\circ$ ， $29.40\pm0.2^\circ$ ， $30.53\pm0.2^\circ$ 。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $6.01\pm0.2^\circ$ ， $10.06\pm0.2^\circ$ ， $11.04\pm0.2^\circ$ ， $11.98\pm0.2^\circ$ ， $12.66\pm0.2^\circ$ ， $12.86\pm0.2^\circ$ ， $13.39\pm0.2^\circ$ ， $15.15\pm0.2^\circ$ ， $15.62\pm0.2^\circ$ ， $16.46\pm0.2^\circ$ ， $17.27\pm0.2^\circ$ ， $17.99\pm0.2^\circ$ ， $18.58\pm0.2^\circ$ ， $19.53\pm0.2^\circ$ ， $19.77\pm0.2^\circ$ ， $20.25\pm0.2^\circ$ ， $21.01\pm0.2^\circ$ ， $21.57\pm0.2^\circ$ ， $22.04\pm0.2^\circ$ ， $22.58\pm0.2^\circ$ ， $23.67\pm0.2^\circ$ ， $24.00\pm0.2^\circ$ ， $24.50\pm0.2^\circ$ ， $25.00\pm0.2^\circ$ ， $27.34\pm0.2^\circ$ ， $28.54\pm0.2^\circ$ ， $28.91\pm0.2^\circ$ ， $29.40\pm0.2^\circ$ ， $29.89\pm0.2^\circ$ ， $30.53\pm0.2^\circ$ ， $31.33\pm0.2^\circ$ ， $33.67\pm0.2^\circ$ ， $36.16\pm0.2^\circ$ 。

15 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其XRPD图谱如图16所示。

表8 式I-1化合物单L-苹果酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	6.005817	14.70413	3458.47	3698.186	0.1756963	0.100
Peak #2	10.05991	8.785703	1235.219	1524.838	0.06275127	0.100
Peak #3	11.04048	8.007493	1010.378	1324.343	0.05132898	0.100
Peak #4	11.98007	7.381497	1546.43	1893.062	0.07856131	0.100
Peak #5	12.65977	6.986674	1564.73	1932.612	0.07949098	0.141
Peak #6	12.86478	6.875793	1744.169	2115.445	0.0886068	0.133
Peak #7	13.39037	6.607066	1748.559	2122.191	0.08882982	0.100
Peak #8	15.15275	5.842348	6447.348	6874.498	0.3275365	0.100
Peak #9	15.61757	5.669495	415.1237	858.8148	0.021089	0.100
Peak #10	16.46146	5.3807	1753.405	2260.688	0.08907603	0.100
Peak #11	17.27465	5.129198	9650.521	10238.98	0.4902632	0.100
Peak #12	17.99119	4.926498	11219.57	11861.34	0.5699735	0.109
Peak #13	18.57705	4.772433	10433.66	11106.38	0.5300483	0.108
Peak #14	19.52605	4.542572	1184.517	1891.812	0.06017552	0.222
Peak #15	19.77436	4.486085	3155.73	3872.169	0.1603165	0.130
Peak #16	20.24735	4.382343	3376.988	4105.192	0.1715568	0.121
Peak #17	21.0078	4.225396	2453.564	3206.388	0.1246453	0.100
Peak #18	21.5734	4.115878	3826.304	4620.834	0.1943829	0.100
Peak #19	22.04117	4.029573	2859.582	3680.584	0.1452717	0.100
Peak #20	22.58438	3.933865	15035.12	15877.77	0.7638101	0.100
Peak #21	23.67221	3.755494	3964.6	4821.112	0.2014086	0.100

Peak #22	24.00331	3.704436	19684.37	20537.32	1	0.100
Peak #23	24.50464	3.629771	6524.69	7365.307	0.3314656	0.100
Peak #24	24.99671	3.559421	4225.784	5046.185	0.2146772	0.104
Peak #25	27.33987	3.259448	1009.065	1702.707	0.05126226	0.100
Peak #26	28.53714	3.125362	2079.627	2806.331	0.1056487	0.100
Peak #27	28.90615	3.086298	1564.794	2296.025	0.07949425	0.100
Peak #28	29.4012	3.035449	2180.341	2910.555	0.1107651	0.142
Peak #29	29.89372	2.986549	849.0558	1570.18	0.04313351	0.153
Peak #30	30.52674	2.926045	1898.222	2595.839	0.09643298	0.163
Peak #31	31.33463	2.852422	933.9003	1606.439	0.04744376	0.120
Peak #32	33.66905	2.659796	1560.925	2238.357	0.07929768	0.183
Peak #33	36.16417	2.481803	1357.96	2054.411	0.06898671	0.100

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其差示扫描量热曲线在204.74℃±2℃处具有吸热峰的起始点。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其DSC图谱如图17所示。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其热重分析曲线在33.00℃±2℃和185.00℃±2℃两处有两个失重台阶，250.00℃±2℃之后开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A，其TGA图谱如图18所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和L-苹果酸加入到乙腈，四氢呋喃，二氯甲烷中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与L-苹果酸的比例选自：0.8~1.2。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.15±0.2°，12.26±0.2°，17.59±0.2°，18.40±0.2°，18.89±0.2°，19.11±0.2°，19.73±0.2°，20.90±0.2°，23.12±0.2°，23.83±0.2°，24.09±0.2°，24.35±0.2°，24.62±0.2°，24.93±0.2°，25.17±0.2°。

20 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.15±0.2°，9.64±0.2°，9.95±0.2°，11.19±0.2°，12.26±0.2°，12.70±0.2°，13.30±0.2°，14.95±0.2°，15.25±0.2°，16.18±0.2°，17.59±0.2°，18.40±0.2°，18.89±0.2°，19.11±0.2°，19.73±0.2°，20.28±0.2°，20.90±0.2°，21.27±0.2°，21.64±0.2°，22.12±0.2°，23.12±0.2°，23.83±0.2°，24.09±0.2°，24.35±0.2°，24.62±0.2°，24.93±0.2°，25.17±0.2°，26.05±0.2°，27.00±0.2°，28.27±0.2°，28.72±0.2°，30.12±0.2°，31.20±0.2°，33.57±0.2°，34.13±0.2°，34.58±0.2°，25 35.60±0.2°，38.23±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其XRPD图谱如图19所示。

表9 式I-1化合物单琥珀酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	6.150476	14.35861	1079.754	1326.613	0.07385032	0.100

Peak #2	9.639017	9.168368	507.5315	837.8813	0.03471289	0.100
Peak #3	9.947687	8.884562	756.1947	1093.582	0.05172034	0.193
Peak #4	11.19269	7.898941	418.548	786.0864	0.02862681	0.104
Peak #5	12.26293	7.211865	5643.144	6055.72	0.3859659	0.100
Peak #6	12.69721	6.966156	1808.497	2238.503	0.1236932	0.183
Peak #7	13.30472	6.649406	441.7258	886.793	0.03021207	0.170
Peak #8	14.94649	5.922504	2066.371	2623.71	0.1413305	0.100
Peak #9	15.25239	5.804404	2862.093	3448.346	0.1957544	0.100
Peak #10	16.17555	5.475159	3974.573	4631.365	0.271843	0.100
Peak #11	17.58521	5.039309	9714.239	10581.19	0.6644106	0.178
Peak #12	18.40139	4.817592	12708.81	13696.54	0.8692256	0.109
Peak #13	18.8852	4.69525	3885.743	4935.811	0.2657675	0.275
Peak #14	19.10943	4.640657	3969.688	5046.307	0.271509	0.284
Peak #15	19.73177	4.495673	5384.054	6526.596	0.3682452	0.100
Peak #16	20.28191	4.374954	2270.541	3461.857	0.1552948	0.126
Peak #17	20.90259	4.246425	3615.605	4851.244	0.2472912	0.100
Peak #18	21.27065	4.173772	3046.671	4303.229	0.2083787	0.102
Peak #19	21.63627	4.10406	1379.22	2652.606	0.0943325	0.100
Peak #20	22.1207	4.015265	1392.721	2682.337	0.0952559	0.100
Peak #21	23.11513	3.844727	6964.299	8265.567	0.476327	0.234
Peak #22	23.83111	3.730811	7252.805	8544.42	0.4960595	0.101
Peak #23	24.0942	3.690666	12167.04	13451.31	0.832171	0.100
Peak #24	24.35121	3.652293	10144.41	11419.54	0.6938321	0.100
Peak #25	24.61575	3.613639	14620.84	15884.53	1	0.130
Peak #26	24.93286	3.568392	5294.415	6541.669	0.3621143	0.100
Peak #27	25.16802	3.535581	5032.057	6265.21	0.3441702	0.100
Peak #28	26.0534	3.417403	778.8174	1944.266	0.05326763	0.100
Peak #29	27.00305	3.299335	1246.342	2313.507	0.08524425	0.216
Peak #30	28.26834	3.154467	725.8612	1800.543	0.04964567	0.228
Peak #31	28.7181	3.106079	1720.941	2828.181	0.1177047	0.111
Peak #32	30.12463	2.964181	1318.532	2489.126	0.09018173	0.343
Peak #33	31.20475	2.863997	646.1497	1825.823	0.04419375	0.353
Peak #34	33.56967	2.667443	732.0571	1829.258	0.05006944	0.187
Peak #35	34.12764	2.625098	1220.828	2279.93	0.08349918	0.114
Peak #36	34.58483	2.591435	594.5156	1615.563	0.04066221	0.137

Peak #37	35.60008	2.519824	551.2985	1542.296	0.03770636	0.154
Peak #38	38.23304	2.352131	558.504	1479.673	0.03819918	0.162

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其差示扫描量热曲线在72.75℃±2℃，146.41℃±2℃，175.72℃±2℃三处具有吸热峰的起始点。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其DSC图谱如图20所示。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其热重分析曲线在33.00℃±2℃，90.00℃±2℃和160.00℃±2℃三处有三个失重台阶，260.00℃±2℃之后开始分解。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A，其TGA图谱如图21所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和琥珀酸加入到乙腈，四氢呋喃，二氯甲烷中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与琥珀酸的比例选自：0.8~1.2。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物的硫酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.74±0.2°，9.56±0.2°，12.89±0.2°，13.78±0.2°，14.97±0.2°，15.70±0.2°，18.68±0.2°，19.87±0.2°，20.21±0.2°，21.54±0.2°，21.76±0.2°，22.58±0.2°，23.75±0.2°，24.11±0.2°，24.50±0.2°，25.25±0.2°，25.86±0.2°，27.73±0.2°，28.41±0.2°，29.70±0.2°，30.21±0.2°，30.99±0.2°。

20 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的硫酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.74±0.2°，9.56±0.2°，12.89±0.2°，13.78±0.2°，14.68±0.2°，14.97±0.2°，15.49±0.2°，15.70±0.2°，16.41±0.2°，16.90±0.2°，18.47±0.2°，18.68±0.2°，18.86±0.2°，19.33±0.2°，19.87±0.2°，20.21±0.2°，20.70±0.2°，21.54±0.2°，21.76±0.2°，22.25±0.2°，22.58±0.2°，23.75±0.2°，24.11±0.2°，24.50±0.2°，25.25±0.2°，25.86±0.2°，26.10±0.2°，26.71±0.2°，26.96±0.2°，27.73±0.2°，28.41±0.2°，28.90±0.2°，29.70±0.2°，30.21±0.2°，30.99±0.2°。

25 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的硫酸盐晶型A，其XRPD图谱如图22所示。

表10 式I-1化合物硫酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	6.744119	13.09598	35.65135	52.09074	0.07305558	0.100
Peak #2	9.561178	9.242833	46.10621	65.47356	0.09447933	0.100
Peak #3	12.8933	6.860647	63.02497	82.15709	0.1291487	0.100
Peak #4	13.78205	6.420164	125.4007	141.7527	0.256967	0.100
Peak #5	14.67751	6.03043	43.68357	60.03772	0.08951494	0.120
Peak #6	14.9725	5.912276	162.9075	180.921	0.3338248	0.100
Peak #7	15.48903	5.716255	33.8544	53.65991	0.06937333	0.137
Peak #8	15.70464	5.638256	75.82063	95.95579	0.1553692	0.107
Peak #9	16.40931	5.397684	27.52728	46.81891	0.056408	0.122
Peak #10	16.89674	5.243056	26.01051	42.90306	0.05329987	0.137
Peak #11	18.46692	4.800645	66.26648	87.1077	0.1357911	0.100

Peak #12	18.68092	4.74613	150.3831	172.4377	0.3081601	0.100
Peak #13	18.85655	4.702318	68.76389	91.63316	0.1409087	0.100
Peak #14	19.32761	4.58876	43.94986	68.19607	0.09006061	0.100
Peak #15	19.86924	4.464878	73.86705	99.83997	0.1513659	0.100
Peak #16	20.2137	4.389563	488.0031	514.8398	1	0.100
Peak #17	20.70499	4.286504	63.89549	90.87065	0.1309325	0.100
Peak #18	21.54397	4.121434	97.47784	125.4785	0.1997484	0.159
Peak #19	21.76018	4.080969	98.40488	127.1933	0.2016481	0.180
Peak #20	22.24623	3.992892	67.09114	96.74156	0.137481	0.122
Peak #21	22.57571	3.935357	161.0002	190.5227	0.3299163	0.100
Peak #22	23.74843	3.743612	56.21038	83.58575	0.1151845	0.100
Peak #23	24.11135	3.68808	61.4445	89.07555	0.1259101	0.193
Peak #24	24.4972	3.630857	66.60504	93.7385	0.1364849	0.117
Peak #25	25.25065	3.524197	48.23406	75.23211	0.09883966	0.100
Peak #26	25.8563	3.443004	47.72845	74.68002	0.09780359	0.197
Peak #27	26.09526	3.412015	76.15202	102.5496	0.1560482	0.133
Peak #28	26.70874	3.33502	23.33187	50.96179	0.04781092	0.168
Peak #29	26.96348	3.304087	15.27831	43.83334	0.03130781	0.168
Peak #30	27.73352	3.214072	36.22639	65.48412	0.07423393	0.100
Peak #31	28.40891	3.139177	73.84084	101.121	0.1513122	0.100
Peak #32	28.90162	3.086772	32.87369	60.11243	0.06736368	0.171
Peak #33	29.6984	3.005745	44.70893	73.78767	0.09161608	0.101
Peak #34	30.20773	2.956216	44.79463	73.28409	0.09179169	0.100
Peak #35	30.98633	2.883686	44.91674	71.77048	0.09204191	0.100

本发明还提供了上述式I-1化合物硫酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和硫酸加入到乙腈中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与硫酸的比例选自：0.8~1.2。

- 5 本发明还提供了上述式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：5.53 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，8.90 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，9.35 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，11.05 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，12.54 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，12.90 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，14.35 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，14.64 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，16.95 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，18.70 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，19.45 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，19.74 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，20.38 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，20.79 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，21.45 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，21.94 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，22.88 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，23.80 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，25.01 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，25.77 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，27.33 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，27.80 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，28.65 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，29.41 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，30.00 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，31.09 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

- 10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：5.53 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，8.90 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，9.35 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，11.05 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，12.54 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，12.90 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，14.35 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，14.64 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，16.95 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，18.70 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，19.45 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，19.74 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，20.38 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，20.79 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，21.45 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，21.94 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，22.88 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，23.80 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，25.01 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，25.77 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，27.33 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，27.80 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，28.65 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，29.41 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ，30.00 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

°，31.09±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A，其XRPD图谱如图23所示。

表11 式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	5.532435	15.96118	109.1809	126.6481	0.7936769	0.100
Peak #2	8.902002	9.925714	17.76301	34.91975	0.129126	0.100
Peak #3	9.347501	9.453633	20.67122	38.23275	0.1502669	0.107
Peak #4	11.05106	7.999851	40.37062	57.19987	0.2934692	0.100
Peak #5	12.53919	7.053588	73.71306	91.06278	0.5358478	0.100
Peak #6	12.8953	6.859589	31.62126	49.20035	0.2298668	0.106
Peak #7	14.3487	6.167873	24.90215	41.21078	0.1810231	0.181
Peak #8	14.63806	6.046594	38.96151	55.6525	0.2832258	0.169
Peak #9	16.94772	5.227398	113.6682	132.2339	0.8262969	0.100
Peak #10	18.69887	4.741615	16.89806	36.56548	0.1228383	0.100
Peak #11	19.44714	4.560826	31.79594	53.59855	0.2311366	0.134
Peak #12	19.74014	4.493786	40.01748	62.17728	0.290902	0.139
Peak #13	20.37972	4.354178	102.8208	125.9592	0.7474431	0.112
Peak #14	20.79081	4.269002	137.5634	161.0057	1	0.100
Peak #15	21.45161	4.138969	104.2521	127.0696	0.7578474	0.100
Peak #16	21.942	4.047562	66.40536	87.87263	0.4827255	0.118
Peak #17	22.88227	3.883322	13.39118	34.40554	0.09734552	0.175
Peak #18	23.79606	3.736227	26.73411	47.92166	0.1943403	0.100
Peak #19	25.01189	3.557295	31.7189	53.23115	0.2305766	0.117
Peak #20	25.77077	3.454237	53.50304	75.36505	0.3889337	0.121
Peak #21	27.33488	3.260032	22.88951	45.80283	0.1663924	0.213
Peak #22	27.80017	3.206517	29.94634	54.00067	0.2176912	0.141
Peak #23	28.65149	3.113149	48.81897	74.25991	0.3548834	0.140
Peak #24	29.40593	3.034971	65.22767	90.68871	0.4741644	0.100
Peak #25	30.00085	2.976129	29.92109	54.13644	0.2175076	0.149
Peak #26	31.09079	2.874235	31.22145	54.13402	0.2269605	0.100

5

本发明还提供了上述式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和L-酒石酸加入到乙腈中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与L-酒石酸的比例选自：0.8~1.2。

10

本发明还提供了上述式I-1化合物马尿酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.17±0.2°，6.52±0.2°，12.30±0.2°，14.18±0.2°，15.62±0.2°

°, 16.06±0.2°, 16.78±0.2°, 17.64±0.2°, 18.78±0.2°, 20.42±0.2°, 21.15±0.2°, 21.29±0.2°, 21.79±0.2°, 24.42±0.2°, 26.45±0.2°。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物马尿酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.17±0.2°, 6.52±0.2°, 8.77±0.2°, 10.74±0.2°, 11.16±0.2°, 12.30±0.2°, 14.18±0.2°, 14.70±0.2°, 15.62±0.2°, 16.06±0.2°, 16.78±0.2°, 17.64±0.2°, 18.78±0.2°, 20.42±0.2°, 21.15±0.2°, 21.29±0.2°, 21.79±0.2°, 23.03±0.2°, 24.05±0.2°, 24.42±0.2°, 25.32±0.2°, 26.45±0.2°, 26.87±0.2°, 28.85±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物马尿酸盐晶型A，其XRPD图谱如图24所示。

表12 式I-1化合物马尿酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	6.165727	14.32313	46.84962	63.97629	0.3607576	0.100
Peak #2	6.518609	13.54852	37.30031	54.89573	0.2872247	0.183
Peak #3	8.770015	10.07479	10.25155	31.52564	0.07894034	0.100
Peak #4	10.73528	8.23445	17.72863	43.06414	0.1365163	0.199
Peak #5	11.15514	7.925448	11.28448	37.4897	0.08689421	0.131
Peak #6	12.30332	7.188276	107.018	134.0704	0.8240739	0.100
Peak #7	14.18347	6.239351	32.73286	58.3698	0.2520539	0.100
Peak #8	14.69591	6.022922	13.75151	40.19582	0.1058912	0.226
Peak #9	15.6192	5.668907	24.5425	53.66223	0.1889853	0.216
Peak #10	16.064	5.512926	40.11842	71.12805	0.3089251	0.160
Peak #11	16.78293	5.278353	30.71124	63.47039	0.2364867	0.100
Peak #12	17.64042	5.02366	38.97564	76.05798	0.3001254	0.146
Peak #13	18.78433	4.720233	129.8645	172.2274	1	0.106
Peak #14	20.41602	4.346517	36.85044	83.07684	0.2837606	0.194
Peak #15	21.14778	4.197742	32.82731	78.65607	0.2527812	0.181
Peak #16	21.29136	4.169756	29.05938	74.61411	0.2237668	0.155
Peak #17	21.79278	4.074936	27.59339	71.68633	0.2124783	0.186
Peak #18	23.02744	3.859168	22.89831	60.05222	0.1763246	0.100
Peak #19	24.05033	3.697299	16.04067	52.94743	0.1235185	0.171
Peak #20	24.42373	3.641612	21.46288	58.33859	0.1652713	0.230
Peak #21	25.32431	3.514113	21.20499	56.21917	0.1632854	0.182
Peak #22	26.44801	3.367302	20.40374	50.96436	0.1571156	0.203
Peak #23	26.8689	3.315503	12.99294	41.55479	0.1000499	0.117
Peak #24	28.85276	3.091887	14.44897	46.59393	0.1112619	0.138

10

本发明还提供了上述式I-1化合物马尿酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和马尿酸加入到四氢呋喃中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与马尿酸的比例选自：0.8~1.2。

本发明还提供了上述式I-1化合物戊二酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列20角处具有特殊衍射峰：11.82±0.2°，12.75±0.2°，13.19±0.2°，14.87±0.2°，15.10±0.2°，17.10±0.2°，17.82±0.2°，18.35±0.2°，19.75±0.2°，20.14±0.2°，20.70±0.2°，22.23±0.2°，23.20±0.2°，24.26±0.2°，24.47±0.2°，29.92±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物戊二酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列20角处具有特殊衍射峰：9.86±0.2°，10.97±0.2°，11.82±0.2°，12.29±0.2°，12.75±0.2°，13.19±0.2°，14.87±0.2°，15.10±0.2°，15.37±0.2°，16.33±0.2°，17.10±0.2°，17.82±0.2°，18.35±0.2°，19.17±0.2°，19.75±0.2°，20.14±0.2°，20.70±0.2°，21.14±0.2°，22.23±0.2°，23.20±0.2°，24.26±0.2°，24.47±0.2°，24.86±0.2°，25.28±0.2°，29.92±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物戊二酸盐晶型A，其XRPD图谱如图25所示。

表13 式I-1化合物戊二酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	9.863811	8.959923	12.85162	32.81104	0.08830153	0.172
Peak #2	10.98613	8.046987	10.89521	32.04998	0.07485931	0.116
Peak #3	11.82328	7.479033	49.71856	70.34775	0.3416087	0.100
Peak #4	12.28926	7.196469	17.15315	37.49989	0.1178567	0.218
Peak #5	12.74523	6.94002	19.68536	39.10459	0.1352551	0.100
Peak #6	13.18652	6.708745	33.55265	51.90237	0.2305351	0.100
Peak #7	14.8743	5.951086	39.69448	53.88385	0.2727347	0.129
Peak #8	15.09693	5.863826	34.88612	49.31273	0.2396972	0.216
Peak #9	15.37447	5.758588	31.72464	46.23314	0.2179752	0.115
Peak #10	16.33454	5.422222	16.56744	32.81384	0.1138324	0.100
Peak #11	17.103	5.180287	40.75071	60.68394	0.2799919	0.100
Peak #12	17.81628	4.974467	117.4363	139.108	0.8068871	0.142
Peak #13	18.34729	4.831675	68.64827	90.59112	0.4716718	0.100
Peak #14	19.17292	4.625432	24.33756	46.22366	0.1672196	0.100
Peak #15	19.7465	4.492352	38.56743	60.27261	0.2649909	0.156
Peak #16	20.14022	4.405412	21.05011	42.03999	0.1446321	0.236
Peak #17	20.69634	4.288275	50.58425	69.74656	0.3475567	0.100
Peak #18	21.13538	4.200177	21.00321	38.04622	0.1443098	0.128
Peak #19	22.23299	3.99524	31.02705	52.27459	0.2131821	0.116
Peak #20	23.19805	3.83117	145.5424	170.8203	1	0.110
Peak #21	24.25913	3.665946	52.19791	78.5784	0.3586439	0.282
Peak #22	24.47135	3.634633	118.7159	144.8973	0.8156791	0.263
Peak #23	24.86463	3.578029	53.22074	78.66595	0.3656716	0.103
Peak #24	25.28382	3.519649	25.77899	49.91108	0.1771235	0.100

Peak #25	29.92096	2.983892	13.18526	36.99868	0.09059394	0.107
----------	----------	----------	----------	----------	------------	-------

本发明还提供了上述式I-1化合物戊二酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和戊二酸加入到乙腈，二氯甲烷中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与戊二酸的比例选自：0.8~1.2。

5

本发明还提供了上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：7.08 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.23 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.36 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.16 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.91 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.41 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.51 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，30.98 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，35.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

10

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：7.08 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.23 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.36 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.16 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.91 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.29 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.41 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.51 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，30.98 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，35.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

15

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型A，其XRPD图谱如图26所示。

表14 式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	7.079945	12.47553	85.42383	101.1101	0.2852689	0.100
Peak #2	7.997392	11.0463	13.96909	31.70288	0.04664912	0.102
Peak #3	9.390173	9.410768	23.25926	45.09923	0.07767321	0.100
Peak #4	10.22862	8.641167	147.574	170.6116	0.4928164	0.100
Peak #5	13.36138	6.621338	128.1409	150.1271	0.4279206	0.106
Peak #6	14.15906	6.250054	101.5931	123.0315	0.3392653	0.100
Peak #7	14.81465	5.974915	18.95654	40.14683	0.06330448	0.100
Peak #8	15.77269	5.614086	40.74862	62.03128	0.1360781	0.148
Peak #9	16.20564	5.46506	21.01715	41.812	0.07018578	0.100
Peak #10	17.76859	4.98771	130.6191	157.9745	0.4361964	0.159
Peak #11	18.10162	4.896693	89.64201	119.1474	0.2993553	0.175
Peak #12	18.89753	4.692213	123.9464	156.6549	0.4139133	0.146
Peak #13	19.11654	4.638949	299.4503	332.5616	1	0.100
Peak #14	20.11447	4.410995	277.3101	311.3669	0.9260639	0.100
Peak #15	20.52951	4.322745	236.2305	269.9984	0.7888807	0.164
Peak #16	20.90733	4.245474	119.2478	152.1095	0.3982224	0.239
Peak #17	21.2862	4.170756	69.93179	101.2655	0.2335339	0.129
Peak #18	22.49223	3.949774	43.0219	68.77164	0.1436696	0.100
Peak #19	23.11408	3.844899	30.92543	55.90915	0.103274	0.101
Peak #20	24.4086	3.643835	70.81258	94.66067	0.2364753	0.125

Peak #21	25.51375	3.488449	44.21862	66.18475	0.147666	0.100
Peak #22	26.77312	3.327147	28.30337	54.19617	0.09451779	0.228
Peak #23	28.28136	3.153044	122.5069	156.2957	0.409106	0.100
Peak #24	28.80565	3.096838	18.56351	52.80252	0.06199198	0.183
Peak #25	29.21899	3.053962	27.92734	61.68496	0.09326204	0.145
Peak #26	29.94764	2.981295	30.47235	61.59036	0.101761	0.100
Peak #27	30.98179	2.884098	24.56855	53.25895	0.0820455	0.117
Peak #28	35.21519	2.546478	18.38519	46.0497	0.06139646	0.100

本发明还提供了上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型A的制备方法，包括将式I-1化合物和对甲苯磺酸加入到乙腈中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与对甲苯磺酸的比例选自：0.8~1.2。

5

本发明还提供了上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $8.27\pm0.2^\circ$ ， $13.69\pm0.2^\circ$ ， $13.95\pm0.2^\circ$ ， $16.15\pm0.2^\circ$ ， $17.72\pm0.2^\circ$ ， $19.52\pm0.2^\circ$ ， $21.05\pm0.2^\circ$ ， $22.45\pm0.2^\circ$ ， $23.91\pm0.2^\circ$ ， $25.40\pm0.2^\circ$ ， $27.33\pm0.2^\circ$ ， $29.25\pm0.2^\circ$ 。

10

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型B，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $8.27\pm0.2^\circ$ ， $12.59\pm0.2^\circ$ ， $13.69\pm0.2^\circ$ ， $13.95\pm0.2^\circ$ ， $14.63\pm0.2^\circ$ ， $16.15\pm0.2^\circ$ ， $17.72\pm0.2^\circ$ ， $18.68\pm0.2^\circ$ ， $19.52\pm0.2^\circ$ ， $20.75\pm0.2^\circ$ ， $21.05\pm0.2^\circ$ ， $21.92\pm0.2^\circ$ ， $22.45\pm0.2^\circ$ ， $23.23\pm0.2^\circ$ ， $23.91\pm0.2^\circ$ ， $25.40\pm0.2^\circ$ ， $27.33\pm0.2^\circ$ ， $29.25\pm0.2^\circ$ 。

15

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型B，其XRPD图谱如图27所示。

表15 式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型B的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	8.269233	10.68376	66.65063	82.69354	0.205002	0.100
Peak #2	12.58982	7.025336	25.67633	42.4886	0.07897448	0.113
Peak #3	13.68799	6.464071	66.10264	84.78497	0.2033165	0.100
Peak #4	13.95157	6.342537	205.2721	224.0923	0.6313697	0.100
Peak #5	14.63412	6.048212	56.90355	74.64372	0.1750222	0.100
Peak #6	16.14528	5.485354	75.07107	90.46928	0.2309013	0.100
Peak #7	17.7228	5.000495	52.54952	70.41904	0.1616302	0.161
Peak #8	18.68129	4.746037	24.92735	44.40676	0.0766708	0.106
Peak #9	19.51727	4.544596	325.1219	346.1157	1	0.100
Peak #10	20.74879	4.277555	39.79155	64.27892	0.1223896	0.131
Peak #11	21.04592	4.217828	131.2454	156.5197	0.4036806	0.142
Peak #12	21.91903	4.051752	33.07592	58.38848	0.1017339	0.100
Peak #13	22.4462	3.95777	89.58733	113.2832	0.27555	0.104

Peak #14	23.22516	3.82676	15.41252	37.83067	0.04740537	0.159
Peak #15	23.9116	3.718435	104.2562	125.6726	0.3206681	0.176
Peak #16	25.40249	3.503475	177.7236	200.8911	0.5466368	0.100
Peak #17	27.3258	3.261095	60.00591	86.0919	0.1845644	0.141
Peak #18	29.24715	3.051085	41.28314	68.31211	0.1269774	0.100

本发明还提供了上述式I-1化合物对甲苯磺酸盐晶型B的制备方法，包括将式I-1化合物和对甲苯磺酸加入到四氢呋喃中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与对甲苯磺酸的比例选自：0.8~1.2。

5

本发明还提供了上述式I-1化合物甲磺酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：6.70 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.160.2 $^\circ$ ，13.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.87 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.57 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.16 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

10

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物甲磺酸盐晶型A，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：6.70 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.16 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.87 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.79 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.75 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.57 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.16 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.09 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.31 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.83 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

15

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物甲磺酸盐晶型A，其XRPD图谱如图28所示。

表16 式I-1化合物甲磺酸盐晶型A的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak #1	6.697615	13.18681	29.2205	44.84843	0.1374156	0.100
Peak #2	9.102916	9.707085	21.63046	38.52872	0.1017218	0.100
Peak #3	9.807705	9.011051	21.38057	39.66219	0.1005466	0.143
Peak #4	10.16039	8.699037	29.45585	47.7616	0.1385223	0.161
Peak #5	13.34429	6.629781	27.07287	46.42973	0.1273159	0.100
Peak #6	13.87172	6.378866	29.43882	48.18745	0.1384423	0.100
Peak #7	14.27292	6.20045	66.19603	83.79364	0.3113008	0.100
Peak #8	15.36627	5.761644	37.38631	53.25999	0.175817	0.100
Peak #9	15.78599	5.609385	17.09895	33.88383	0.0804114	0.134
Peak #10	17.21072	5.148107	48.49517	67.62392	0.2280588	0.100
Peak #11	18.75375	4.727863	28.35833	51.94065	0.133361	0.100
Peak #12	19.57472	4.531386	212.6433	239.0555	1	0.110
Peak #13	21.16175	4.195003	37.02691	62.74215	0.1741268	0.160
Peak #14	22.09032	4.020719	46.08796	67.99896	0.2167384	0.100
Peak #15	23.31411	3.81236	19.21252	40.88506	0.09035092	0.173
Peak #16	23.85573	3.727016	34.5036	58.00617	0.1622605	0.100
Peak #17	24.30463	3.659186	33.63316	57.83051	0.158167	0.190

Peak #18	24.98785	3.560663	65.20639	89.03184	0.3066468	0.106
Peak #19	27.18207	3.278012	31.54118	56.58994	0.148329	0.104
Peak #20	28.04009	3.179624	18.07375	44.88169	0.08499562	0.164
Peak #21	28.8345	3.093804	24.47278	50.48177	0.1150884	0.249

本发明还提供了上述式I-1化合物甲磺酸盐晶型A的制备方法,包括将式I-1化合物和甲磺酸加入到四氢呋喃中,重结晶或打浆制得,式I-1化合物与甲磺酸的比例选自:0.8~1.2。

5

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1,其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰:7.47±0.2°,7.73±0.2°,12.2500.2°,13.1800.2°,13.51±0.2°,14.96±0.2°,15.46±0.2°,17.31±0.2°,18.56±0.2°,19.34±0.2°,19.57±0.2°,19.78±0.2°,20.01±0.2°,20.41±0.2°,20.76±0.2°,24.36±0.2°,25.63±0.2°,26.47±0.2°,27.51±0.2°。

10

本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1,其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰:7.47±0.2°,7.73±0.2°,9.63±0.2°,11.4600.2°,12.2500.2°,13.1800.2°,13.51±0.2°,14.96±0.2°,15.46±0.2°,16.79±0.2°,17.04±0.2°,17.31±0.2°,17.72±0.2°,18.56±0.2°,19.34±0.2°,19.57±0.2°,19.78±0.2°,20.01±0.2°,20.41±0.2°,20.76±0.2°,22.60±0.2°,23.09±0.2°,23.80±0.2°,24.36±0.2°,25.63±0.2°,26.47±0.2°,27.51±0.2°,29.09±0.2°,30.76±0.2°,31.99±0.2°,36.24±0.2°。

15

本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1,其XRPD图谱如图29所示。

表17 式I-1化合物盐酸盐晶型C1的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	7.469565	11.82564	170.3781	233.8982	0.3741632	0.165
Peak # 2	7.727614	11.43132	288.2178	351.6654	0.6329481	0.135
Peak # 3	9.625598	9.181119	30.23456	95.12409	0.06639738	0.154
Peak # 4	11.46039	7.715022	35.40674	99.13931	0.07775588	0.100
Peak # 5	12.25008	7.219398	187.329	254.1297	0.4113886	0.100
Peak # 6	13.18162	6.711229	176.609	244.8173	0.3878468	0.165
Peak # 7	13.50989	6.548882	101.0302	168.6256	0.22187	0.120
Peak # 8	14.96371	5.915727	130.4177	199.7892	0.2864071	0.106
Peak # 9	15.46443	5.725291	145.8036	215.9147	0.3201957	0.100
Peak # 10	16.79406	5.27488	51.23669	120.018	0.1125197	0.134
Peak # 11	17.03815	5.199857	68.14204	136.5628	0.1496451	0.220
Peak # 12	17.31437	5.117519	68.7573	136.3839	0.1509962	0.143
Peak # 13	17.72217	5.000671	20.89011	88.21156	0.04587625	0.100
Peak # 14	18.56032	4.776697	158.9897	234.8893	0.3491534	0.100
Peak # 15	19.33619	4.586743	193.7012	275.9999	0.4253825	0.106
Peak # 16	19.57052	4.532349	243.5362	327.1351	0.5348239	0.151

Peak # 17	19.78009	4.4848	455.3577	539.8668	1	0.100
Peak # 18	20.01093	4.433581	150.447	235.6875	0.330393	0.100
Peak # 19	20.41269	4.347219	117.9435	203.7759	0.2590128	0.250
Peak # 20	20.7621	4.274841	143.6874	229.3326	0.3155484	0.146
Peak # 21	22.59736	3.931636	57.59861	153.2617	0.1264909	0.179
Peak # 22	23.0917	3.848574	47.79654	145.3939	0.1049648	0.222
Peak # 23	23.80311	3.735136	47.23293	145.9101	0.1037271	0.250
Peak # 24	24.35631	3.65154	118.0796	215.7209	0.2593118	0.170
Peak # 25	25.63398	3.472358	54.12675	146.5311	0.1188664	0.100
Peak # 26	26.4743	3.364018	165.1317	261.6809	0.3626417	0.106
Peak # 27	27.51233	3.239408	144.2079	250.5756	0.3166913	0.122
Peak # 28	29.09444	3.066751	56.66905	168.875	0.1244495	0.150
Peak # 29	30.76101	2.904293	47.74388	156.956	0.1048492	0.218
Peak # 30	31.99164	2.795325	54.65399	155.6174	0.1200243	0.100
Peak # 31	36.23993	2.476788	45.47268	131.7606	0.09986144	0.111

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1，其差示扫描量热曲线在39.76℃±2℃，153.80℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在214.75℃±2℃处分解。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1，其DSC图谱如图30所示。
本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1，其热重分析曲线在26.03℃±2℃，100.00℃±2℃，150.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1，其TGA图谱如图31所示。
本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型C1的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入到乙酸乙酯中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，
10 式I-1化合物的盐酸盐晶型C1为乙酸乙酯溶剂和水合物晶型，乙酸乙酯含量为0.62当量，水含量为3.0当量。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.56±0.2°，7.79±0.2°，12.32±0.2°，13.21±0.2°，13.63±0.2°，
15 15.10±0.2°，15.56±0.2°，18.58±0.2°，19.36±0.2°，19.66±0.2°，19.82±0.2°，20.91±0.2°，24.35±0.2°，26.56±0.2°，30.74±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.56±0.2°，7.79±0.2°，9.65±0.2°，11.48±0.2°，12.32±0.2°，13.21±0.2°，13.63±0.2°，15.10±0.2°，15.56±0.2°，16.86±0.2°，17.16±0.2°，
20 17.41±0.2°，17.77±0.2°，18.58±0.2°，19.36±0.2°，19.66±0.2°，19.82±0.2°，20.32±0.2°，20.91±0.2°，22.71±0.2°，23.21±0.2°，23.80±0.2°，24.35±0.2°，25.71±0.2°，26.56±0.2°，27.53±0.2°，27.80±0.2°，28.20±0.2°，29.15±0.2°，30.74±0.2°，32.06±0.2°，36.30±0.2°，38.22±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其XRPD图谱如图32所示。
25 表18 式I-1化合物盐酸盐晶型C2的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
------	-------	---------	---------------	-----------------	----------------	------

Peak # 1	7.561379	11.68225	594.0467	654.5096	0.4930706	0.153
Peak # 2	7.785987	11.34575	665.0544	725.5987	0.5520085	0.143
Peak # 3	9.653943	9.154226	64.07269	124.0171	0.05318161	0.100
Peak # 4	11.47599	7.704572	59.76658	119.5923	0.04960746	0.100
Peak # 5	12.32226	7.177275	486.3391	550.8688	0.4036712	0.100
Peak # 6	13.20849	6.697635	382.8189	452.7995	0.3177474	0.100
Peak # 7	13.63449	6.489313	383.4615	454.04	0.3182808	0.102
Peak # 8	15.10227	5.861764	417.983	490.954	0.3469343	0.110
Peak # 9	15.55625	5.691705	359.4082	431.791	0.298316	0.100
Peak # 10	16.8609	5.254121	157.987	227.7439	0.1311324	0.100
Peak # 11	17.16267	5.162411	180.6607	252.0321	0.149952	0.249
Peak # 12	17.41028	5.089545	224.9247	297.1292	0.186692	0.132
Peak # 13	17.77288	4.986517	60.75385	133.3784	0.0504269	0.100
Peak # 14	18.58392	4.770684	327.1711	410.2261	0.2715586	0.102
Peak # 15	19.35654	4.581967	330.6791	422.6897	0.2744703	0.152
Peak # 16	19.66373	4.511075	642.4008	736.7739	0.5332054	0.141
Peak # 17	19.82029	4.475794	1204.79	1300.107	1	0.141
Peak # 18	20.31755	4.36736	218.6828	315.8102	0.1815111	0.229
Peak # 19	20.91171	4.244595	405.4756	502.4253	0.3365528	0.110
Peak # 20	22.71078	3.912256	178.8163	287.4753	0.1484211	0.150
Peak # 21	23.21358	3.828644	150.452	262.2883	0.1248782	0.283
Peak # 22	23.79538	3.736332	153.2322	266.4649	0.1271858	0.169
Peak # 23	24.35296	3.652033	290.4572	402.7315	0.2410853	0.185
Peak # 24	25.71424	3.461702	106.9341	225.8246	0.08875742	0.149
Peak # 25	26.56012	3.353343	433.4701	562.3314	0.3597888	0.100
Peak # 26	27.52862	3.237527	341.6432	479.7618	0.2835706	0.127
Peak # 27	27.8036	3.206129	133.144	272.6549	0.1105122	0.236
Peak # 28	28.20096	3.161851	78.81534	219.3735	0.0654183	0.108
Peak # 29	29.15277	3.060749	104.427	242.8467	0.08667652	0.174
Peak # 30	30.74315	2.90594	210.473	344.75	0.1746968	0.189
Peak # 31	32.06215	2.789339	87.68976	212.1315	0.07278425	0.163
Peak # 32	36.29795	2.472962	112.9378	222.361	0.0937406	0.138
Peak # 33	38.21926	2.352947	80.73588	192.5904	0.06701239	0.238

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其差示扫描量热曲线在 $33.27^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $155.72^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点，样品在 $212.45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 处开始分解。

- 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其DSC图谱如图33所示。
- 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其热重分析曲线在 $28.19^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $115.00^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $150.00^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 三处有三个失重台阶。
- 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2，其TGA图谱如图34所示。
- 5 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型C2的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入到2-甲基四氢呋喃中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型C2为2-甲基四氢呋喃溶剂和水合物晶型，2-甲基四氢呋喃含量为0.21当量，水含量为2.8当量。
- 10 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特殊衍射峰： $6.60 \pm 0.2^{\circ}$ ， $7.79 \pm 0.2^{\circ}$ ， $9.84 \pm 0.2^{\circ}$ ， $13.31 \pm 0.2^{\circ}$ ， $15.23 \pm 0.2^{\circ}$ ， $15.93 \pm 0.2^{\circ}$ ， $20.09 \pm 0.2^{\circ}$ ， $20.41 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.23 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.80 \pm 0.2^{\circ}$ 。
- 15 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特殊衍射峰： $6.60 \pm 0.2^{\circ}$ ， $7.26 \pm 0.2^{\circ}$ ， $7.79 \pm 0.2^{\circ}$ ， $8.48 \pm 0.2^{\circ}$ ， $9.84 \pm 0.2^{\circ}$ ， $11.18 \pm 0.2^{\circ}$ ， $13.31 \pm 0.2^{\circ}$ ， $13.89 \pm 0.2^{\circ}$ ， $14.64 \pm 0.2^{\circ}$ ， $14.98 \pm 0.2^{\circ}$ ， $15.23 \pm 0.2^{\circ}$ ， $15.93 \pm 0.2^{\circ}$ ， $16.27 \pm 0.2^{\circ}$ ， $17.04 \pm 0.2^{\circ}$ ， $18.21 \pm 0.2^{\circ}$ ， $19.33 \pm 0.2^{\circ}$ ， $20.09 \pm 0.2^{\circ}$ ， $20.41 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.23 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.80 \pm 0.2^{\circ}$ ， $23.49 \pm 0.2^{\circ}$ ， $24.79 \pm 0.2^{\circ}$ ， $28.43 \pm 0.2^{\circ}$ 。
- 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其XRPD图谱如图35所示。

表19 式I-1化合物盐酸盐晶型D的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.601512	13.37856	164.5807	360.2378	0.1722114	0.100
Peak # 2	7.256653	12.17213	58.27498	262.8102	0.06097686	0.111
Peak # 3	7.786158	11.3455	216.3087	427.6613	0.2263378	0.100
Peak # 4	8.479876	10.41884	94.11929	310.7975	0.09848309	0.100
Peak # 5	9.837548	8.983783	292.5006	516.1531	0.3060622	0.100
Peak # 6	11.17929	7.90838	73.00758	297.2161	0.07639254	0.277
Peak # 7	13.30976	6.6469	222.7104	477.5637	0.2330362	0.166
Peak # 8	13.88618	6.372257	72.43765	337.7217	0.07579618	0.133
Peak # 9	14.63502	6.047843	144.9248	428.148	0.1516442	0.108
Peak # 10	14.98003	5.90932	217.5238	511.2758	0.2276092	0.380
Peak # 11	15.22908	5.813237	300.9823	601.7073	0.3149371	0.185
Peak # 12	15.92681	5.560104	334.7283	652.176	0.3502478	0.198
Peak # 13	16.26554	5.445069	139.724	463.7961	0.1462023	0.356
Peak # 14	17.03894	5.199618	77.78125	421.2977	0.08138753	0.183
Peak # 15	18.21142	4.867415	117.7768	497.4332	0.1232375	0.100
Peak # 16	19.32967	4.588276	229.9395	646.4288	0.2406005	0.100
Peak # 17	20.08674	4.41702	708.8257	1144.215	0.74169	0.100
Peak # 18	20.40698	4.348422	955.69	1397.604	1	0.156
Peak # 19	21.2275	4.182158	313.6636	768.3183	0.3282064	0.236
Peak # 20	21.80498	4.072686	320.5857	780.7736	0.3354495	0.287

Peak # 21	23.48703	3.784683	59.54105	519.681	0.06230164	0.125
Peak # 22	24.78517	3.589319	87.48044	546.9264	0.09153642	0.283
Peak # 23	28.43383	3.136483	65.95297	507.909	0.06901085	0.100

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其差示扫描量热曲线在55.20℃±2℃，164.37℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在211.35℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其DSC图谱如图36所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其热重分析曲线在36.24℃±2℃，110.00℃±2℃两处有两个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型D，其TGA图谱如图37所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型D的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入到丁酮中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式

10 I-1化合物的盐酸盐晶型D为无水晶型。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其X射线粉末衍射图谱在下列20角处具有特殊衍射峰：6.15±0.2°，7.66±0.2°，7.90±0.2°，13.06±0.2°，14.06±0.2°，16.25±0.2°，18.37±0.2°，19.01±0.2°，19.75±0.2°，20.19±0.2°，21.81±0.2°，23.56±0.2°，24.95±0.2°，25.18±0.2°，25.63±0.2°，26.71±0.2°，27.10±0.2°，27.91±0.2°，29.81±0.2°，32.93±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其X射线粉末衍射图谱在下列20角处具有特殊衍射峰：6.15±0.2°，7.66±0.2°，7.90±0.2°，8.41±0.2°，9.49±0.2°，9.91±0.2°，10.88±0.2°，11.42±0.2°，13.06±0.2°，13.66±0.2°，14.06±0.2°，14.69±0.2°，15.32±0.2°，15.52±0.2°，15.88±0.2°，16.25±0.2°，16.81±0.2°，17.35±0.2°，18.37±0.2°，19.01±0.2°，19.75±0.2°，20.19±0.2°，21.15±0.2°，21.51±0.2°，21.81±0.2°，22.50±0.2°，22.87±0.2°，23.56±0.2°，24.95±0.2°，25.18±0.2°，25.63±0.2°，26.71±0.2°，27.10±0.2°，27.91±0.2°，28.47±0.2°，29.30±0.2°，29.81±0.2°，30.12±0.2°，32.93±0.2°，34.96±0.2°。

25 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其XRPD图谱如图38所示。

表20 式I-1化合物盐酸盐晶型E1的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.145037	14.37131	302.5578	499.1663	0.2048961	0.100
Peak # 2	7.657481	11.53586	704.3558	925.7552	0.476999	0.166
Peak # 3	7.895144	11.18912	1359.082	1582.423	0.9203882	0.122
Peak # 4	8.406717	10.50935	126.4409	351.9904	0.08562741	0.100
Peak # 5	9.487387	9.314556	269.7384	513.6247	0.1826704	0.100
Peak # 6	9.912072	8.916405	216.5638	468.4002	0.1466598	0.100
Peak # 7	10.87609	8.128153	501.5989	764.5867	0.3396893	0.100
Peak # 8	11.42041	7.741942	388.9748	654.0305	0.2634188	0.103
Peak # 9	13.0554	6.775825	780.8158	1077.419	0.5287787	0.100
Peak # 10	13.66123	6.476674	386.5541	712.326	0.2617795	0.100
Peak # 11	14.05527	6.295974	1337.484	1680.198	0.9057618	0.166

Peak # 12	14.69153	6.024707	287.5207	654.2143	0.1947128	0.174
Peak # 13	15.32495	5.777086	541.0035	927.4278	0.3663747	0.141
Peak # 14	15.51518	5.706679	615.061	1006.604	0.4165273	0.127
Peak # 15	15.88049	5.576216	593.2246	993.5515	0.4017395	0.100
Peak # 16	16.24859	5.45071	1265.391	1673.182	0.8569396	0.100
Peak # 17	16.80916	5.270176	302.3594	718.8266	0.2047618	0.124
Peak # 18	17.3498	5.10715	190.8611	612.6349	0.1292536	0.104
Peak # 19	18.37336	4.824878	1145.505	1605.355	0.7757506	0.100
Peak # 20	19.00938	4.664856	933.6566	1421.984	0.6322845	0.121
Peak # 21	19.75294	4.490902	1276.167	1792.503	0.8642372	0.143
Peak # 22	20.1886	4.394964	1476.64	2006.738	1	0.108
Peak # 23	21.1496	4.197384	506.0891	1059.635	0.3427301	0.132
Peak # 24	21.51016	4.127835	703.582	1263.474	0.4764749	0.100
Peak # 25	21.80766	4.07219	1196.181	1760.296	0.8100696	0.205
Peak # 26	22.49543	3.949219	424.1585	994.5509	0.2872457	0.245
Peak # 27	22.87291	3.884891	627.939	1199.706	0.4252485	0.100
Peak # 28	23.56058	3.773034	1049.806	1620.304	0.7109421	0.109
Peak # 29	24.94623	3.566509	489.7659	1058.782	0.3316759	0.205
Peak # 30	25.18339	3.533457	337.6172	908.0272	0.2286388	0.210
Peak # 31	25.63268	3.472533	183.0638	754.5255	0.1239732	0.135
Peak # 32	26.70567	3.335397	778.4288	1371.446	0.5271622	0.163
Peak # 33	27.10295	3.2874	496.8693	1098.879	0.3364864	0.226
Peak # 34	27.90941	3.194215	564.1411	1179.394	0.3820437	0.137
Peak # 35	28.46869	3.132721	384.4941	1004.999	0.2603845	0.167
Peak # 36	29.30478	3.045216	189.4714	811.8213	0.1283125	0.284
Peak # 37	29.81338	2.994414	368.8845	988.831	0.2498134	0.244
Peak # 38	30.11576	2.965034	245.5084	862.7616	0.1662615	0.309
Peak # 39	32.93307	2.717536	268.7507	882.8731	0.1820015	0.168
Peak # 40	34.95511	2.564826	179.9061	751.8131	0.1218347	0.133

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其差示扫描量热曲线在13.36℃±2℃，174.06℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在211.29℃±2℃处开始分解。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其DSC图谱如图39所示。
 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其热重分析曲线在25.81℃±2℃，120.00℃±2℃和160.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1，其TGA图谱如图40所示。
 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型E1的制备方法，包括将式I-1化合物和

盐酸加入到乙醇中，重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型E1为水合物晶型，水含量为1.7当量。

5 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.88±0.2°，10.90±0.2°，13.10±0.2°，14.14±0.2°，16.30±0.2°，19.01±0.2°，19.75±0.2°，21.54±0.2°，21.84±0.2°，23.63±0.2°，24.96±0.2°，26.78±0.2°，29.91±0.2°。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.88±0.2°，9.51±0.2°，10.90±0.2°，11.49±0.2°，13.10±0.2°，13.64±0.2°，14.14±0.2°，14.76±0.2°，15.39±0.2°，15.75±0.2°，16.30±0.2°，16.93±0.2°，19.01±0.2°，19.75±0.2°，20.69±0.2°，21.54±0.2°，21.84±0.2°，22.19±0.2°，22.57±0.2°，23.01±0.2°，23.63±0.2°，24.96±0.2°，25.90±0.2°，26.32±0.2°，26.78±0.2°，27.19±0.2°，27.48±0.2°，27.94±0.2°，28.68±0.2°，29.07±0.2°，29.50±0.2°，29.91±0.2°，31.74±0.2°，32.96±0.2°，33.66±0.2°。

15 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其XRPD图谱如图41所示。

表21 式I-1化合物盐酸盐晶型E2的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	7.884071	11.20481	540.4462	605.2851	0.7774932	0.100
Peak # 2	9.512653	9.289872	103.279	168.8765	0.1485786	0.100
Peak # 3	10.89717	8.112479	210.551	276.9264	0.3029015	0.100
Peak # 4	11.48909	7.695814	43.11554	110.4364	0.0620266	0.100
Peak # 5	13.10177	6.75195	192.5077	264.6825	0.2769442	0.100
Peak # 6	13.63865	6.487342	77.58062	155.1348	0.1116085	0.100
Peak # 7	14.13521	6.260545	695.1138	775.9518	1	0.100
Peak # 8	14.76314	5.995642	28.98997	111.9226	0.04170537	0.133
Peak # 9	15.39103	5.752432	33.00134	117.8404	0.04747616	0.121
Peak # 10	15.74691	5.623217	62.01804	146.7878	0.08921998	0.100
Peak # 11	16.30386	5.432357	432.7301	515.7111	0.6225314	0.100
Peak # 12	16.92825	5.233366	61.63427	140.1845	0.08866789	0.100
Peak # 13	19.01114	4.664429	210.1703	287.2018	0.3023539	0.115
Peak # 14	19.75051	4.49145	445.9855	532.7929	0.6416007	0.109
Peak # 15	20.69488	4.288574	111.2609	205.316	0.1600614	0.100
Peak # 16	21.54478	4.12128	168.5169	267.2058	0.2424307	0.360
Peak # 17	21.84486	4.06534	251.1638	351.1669	0.3613276	0.271
Peak # 18	22.19098	4.002708	154.7814	255.5625	0.2226706	0.100
Peak # 19	22.57326	3.935779	98.63	199.3557	0.1418904	0.148
Peak # 20	23.01374	3.861435	105.6459	205.1103	0.1519836	0.100
Peak # 21	23.62687	3.762597	325.2303	420.8155	0.4678806	0.106
Peak # 22	24.95749	3.564925	196.3293	294.1708	0.282442	0.100

Peak # 23	25.89573	3.437852	40.57758	148.8828	0.05837544	0.163
Peak # 24	26.32397	3.382887	50.33425	163.4267	0.07241153	0.100
Peak # 25	26.7799	3.326319	265.6382	383.6885	0.3821507	0.118
Peak # 26	27.19104	3.276951	182.0309	303.3774	0.261872	0.349
Peak # 27	27.47843	3.243327	83.98383	206.9736	0.1208203	0.100
Peak # 28	27.9352	3.191324	112.1196	236.6009	0.1612967	0.196
Peak # 29	28.68201	3.109905	100.0596	224.0822	0.1439471	0.191
Peak # 30	29.06967	3.069308	59.76442	182.13	0.0859779	0.187
Peak # 31	29.50209	3.025297	98.35264	217.703	0.1414914	0.100
Peak # 32	29.90704	2.98525	144.627	260.0349	0.2080623	0.120
Peak # 33	31.74403	2.816562	90.48898	199.877	0.1301787	0.130
Peak # 34	32.95559	2.71573	84.64176	195.0735	0.1217668	0.157
Peak # 35	33.65558	2.66083	72.07199	181.9605	0.1036837	0.165

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其差示扫描量热曲线在14.99℃±2℃，174.19℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在213.17℃±2℃处开始分解。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其DSC图谱如图42所示。
本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其热重分析曲线在33.18℃±2℃，90.00℃±2℃和140.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2，其TGA图谱如图43所示。
本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型E2的制备方法，是将式I-1化合物的盐酸盐晶型F在25℃真空，50℃真空或100℃干燥制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：
10 0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型E2为水合物晶型，水含量为1.8当量。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：7.65±0.2°，11.47±0.2°，13.93±0.2°，14.80±0.2°，15.25±0.2°，
15 19.84±0.2°，20.09±0.2°，21.51±0.2°，23.22±0.2°，25.06±0.2°，26.68±0.2°，28.87±0.2°，32.45±0.2°，33.59±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.85±0.2°，7.65±0.2°，10.21±0.2°，10.70±0.2°，11.47±0.2°，
20 13.93±0.2°，14.80±0.2°，15.25±0.2°，16.60±0.2°，16.88±0.2°，17.84±0.2°，19.00±0.2°，19.16±0.2°，19.84±0.2°，20.09±0.2°，20.34±0.2°，21.51±0.2°，22.35±0.2°，23.22±0.2°，23.86±0.2°，25.06±0.2°，25.31±0.2°，25.63±0.2°，26.68±0.2°，28.10±0.2°，28.87±0.2°，30.53±0.2°，32.45±0.2°，33.59±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其XRPD图谱如图44所示。

表22 式I-1化合物盐酸盐晶型F的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.848274	12.89704	50.41388	108.1367	0.09768955	0.100
Peak # 2	7.651177	11.54535	516.0621	576.032	1	0.100
Peak # 3	10.20579	8.660445	49.75304	111.4053	0.096409	0.100
Peak # 4	10.70466	8.257937	69.10229	130.8267	0.133903	0.100

Peak # 5	11.47234	7.707018	361.2969	420.3412	0.7001035	0.100
Peak # 6	13.93093	6.351884	397.6063	461.8362	0.7704621	0.100
Peak # 7	14.80051	5.98059	260.9636	327.9683	0.5056826	0.100
Peak # 8	15.25096	5.804945	153.9308	220.6624	0.2982796	0.108
Peak # 9	16.60372	5.334918	34.92417	97.03252	0.06767435	0.155
Peak # 10	16.88418	5.246928	60.09497	120.1826	0.1164491	0.183
Peak # 11	17.83583	4.969059	73.02078	128.1677	0.1414961	0.100
Peak # 12	19.00091	4.666917	115.9687	180.328	0.2247185	0.128
Peak # 13	19.16145	4.628178	78.67841	145.1145	0.1524592	0.128
Peak # 14	19.83859	4.471706	220.5375	294.1044	0.4273469	0.172
Peak # 15	20.08921	4.416483	227.1443	302.6826	0.440149	0.184
Peak # 16	20.34485	4.361562	44.52192	121.6991	0.0862724	0.197
Peak # 17	21.51468	4.126979	342.1507	422.0398	0.6630028	0.116
Peak # 18	22.35365	3.973946	135.1561	215.3622	0.2618989	0.110
Peak # 19	23.22226	3.827231	214.9216	298.199	0.4164645	0.154
Peak # 20	23.85788	3.726686	87.52694	170.3065	0.1696054	0.210
Peak # 21	25.06488	3.549895	214.0289	298.1458	0.4147348	0.168
Peak # 22	25.30611	3.516599	90.23993	175.521	0.1748625	0.178
Peak # 23	25.63199	3.472623	125.4472	211.7709	0.2430855	0.106
Peak # 24	26.68101	3.338423	102.6051	191.2798	0.1988232	0.141
Peak # 25	28.09525	3.173506	86.42886	182.8679	0.1674776	0.175
Peak # 26	28.86665	3.090432	110.8668	209.6979	0.2148323	0.144
Peak # 27	30.53301	2.925459	35.61448	133.7473	0.069012	0.100
Peak # 28	32.44866	2.756991	82.21487	181.7001	0.159312	0.123
Peak # 29	33.58943	2.665919	45.26086	135.2353	0.08770428	0.196

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其差示扫描量热曲线在36.03℃±2℃，172.45℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在212.66℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其DSC图谱如图45所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其热重分析曲线在33.35℃±2℃，100.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型F，其TGA图谱如图46所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型F的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入到乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃或甲基异丁基酮/三氟乙醇混合溶剂中，50℃重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型F为水合物晶型，水含量为2.0当量。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：5.83±0.2°，9.97±0.2°，13.26±0.2°，14.17±0.2°，15.52±0.2°，

16.77±0.2°, 18.37±0.2°, 20.27±0.2°, 20.48±0.2°, 21.35±0.2°, 21.82±0.2°, 22.65±0.2°, 23.04±0.2°, 24.43±0.2°, 26.24±0.2°, 26.54±0.2°, 28.94±0.2°, 30.18±0.2°。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：5.83±0.2°, 7.18±0.2°, 9.97±0.2°, 11.63±0.2°, 12.00±0.2°, 12.35±0.2°, 13.26±0.2°, 13.58±0.2°, 14.17±0.2°, 14.60±0.2°, 15.52±0.2°, 16.77±0.2°, 17.64±0.2°, 18.37±0.2°, 18.81±0.2°, 19.14±0.2°, 19.80±0.2°, 20.27±0.2°, 20.48±0.2°, 21.35±0.2°, 21.82±0.2°, 22.65±0.2°, 23.04±0.2°, 23.35±0.2°, 24.43±0.2°, 25.47±0.2°, 26.24±0.2°, 26.54±0.2°, 26.84±0.2°, 27.92±0.2°, 10 28.94±0.2°, 29.31±0.2°, 30.18±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其XRPD图谱如图47所示。

表23 式I-1化合物盐酸盐晶型G的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	5.828182	15.15189	579.1664	753.4305	0.6023378	0.100
Peak # 2	7.17844	12.30457	172.8027	365.0822	0.1797163	0.100
Peak # 3	9.974504	8.860736	346.1045	556.5733	0.3599515	0.100
Peak # 4	11.62806	7.604156	506.9125	722.6564	0.5271932	0.100
Peak # 5	11.99626	7.371572	122.0042	338.9887	0.1268854	0.100
Peak # 6	12.34862	7.162008	128.8925	346.0245	0.1340493	0.171
Peak # 7	13.25774	6.672863	324.0526	556.4399	0.3370174	0.153
Peak # 8	13.58265	6.513966	171.4265	412.3184	0.178285	0.100
Peak # 9	14.16958	6.245436	598.4322	852.499	0.6223745	0.111
Peak # 10	14.59519	6.064257	283.763	545.6206	0.2951159	0.100
Peak # 11	15.51762	5.705785	961.5308	1251.04	1	0.100
Peak # 12	16.7697	5.282487	931.9397	1272.279	0.969225	0.205
Peak # 13	17.63585	5.024953	178.8619	547.5662	0.1860179	0.140
Peak # 14	18.37159	4.825339	771.5197	1159.492	0.8023869	0.116
Peak # 15	18.80623	4.714787	372.962	770.2344	0.3878836	0.100
Peak # 16	19.1386	4.633651	288.6279	691.9684	0.3001754	0.100
Peak # 17	19.80226	4.479828	214.2406	626.9946	0.222812	0.100
Peak # 18	20.26602	4.378349	301.9755	719.1638	0.314057	0.247
Peak # 19	20.48124	4.332824	436.0151	854.6628	0.4534594	0.221
Peak # 20	21.35452	4.157567	768.4391	1191.466	0.7991831	0.193
Peak # 21	21.8184	4.07021	387.7249	811.9121	0.4032371	0.121
Peak # 22	22.64517	3.923443	357.5557	779.4445	0.371861	0.137
Peak # 23	23.04393	3.856443	885.9234	1304.702	0.9213678	0.100
Peak # 24	23.34855	3.806815	376.3249	791.8521	0.391381	0.259
Peak # 25	24.42592	3.641291	722.9464	1152.347	0.7518703	0.191

Peak # 26	25.47185	3.494093	192.4108	637.1698	0.2001088	0.250
Peak # 27	26.2382	3.393751	388.4084	838.7321	0.4039479	0.112
Peak # 28	26.53974	3.355873	427.7524	878.9491	0.444866	0.256
Peak # 29	26.83974	3.319039	219.5827	670.9071	0.2283678	0.233
Peak # 30	27.92213	3.192788	126.4753	572.1395	0.1315354	0.191
Peak # 31	28.94164	3.082595	395.4236	826.9805	0.4112438	0.119
Peak # 32	29.31307	3.044374	215.0207	639.3233	0.2236233	0.100
Peak # 33	30.18123	2.958751	262.0633	665.0064	0.272548	0.174

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其差示扫描量热曲线在59.42℃±2℃，151.02℃±2℃和166.01℃±2℃三处具有吸热峰的起始点。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其DSC图谱如图48所示。
本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其热重分析曲线在26.28℃±2℃，120.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型G，其TGA图谱如图49所示。
本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型G的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入到水中，25℃，50℃或升降温混悬重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的
10 比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型G为水合物晶型，水含量为3.0当量。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：5.83±0.2°，7.16±0.2°，10.02±0.2°，11.64±0.2°，13.23±0.2°，14.58±0.2°，16.67±0.2°，18.40±0.2°，18.62±0.2°，20.23±0.2°，20.54±0.2°，21.40
15 ±0.2°，22.62±0.2°，22.78±0.2°，23.36±0.2°，24.73±0.2°，26.23±0.2°，26.57±0.2°，26.91±0.2°，29.30±0.2°，30.21±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：5.83±0.2°，7.16±0.2°，10.02±0.2°，11.64±0.2°，12.35±0.2°，13.23±0.2°，13.59±0.2°，14.58±0.2°，15.51±0.2°，15.97±0.2°，16.67±0.2°
20 °，17.63±0.2°，18.40±0.2°，18.62±0.2°，19.11±0.2°，20.23±0.2°，20.54±0.2°，21.40±0.2°，22.07±0.2°，22.62±0.2°，22.78±0.2°，23.36±0.2°，24.73±0.2°，24.98±0.2°，26.23±0.2°，26.57±0.2°，26.91±0.2°，27.88±0.2°，29.01±0.2°，29.30±0.2°，29.61±0.2°，30.21±0.2°，31.21±0.2°，32.12±0.2°，34.66±0.2°。

25 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其XRPD图谱如图50所示。

表24 式I-1化合物盐酸盐晶型H的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	5.830629	15.14553	1285.098	1470.157	1	0.100
Peak # 2	7.162398	12.3321	377.9528	573.1634	0.2941044	0.100
Peak # 3	10.01798	8.822379	706.8278	901.1703	0.5500187	0.100
Peak # 4	11.6369	7.598398	793.7754	997.5475	0.6176772	0.100
Peak # 5	12.34503	7.164086	105.4623	314.7852	0.0820656	0.100
Peak # 6	13.23145	6.686064	823.9066	1041.888	0.6411238	0.100
Peak # 7	13.59459	6.508269	401.2484	621.5343	0.3122319	0.100

Peak # 8	14.57996	6.070556	742.7775	974.6781	0.5779932	0.100
Peak # 9	15.50704	5.709655	380.8936	631.5181	0.2963928	0.100
Peak # 10	15.97407	5.543761	171.5876	429.1406	0.133521	0.155
Peak # 11	16.6685	5.31433	1043.568	1307.615	0.8120532	0.105
Peak # 12	17.62552	5.027874	219.7633	491.7105	0.171009	0.216
Peak # 13	18.40211	4.817406	1027.482	1307.842	0.7995363	0.141
Peak # 14	18.61999	4.761522	548.1824	829.8808	0.4265687	0.141
Peak # 15	19.11054	4.640391	363.7106	646.7841	0.2830218	0.183
Peak # 16	20.23249	4.385529	650.7493	943.71	0.5063812	0.111
Peak # 17	20.54409	4.31971	816.0809	1113.529	0.6350342	0.201
Peak # 18	21.40318	4.148226	761.1138	1066.179	0.5922615	0.170
Peak # 19	22.07037	4.024309	60.53448	366.7205	0.04710497	0.100
Peak # 20	22.62083	3.927608	474.4857	778.4302	0.3692215	0.202
Peak # 21	22.77518	3.90134	428.924	731.7242	0.3337676	0.202
Peak # 22	23.35825	3.805256	580.0465	876.5105	0.4513638	0.100
Peak # 23	24.73165	3.596966	435.214	762.8337	0.3386622	0.164
Peak # 24	24.97894	3.561912	239.3857	574.4449	0.1862782	0.170
Peak # 25	26.23346	3.394353	689.8587	1053.781	0.5368143	0.200
Peak # 26	26.56802	3.352364	373.9151	743.0274	0.2909624	0.141
Peak # 27	26.91138	3.310365	474.4957	847.8385	0.3692293	0.233
Peak # 28	27.87534	3.198041	319.8667	699.1384	0.2489046	0.100
Peak # 29	29.00736	3.075759	319.4596	694.5037	0.2485878	0.100
Peak # 30	29.30335	3.045362	580.9927	952.9413	0.4521	0.139
Peak # 31	29.61104	3.014414	311.5282	679.3771	0.242416	0.100
Peak # 32	30.20776	2.956213	486.7111	844.0698	0.3787347	0.169
Peak # 33	31.21426	2.863146	132.2233	464.1539	0.1028897	0.149
Peak # 34	32.11699	2.784701	156.8051	469.2422	0.122018	0.137
Peak # 35	34.65822	2.586115	156.4141	451.3805	0.1217138	0.157

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其差示扫描量热曲线在51.49℃±2℃和153.61℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在211.73℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其DSC图谱如图51所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其热重分析曲线在26.12℃±2℃，110.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型H，其TGA图谱如图52所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型H的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入甲醇/水混合溶剂中通过在25合溶或50合溶下混悬重结晶或打浆制得，式I-1化

合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型H为水合物晶型，水含量为3.9当量。

5 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.68±0.2°，12.31±0.2°，12.54±0.2°，13.34±0.2°，14.05±0.2°，14.96±0.2°，17.92±0.2°，19.03±0.2°，19.74±0.2°，19.99±0.2°，20.96±0.2°，21.42±0.2°，21.62±0.2°，26.81±0.2°，27.21±0.2°，27.60±0.2°，27.78±0.2°，30.07±0.2°，31.00±0.2°，34.83±0.2°。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.68±0.2°，9.50±0.2°，12.31±0.2°，12.54±0.2°，13.34±0.2°，14.05±0.2°，14.96±0.2°，15.38±0.2°，17.18±0.2°，17.92±0.2°，19.03±0.2°，19.74±0.2°，19.99±0.2°，20.96±0.2°，21.42±0.2°，21.62±0.2°，21.99±0.2°，22.98±0.2°，23.52±0.2°，23.80±0.2°，24.38±0.2°，25.92±0.2°，26.81±0.2°，27.21±0.2°，27.60±0.2°，27.78±0.2°，28.26±0.2°，28.74±0.2°，30.07±0.2°，31.00±0.2°，
15 °，32.69±0.2°，34.02±0.2°，34.83±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其XRPD图谱如图53所示。

表25 式I-1化合物盐酸盐晶型I的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.683047	13.21552	6066.766	6257.472	1	0.100
Peak # 2	9.502496	9.29978	589.4446	779.7198	0.09715961	0.100
Peak # 3	12.30501	7.187298	1473.677	1683.435	0.2429098	0.123
Peak # 4	12.54249	7.05174	1045.291	1257.185	0.1722979	0.127
Peak # 5	13.34207	6.630879	3563.501	3783.915	0.5873806	0.100
Peak # 6	14.04679	6.299753	1592.864	1818.627	0.2625557	0.100
Peak # 7	14.95737	5.918223	1689.783	1912.131	0.2785311	0.100
Peak # 8	15.37841	5.757124	366.1042	582.8315	0.06034585	0.100
Peak # 9	17.17957	5.157372	679.5376	900.721	0.1120099	0.100
Peak # 10	17.91742	4.946615	2463.704	2704.65	0.4060984	0.100
Peak # 11	19.02736	4.66049	1726.037	1982.815	0.2845069	0.100
Peak # 12	19.74237	4.493283	1203.647	1471.858	0.1984002	0.192
Peak # 13	19.98544	4.43918	1433.109	1702.924	0.2362228	0.173
Peak # 14	20.96464	4.233996	1457.9	1735.907	0.2403092	0.100
Peak # 15	21.42234	4.144559	5250.236	5529.593	0.8654093	0.100
Peak # 16	21.61991	4.107128	1554.836	1833.5	0.2562874	0.100
Peak # 17	21.98783	4.039227	591.0263	866.3695	0.09742032	0.100
Peak # 18	22.98335	3.866472	515.3694	786.2349	0.0849496	0.100
Peak # 19	23.52402	3.778814	255.2394	529.0739	0.04207174	0.166
Peak # 20	23.80309	3.735139	274.9154	548.0394	0.04531498	0.232
Peak # 21	24.38212	3.647733	666.5188	933.2823	0.1098639	0.116

Peak # 22	25.92394	3.434175	635.7052	928.6979	0.1047848	0.117
Peak # 23	26.81065	3.322574	1095.841	1412.559	0.1806302	0.100
Peak # 24	27.2072	3.275041	877.7557	1200.082	0.1446826	0.117
Peak # 25	27.60325	3.228944	689.9982	1014.847	0.1137341	0.134
Peak # 26	27.77863	3.208954	1194.642	1519.628	0.1969159	0.134
Peak # 27	28.25596	3.155821	372.9469	695.2362	0.06147375	0.100
Peak # 28	28.7368	3.1041	304.8406	620.1004	0.05024763	0.100
Peak # 29	30.06931	2.969508	807.1132	1116.959	0.1330384	0.171
Peak # 30	30.99668	2.882746	682.3029	984.0446	0.1124657	0.100
Peak # 31	32.68733	2.737403	496.4317	815.9324	0.08182806	0.100
Peak # 32	34.01857	2.633264	468.1613	783.8876	0.07716818	0.178
Peak # 33	34.83157	2.57364	645.0126	947.0595	0.106319	0.108

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其差示扫描量热曲线在18.15℃±2℃和194.49℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在215.51℃±2℃处开始分解

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其DSC图谱如图54所示。
本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其热重分析曲线在28.31℃±2℃，70.00℃±2℃和173.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型I，其TGA图谱如图55所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型I的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入甲醇或甲醇/甲基叔丁基醚混合溶剂中在25叔丁混悬重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型I为无水晶型。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.80±0.2°，11.69±0.2°，14.87±0.2°，15.98±0.2°，18.05±0.2°，19.49±0.2°，20.41±0.2°，21.55±0.2°，21.70±0.2°，22.06±0.2°，23.69±0.2°，24.92±0.2°，25.13±0.2°，29.07±0.2°，30.16±0.2°。

20 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.80±0.2°，7.82±0.2°，7.95±0.2°，10.08±0.2°，11.69±0.2°，12.30±0.2°，12.60±0.2°，13.60±0.2°，14.87±0.2°，15.98±0.2°，16.25±0.2°，18.05±0.2°，18.60±0.2°，18.79±0.2°，19.49±0.2°，20.41±0.2°，20.82±0.2°，21.55±0.2°，21.70±0.2°，22.06±0.2°，22.88±0.2°，23.69±0.2°，24.92±0.2°，25.13±0.2°，26.19±0.2°，26.57±0.2°，29.07±0.2°，30.16±0.2°，31.85±0.2°，32.80±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其XRPD图谱如图56所示。

表26 式I-1化合物盐酸盐晶型J1的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.795494	12.99709	1045.542	1237.377	0.3823281	0.100
Peak # 2	7.822898	11.2923	230.3243	429.0735	0.0842237	0.101
Peak # 3	7.947547	11.11546	173.3303	372.1519	0.06338246	0.101
Peak # 4	10.08289	8.765732	113.045	325.6056	0.04133766	0.100

Peak # 5	11.69263	7.562305	581.4788	792.2735	0.212632	0.100
Peak # 6	12.29569	7.192721	271.5138	485.7134	0.09928567	0.160
Peak # 7	12.5974	7.021128	160.1172	374.2798	0.05855079	0.186
Peak # 8	13.6026	6.504458	195.112	411.141	0.07134749	0.100
Peak # 9	14.87382	5.951278	2734.673	2980.22	1	0.100
Peak # 10	15.97916	5.542004	742.0891	1013.763	0.271363	0.100
Peak # 11	16.25086	5.449955	156.1842	432.9994	0.05711259	0.129
Peak # 12	18.05202	4.910034	797.7896	1127.659	0.2917313	0.100
Peak # 13	18.59785	4.767141	489.3123	835.8884	0.178929	0.213
Peak # 14	18.7898	4.718873	408.4137	759.966	0.1493465	0.213
Peak # 15	19.4894	4.55103	554.901	920.6138	0.2029131	0.100
Peak # 16	20.41075	4.347628	1084.362	1459.224	0.3965236	0.100
Peak # 17	20.81767	4.263556	308.0087	683.4725	0.1126309	0.100
Peak # 18	21.55439	4.119464	785.2869	1156.483	0.2871594	0.270
Peak # 19	21.69789	4.092543	917.0377	1286.597	0.3353373	0.270
Peak # 20	22.05619	4.026863	513.4854	877.8127	0.1877685	0.100
Peak # 21	22.87765	3.884097	242.5795	597.0117	0.08870515	0.100
Peak # 22	23.6933	3.752199	965.4345	1321.158	0.3530348	0.100
Peak # 23	24.92196	3.569928	433.7296	789.9819	0.1586039	0.223
Peak # 24	25.13496	3.540156	587.4705	941.8578	0.214823	0.149
Peak # 25	26.18639	3.400348	228.3669	583.2324	0.08350793	0.100
Peak # 26	26.56552	3.352674	207.2965	567.4351	0.07580306	0.127
Peak # 27	29.07455	3.068804	275.8094	631.2031	0.1008565	0.100
Peak # 28	30.16433	2.96037	409.7868	740.9128	0.1498486	0.100
Peak # 29	31.851	2.807346	160.3939	484.1836	0.05865197	0.206
Peak # 30	32.79772	2.728441	190.6454	520.0348	0.06971417	0.182

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其差示扫描量热曲线在70.82℃±2℃和165.48℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在212.96℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其DSC图谱如图57所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其热重分析曲线在33.94℃±2℃和110.00℃±2℃两处有两个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1，其TGA图谱如图58所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入2-甲基四氢呋喃中，在50° 0混悬或升降温重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型J1为2-甲基四氢呋喃和水的溶剂合物，2-甲基四氢呋喃含量为0.75当量，水含量为0.98当量。

10

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $6.78 \pm 0.2^\circ$ ， $11.59 \pm 0.2^\circ$ ， $12.24 \pm 0.2^\circ$ ， $13.56 \pm 0.2^\circ$ ， $14.69 \pm 0.2^\circ$ ， $17.45 \pm 0.2^\circ$ ， $18.12 \pm 0.2^\circ$ ， $18.89 \pm 0.2^\circ$ ， $19.51 \pm 0.2^\circ$ ， $21.28 \pm 0.2^\circ$ ， $21.46 \pm 0.2^\circ$ ， $22.23 \pm 0.2^\circ$ ， $24.09 \pm 0.2^\circ$ ， $24.86 \pm 0.2^\circ$ ， $24.99 \pm 0.2^\circ$ ， $29.00 \pm 0.2^\circ$ 。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰： $6.78 \pm 0.2^\circ$ ， $7.96 \pm 0.2^\circ$ ， $8.31 \pm 0.2^\circ$ ， $11.59 \pm 0.2^\circ$ ， $12.24 \pm 0.2^\circ$ ， $13.56 \pm 0.2^\circ$ ， $14.69 \pm 0.2^\circ$ ， $16.44 \pm 0.2^\circ$ ， $16.63 \pm 0.2^\circ$ ， $17.45 \pm 0.2^\circ$ ， $18.12 \pm 0.2^\circ$ ， $18.89 \pm 0.2^\circ$ ， $19.51 \pm 0.2^\circ$ ， $20.12 \pm 0.2^\circ$ ， $20.35 \pm 0.2^\circ$ ， $20.49 \pm 0.2^\circ$ ， $21.28 \pm 0.2^\circ$ ， $21.46 \pm 0.2^\circ$ ， $22.23 \pm 0.2^\circ$ ， $22.75 \pm 0.2^\circ$ ， $23.27 \pm 0.2^\circ$ ， $24.09 \pm 0.2^\circ$ ， $24.86 \pm 0.2^\circ$ ， $24.99 \pm 0.2^\circ$ ，
10 $25.37 \pm 0.2^\circ$ ， $25.65 \pm 0.2^\circ$ ， $26.54 \pm 0.2^\circ$ ， $27.62 \pm 0.2^\circ$ ， $28.61 \pm 0.2^\circ$ ， $29.00 \pm 0.2^\circ$ ， $30.43 \pm 0.2^\circ$ ， $32.10 \pm 0.2^\circ$ ， $33.01 \pm 0.2^\circ$ ， $36.96 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其XRPD图谱如图59所示。

表27 式I-1化合物盐酸盐晶型J2的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.780673	13.02546	486.214	549.5581	0.2816536	0.100
Peak # 2	7.958976	11.09953	123.6075	188.0724	0.07160323	0.161
Peak # 3	8.310797	10.63043	73.68546	139.4296	0.04268445	0.107
Peak # 4	11.59174	7.627896	375.3433	450.2339	0.2174286	0.100
Peak # 5	12.23828	7.226334	153.1708	226.7464	0.08872864	0.100
Peak # 6	13.55637	6.526536	180.8496	254.4021	0.1047624	0.100
Peak # 7	14.68543	6.027195	1726.283	1805.761	1	0.100
Peak # 8	16.4355	5.389143	215.2298	299.1415	0.1246781	0.184
Peak # 9	16.62825	5.327103	129.1316	213.7627	0.07480326	0.184
Peak # 10	17.44625	5.079131	220.9248	310.6566	0.1279771	0.103
Peak # 11	18.1169	4.892595	133.8183	226.216	0.07751816	0.100
Peak # 12	18.88617	4.695011	516.7839	612.7637	0.2993622	0.100
Peak # 13	19.5106	4.546134	397.7841	496.3569	0.2304281	0.100
Peak # 14	20.11981	4.409835	184.1742	286.9377	0.1066883	0.320
Peak # 15	20.34798	4.360898	241.6843	346.9122	0.1400027	0.238
Peak # 16	20.48667	4.331687	265.6085	372.0766	0.1538615	0.238
Peak # 17	21.28307	4.171363	432.1003	541.9163	0.2503067	0.121
Peak # 18	21.45671	4.137996	276.4566	386.148	0.1601456	0.121
Peak # 19	22.22805	3.996116	497.313	614.4642	0.2880831	0.100
Peak # 20	22.75281	3.905124	142.7566	265.5026	0.08269595	0.156
Peak # 21	23.27106	3.819316	113.8295	241.2689	0.06593904	0.171
Peak # 22	24.09327	3.690806	385.4814	518.8451	0.2233013	0.130
Peak # 23	24.85536	3.579343	212.2231	344.9595	0.1229364	0.175
Peak # 24	24.98804	3.560637	267.8217	399.8474	0.1551436	0.175

Peak # 25	25.3711	3.507738	162.8907	291.8631	0.09435921	0.226
Peak # 26	25.64969	3.470267	130.3427	256.16	0.07550482	0.219
Peak # 27	26.53912	3.355949	103.8878	220.8986	0.06018002	0.100
Peak # 28	27.62185	3.226811	76.33185	194	0.04421745	0.256
Peak # 29	28.60708	3.11788	106.999	228.0308	0.06198227	0.100
Peak # 30	29.00274	3.07624	319.7704	443.9528	0.1852363	0.100
Peak # 31	30.42807	2.935309	124.64	247.0201	0.07220139	0.100
Peak # 32	32.10201	2.785966	131.7526	254.2239	0.07632156	0.113
Peak # 33	33.0099	2.711386	81.86591	203.6693	0.04742322	0.136
Peak # 34	36.95634	2.430403	74.8323	193.9958	0.04334879	0.176

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其差示扫描量热曲线在77.60℃±2℃和163.47℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在211.78℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其DSC图谱如图60所示。
5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其热重分析曲线在28.73℃±2℃和120.00℃±2℃两处有两个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2，其TGA图谱如图61所示。
本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型J2的制备方法，包括将式I-1化合物的
10 盐酸盐晶型J1加热至110° 0制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型J2为2-甲基四氢呋喃和水的溶剂合物，2-甲基四氢呋喃含量为0.39当量，水含量为0.94当量。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角
15 处具有特殊衍射峰：6.79±0.2°，11.61±0.2°，14.93±0.2°，16.08±0.2°，18.05±0.2°，18.63±0.2°，20.49±0.2°，20.64±0.2°，21.52±0.2°，21.72±0.2°，21.93±0.2°，23.68±0.2°，25.19±0.2°，26.25±0.2°，26.57±0.2°，29.91±0.2°，32.56±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.79±0.2°，7.83±0.2°，8.04±0.2°，10.00±0.2°，10.74±0.2°，11.61±0.2°，12.25±0.2°，12.64±0.2°，13.57±0.2°，14.93±0.2°，16.08±0.2°，
20 18.05±0.2°，18.63±0.2°，19.43±0.2°，20.15±0.2°，20.49±0.2°，20.64±0.2°，21.52±0.2°，21.72±0.2°，21.93±0.2°，23.27±0.2°，23.68±0.2°，24.73±0.2°，25.19±0.2°，26.25±0.2°，26.57±0.2°，27.42±0.2°，28.02±0.2°，28.67±0.2°，29.13±0.2°，29.91±0.2°，32.56±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其XRPD图谱如图62所示。

25 表28 式I-1化合物盐酸盐晶型K的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.794806	12.9984	691.3811	875.0555	0.192033	0.100
Peak # 2	7.83426	11.27594	288.9213	486.3343	0.08024868	0.120
Peak # 3	8.038795	10.9895	203.2409	403.895	0.05645072	0.120
Peak # 4	9.997069	8.840785	117.7202	330.8371	0.03269712	0.100
Peak # 5	10.74072	8.230294	107.3294	320.8759	0.02981103	0.100

Peak # 6	11.60559	7.618825	687.957	909.0914	0.191082	0.100
Peak # 7	12.25333	7.217494	245.9523	473.5915	0.06831394	0.100
Peak # 8	12.63822	6.998539	204.09	432.644	0.05668657	0.100
Peak # 9	13.57036	6.519837	198.4962	429.6321	0.05513286	0.100
Peak # 10	14.92862	5.929554	3600.324	3866.778	1	0.100
Peak # 11	16.0831	5.506421	1376.485	1669.815	0.3823225	0.100
Peak # 12	18.04593	4.911676	1009.741	1363.736	0.2804584	0.100
Peak # 13	18.63182	4.758526	671.5975	1046.877	0.1865381	0.100
Peak # 14	19.42977	4.564864	496.6809	892.7581	0.1379545	0.100
Peak # 15	20.14869	4.403579	441.9977	848.7093	0.1227661	0.100
Peak # 16	20.48797	4.331416	1028.155	1437.222	0.2855728	0.128
Peak # 17	20.64182	4.299478	583.2937	992.8682	0.1620114	0.128
Peak # 18	21.52175	4.125638	978.1533	1383.857	0.2716848	0.100
Peak # 19	21.72215	4.088027	1036.466	1439.683	0.2878813	0.308
Peak # 20	21.92503	4.050655	739.6849	1139.781	0.2054495	0.308
Peak # 21	23.27148	3.819247	248.8957	653.3616	0.06913146	0.102
Peak # 22	23.67982	3.754304	1547.461	1952.999	0.4298115	0.100
Peak # 23	24.72815	3.597466	280.2606	677.2075	0.07784315	0.158
Peak # 24	25.18878	3.532713	791.9027	1179.913	0.2199532	0.104
Peak # 25	26.25322	3.391844	441.882	818.9271	0.122734	0.100
Peak # 26	26.57399	3.351624	425.2781	809.8372	0.1181222	0.210
Peak # 27	27.41809	3.250327	260.4725	657.5086	0.07234696	0.100
Peak # 28	28.02496	3.181306	278.7974	678.9731	0.07743675	0.112
Peak # 29	28.66725	3.111473	222.631	620.5598	0.06183639	0.100
Peak # 30	29.12559	3.063542	364.7587	757.3303	0.1013127	0.100
Peak # 31	29.90952	2.985008	394.9463	771.1329	0.1096974	0.179
Peak # 32	32.55656	2.748099	310.4091	669.1288	0.08621699	0.227

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其差示扫描量热曲线在80.73℃±2℃和171.74℃±2℃两处具有吸热峰的起始点，样品在211.42℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其DSC图谱如图63所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其热重分析曲线在33.39℃±2℃，125.00℃±2℃和155.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型K，其TGA图谱如图64所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型K的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入甲基叔丁基醚中，在50° 0混悬或升降温重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型K为甲基叔丁基醚和水的溶剂合物，甲基叔丁基醚含量为0.5当量，水含量为0.93当量。

5 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型L，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：8.15 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.72 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.07 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.60 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.89 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.52 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.69 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.60 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.57 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.48 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.54 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

10 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型L，其X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特殊衍射峰：7.70 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.15 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，9.85 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，11.25 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.72 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.68 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.07 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.60 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.89 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.98 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.29 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.52 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.69 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.60 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.79 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.57 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.97 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.48 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.17 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，28.60 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.54 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，31.17 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，33.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型L，其XRPD图谱如图65所示。

表29 式I-1化合物盐酸盐晶型L的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	7.699858	11.47246	131.7752	336.0659	0.02713539	0.100
Peak # 2	8.145549	10.84571	388.0066	598.1743	0.07989903	0.100
Peak # 3	8.823183	10.0142	89.33794	302.069	0.01839663	0.100
Peak # 4	9.853885	8.968925	197.7117	412.7841	0.04071316	0.100
Peak # 5	11.24898	7.859537	369.8264	581.4573	0.07615533	0.100
Peak # 6	12.71896	6.954291	1487.639	1717.048	0.3063374	0.100
Peak # 7	13.58705	6.511866	1030.956	1271.22	0.2122963	0.100
Peak # 8	14.6791	6.029779	391.6135	655.8375	0.08064177	0.100
Peak # 9	15.07415	5.872634	902.8954	1182.24	0.1859259	0.100
Peak # 10	15.55735	5.691307	1063.293	1357.591	0.2189553	0.100
Peak # 11	16.60393	5.334851	1276.309	1618.283	0.2628199	0.175
Peak # 12	16.89181	5.244576	4856.211	5212.304	1	0.100
Peak # 13	17.55518	5.047862	946.9635	1330.313	0.1950005	0.100
Peak # 14	18.52686	4.785248	321.5662	731.5641	0.0662175	0.147
Peak # 15	18.98341	4.671179	102.7261	519.8016	0.02115355	0.100
Peak # 16	19.74166	4.493443	1663.331	2084.444	0.3425161	0.100
Peak # 17	20.29493	4.372176	825.2653	1243.265	0.1699401	0.169
Peak # 18	20.5165	4.325457	1295.536	1710.853	0.2667791	0.134
Peak # 19	21.29701	4.168664	519.0574	937.0649	0.1068853	0.100
Peak # 20	21.68984	4.094043	2100.771	2521.513	0.4325947	0.100
Peak # 21	22.59681	3.93173	1945.966	2363.155	0.400717	0.100
Peak # 22	22.79003	3.898831	552.5369	967.1934	0.1137794	0.100
Peak # 23	24.38056	3.647962	656.4279	1057.281	0.1351728	0.100
Peak # 24	25.56504	3.481566	1270.748	1697.177	0.2616749	0.100

Peak # 25	26.20858	3.397519	857.4071	1291.179	0.1765589	0.189
Peak # 26	26.4961	3.3613	814.4917	1249.304	0.1677216	0.174
Peak # 27	26.9705	3.303243	232.8028	666.3146	0.04793919	0.100
Peak # 28	27.47811	3.243364	1526.117	1954.071	0.3142608	0.100
Peak # 29	28.17182	3.165055	141.1872	554.5795	0.02907353	0.109
Peak # 30	28.59997	3.118639	289.7929	690.1832	0.0596747	0.188
Peak # 31	29.54222	3.02128	500.3598	880.1282	0.103035	0.203
Peak # 32	29.80236	2.995497	633.8278	1010.739	0.130519	0.198
Peak # 33	31.17271	2.866868	252.4929	605.6007	0.0519938	0.160
Peak # 34	33.27863	2.690104	190.787	534.211	0.03928722	0.185

本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型L,其差示扫描量热曲线在180.17℃±2℃处具有吸热峰的起始点,样品在212.43℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型L,其DSC图谱如图66所示。

5 本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型L,其热重分析曲线在33.53℃±2℃和140.00℃±2℃两处有两个失重台阶。

本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型L,其TGA图谱如图67所示。

10 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型L的制备方法,包括将式I-1化合物和盐酸加入甲苯中,在, 25° 盐 或50° 0混悬或升降温重结晶或打浆制得,式I-1化合物与盐酸的比例选自: 0.8~1.2,式I-1化合物的盐酸盐晶型L为甲苯的溶剂合物,甲苯含量为0.46当量。

15 本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型M,其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰: 6.84±0.2°, 7.21±0.2°, 14.17±0.2°, 14.90±0.2°, 18.94±0.2°, 19.46±0.2°, 19.71±0.2°, 19.96±0.2°, 20.82±0.2°, 22.60±0.2°, 24.17±0.2°, 25.17±0.2°, 25.45±0.2°, 27.17±0.2°, 28.09±0.2°, 28.88±0.2°。

20 本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型M,其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰: 6.84±0.2°, 7.21±0.2°, 8.92±0.2°, 10.07±0.2°, 10.69±0.2°, 10.89±0.2°, 11.24±0.2°, 13.23±0.2°, 14.17±0.2°, 14.90±0.2°, 15.59±0.2°, 16.74±0.2°, 17.67±0.2°, 18.29±0.2°, 18.94±0.2°, 19.46±0.2°, 19.71±0.2°, 19.96±0.2°, 20.82±0.2°, 21.49±0.2°, 21.83±0.2°, 22.60±0.2°, 23.14±0.2°, 23.54±0.2°, 24.17±0.2°, 25.17±0.2°, 25.45±0.2°, 26.10±0.2°, 27.17±0.2°, 27.61±0.2°, 28.09±0.2°, 28.88±0.2°, 29.42±0.2°, 30.12±0.2°, 32.48±0.2°, 35.22±0.2°。

25 本发明的一些方案中,上述式I-1化合物盐酸盐晶型M,其XRPD图谱如图68所示。

表30 式I-1化合物盐酸盐晶型M的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.84472	12.90373	549.0949	615.6407	0.2778722	0.165
Peak # 2	7.211685	12.24792	391.2005	460.1923	0.1979689	0.100
Peak # 3	8.922095	9.903405	211.9704	281.5079	0.1072687	0.100
Peak # 4	10.07171	8.775435	181.1558	251.1664	0.0916748	0.100
Peak # 5	10.69185	8.267802	310.0935	381.4751	0.1569243	0.101

Peak # 6	10.88628	8.120569	260.1903	332.5287	0.1316706	0.101
Peak # 7	11.24487	7.862399	152.6891	225.697	0.07726907	0.133
Peak # 8	13.22875	6.687422	265.7502	344.6351	0.1344842	0.100
Peak # 9	14.16762	6.246297	1976.07	2066.746	1	0.100
Peak # 10	14.90028	5.940766	745.1891	838.3379	0.3771066	0.100
Peak # 11	15.58676	5.680631	351.6713	441.7771	0.177965	0.100
Peak # 12	16.74027	5.291707	195.157	284.6572	0.09876018	0.100
Peak # 13	17.66522	5.016665	220.666	313.7185	0.1116691	0.126
Peak # 14	18.29257	4.846004	266.1616	359.0701	0.1346924	0.100
Peak # 15	18.94302	4.681048	442.7134	543.266	0.2240373	0.100
Peak # 16	19.46487	4.556712	520.9281	631.4868	0.2636183	0.100
Peak # 17	19.70504	4.501712	909.2918	1023.447	0.4601516	0.217
Peak # 18	19.95502	4.445879	693.7634	810.9916	0.3510824	0.295
Peak # 19	20.81669	4.263753	1294.718	1417.268	0.6551984	0.100
Peak # 20	21.48724	4.132186	414.7583	540.3758	0.2098905	0.179
Peak # 21	21.82966	4.068136	385.2101	512.3789	0.1949375	0.100
Peak # 22	22.59636	3.931808	1560.034	1689.713	0.789463	0.100
Peak # 23	23.14369	3.840045	310.0418	438.7188	0.1568982	0.160
Peak # 24	23.5415	3.776049	285.9931	411.8756	0.1447282	0.100
Peak # 25	24.17295	3.678821	614.5384	737.225	0.3109902	0.100
Peak # 26	25.16647	3.535795	517.7031	646.9673	0.2619862	0.174
Peak # 27	25.4543	3.496462	643.7325	778.7833	0.325764	0.188
Peak # 28	26.09795	3.411669	351.5211	496.2128	0.177889	0.100
Peak # 29	27.16983	3.279461	944.2617	1104.001	0.4778483	0.101
Peak # 30	27.61049	3.228113	145.7133	309.4552	0.07373893	0.135
Peak # 31	28.09237	3.173826	448.1052	613.7818	0.2267659	0.100
Peak # 32	28.87765	3.089279	616.2469	779.606	0.3118548	0.100
Peak # 33	29.41578	3.033977	180.7685	338.6228	0.09147878	0.107
Peak # 34	30.12402	2.964239	214.1834	359.9441	0.1083886	0.105
Peak # 35	32.4794	2.754451	212.3529	339.9138	0.1074622	0.100
Peak # 36	35.21609	2.546415	164.973	299.9358	0.0834854	0.157

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型M，其差示扫描量热曲线在31.74℃±2℃和150.05℃±2℃处具有吸热峰的起始点，样品在215.09℃±2℃处开始分解。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型M，其DSC图谱如图69所示。
 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型M，其热重分析曲线在32.98℃±2℃和115.00℃±2℃两处有两个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型M，其TGA图谱如图70所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型M的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入异丙醇/二甲基亚砜、乙酸异丙酯/二甲基亚砜、水/二甲基亚砜混合溶剂中，在25° 甲 或50° 0混悬重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型M为二甲基亚砜和水的溶剂合物，二甲基亚砜含量为3.4当量，水的含量为13.7当量。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.61±0.2°，7.80±0.2°，13.17±0.2°，15.24±0.2°，16.02±0.2°，16.19±0.2°，20.10±0.2°，21.57±0.2°，21.95±0.2°，28.42±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.61±0.2°，7.80±0.2°，9.75±0.2°，11.19±0.2°，12.53±0.2°，13.17±0.2°，14.61±0.2°，15.24±0.2°，16.02±0.2°，16.19±0.2°，18.51±0.2°，19.36±0.2°，20.10±0.2°，21.57±0.2°，21.95±0.2°，23.47±0.2°，25.60±0.2°，27.32±0.2°，28.42±0.2°，29.12±0.2°。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其XRPD图谱如图71所示。

表31 式I-1化合物盐酸盐晶型N的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.609798	13.36181	794.7955	980.8873	0.3862052	0.100
Peak # 2	7.795767	11.33153	487.4999	690.8655	0.2368848	0.100
Peak # 3	9.745835	9.068117	34.00436	256.8145	0.01652332	0.133
Peak # 4	11.18676	7.903115	155.3221	382.2601	0.07547374	0.141
Peak # 5	12.52697	7.060439	86.51295	323.2003	0.04203818	0.159
Peak # 6	13.16559	6.719363	421.9255	664.773	0.2050211	0.190
Peak # 7	14.60967	6.058279	86.97061	345.4379	0.04226056	0.133
Peak # 8	15.23705	5.810213	304.1442	589.247	0.147789	0.271
Peak # 9	16.0249	5.52629	820.8987	1132.93	0.3988892	0.225
Peak # 10	16.18629	5.471551	893.4421	1210.095	0.4341393	0.225
Peak # 11	18.5144	4.788438	351.1131	770.6374	0.1706121	0.174
Peak # 12	19.35669	4.581933	455.0124	908.4713	0.2210986	0.105
Peak # 13	20.09929	4.414289	2057.962	2534.464	1	0.100
Peak # 14	21.57023	4.116475	320.2355	823.3632	0.1556081	0.100
Peak # 15	21.95477	4.045236	557.7156	1063.636	0.2710039	0.291
Peak # 16	23.47203	3.787067	201.8493	701.9348	0.09808215	0.109
Peak # 17	25.59957	3.476949	170.8813	642.3811	0.08303423	0.126
Peak # 18	27.31775	3.262038	172.0372	641.0505	0.08359591	0.164
Peak # 19	28.42086	3.137885	858.4133	1341.339	0.4171182	0.100
Peak # 20	29.12304	3.063805	213.3153	697.6971	0.1036537	0.238

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其差示扫描量热曲线在47.38℃±2℃和167.91℃±2℃处具有吸热峰的起始点，样品在212.57℃±2℃处开始分解。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其DSC图谱如图72所示。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其热重分析曲线在33.22℃±2℃，75.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型N，其TGA图谱如图73所示。

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型N的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入甲醇中，在25°盐混悬重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型N为水合物晶型，水的含量为3.0当量。

10

本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.14±0.2°，9.90±0.2°，13.54±0.2°，14.40±0.2°，15.33±0.2°，15.51±0.2°，15.87±0.2°，16.79±0.2°，18.36±0.2°，20.17±0.2°，21.14±0.2°，22.51±0.2°，22.84±0.2°，24.59±0.2°，25.28±0.2°，26.82±0.2°，27.07±0.2°，27.93±0.2°。

15

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特殊衍射峰：6.14±0.2°，8.39±0.2°，9.90±0.2°，11.28±0.2°，13.19±0.2°，13.54±0.2°，14.40±0.2°，15.33±0.2°，15.51±0.2°，15.87±0.2°，16.79±0.2°，17.32±0.2°，18.36±0.2°，19.03±0.2°，19.38±0.2°，19.84±0.2°，20.17±0.2°，20.39±0.2°，21.14±0.2°，21.82±0.2°，22.51±0.2°，22.84±0.2°，23.77±0.2°，24.59±0.2°，25.28±0.2°，26.21±0.2°，26.82±0.2°，27.07±0.2°，27.93±0.2°，28.45±0.2°，29.24±0.2°，29.70±0.2°，30.12±0.2°，30.91±0.2°，31.32±0.2°，32.02±0.2°，32.81±0.2°，33.99±0.2°，35.51±0.2°，37.27±0.2°。

20

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其XRPD图谱如图74所示。

25

表32 式I-1化合物盐酸盐晶型O的XRPD解析数据

Name	Angle	d Value	Net Intensity	Gross Intensity	Rel. Intensity	FWHM
Peak # 1	6.140894	14.38099	1107.957	1293.828	0.3147685	0.100
Peak # 2	8.388501	10.53213	408.1169	632.1091	0.1159452	0.100
Peak # 3	9.903625	8.923991	940.8444	1184.968	0.2672921	0.100
Peak # 4	11.27951	7.838338	283.761	536.4181	0.08061594	0.100
Peak # 5	13.19286	6.705534	181.3849	438.5068	0.0515311	0.100
Peak # 6	13.54282	6.533034	1454.357	1725.367	0.4131799	0.100
Peak # 7	14.39867	6.146578	1165.407	1462.794	0.3310898	0.100
Peak # 8	15.33	5.775193	1091.177	1411.573	0.3100013	0.209
Peak # 9	15.50935	5.708809	1968.812	2294.23	0.5593358	0.209
Peak # 10	15.87208	5.579152	1217.473	1551.602	0.3458818	0.100
Peak # 11	16.79091	5.275862	1137.58	1502.341	0.3231842	0.100
Peak # 12	17.31762	5.116568	762.1778	1150.802	0.2165332	0.100
Peak # 13	18.35663	4.829239	3033.994	3474.369	0.8619518	0.100
Peak # 14	19.03416	4.658839	835.817	1306.477	0.237454	0.169
Peak # 15	19.38	4.576475	502.326	985.8411	0.1427098	0.108

Peak # 16	19.84427	4.470439	1056.817	1554.823	0.3002395	0.100
Peak # 17	20.17144	4.398664	3519.912	4026.221	1	0.100
Peak # 18	20.38873	4.352273	1279.111	1790.063	0.363393	0.100
Peak # 19	21.14244	4.198789	1425.925	1947.604	0.4051024	0.105
Peak # 20	21.8204	4.069841	566.3649	1090.542	0.1609031	0.125
Peak # 21	22.50812	3.947022	756.1846	1275.989	0.2148305	0.191
Peak # 22	22.83675	3.89096	979.7973	1495.056	0.2783585	0.178
Peak # 23	23.77264	3.739855	546.3175	1050.328	0.1552077	0.105
Peak # 24	24.58534	3.618039	980.3226	1470.129	0.2785077	0.122
Peak # 25	25.27836	3.520397	896.8149	1367.909	0.2547834	0.136
Peak # 26	26.21456	3.396758	248.3358	716.5672	0.0705517	0.100
Peak # 27	26.82125	3.321285	737.2324	1215.387	0.2094463	0.100
Peak # 28	27.06781	3.291589	750.5667	1231.206	0.2132345	0.191
Peak # 29	27.92502	3.192464	1087.508	1569.829	0.3089589	0.100
Peak # 30	28.45316	3.134396	279.407	757.3731	0.07937898	0.101
Peak # 31	29.24147	3.051666	309.071	791.8425	0.08780645	0.161
Peak # 32	29.70277	3.005313	501.2726	988.7209	0.1424106	0.121
Peak # 33	30.11823	2.964796	490.5232	979.5004	0.1393567	0.105
Peak # 34	30.91374	2.890291	465.6483	950.4669	0.1322898	0.100
Peak # 35	31.32369	2.853393	169.9911	649.0291	0.04829413	0.129
Peak # 36	32.01775	2.793105	265.0306	734.7343	0.07529467	0.163
Peak # 37	32.81191	2.727294	268.0586	727.3953	0.07615492	0.130
Peak # 38	33.98699	2.635639	302.6802	746.7783	0.08599085	0.131
Peak # 39	35.51149	2.525907	319.0914	750.0336	0.09065324	0.193
Peak # 40	37.27088	2.410611	289.6581	733.1247	0.08229129	0.248

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其差示扫描量热曲线在12.36℃±2℃和174.87℃±2℃处具有吸热峰的起始点，样品在212.00℃±2℃处开始分解。

5 本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其DSC图谱如图75所示。
本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其热重分析曲线在27.70℃±2℃，115.00℃±2℃和160.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

本发明的一些方案中，上述式I-1化合物盐酸盐晶型O，其TGA图谱如图76所示。
本发明还提供了上述式I-1化合物盐酸盐晶型O的制备方法，包括将式I-1化合物和盐酸加入二氯甲烷中，在25°盐混悬重结晶或打浆制得，式I-1化合物与盐酸的比例选自：0.8~1.2，式I-1化合物的盐酸盐晶型O为水合物晶型，水的含量为0.9当量。

10 本发明的另一方面，提供了一种制备上述的式(I)化合物的药学上可接受的盐的晶型的方法，其特征在于，包括如下步骤：

- a. 将式(I)化合物和酸按1: (0.8-3)的摩尔比溶解到或分散到1~20倍体积的溶剂A中；
b. 混悬、重结晶或打浆；
其中，所述酸不选自盐酸（优选地，所述酸选自下组：马来酸、富马酸、乙醇酸、L-苹果酸、琥珀酸、硫酸、L-酒石酸、马尿酸、戊二酸、对甲苯磺酸或甲磺酸）；
5 所述溶剂A选自下组：乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃、或其组合；
或所述酸为盐酸或氯化氢二氧六环；且所述溶剂A选自下组：乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、丁酮、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、甲基异丁基酮、三氟乙醇、水、甲醇、甲基叔丁基醚、甲苯、异丙醇、二甲基亚砜、乙酸异丙酯、二氯甲烷、或其组合。
10 在另一优选例中，所述溶剂A选自下组：甲基异丁基酮/三氟乙醇、甲醇/水、甲醇/甲基叔丁基醚、异丙醇/二甲基亚砜、乙酸异丙酯/二甲基亚砜、水/二甲基亚砜。
在另一优选例中，所述混悬包括如下步骤：
a. 将式(I)化合物、酸和溶剂在45~65℃下混悬1~3 h；
b. 自然降温至20~30℃，并继续混悬至少48 h；
15 c. 将所得混悬液通过0.4~0.5 μm滤膜以12000~16000 rpm转速离心；
d. 将所得固体在45~65℃下真空干燥。

本发明的另一方面，提供了一种上述式(I)化合物的药学上可接受的盐的晶型的方法，其特征在于，所述方法为通过晶型转化的方法，将式(I)化合物的药学上可接受的盐的一种晶型转化为该盐的另外一种晶型；
20 一种晶型转化为该盐的另外一种晶型；

- 其中，晶型转化的方法包括以下步骤：
a. 将式(I)化合物的药学上可接受的盐的一种晶型溶解到或分散到1~20倍体积的溶剂A中；
b. 混悬；
25 c. 将所得混悬液通过0.4~0.5 μm滤膜以12000~16000 rpm转速离心过滤；
其中，溶剂A选自下组：乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、甲基异丁基酮、三氟乙醇、甲醇、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、异丙醇、二甲基亚砜、乙酸异丙酯、二甲基亚砜、甲醇、二氯甲烷、水或其组合。
在另一优选例中，所述溶剂A选自下组：甲基异丁基酮/三氟乙醇、甲醇/水、异丙醇/二甲基亚砜、乙酸异丙酯/二甲基亚砜、二甲基亚砜/水。
30 在另一优选例中，所述混悬包括步骤：在20~30℃下，以300-400 rpm速率搅拌。
在另一优选例中，所述混悬包括步骤：在40~60℃下，以300-400 rpm速率搅拌。
在另一优选例中，所述混悬包括步骤：在5~50℃之间以0.05~0.2℃/min的速率进行8~12个升降温循环，同时以300-400 rpm速率搅拌，混悬液的终温度为10~15℃。
35 在另一优选例中，所述混悬包括步骤：利用0.4~0.5 μm滤膜过滤得到澄清溶液，以1: (8~12)的比例添加甲基叔丁基醚后混悬。

本发明的另一方面，还提供了一种药物组合物，包括上述的式(I)化合物，上述的晶型A，或上述的式(I)化合物的晶型；
40 和

- 一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。
在另一优选例中，所述药物组合物还包括其他治疗剂。
在另一优选例中，所述其他治疗剂选自下组：化疗药物、激酶抑制剂、靶向表观遗传调节剂、抗体药物、免疫检查点抑制剂，或其组合。在另一优选例中，所述化疗药物
45 选自下组：顺铂、多柔比星、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、环磷酰胺、吉西他滨、异环磷酰胺、他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、阿那曲唑、依西美坦、戈舍瑞林、亮丙瑞

林、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、氟尿苷、阿糖胞苷、奥沙利铂、亚叶酸、喷司他丁、己烯雌酚。

在另一优选例中，所述激酶抑制剂选自下组：Akt、TGF- β R、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM激酶、CDK2、CDK4、CDK4/6、MEK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、c-Met、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR、BTK、FAK、SYK、FRK、JAK、HPK1、AXL、ALK、B-Raf抑制剂。

在另一优选例中，所述靶向表观遗传调节剂选自下组：溴结构域抑制剂、组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、组蛋白脱乙酰酶、组蛋白乙酰化酶、DNA甲基转移酶。在另一优选例中，所述抗体药物选自下组：抗HER 2抗体、抗VEGFR抗体、抗EGFR抗体、抗c-MET抗体、抗CD20抗体。

在另一优选例中，所述免疫检查点抑制剂选自下组：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1、PD-L2。

本发明的另一方面，还提供了一种上述的式(I)化合物，上述的晶型A，上述的式(I)化合物的晶型，和上述的药物组合物在制备预防和/或治疗FGFR2的活性或表达量增加相关的疾病的药物中的用途。

在另一优选例中，所述FGFR2的活性或表达量增加选自下组：FGFR2扩增、FGFR2基因突变、FGFR2基因融合/重排、FGFR2基因易位、FGFR2基因激活。

在另一优选例中，所述FGFR2的活性或表达量增加相关的疾病选自下组：胆管癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、甲状腺癌、胃癌、卵巢癌、食管癌、胰腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、子宫内膜癌和尿道上皮癌等。

在另一优选例中，所述胆管癌为肝内胆管癌。

在另一优选例中，所述肝癌为肝细胞癌。

在另一优选例中，所述肺癌是肺鳞状细胞癌或非小细胞肺癌。

附图说明

图1为化合物I-1晶型A的XRPD图谱。

图2为化合物I-1晶型A的DSC图谱。

图3为化合物I-1晶型A的TGA图谱。

图4为化合物I-1马来酸盐晶型A的XRPD图谱。

图5为化合物I-1单马来酸盐晶型B的XRPD图谱。

图6为化合物I-1单马来酸盐晶型B的DSC图谱。

图7为化合物I-1单马来酸盐晶型B的TGA图谱。

图8为化合物I-1富马酸盐晶型A的XRPD图谱。

图9为化合物I-1半富马酸盐晶型B的XRPD图谱。

图10为化合物I-1半富马酸盐晶型B的DSC图谱。

图11为化合物I-1半富马酸盐晶型B的TGA图谱。

图12为化合物I-1单乙醇酸盐晶型A的XRPD图谱。

图13为化合物I-1单乙醇酸盐晶型A的DSC图谱。

图14为化合物I-1单乙醇酸盐晶型A的TGA图谱。

图15为化合物I-1乙醇酸盐晶型B的XRPD图谱。

图16为化合物I-1单L-苹果酸盐晶型A的XRPD图谱。

图17为化合物I-1单L-苹果酸盐晶型A的DSC图谱。

图18为化合物I-1单L-苹果酸盐晶型A的TGA图谱。

图19为化合物I-1单琥珀酸盐晶型A的XRPD图谱。

- 图20为化合物I-1单琥珀酸盐晶型A的DSC图谱。
图21为化合物I-1单琥珀酸盐晶型A的TGA图谱。
图22为化合物I-1硫酸盐晶型A的XRPD图谱。
图23为化合物I-1L-酒石酸盐晶型A的XRPD图谱。
5 图24为化合物I-1马尿酸盐晶型A的XRPD图谱。
图25为化合物I-1戊二酸盐晶型A的XRPD图谱。
图26为化合物I-1对甲苯磺酸盐晶型A的XRPD图谱。
图27为化合物I-1对甲苯磺酸盐晶型B的XRPD图谱。
图28为化合物I-1甲磺酸盐晶型A的XRPD图谱。
10 图29为化合物I-1盐酸盐晶型C1的XRPD图谱。
图30为化合物I-1盐酸盐晶型C1的DSC图谱。
图31为化合物I-1盐酸盐晶型C1的TGA图谱。
图32为化合物I-1盐酸盐晶型C2的XRPD图谱。
图33为化合物I-1盐酸盐晶型C2的DSC图谱。
15 图34为化合物I-1盐酸盐晶型C2的TGA图谱。
图35为化合物I-1盐酸盐晶型D的XRPD图谱。
图36为化合物I-1盐酸盐晶型D的DSC图谱。
图37为化合物I-1盐酸盐晶型D的TGA图谱。
图38为化合物I-1盐酸盐晶型E1的XRPD图谱。
20 图39为化合物I-1盐酸盐晶型E1的DSC图谱。
图40为化合物I-1盐酸盐晶型E1的TGA图谱。
图41为化合物I-1盐酸盐晶型E2的XRPD图谱。
图42为化合物I-1盐酸盐晶型E2的DSC图谱。
图43为化合物I-1盐酸盐晶型E2的TGA图谱。
25 图44为化合物I-1盐酸盐晶型F的XRPD图谱。
图45为化合物I-1盐酸盐晶型F的DSC图谱。
图46为化合物I-1盐酸盐晶型F的TGA图谱。
图47为化合物I-1盐酸盐晶型G的XRPD图谱。
图48为化合物I-1盐酸盐晶型G的DSC图谱。
30 图49为化合物I-1盐酸盐晶型G的TGA图谱。
图50为化合物I-1盐酸盐晶型H的XRPD图谱。
图51为化合物I-1盐酸盐晶型H的DSC图谱。
图52为化合物I-1盐酸盐晶型H的TGA图谱。
图53为化合物I-1盐酸盐晶型I的XRPD图谱。
35 图54为化合物I-1盐酸盐晶型I的DSC图谱。
图55为化合物I-1盐酸盐晶型I的TGA图谱。
图56为化合物I-1盐酸盐晶型J1的XRPD图谱。
图57为化合物I-1盐酸盐晶型J1的DSC图谱。
图58为化合物I-1盐酸盐晶型J1的TGA图谱。
40 图59为化合物I-1盐酸盐晶型J2的XRPD图谱。
图60为化合物I-1盐酸盐晶型J2的DSC图谱。
图61为化合物I-1盐酸盐晶型J2的TGA图谱。
图62为化合物I-1盐酸盐晶型K的XRPD图谱。
图63为化合物I-1盐酸盐晶型K的DSC图谱。
45 图64为化合物I-1盐酸盐晶型K的TGA图谱。
图65为化合物I-1盐酸盐晶型L的XRPD图谱。

图66为化合物I-1盐酸盐晶型L的DSC图谱。
图67为化合物I-1盐酸盐晶型L的TGA图谱。
图68为化合物I-1盐酸盐晶型M的XRPD图谱。
图69为化合物I-1盐酸盐晶型M的DSC图谱。
图70为化合物I-1盐酸盐晶型M的TGA图谱。
图71为化合物I-1盐酸盐晶型N的XRPD图谱。
图72为化合物I-1盐酸盐晶型N的DSC图谱。
图73为化合物I-1盐酸盐晶型N的TGA图谱。
图74为化合物I-1盐酸盐晶型O的XRPD图谱。
图75为化合物I-1盐酸盐晶型O的DSC图谱。
图76为化合物I-1盐酸盐晶型O的TGA图谱。

具体实施方式

为解决现有技术存在的问题，发明人深入研究了式(I)化合物的不同形态，开发出式(I)化合物的多种晶型和酸式盐的晶型，尤其是盐酸盐，大大改善了式(I)化合物的溶解性、吸湿性和化学稳定性等物化性能，所述结晶型酸式盐化合物原料符合工业生产要求，能够满足临床药物制剂开发需要，具有非常重要的临床应用价值，有望加速开发成新一代FGFR2抑制剂。在此基础上，完成了本发明。

定义

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不确定的或不清楚的，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。

如本文所用，术语“n个或n个以上选自下组的2θ值”指包括n以及大于n的任意正整数(例如n、n+1、……)，其中上限N_{up}为该组中所有2θ峰值的个数。例如“1个或1个以上”不仅包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、……上限N_{up}各个正整数，还包括“2个或2个以上”、“3个或3个以上”、“4个或4个以上”、“5个或5个以上”、“6个或6个以上”、“7个或7个以上”、“8个或8个以上”、“9个或9个以上”、“10个或10个以上”等范围。例如“3个或3个以上”不仅包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、…上限N_{up}各个正整数，还包括“4个或4个以上”、“5个或5个以上”、“6个或6个以上”、“7个或7个以上”、“8个或8个以上”、“9个或9个以上”、“10个或10个以上”等范围。

如本文所用，“将式(I)化合物溶解或分散到1~5倍体积的溶剂中”是指将1克式(I)化合物溶解或分散到1~5毫升溶剂中，其中溶剂包括但不限于乙腈、醇类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂或醇类溶剂与水的混合溶剂。

本发明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、其与其它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发明的实施例。

本发明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发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，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。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本发明中使用的常用缩写如下：

缩写	全称
EtOH	乙醇
MeOH	甲醇
IPA	异丙醇
MTBE	甲基叔丁基醚
MIBK	甲基异丁基酮
EA	乙酸乙酯
IPAc	乙酸异丙酯
ACN	乙腈
THF	四氢呋喃
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲基亚砜
FaSSGF	禁食状态模拟胃液
FaSSIF-v1	禁食状态模拟肠液-版本 1
FeSSIF-v1	进食状态模拟肠液-版本 1
XRPD	X 射线粉末衍射
DSC	差示扫描量热法
TGA	热重分析
DVS	动态水分吸附
PLM	偏光显微镜
¹ H-NMR	核磁共振氢谱
KF	卡尔费休 (滴定仪)
HPLC	高效液相色谱
IC	离子色谱
LOQ	定量限

本发明所用测试项目及方法如下：

X射线粉末衍射仪 (XRPD)

仪器	Bruker D8 Advance
方法1	
X-射线光路	反射模式
检测器	LYNXEYE_XE_T (1D mode)
开口角	2.9° (max)
放射源	Cu/K-Alpha1 (λ=1.5406Å)

X-射线源功率	40kV, 40mA
初级光路狭缝	双主电动狭缝: 20.0mm; 初级索拉狭缝: 2.5°
次级光路狭缝	次级索拉狭缝: 2.5°
扫描模式	连续扫描
扫描类型	双光路模式
步长	0.02°
每步时间	0.4s/步
扫描范围	2°至40°
样品回转速度	15rpm
样品板	单晶硅片, 平面板

方法2

X-射线光路	反射模式
检测器	LYNXEYE_XE_T (1D mode)
开口角	2.9° (max)
放射源	Cu/K-Alpha1 ($\lambda=1.5406\text{\AA}$)
X-射线源功率	40kV, 40mA
初级光路狭缝	双主电动狭缝: 10.0mm; 初级索拉狭缝: 2.5°
次级光路狭缝	次级索拉狭缝: 2.5°
扫描模式	连续扫描
扫描类型	双光路模式
步长	0.02°
每步时间	0.12s/步
扫描范围	3°至40°
样品回转速度	15rpm
样品板	单晶硅片, 平面板

差示扫描量热仪(DSC)

仪器	TA Instruments Discovery 2500
样品盘	Tzero盘和带有约0.7mm直径孔的Tzero hermetic密闭盖
温度范围	~30至250°C
升温速率	10°C/min
氮气流速	50mL/min
样品量	~0.5-5mg

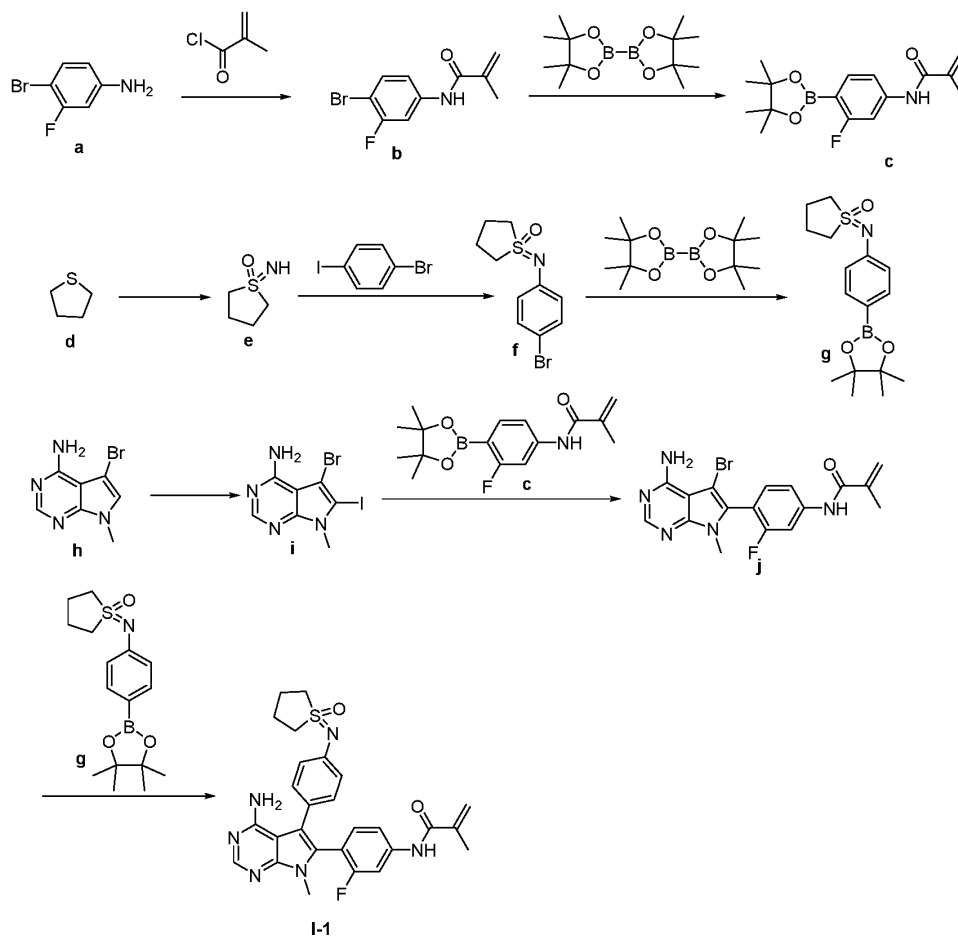
热重分析仪(TGA)

仪器	TA Instruments Discovery 5500
----	-------------------------------

样品盘	铝盘，敞口		
起始温度	环境温度（低于35℃）		
终止温度	300℃		
升温速率	10℃/min		
氮气流速	平衡10mL/min；样品室25mL/min		
样品量	~1-10mg		
高效液相色谱（HPLC）			
仪器	Agilent 1260 infinityII Binary Pump		
方法1	用于纯度和溶解度测定		
HPLC 方法	波长：220nm		
	色谱柱：Waters sunfire C18 150*460 5μm		
	检测器：DAD		
	柱温：40℃		
	流速：1.2mL/min		
	流动相A：0.1%三氟乙酸		
	流动相B：乙腈		
	稀释剂：乙腈		
	进样体积：5μL		
	梯度：		
时间（min）	流动相A（%）	流动相B（%）	
0.00	95	5	
9.00	5	95	
13.00	5	95	
13.10	95	5	
17.00	95	5	
方法2	用于HPLC-IC联用		
HPLC 方法	波长：220nm		
	色谱柱：Waters sunfire C18 150*460 5μm		
	检测器：DAD		
	柱温：40℃		
	流速：1.2mL/min		
	流动相A：0.1%三氟乙酸		
	流动相B：乙腈		
	稀释剂：乙腈/水（1/1, v/v）		
	进样体积：8μL		
	梯度：		
时间（min）	流动相A（%）	流动相B（%）	
0.00	95	5	
9.00	5	95	
13.00	5	95	
13.10	95	5	
17.00	95	5	

为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

实施例1：式(I-1)化合物的制备



第一步：

- 5 将化合物 **a** (5.0 g, 26.3 mmol)、三乙胺(8.0 g, 11 ml)溶于 DCM (50 ml), 0 °C 下, 逐滴加入 2-甲基丙烯酰氯(3.03 g, 2.8 ml)于反应液中, 反应搅拌 1 h。用水(100 ml)稀释反应液, DCM (100 ml)萃取三次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩所得粗产物通过硅胶柱层析(EA/PE = 1/4)纯化得到化合物 **b** (4.9 g, 72%), 淡黄白色固体。

MS (ESI) m/z 258, 260 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

第二步：

- 将化合物 **b** (2.0 g, 7.75 mmol)、频哪醇二硼(3.94 g, 15.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (567 mg, 0.77 mmol), AcOK (2.28 g, 23.25 mmol), 1, 4-二氧六环(20 ml)加入密封管中, 氩气置换三次。将混合物在 90 °C 反应 5 h。用水淬灭反应, 用 DCM 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。所得粗产物通过硅胶柱层析(EA/PE = 1/8 to 1/4)纯化得到化合物 **c** (1.52 g, 64%), 黄色固体。

15

MS (ESI) m/z 306 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

20

第三步：

将化合物 **d** (2.00 g, 19.6 mmol)、氨基甲酸铵 (2.29 g, 29.4 mmol) 依次加入烧瓶中, 然后加入 MeOH (40 mL), 碘苯二乙酯 (13.24 g, 41.1 mmol), 反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/80) 纯化得到化合物 **e** (1.62 g), 白色固体。

5 MS (ESI) m/z 120 $[M + H]^+$ 。

第四步:

将化合物 **e** (282 mg, 2.35 mmol)、碳酸铯 (892 mg, 2.74 mmol)、1-溴-4-碘苯 (552 mg, 1.96 mmol)、Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.05 mmol) 及 Xantphos (77 mg, 0.13 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 反应液加热至 105 °C 反应 13 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤滤饼, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (PE/EtOAc = 4/1 to 1/1) 纯化得到化合物 **f** (410 mg), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 274 $[M + H]^+$ 。

15 第五步:

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **f** (1.02 g, 3.10 mmol), 联硼酸频那醇酯 (0.973 g, 3.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.461 mg, 0.63 mmol), 醋酸钾 (0.943 g, 9.61 mmol), 1,4-二氧六环 (20 mL)。升温至 100 °C 反应 4 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 1/1) 得化合物 **g** (0.80 g), 黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 29.3, 6.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H)。

第六步:

25 将化合物 **h** (10.6 g 0.0466 mol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 和三氟乙酸 (26.7 g 0.2334 mol), 在 10 °C 下搅拌, 分批加入 N-碘代丁二酰亚胺 (10.5 g 0.0466 mol), 反应 4 h, 反应完成后, 在 10 °C 下缓慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液 150 mL, 有固体析出, 过滤烘干得到化合物 **i** (13.4 g), 紫色固体。

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

第七步:

35 将化合物 **i** (2 g, 6.5 mmol)、化合物 **c** (2.3 g, 6.5 mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.65 g, 0.56 mmol) 和磷酸钾 (3.6 g, 0.017 mol) 加入到反应瓶中, 氮气置换 3 次, 并加入 DMF (35 mL) 和水 (5 mL), 50 °C 下搅拌 16 h。反应完成后, 加入水 (150 mL), 二氯甲烷 (200 mL), 萃取分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 有机相浓缩后得到粗品, 粗品经柱层析纯化得到化合物 **j** (1.1 g), 淡黄色固体。

ESI-MS m/z 404.2 $[M + H]^+$

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.58 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.12 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 3H)。

第八步:

45 向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **g** (45 mg, 0.14 mmol), 化合物 **j** (50 mg, 0.12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (80 mg, 0.38 mmol), 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL)。升温至 80 °C 反应 0.5 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 6/1) 得式 I-1 化合物 (22 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 519.4 $[M + H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.36 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 3H), 1.99 (d, J = 10.1 Hz, 3H).

实施例2：式I-1化合物的晶型A制备

将上述式I-1化合物 (61 g) 加入乙酸乙酯 (100) mL中, 室温搅拌过夜, 过滤, 干燥得到式I-1化合物的晶型A样品(58.2 g), 白色固体。

实施例3：式I-1化合物的马来酸盐晶型A制备

3.1: 称取约 20 mg 式 I-1 化合物与 1.0 当量的马来酸置于 2mL 玻璃瓶中, 加入 0.15mL 乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在 50°C 下混悬 2h, 之后自然降温至 25°C, 并在 25°C 下混悬至少 48h。将所得混悬液通过 0.45 μ m 尼龙滤膜以 14,000 rpm 转速离心, 所得的固体在 50°C 下真空干燥 2h 后得到式 I-1 化合物的马来酸盐晶型 A 样品。

3.2: 称取约 20 mg 式 I-1 化合物与 1.0 当量的反离子置于 2mL 玻璃瓶中, 加入 0.15mL 二氯甲烷中以混悬法进行筛选实验。所得样品在 50°C 下混悬 2h, 之后自然降温至 25°C, 并在 25°C 下混悬至少 48h。将所得混悬液通过 0.45 μ m 尼龙滤膜以 14,000 rpm 转速离心, 所得的固体在 50°C 下真空干燥 2h 后得到式 I-1 化合物的马来酸盐晶型 A 样品。

实施例4：式I-1化合物的单马来酸盐晶型B制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的马来酸置于2mL玻璃瓶中, 加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50°C下混悬2h, 之后自然降温至25°C, 并在25°C下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45 μ m尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心, 所得的固体在50°C下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单马来酸盐晶型B样品。

实施例5：式I-1化合物的富马酸盐晶型A制备

5.1: 称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的富马酸置于2mL玻璃瓶中, 加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50°C下混悬2h, 之后自然降温至25°C, 并在25°C下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45 μ m尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心, 所得的固体在50°C下真空干燥2h后得到式I-1化合物的富马酸盐晶型A样品。

5.2: 称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的富马酸置于2mL玻璃瓶中, 加入0.15mL二氯甲烷中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50°C下混悬2h, 之后自然降温至25°C, 并在25°C下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45 μ m尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心, 所得的固体在50°C下真空干燥2h后得到式I-1化合物的富马酸盐晶型A样品。

实施例6：式I-1化合物的半富马酸盐晶型B制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的富马酸置于2mL玻璃瓶中, 加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50°C下混悬2h, 之后自然降温至25°C, 并在25°C下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45 μ m尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心, 所得的固体在50°C下真空干燥2h后得到式I-1化合物的半富马酸盐晶型B样品。

实施例7：式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的乙醇酸置于2mL玻璃瓶中, 加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50°C下混悬2h, 之后自然降温至25°C, 并在25°C下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45 μ m尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心, 所得的固体在50°C下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A样品。

实施例8：式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B制备

8.1：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的乙醇酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B样品。

8.2：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的乙醇酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL二氯甲烷中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B样品。

实施例9：式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A制备

9.1：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的L-苹果酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A样品。

9.2：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的乙醇酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL二氯甲烷中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A样品。

9.3：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的乙醇酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单L-苹果酸盐晶型A样品。

实施例10：式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A制备

10.1：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的琥珀酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A样品。

10.2：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的琥珀酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL二氯甲烷中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A样品。

实施例11：式I-1化合物的硫酸盐晶型A制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的硫酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的硫酸盐晶型A样品。

实施例12：式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的L-酒石酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A样品。

实施例13：式I-1化合物的马尿酸盐晶型A制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的马尿酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的马尿酸盐晶型A样品。

实施例14：式I-1化合物的戊二酸盐晶型A制备

14.1：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的戊二酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的戊二酸盐晶型A样品。

14.2：称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的戊二酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL二氯甲烷中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的戊二酸盐晶型A样品。

实施例15：式I-1化合物的对甲苯磺酸盐晶型A制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的对甲苯磺酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL乙腈中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的对甲苯磺酸盐晶型A样品。

实施例16：式I-1化合物的对甲苯磺酸盐晶型B制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的对甲苯磺酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的对甲苯磺酸盐晶型B样品。

实施例17：式I-1化合物的甲磺酸盐晶型A制备

称取约20 mg 式I-1化合物与1.0当量的甲磺酸置于2mL玻璃瓶中，加入0.15mL四氢呋喃中以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃下混悬2h，之后自然降温至25℃，并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm尼龙滤膜以14,000 rpm转速离心，所得的固体在50℃下真空干燥2h后得到式I-1化合物的甲磺酸盐晶型A样品。

实施例18：式I-1化合物盐酸盐晶型C1制备

式I-1化合物（16.5 g）加入乙酸乙酯（165）mL中，冷却至0℃左右，滴加1.0当量4M氯化氢二氧六环溶液，加完恢复至室温搅拌过夜，过滤，干燥得到式I-1化合物盐酸盐晶型C1样品（18.3g），白色固体。

实施例19：式I-1化合物盐酸盐晶型C2制备

称取约40mg 式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.2-0.5mL2-甲基四氢呋喃，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm下离心过滤，所得固体部分即是式I-1化合物盐酸盐晶型C2样品。

实施例20：式I-1化合物盐酸盐晶型D制备

称取约 40mg 式 I-1 化合物与 1.05 当量的盐酸 (丁酮稀释 10 倍后的稀盐酸)置于 2mL 玻璃瓶中, 加入筛选溶剂以混悬法进行筛选实验。所得样品在 50℃ (35℃, 二氯甲烷)下混悬 2h, 之后自然降温至 25℃, 并在 25℃下混悬至少 48h。将所得混悬液通过 0.45μm 尼龙滤膜以 14,000rpm 转速离心, 所得的固体在 50℃下真空干燥 2h 后式 I-1 化合物盐酸盐晶型 D 样品。

实施例21: 式I-1化合物盐酸盐晶型E1制备

称取3.0g式I-1化合物置于40mL玻璃瓶中。加入4.6mL乙醇和~1.2当量的HCl (12N HCl水溶液用乙醇稀释至1.2N), 在50℃下搅拌10min。向上述体系中加入约5mg式I-1化合物盐酸盐晶型E2晶种, 在50℃下搅拌2h后, 将溶液体系自然冷却至25℃并在 25℃下搅拌3天。向上述体系中加入~0.1当量的HCl (12N HCl水溶液用乙醇稀释至1.2N), 继续在25℃下搅拌1天。通过抽滤收集固体部分, 并将所得固体置于25℃真空条件下干燥约 17h, 将获得的固体置于50℃真空条件下继续干燥2h得到式I-1化合物盐酸盐晶型E1样品 (2.8 g), 类白色固体。

实施例22: 式I-1化合物盐酸盐晶型E2制备

称取约40mg 式I-1化合物与1.05当量的盐酸 (乙醇稀释10倍后的稀盐酸)置于2mL 玻璃瓶中, 加入筛选溶剂以混悬法进行筛选实验。所得样品在50℃ (35℃, 二氯甲烷)下混悬2h, 之后自然降温至25℃, 并在25℃下混悬至少48h。将所得混悬液通过0.45μm 尼龙滤膜以14,000rpm转速离心, 所得的固体为式I-1化合物盐酸盐晶型F样品, 将其在 50℃下真空干燥2h后制得式I-1化合物盐酸盐晶型E2样品。

实施例23: 式I-1化合物盐酸盐晶型F制备

23.1: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.2-0.5mL 乙醇, 在 25℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 下离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.2: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.2-0.5mL 丙酮, 在 25℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 下离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.3: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.2-0.5mL 乙腈, 在 25℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 下离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.4: 称取约40mg 式I-1化合物盐酸盐晶型E1, 加入0.2-0.5mL四氢呋喃, 在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在 14,000rpm下离心过滤, 所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型F样品。

23.5: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.2-0.5mL 甲基异丁基酮/三氟乙醇 (9/1, v/v), 在 25℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 下离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.6: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 乙醇, 在 50℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.7: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 丙酮, 在 50℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.8: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 乙酸乙酯, 在 50℃ 以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

5 23.9: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 乙腈, 在 50℃ 以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.10: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 四氢呋喃, 在 50℃ 以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

10 23.11: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 甲基异丁基酮/三氟乙醇 (9/1, v/v), 在 50℃ 以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.12: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 乙醇, 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃ 以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.13: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 丙酮, 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃ 以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

23.14: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 乙酸乙酯, 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃ 以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

25 23.15: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 乙腈, 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃ 以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

30 23.16: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 四氢呋喃, 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃ 以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

35 23.17: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 甲基异丁基酮/三氟乙醇 (9/1, v/v), 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃ 以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 F 样品。

实施例24: 式I-1化合物盐酸盐晶型G制备

40 24.1: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.2-0.5mL 水, 在 25℃ 以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 下离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 G 样品。

24.2: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 甲醇, 在 50℃ 以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 G 样品。

45 24.3: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 甲基异丁基酮/三氟乙醇 (9/1, v/v), 在 5℃ 至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用

300-400rpm速率在磁力搅拌下进行混悬，取样时温度为10℃。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在10℃以14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型G样品。

5 **实施例25：式I-1化合物盐酸盐晶型H制备**

25.1：称取约40mg 式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.2-0.5mL甲醇/水(1/1,v/v)，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm下离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型H样品。

25.2：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL甲醇/水(1/1,v/v)，在
10 50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型H样品。

实施例26：式I-1化合物盐酸盐晶型I制备

26.1：称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1，加入 0.1-0.5mL 甲醇，在 50℃以
15 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 离心过滤，所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 I 样品。

26.2：称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1， 加入最少体积的甲醇在 25℃下充分溶解，所得稀薄的混悬液经 0.45μm 尼龙滤膜针头式过滤器得到澄清溶液。取每份澄清溶液 0.8mL，分别向上述澄清溶液缓慢加入 8 mL 甲基叔丁基醚。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤
20 膜离心管以 14,000rpm 离心过滤，所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 I 样品。

实施例27：式I-1化合物盐酸盐晶型J1制备

27.1：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 2-甲基四氢呋喃，在
25 50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型J1样品。

27.2：称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1，加入 0.1-0.5mL 2-甲基四氢呋喃，在 5℃至 50℃之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环，同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬，取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃以
30 14,000rpm 离心过滤，所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 J1 样品。

实施例28：式I-1化合物盐酸盐晶型J2制备

将上述式I-1化合物盐酸盐晶型J1样品加热至110℃，得到固体为式I-1化合物盐酸盐晶型J2样品。

35 **实施例29：式I-1化合物盐酸盐晶型K制备**

29.1：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 甲基叔丁基醚，在50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型K样品。

29.2：称取约40mg 式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL甲基叔丁基醚，在5
40 ℃至50℃之间以0.1℃/min的速率进行10个升降温循环，同时用300-400rpm速率在磁力搅拌下进行混悬，取样时温度为10℃。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在10℃以14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型K样品。

29.3：称取约40mg 式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL甲苯，在5℃至50℃之间以0.1℃/min的速率进行10个升降温循环，同时用300-400rpm速率在磁力搅拌下进行
45 混悬，取样时温度为10℃。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在10℃以14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型K样品。

实施例30：式I-1化合物盐酸盐晶型L制备

30.1：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 甲苯，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型L样品。

30.2：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 甲苯，在50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型L样品。

实施例31：式I-1化合物盐酸盐晶型M制备

31.1：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 异丙醇/二甲基亚砜(9/1, v/v)，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.2：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 乙酸异丙酯/二甲基亚砜(9/1, v/v)，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.3：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 二甲基亚砜/水(1/1, v/v)，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.4：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 异丙醇/二甲基亚砜(9/1, v/v)，在50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.5：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 乙酸异丙酯/二甲基亚砜(9/1, v/v)，在50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.6：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL 二甲基亚砜/水(1/1, v/v)，在50℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.7：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL异丙醇/二甲基亚砜(9/1, v/v)，在5℃至50℃之间以0.1℃/min的速率进行10个升降温循环，同时用300-400rpm速率在磁力搅拌下进行混悬，取样时温度为10℃。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在10℃以14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.8：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL乙酸异丙酯/二甲基亚砜(9/1, v/v)，在5℃至50℃之间以0.1℃/min的速率进行10个升降温循环，同时用300-400rpm速率在磁力搅拌下进行混悬，取样时温度为10℃。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在10℃以14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

31.9：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.1-0.5mL二甲基亚砜/水(1/1, v/v)，在5℃至50℃之间以0.1℃/min的速率进行10个升降温循环，同时用300-400rpm速率在磁力搅拌下进行混悬，取样时温度为10℃。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在10℃以14,000rpm离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型M样品。

实施例32：式I-1化合物盐酸盐晶型N制备

32.1：称取约40mg式I-1化合物盐酸盐晶型E1，加入0.2-0.5mL 甲醇，在25℃以300-400rpm速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用0.45μm尼龙滤膜离心管在14,000rpm下离心过滤，所得固体为式I-1化合物盐酸盐晶型N样品。

32.2: 称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.1-0.5mL 甲醇, 在 5℃至 50℃ 之间以 0.1℃/min 的速率进行 10 个升降温循环, 同时用 300-400rpm 速率在磁力搅拌下进行混悬, 取样时温度为 10℃。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 10℃以 14,000rpm 离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 N 样品。

5

实施例33：式I-1化合物盐酸盐晶型O制备

称取约 40mg 式 I-1 化合物盐酸盐晶型 E1, 加入 0.2-0.5mL 二氯甲烷, 在 25℃以 300-400rpm 速率在磁力搅拌下混悬。将所得混悬液用 0.45μm 尼龙滤膜离心管在 14,000rpm 下离心过滤, 所得固体为式 I-1 化合物盐酸盐晶型 O 样品。

10

实验例1：式I-1化合物盐酸盐晶型I的固体稳定性和溶解度

1.1 式I-1化合物盐酸盐晶型I的固体稳定性

将盛有式I-1化合物盐酸盐晶型I的敞口容器放置于25℃/60%RH中1周。将盛有式I-1 化合物盐酸盐晶型I的密闭容器放置于60℃中1周。对这些条件下的稳定性样品进行

15

XRPD、HPLC和化学计量比测试, 并观察样品是否发生颜色变化。

表33 式I-1化合物盐酸盐晶型I的固体稳定性

实验 编号	起始纯度	99.6%	
	起始化学计量比 (IC-HPLC)	式(I)化合物: HCl=1:0.97	
		纯度	颜色
1	固体, 25℃/60%RH, 敞口容器, 1 周		
	固体 (HPLC)	99.5%	无颜色变化
	化学计量比 (IC-HPLC)	式(I)化合物: HCl=1:0.99	
	固体 (XRPD)	盐酸盐晶型 I (无变化)	
2	固体, 60℃, 密闭容器, 1 周		
	固体 (HPLC)	99.6%	无颜色变化
	化学计量比 (IC-HPLC)	式(I)化合物: HCl=1:0.98	
	固体 (XRPD)	盐酸盐晶型 I (无变化)	

20

1.2 式I-1化合物自由态晶型A的溶解度

称取10mg式I-1化合物的自由态晶型A或 10.8mg (相当于10mg自由态无水物) 式 I-1化合物盐酸盐晶型I样品置于8mL玻璃瓶中。加入5mL溶出介质。所得混悬液/澄清溶液在37℃下以400rpm转速搅拌2h、8h和24h, 随后将所得混悬液/澄清溶液在37℃下以

25

14,000rpm转速离心5min。通过HPLC检测上清液的溶解度, 通过pH计测定上清液pH, 并用XRPD检测残余固体。

表34 式I-1化合物自由态晶型A的溶解度测试

方法	37℃ 溶解度, 目标浓度 2mg/mL (以自由态计), 平衡 24h, LOQ: 0.0003mg/mL		
实验 编号	溶出介质	溶解度 (mg/mL)	残余固体 XRPD

		2h	24h (pH)	
1	水	0.0012	0.0013 (7.72)	自由态晶型 A
2	FaSSGF, pH 1.6	0.38	0.42 (1.55)	自由态晶型 A
3	FaSSIF-v1, pH 6.5	0.0004	0.0011 (6.50)	自由态晶型 A
4	FeSSIF-v1, pH 5.0	0.0045	0.0066 (4.97)	自由态晶型 A

表35 式I-1化合物盐酸盐晶型I的溶解度测试

方法	37°C 溶解度，目标浓度 2mg/mL (以自由态计)，平衡 24h，LOQ: 0.0002mg/mL				
实验编号	溶出介质	溶解度 (mg/mL)			残余固体 XRPD
		2h	8h	24h (pH)	
1	水	0.12	0.10	0.10 (2.55)	自由态晶型 A
2	FaSSGF, pH 1.6	≥2.0	≥2.0	1.7 (1.56)	-
3	FaSSIF-v1, pH 6.5	0.001	0.001	0.002 (6.18)	自由态晶型 A
4	FeSSIF-v1, pH 5.0	0.015	0.015	0.015 (4.90)	自由态晶型 A

5 结论：式I-1化合物盐酸盐晶型I总杂质质量和晶型没有变化，表现出良好的物理稳定性。而且式I-1化合物盐酸盐晶型I对比式I-1化合物的自由态晶型在四种介质中都有较大的溶解度提升。

实验例2：盐酸盐晶型I的FGFR2受体活性抑制测试实验

10 2.3 式I-1化合物盐酸盐晶型I对FGFR2背景细胞活性的测试

本实验通过检测受试化合物在7株肿瘤细胞系（KATO III、NCI-H716、SNU-16、AN3CA、MFE-296、SUM52PE、MFM223）中对体外细胞活性的影响而研究化合物抑制细胞增殖的作用。

15 将细胞系在培养条件37°C，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。用 DMSO将待测化合物配置成10 mM溶液。

20 制备化合物存储板（管）：用 DMSO 从最高浓度 4 倍梯度稀释至最低浓度，共 9 个浓度，内控化合物4倍稀释，共9个浓度。然后，化合物工作液的配制：在平底 96 孔透明药板中加入 98 μL 细胞培养液，从化合物存储板中吸取 2 μL 化合物加入 96 孔透明药板的细胞培养液中。在溶媒对照中加入 2 μL DMSO。加入化合物或 DMSO 后用排枪吹打混匀。

25 细胞铺板和给药：1) 用台盼兰进行细胞染色并计数活细胞，要求细胞活率90%以上；2) 将细胞浓度调整至合适浓度；3) 在化合物检测细胞板中每孔加入95μL细胞悬液（6000~10000cells/well），在Min对照孔中加入不含细胞（含0.1%）的培养液；4) 化合物检测细胞板加药：取5μL的20×化合物工作液按表1所示加入到细胞培养板中。在Max对照中加入5μLDMSO-细胞培养液混合液。DMSO终浓度为0.1%；5)将培养板在37 °C,5%CO₂培养箱中培养72~96小时。

按照PromegaCellTiter-Glo发光法细胞活性检测试剂盒（Promega-G7573）的说明书来进行：1) 将CellTiter-Glo缓冲液融化并放置至室温；2) 将CellTiter-Glo底物放置至室

- 温；3) 在一瓶CellTiter-Glo底物中加入CellTiter-Glo缓冲液以溶解底物，从而配制CellTiter-Glo工作液；4) 缓慢涡旋震荡使充分溶解；5) 取出细胞培养板放置10分钟使其平衡至室温；6) 在每孔中加入50μL(等于每孔中细胞培养液一半体积)的CellTiter-Glo工作液；7) 将培养板在轨道摇床上振摇2分钟以诱导细胞裂解；8) 培养板在室温放置10分钟以稳定发光信号；9) 在SpectraMaxParadigm读板器上检测发光信号。
- 5 细胞增殖抑制率(Inhibition Rate)数据采用下列公式来处理：
$$\text{Inhibition Rate(Inh\%)} = 100 - (\text{RLU}_{\text{Drug}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) / (\text{RLU}_{\text{Max}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) * 100\%$$

在EXCEL中计算不同浓度化合物对应的抑制率，然后用 GraphPad Prism 软件作抑制率曲线图并计算相关参数，参数包括细胞最大和最小抑制率，IC₅₀值。

10

表36 测试化合物对FGFR2背景细胞系增殖抑制结果

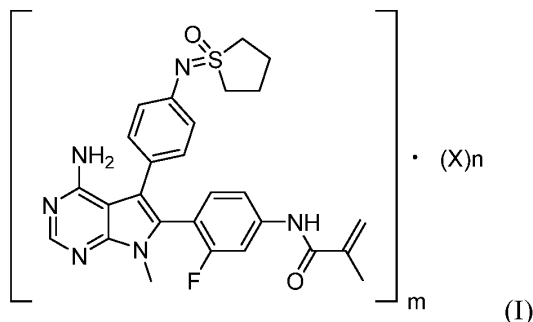
Cell Line	式I-I化合物盐酸盐晶型I
KATO III	0.8
NCI-H716	2.4
SNU-16	3.0
AN3CA	9.9
MFE-296	14.9
SUM52PE	6.2
MFM223	1.0

由表36可见，本发明化合物对FGFR2背景的细胞增殖具有良好的抑制效果。

- 15 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)化合物，



的无定性或晶体形态或其溶剂合物；

其中，m为1、2、3、4、5、6、7、8或9；

n为0、0.5、1、1.5、2、2.5或3；且X选自下组：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸或磷酸，甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、马尿酸、乙醇酸或戊二酸。

2. 如权利要求1所述的式(I)化合物的晶型A，其特征在于，所述式(I)化合物为I-1，n=0，且所述晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：14.16±0.2°、16.74±0.2°、23.01±0.2°。

在另一优选例中，所述晶型A还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：8.44±0.2°、11.59±0.2°、12.00±0.2°、12.34±0.2°、15.50±0.2°、16.50±0.2°、18.38±0.2°、18.81±0.2°、19.79±0.2°、20.44±0.2°、21.32±0.2°、21.53±0.2°、21.80±0.2°、22.24±0.2°、24.37±0.2°、25.43±0.2°、26.50±0.2°、27.13±0.2°、27.74±0.2°、28.90±0.2°、29.72±0.2°、29.93±0.2°、30.83±0.2°、31.56±0.2°、32.47±0.2°、33.64±0.2°、34.12±0.2°、35.03±0.2°、36.17±0.2°；

b. 所述晶型A的差示扫描量热曲线在26.10℃±2℃和223.34℃±2℃两处有吸热峰的起始点；

c. 所述晶型A的热重分析曲线在24.00℃±2℃、110.00℃±2℃和200.00℃±2℃三处有三个较小的失重台阶，在250.00℃±2℃之后开始分解。

在另一优选例中，所述晶型A具有基本上如图1所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述晶型A具有基本上如图2所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述晶型A具有基本上如图3所示的热重分析图。

3. 一种制备如权利要求2所述的晶型A的方法，其特征在于，所述方法包括如下步骤：

a. 将化合物I-1溶解或分散到1~5倍体积的乙腈、醇类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂或醇类溶剂与水的混合溶剂中；

b. 重结晶或打浆；

其中，所述醇类溶剂选自下组：甲醇、乙醇、异丙醇、或其组合；

所述酯类溶剂选自下组：乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸异丙酯、或其组合；

所述醚类溶剂选自下组：甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、或其组合；

所述醇类溶剂与水的混合溶剂选自下组：甲醇与水的混合溶剂、乙醇与水的混合溶

剂、异丙醇与水的混合溶剂；其中，醇类溶剂和水的体积比为1: (0.1~1.5)。

4. 如权利要求1所述的式(I)化合物的晶型，其特征在于，所述式(I)化合物为化合物I-1与酸形成的盐；其中，所述酸为无机酸或有机酸；

优选地，所述无机酸选自下组：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸或磷酸；

5 优选地，所述有机酸选自下组：甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、马尿酸、乙醇酸或戊二酸；

优选地，所述化合物I-1与所述酸的摩尔比为1: (0.8~3)；更优选地，1: (0.8~2)。

5. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的马来酸盐晶型A，所述马来酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $15.17\pm 0.2^\circ$ 、 $23.02\pm 0.2^\circ$ 、 $24.42\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中，所述马来酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角： $5.82\pm 0.2^\circ$ 、 $9.86\pm 0.2^\circ$ 、 $11.06\pm 0.2^\circ$ 、 $11.29\pm 0.2^\circ$ 、 $11.64\pm 0.2^\circ$ 、 $11.90\pm 0.2^\circ$ 、 $12.72\pm 0.2^\circ$ 、 $13.04\pm 0.2^\circ$ 、 $15.66\pm 0.2^\circ$ 、 $16.36\pm 0.2^\circ$ 、
15 $17.70\pm 0.2^\circ$ 、 $17.88\pm 0.2^\circ$ 、 $18.11\pm 0.2^\circ$ 、 $18.35\pm 0.2^\circ$ 、 $18.61\pm 0.2^\circ$ 、 $19.41\pm 0.2^\circ$ 、 $20.16\pm 0.2^\circ$ 、 $20.38\pm 0.2^\circ$ 、 $20.69\pm 0.2^\circ$ 、 $21.32\pm 0.2^\circ$ 、 $21.62\pm 0.2^\circ$ 、 $22.28\pm 0.2^\circ$ 、 $22.71\pm 0.2^\circ$ 、 $25.00\pm 0.2^\circ$ 、 $25.34\pm 0.2^\circ$ 、 $26.24\pm 0.2^\circ$ 、 $26.77\pm 0.2^\circ$ 、 $29.85\pm 0.2^\circ$ 、 $34.09\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中，所述马来酸盐晶型A具有基本上如图4所示的X射线粉末衍射图。

6. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的单马来酸盐晶型B，所述单马来酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $16.57\pm 0.2^\circ$ 、 $17.38\pm 0.2^\circ$ 、 $20.39\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中，所述单马来酸盐晶型B还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述单马来酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角： $7.98\pm 0.2^\circ$ 、 $8.29\pm 0.2^\circ$ 、 $10.27\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、
25 $13.21\pm 0.2^\circ$ 、 $13.99\pm 0.2^\circ$ 、 $14.52\pm 0.2^\circ$ 、 $15.25\pm 0.2^\circ$ 、 $15.95\pm 0.2^\circ$ 、 $16.89\pm 0.2^\circ$ 、 $18.06\pm 0.2^\circ$ 、 $20.61\pm 0.2^\circ$ 、 $21.25\pm 0.2^\circ$ 、 $21.61\pm 0.2^\circ$ 、 $22.17\pm 0.2^\circ$ 、 $23.31\pm 0.2^\circ$ 、 $23.54\pm 0.2^\circ$ 、 $23.98\pm 0.2^\circ$ 、 $24.70\pm 0.2^\circ$ 、 $24.93\pm 0.2^\circ$ 、 $25.32\pm 0.2^\circ$ 、 $25.91\pm 0.2^\circ$ 、 $26.55\pm 0.2^\circ$ 、 $27.24\pm 0.2^\circ$ 、 $28.23\pm 0.2^\circ$ 、 $28.54\pm 0.2^\circ$ 、 $29.00\pm 0.2^\circ$ 、 $29.47\pm 0.2^\circ$ 、 $29.71\pm 0.2^\circ$ 、 $32.64\pm 0.2^\circ$ 、 $35.12\pm 0.2^\circ$ ；

b. 所述单马来酸盐晶型B的差示扫描量热曲线在 $213.92^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点；
30

c. 所述单马来酸盐晶型B的热重分析曲线在 $24.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $180.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处有两个失重台阶，在 $250.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 之后开始分解。

在另一优选例中，所述马来酸盐晶型B具有基本上如图5所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述马来酸盐晶型B具有基本上如图6所示的差示扫描量热图。

35 在另一优选例中，所述马来酸盐晶型B具有基本上如图7所示的热重分析图。

7. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的富马酸盐晶型A，所述富马酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $5.11\pm 0.2^\circ$ 、 $14.23\pm 0.2^\circ$ 、 $28.85\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中，所述富马酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角： $7.26\pm 0.2^\circ$ 、 $10.20\pm 0.2^\circ$ 、 $10.51\pm 0.2^\circ$ 、 $14.47\pm 0.2^\circ$ 、 $14.93\pm 0.2^\circ$ 、 $16.17\pm 0.2^\circ$ 、 $17.03\pm 0.2^\circ$ 、 $17.90\pm 0.2^\circ$ 、 $18.79\pm 0.2^\circ$ 、 $19.44\pm 0.2^\circ$ 、 $20.19\pm 0.2^\circ$ 、 $20.80\pm 0.2^\circ$ 、 $22.48\pm 0.2^\circ$ 、 $23.07\pm 0.2^\circ$ 、 $23.74\pm 0.2^\circ$ 、 $24.07\pm 0.2^\circ$ 、 $27.06\pm 0.2^\circ$ 、 $27.85\pm 0.2^\circ$ 、 $28.30\pm 0.2^\circ$ 、 $29.46\pm 0.2^\circ$ 、 $38.24\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中，所述富马酸盐晶型A具有基本上如图8所示的X射线粉末衍射图。

45 8. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的半富马酸盐晶型B，所述半富马酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $5.12\pm 0.2^\circ$ 、

14.24±0.2°、10.20±0.2°。

在另一优选例中，所述半富马酸盐晶型B还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述半富马酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：7.27±0.2°、7.48±0.2°、8.77±0.2°、9.18±0.2°、9.74±0.2°、10.53±0.2°、14.96±0.2°、16.09±0.2°、16.99±0.2°、17.61±0.2°、17.95±0.2°、18.81±0.2°、19.45±0.2°、20.22±0.2°、20.43±0.2°、20.84±0.2°、22.51±0.2°、23.11±0.2°、23.76±0.2°、24.19±0.2°、25.24±0.2°、27.04±0.2°、27.90±0.2°、28.25±0.2°、28.75±0.2°、29.73±0.2°、30.14±0.2°、30.77±0.2°、31.28±0.2°、33.95±0.2°、34.52±0.2°、37.07±0.2°、38.26±0.2°；

b. 所述半富马酸盐晶型B的差示扫描量热曲线在21.34℃±2℃、172.21℃±2℃、234.34℃±2℃三处具有吸热峰的起始点；

c. 所述半富马酸盐晶型B的其热重分析曲线在31.90℃±2℃、90.00℃±2℃和190.00℃±2℃三个温度处有三个失重台阶，在270.00℃±2℃之后开始分解。

在另一优选例中，所述半富马酸盐晶型B具有基本上如图9所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述半富马酸盐晶型B具有基本上如图10所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述半富马酸盐晶型B具有基本上如图11所示的热重分析图。

9. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的单乙醇酸盐晶型A，所述单乙醇酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：18.22±0.2°、22.83±0.2°、26.41±0.2°。

在另一优选例中，所述单乙醇酸盐晶型A还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述单乙醇酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：6.37±0.2°、10.37±0.2°、11.09±0.2°、11.70±0.2°、12.69±0.2°、13.55±0.2°、14.06±0.2°、15.97±0.2°、17.34±0.2°、18.47±0.2°、19.09±0.2°、20.41±0.2°、20.71±0.2°、21.25±0.2°、22.06±0.2°、22.43±0.2°、23.49±0.2°、24.09±0.2°、24.79±0.2°、25.21±0.2°、27.23±0.2°、28.00±0.2°、29.59±0.2°、30.44±0.2°、30.96±0.2°、38.67±0.2°；

b. 所述单乙醇酸盐晶型A的差示扫描量热曲线在109.66℃±2℃和198.83℃±2℃两处具有吸热峰的起始点；

c. 所述单乙醇酸盐晶型A的热重分析曲线在33.00℃±2℃、100.00℃±2℃和165.00℃±2℃三处有三个失重台阶，在200.00℃±2℃之后开始分解。

在另一优选例中，所述单乙醇酸盐晶型A具有基本上如图12所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述单乙醇酸盐晶型A具有基本上如图13所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述单乙醇酸盐晶型A具有基本上如图14所示的热重分析图。

10. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的乙醇酸盐晶型B，所述乙醇酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：13.87±0.2°、17.30±0.2°、19.49±0.2°、23.50±0.2°。

在另一优选例中，所述乙醇酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：5.95±0.2°、11.06±0.2°、12.20±0.2°、15.01±0.2°、15.79±0.2°、15.97±0.2°、16.44±0.2°、16.63±0.2°、16.79±0.2°、17.90±0.2°、18.33±0.2°、18.91±0.2°、21.59±0.2°、22.18±0.2°、22.80±0.2°、23.16±0.2°、23.93±0.2°、24.49±0.2°、25.13±0.2°、26.68±0.2°、27.95±0.2°、30.49±0.2°、31.62±0.2°、32.27±0.2°。

在另一优选例中，所述乙醇酸盐晶型B具有基本上如图15所示的X射线粉末衍射图。

11. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的，所述单L-苹果酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：17.99±0.2°、22.58±0.2°、24.00±0.2°。

在另一优选例中,所述单L-苹果酸盐晶型A还具有选自下组的一个或多个特征:

- a. 所述单L-苹果酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.01\pm 0.2^\circ$ 、 $10.06\pm 0.2^\circ$ 、 $11.04\pm 0.2^\circ$ 、 $11.98\pm 0.2^\circ$ 、 $12.66\pm 0.2^\circ$ 、 $12.86\pm 0.2^\circ$ 、 $13.39\pm 0.2^\circ$ 、 $15.15\pm 0.2^\circ$ 、 $15.62\pm 0.2^\circ$ 、 $16.46\pm 0.2^\circ$ 、 $17.27\pm 0.2^\circ$ 、 $18.58\pm 0.2^\circ$ 、 $19.53\pm 0.2^\circ$ 、 $19.77\pm 0.2^\circ$ 、 $20.25\pm 0.2^\circ$ 、 $21.01\pm 0.2^\circ$ 、 $21.57\pm 0.2^\circ$ 、 $22.04\pm 0.2^\circ$ 、 $23.67\pm 0.2^\circ$ 、 $24.50\pm 0.2^\circ$ 、 $25.00\pm 0.2^\circ$ 、 $27.34\pm 0.2^\circ$ 、 $28.54\pm 0.2^\circ$ 、 $28.91\pm 0.2^\circ$ 、 $29.40\pm 0.2^\circ$ 、 $29.89\pm 0.2^\circ$ 、 $30.53\pm 0.2^\circ$ 、 $31.33\pm 0.2^\circ$ 、 $33.67\pm 0.2^\circ$ 、 $36.16\pm 0.2^\circ$;
- b. 所述单L-苹果酸盐晶型A的差示扫描量热曲线在 $204.74^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点;
- c. 所述单L-苹果酸盐晶型A的热重分析曲线在 $33.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $185.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处有两个失重台阶,在 $250.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 之后开始分解。

在另一优选例中,所述单L-苹果酸盐晶型A具有基本上如图16所示的X射线粉末衍射图。

- 在另一优选例中,所述单L-苹果酸盐晶型A具有基本上如图17所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中,所述单L-苹果酸盐晶型A具有基本上如图18所示的热重分析图。

12. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的单琥珀酸盐晶型A,其特征在于,所述单琥珀酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $18.40\pm 0.2^\circ$ 、 $24.09\pm 0.2^\circ$ 、 $24.62\pm 0.2^\circ$ 。

- 在另一优选例中,所述单琥珀酸盐晶型A还具有选自下组的一个或多个特征:

- a. 所述单琥珀酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.15\pm 0.2^\circ$ 、 $9.64\pm 0.2^\circ$ 、 $9.95\pm 0.2^\circ$ 、 $11.19\pm 0.2^\circ$ 、 $12.26\pm 0.2^\circ$ 、 $12.70\pm 0.2^\circ$ 、 $13.30\pm 0.2^\circ$ 、 $14.95\pm 0.2^\circ$ 、 $15.25\pm 0.2^\circ$ 、 $16.18\pm 0.2^\circ$ 、 $17.59\pm 0.2^\circ$ 、 $18.89\pm 0.2^\circ$ 、 $19.11\pm 0.2^\circ$ 、 $19.73\pm 0.2^\circ$ 、 $20.28\pm 0.2^\circ$ 、 $20.90\pm 0.2^\circ$ 、 $21.27\pm 0.2^\circ$ 、 $21.64\pm 0.2^\circ$ 、 $22.12\pm 0.2^\circ$ 、 $23.12\pm 0.2^\circ$ 、 $23.83\pm 0.2^\circ$ 、 $24.35\pm 0.2^\circ$ 、 $24.93\pm 0.2^\circ$ 、 $25.17\pm 0.2^\circ$ 、 $26.05\pm 0.2^\circ$ 、 $27.00\pm 0.2^\circ$ 、 $28.27\pm 0.2^\circ$ 、 $28.72\pm 0.2^\circ$ 、 $30.12\pm 0.2^\circ$ 、 $31.20\pm 0.2^\circ$ 、 $33.57\pm 0.2^\circ$ 、 $34.13\pm 0.2^\circ$ 、 $34.58\pm 0.2^\circ$ 、 $35.60\pm 0.2^\circ$ 、 $38.23\pm 0.2^\circ$;

- b. 所述单琥珀酸盐晶型A的差示扫描量热曲线在 $72.75^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $146.41^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $175.72^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处具有吸热峰的起始点;

- c. 所述单琥珀酸盐晶型A的热重分析曲线在 $33.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $90.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $160.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处有三个失重台阶,在 $260.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 之后开始分解。

在另一优选例中,所述单琥珀酸盐晶型A具有基本上如图19所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中,所述单琥珀酸盐晶型A具有基本上如图20所示的差示扫描量热图。

- 在另一优选例中,所述单琥珀酸盐晶型A具有基本上如图21所示的热重分析图。

13. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的硫酸盐晶型A,所述硫酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $14.97\pm 0.2^\circ$ 、 $20.21\pm 0.2^\circ$ 、 $22.58\pm 0.2^\circ$ 。

- 在另一优选例中,所述硫酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.74\pm 0.2^\circ$ 、 $9.56\pm 0.2^\circ$ 、 $12.89\pm 0.2^\circ$ 、 $13.78\pm 0.2^\circ$ 、 $14.68\pm 0.2^\circ$ 、 $15.49\pm 0.2^\circ$ 、 $15.70\pm 0.2^\circ$ 、 $16.41\pm 0.2^\circ$ 、 $16.90\pm 0.2^\circ$ 、 $18.47\pm 0.2^\circ$ 、 $18.68\pm 0.2^\circ$ 、 $18.86\pm 0.2^\circ$ 、 $19.33\pm 0.2^\circ$ 、 $19.87\pm 0.2^\circ$ 、 $20.70\pm 0.2^\circ$ 、 $21.54\pm 0.2^\circ$ 、 $21.76\pm 0.2^\circ$ 、 $22.25\pm 0.2^\circ$ 、 $23.75\pm 0.2^\circ$ 、 $24.11\pm 0.2^\circ$ 、 $24.50\pm 0.2^\circ$ 、 $25.25\pm 0.2^\circ$ 、 $25.86\pm 0.2^\circ$ 、 $26.10\pm 0.2^\circ$ 、 $26.71\pm 0.2^\circ$ 、 $26.96\pm 0.2^\circ$ 、 $27.73\pm 0.2^\circ$ 、 $28.41\pm 0.2^\circ$ 、 $28.90\pm 0.2^\circ$ 、 $29.70\pm 0.2^\circ$ 、 $30.21\pm 0.2^\circ$ 、 $30.99\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述硫酸盐晶型A具有基本上如图22所示的X射线粉末衍射图。

14. 如权利要求4所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型为式I-1化合物的L-酒石酸盐晶型A, 所述L-酒石酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $5.53\pm 0.2^\circ$ 、 $16.95\pm 0.2^\circ$ 、 $20.79\pm 0.2^\circ$ 。

5 在另一优选例中, 所述L-酒石酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $8.90\pm 0.2^\circ$ 、 $9.35\pm 0.2^\circ$ 、 $11.05\pm 0.2^\circ$ 、 $12.54\pm 0.2^\circ$ 、 $12.90\pm 0.2^\circ$ 、 $14.35\pm 0.2^\circ$ 、 $14.64\pm 0.2^\circ$ 、 $18.70\pm 0.2^\circ$ 、 $19.45\pm 0.2^\circ$ 、 $19.74\pm 0.2^\circ$ 、 $20.38\pm 0.2^\circ$ 、 $21.45\pm 0.2^\circ$ 、 $21.94\pm 0.2^\circ$ 、 $22.88\pm 0.2^\circ$ 、 $23.80\pm 0.2^\circ$ 、 $25.01\pm 0.2^\circ$ 、 $25.77\pm 0.2^\circ$ 、 $27.33\pm 0.2^\circ$ 、 $27.80\pm 0.2^\circ$ 、 $28.65\pm 0.2^\circ$ 、 $29.41\pm 0.2^\circ$ 、 $30.00\pm 0.2^\circ$ 、 $31.09\pm 0.2^\circ$ 。

10 在另一优选例中, 所述L-酒石酸盐晶型A具有基本上如图23所示的X射线粉末衍射图。

15 15. 如权利要求4所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型为式I-1化合物的马尿酸盐晶型A, 所述马尿酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $6.17\pm 0.2^\circ$ 、 $12.30\pm 0.2^\circ$ 、 $18.78\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中, 所述马尿酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.52\pm 0.2^\circ$ 、 $8.77\pm 0.2^\circ$ 、 $10.74\pm 0.2^\circ$ 、 $11.16\pm 0.2^\circ$ 、 $14.18\pm 0.2^\circ$ 、 $14.70\pm 0.2^\circ$ 、 $15.62\pm 0.2^\circ$ 、 $16.06\pm 0.2^\circ$ 、 $16.78\pm 0.2^\circ$ 、 $17.64\pm 0.2^\circ$ 、 $20.42\pm 0.2^\circ$ 、 $21.15\pm 0.2^\circ$ 、 $21.29\pm 0.2^\circ$ 、 $21.79\pm 0.2^\circ$ 、 $23.03\pm 0.2^\circ$ 、 $24.05\pm 0.2^\circ$ 、 $24.42\pm 0.2^\circ$ 、 $25.32\pm 0.2^\circ$ 、 $26.45\pm 0.2^\circ$ 、 $26.87\pm 0.2^\circ$ 、 $28.85\pm 0.2^\circ$ 。

20 在另一优选例中, 所述马尿酸盐晶型A具有基本上如图24所示的X射线粉末衍射图。

20 16. 如权利要求4所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型为式I-1化合物的戊二酸盐晶型A, 所述戊二酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $17.82\pm 0.2^\circ$ 、 $23.20\pm 0.2^\circ$ 、 $24.47\pm 0.2^\circ$ 。

25 在另一优选例中, 所述戊二酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $9.86\pm 0.2^\circ$ 、 $10.97\pm 0.2^\circ$ 、 $11.82\pm 0.2^\circ$ 、 $12.29\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $13.19\pm 0.2^\circ$ 、 $14.87\pm 0.2^\circ$ 、 $15.10\pm 0.2^\circ$ 、 $15.37\pm 0.2^\circ$ 、 $16.33\pm 0.2^\circ$ 、 $17.10\pm 0.2^\circ$ 、 $18.35\pm 0.2^\circ$ 、 $19.17\pm 0.2^\circ$ 、 $19.75\pm 0.2^\circ$ 、 $20.14\pm 0.2^\circ$ 、 $20.70\pm 0.2^\circ$ 、 $21.14\pm 0.2^\circ$ 、 $22.23\pm 0.2^\circ$ 、 $24.26\pm 0.2^\circ$ 、 $24.86\pm 0.2^\circ$ 、 $25.28\pm 0.2^\circ$ 、 $29.92\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中, 所述戊二酸盐晶型A具有基本上如图25所示的X射线粉末衍射图。

30 17. 如权利要求4所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型为式I-1化合物的对甲苯磺酸盐晶型A, 所述对甲苯磺酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $19.12\pm 0.2^\circ$ 、 $20.11\pm 0.2^\circ$ 、 $20.53\pm 0.2^\circ$ 。

35 在另一优选例中, 所述对甲苯磺酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $7.08\pm 0.2^\circ$ 、 $8.00\pm 0.2^\circ$ 、 $9.39\pm 0.2^\circ$ 、 $10.23\pm 0.2^\circ$ 、 $13.36\pm 0.2^\circ$ 、 $14.16\pm 0.2^\circ$ 、 $14.81\pm 0.2^\circ$ 、 $15.77\pm 0.2^\circ$ 、 $16.21\pm 0.2^\circ$ 、 $17.77\pm 0.2^\circ$ 、 $18.10\pm 0.2^\circ$ 、 $18.90\pm 0.2^\circ$ 、 $20.91\pm 0.2^\circ$ 、 $21.29\pm 0.2^\circ$ 、 $22.49\pm 0.2^\circ$ 、 $23.11\pm 0.2^\circ$ 、 $24.41\pm 0.2^\circ$ 、 $25.51\pm 0.2^\circ$ 、 $26.77\pm 0.2^\circ$ 、 $28.28\pm 0.2^\circ$ 、 $28.81\pm 0.2^\circ$ 、 $29.22\pm 0.2^\circ$ 、 $29.95\pm 0.2^\circ$ 、 $30.98\pm 0.2^\circ$ 、 $35.22\pm 0.2^\circ$ 。

40 在另一优选例中, 所述对甲苯磺酸盐晶型A具有基本上如图26所示的X射线粉末衍射图。

40 18. 如权利要求4所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型为式I-1化合物的对甲苯磺酸盐晶型B, 所述对甲苯磺酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $13.95\pm 0.2^\circ$ 、 $19.52\pm 0.2^\circ$ 、 $25.40\pm 0.2^\circ$ 。

45 在另一优选例中, 所述对甲苯磺酸盐晶型B的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $8.27\pm 0.2^\circ$ 、 $12.59\pm 0.2^\circ$ 、 $13.69\pm 0.2^\circ$ 、 $14.63\pm 0.2^\circ$ 、 $16.15\pm 0.2^\circ$ 、 $17.72\pm 0.2^\circ$ 、 $18.68\pm 0.2^\circ$ 、 $20.75\pm 0.2^\circ$ 、 $21.05\pm 0.2^\circ$ 、 $21.92\pm 0.2^\circ$ 、 $22.45\pm 0.2^\circ$ 、 $23.23\pm 0.2^\circ$ 、 $23.91\pm 0.2^\circ$ 、 $27.33\pm 0.2^\circ$ 、 $29.25\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述对甲苯磺酸盐晶型B具有基本上如图27所示的X射线粉末衍射图。

19. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的甲磺酸盐晶型A,所述甲磺酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $19.57\pm 0.2^\circ$ 、 $14.27\pm 0.2^\circ$ 、 $24.99\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述甲磺酸盐晶型A的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.70\pm 0.2^\circ$ 、 $9.10\pm 0.2^\circ$ 、 $9.81\pm 0.2^\circ$ 、 $10.16\pm 0.2^\circ$ 、 $13.34\pm 0.2^\circ$ 、 $13.87\pm 0.2^\circ$ 、 $15.37\pm 0.2^\circ$ 、 $15.79\pm 0.2^\circ$ 、 $17.21\pm 0.2^\circ$ 、 $18.75\pm 0.2^\circ$ 、 $21.16\pm 0.2^\circ$ 、 $22.09\pm 0.2^\circ$ 、 $23.31\pm 0.2^\circ$ 、 $23.86\pm 0.2^\circ$ 、 $24.30\pm 0.2^\circ$ 、 $27.18\pm 0.2^\circ$ 、 $28.04\pm 0.2^\circ$ 、 $28.83\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述甲磺酸盐晶型A具有基本上如图28所示的X射线粉末衍射图。

20. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型C1,所述盐酸盐晶型C1的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $7.73\pm 0.2^\circ$ 、 $19.57\pm 0.2^\circ$ 、 $19.78\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C1还具有选自下组的一个或多个特征:

a. 所述盐酸盐晶型C1的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $7.47\pm 0.2^\circ$ 、 $9.63\pm 0.2^\circ$ 、 $11.46\pm 0.2^\circ$ 、 $12.25\pm 0.2^\circ$ 、 $13.18\pm 0.2^\circ$ 、 $13.51\pm 0.2^\circ$ 、 $14.96\pm 0.2^\circ$ 、 $15.46\pm 0.2^\circ$ 、 $16.79\pm 0.2^\circ$ 、 $17.04\pm 0.2^\circ$ 、 $17.31\pm 0.2^\circ$ 、 $17.72\pm 0.2^\circ$ 、 $18.56\pm 0.2^\circ$ 、 $19.34\pm 0.2^\circ$ 、 $20.01\pm 0.2^\circ$ 、 $20.41\pm 0.2^\circ$ 、 $20.76\pm 0.2^\circ$ 、 $22.60\pm 0.2^\circ$ 、 $23.09\pm 0.2^\circ$ 、 $23.80\pm 0.2^\circ$ 、 $24.36\pm 0.2^\circ$ 、 $25.63\pm 0.2^\circ$ 、 $26.47\pm 0.2^\circ$ 、 $27.51\pm 0.2^\circ$ 、 $29.09\pm 0.2^\circ$ 、 $30.76\pm 0.2^\circ$ 、 $31.99\pm 0.2^\circ$ 、 $36.24\pm 0.2^\circ$;

b. 所述盐酸盐晶型C1的差示扫描量热曲线在 $39.76^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $153.80^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点;

c. 所述盐酸盐晶型C1的热重分析曲线在 $26.03^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $100.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $150.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处有三个失重台阶,在 $214.75^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处分解。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C1具有基本上如图29所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C1具有基本上如图30所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C1具有基本上如图31所示的热重分析图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C1为乙酸乙酯溶剂和水合物晶型,其中,乙酸乙酯含量为0.1~1当量,水含量为1~5当量。

21. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型C2,所述盐酸盐晶型C2的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $7.79\pm 0.2^\circ$ 、 $19.66\pm 0.2^\circ$ 、 $19.82\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C2还具有选自下组的一个或多个特征:

a. 所述盐酸盐晶型C2的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $7.56\pm 0.2^\circ$ 、 $9.65\pm 0.2^\circ$ 、 $11.48\pm 0.2^\circ$ 、 $12.32\pm 0.2^\circ$ 、 $13.21\pm 0.2^\circ$ 、 $13.63\pm 0.2^\circ$ 、 $15.10\pm 0.2^\circ$ 、 $15.56\pm 0.2^\circ$ 、 $16.86\pm 0.2^\circ$ 、 $17.16\pm 0.2^\circ$ 、 $17.41\pm 0.2^\circ$ 、 $17.77\pm 0.2^\circ$ 、 $18.58\pm 0.2^\circ$ 、 $19.36\pm 0.2^\circ$ 、 $20.32\pm 0.2^\circ$ 、 $20.91\pm 0.2^\circ$ 、 $22.71\pm 0.2^\circ$ 、 $23.21\pm 0.2^\circ$ 、 $23.80\pm 0.2^\circ$ 、 $24.35\pm 0.2^\circ$ 、 $25.71\pm 0.2^\circ$ 、 $26.56\pm 0.2^\circ$ 、 $27.53\pm 0.2^\circ$ 、 $27.80\pm 0.2^\circ$ 、 $28.20\pm 0.2^\circ$ 、 $29.15\pm 0.2^\circ$ 、 $30.74\pm 0.2^\circ$ 、 $32.06\pm 0.2^\circ$ 、 $36.30\pm 0.2^\circ$ 、 $38.22\pm 0.2^\circ$;

b. 所述盐酸盐晶型C2的差示扫描量热曲线在 $33.27^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $155.72^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点;

c. 所述盐酸盐晶型C2的热重分析曲线在 $28.19^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $115.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $150.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处有三个失重台阶,在 $212.45^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C2具有基本上如图32所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C2具有基本上如图33所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C2具有基本上如图34所示的热重分析图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型C2为2-甲基四氢呋喃溶剂和水合物晶型,其中,2-甲基四氢呋喃含量为0.05~0.5当量,水含量为1~5当量。

22. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型D,所述盐酸盐晶型D的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $15.93\pm 0.2^\circ$ 、 $20.09\pm 0.2^\circ$ 、 $20.41\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型D还具有选自下组的一个或多个特征:

- a. 所述盐酸盐晶型D的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.60\pm 0.2^\circ$ 、 $7.26\pm 0.2^\circ$ 、 $7.79\pm 0.2^\circ$ 、 $8.48\pm 0.2^\circ$ 、 $9.84\pm 0.2^\circ$ 、 $11.18\pm 0.2^\circ$ 、 $13.31\pm 0.2^\circ$ 、 $13.89\pm 0.2^\circ$ 、 $14.64\pm 0.2^\circ$ 、 $14.98\pm 0.2^\circ$ 、 $15.23\pm 0.2^\circ$ 、 $16.27\pm 0.2^\circ$ 、 $17.04\pm 0.2^\circ$ 、 $18.21\pm 0.2^\circ$ 、 $19.33\pm 0.2^\circ$ 、 $21.23\pm 0.2^\circ$ 、 $21.80\pm 0.2^\circ$ 、 $23.49\pm 0.2^\circ$ 、 $24.79\pm 0.2^\circ$ 、 $28.43\pm 0.2^\circ$;

b. 所述盐酸盐晶型D的差示扫描量热曲线在 $55.20^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $164.37^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点,

- 15 c. 所述盐酸盐晶型D的热重分析曲线在 $36.24^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $110.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处有两个失重台阶,在 $211.35^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型D具有基本上如图35所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型D具有基本上如图36所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型D具有基本上如图37所示的热重分析图。

- 20 23. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型E1,所述盐酸盐晶型E1的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $7.90\pm 0.2^\circ$ 、 $14.06\pm 0.2^\circ$ 、 $20.19\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型E1还具有选自下组的一个或多个特征:

- 25 a. 所述盐酸盐晶型E1的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.15\pm 0.2^\circ$ 、 $7.66\pm 0.2^\circ$ 、 $8.41\pm 0.2^\circ$ 、 $9.49\pm 0.2^\circ$ 、 $9.91\pm 0.2^\circ$ 、 $10.88\pm 0.2^\circ$ 、 $11.42\pm 0.2^\circ$ 、 $13.06\pm 0.2^\circ$ 、 $13.66\pm 0.2^\circ$ 、 $14.69\pm 0.2^\circ$ 、 $15.32\pm 0.2^\circ$ 、 $15.52\pm 0.2^\circ$ 、 $15.88\pm 0.2^\circ$ 、 $16.25\pm 0.2^\circ$ 、 $16.81\pm 0.2^\circ$ 、 $17.35\pm 0.2^\circ$ 、 $18.37\pm 0.2^\circ$ 、 $19.01\pm 0.2^\circ$ 、 $19.75\pm 0.2^\circ$ 、 $21.15\pm 0.2^\circ$ 、 $21.51\pm 0.2^\circ$ 、 $21.81\pm 0.2^\circ$ 、 $22.50\pm 0.2^\circ$ 、 $22.87\pm 0.2^\circ$ 、 $23.56\pm 0.2^\circ$ 、 $24.95\pm 0.2^\circ$ 、 $25.18\pm 0.2^\circ$ 、 $25.63\pm 0.2^\circ$ 、 $26.71\pm 0.2^\circ$ 、 $27.10\pm 0.2^\circ$ 、 $27.91\pm 0.2^\circ$ 、 $28.47\pm 0.2^\circ$ 、 $29.30\pm 0.2^\circ$ 、 $29.81\pm 0.2^\circ$ 、 $30.12\pm 0.2^\circ$ 、 $32.93\pm 0.2^\circ$ 、 $34.96\pm 0.2^\circ$;

b. 所述盐酸盐晶型E1的差示扫描量热曲线在 $13.36^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $174.06^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点;

c. 所述盐酸盐晶型E1的热重分析曲线在 $25.81^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $120.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $160.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处有三个失重台阶,在 $211.29^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。

- 35 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型E1具有基本上如图38所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型E1具有基本上如图39所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型E1具有基本上如图40所示的热重分析图。

在另一优选例中,所述式(I)化合物的盐酸盐晶型E1为水合物晶型,其中,水含量为0.5~4当量。

- 40 24. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型E2,所述盐酸盐晶型E2的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $7.88\pm 0.2^\circ$ 、 $14.14\pm 0.2^\circ$ 、 $19.75\pm 0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型E2还具有选自下组的一个或多个特征:

- 45 a. 所述盐酸盐晶型E2的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $9.51\pm 0.2^\circ$ 、 $10.90\pm 0.2^\circ$ 、 $11.49\pm 0.2^\circ$ 、 $13.10\pm 0.2^\circ$ 、 $13.64\pm 0.2^\circ$ 、 $14.76\pm 0.2^\circ$ 、 $15.39\pm 0.2^\circ$ 、 $15.75\pm 0.2^\circ$ 、 $16.30\pm 0.2^\circ$ 、 $16.93\pm 0.2^\circ$ 、 $19.01\pm 0.2^\circ$ 、

20.69±0.2°、21.54±0.2°、21.84±0.2°、22.19±0.2°、22.57±0.2°、23.01±0.2°、23.63±0.2°、24.96±0.2°、25.90±0.2°、26.32±0.2°、26.78±0.2°、27.19±0.2°、27.48±0.2°、27.94±0.2°、28.68±0.2°、29.07±0.2°、29.50±0.2°、29.91±0.2°、31.74±0.2°、32.96±0.2°、33.66±0.2°；

5 b. 所述盐酸盐晶型E2的差示扫描量热曲线在14.99℃±2℃和174.19℃±2℃两处具有吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型E2的热重分析曲线在33.18℃±2℃、90.00℃±2℃和140.00℃±2℃三处有三个失重台阶，在213.17℃±2℃处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型E2具有基本上如图41所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型E2具有基本上如图42所示的差示扫描量热图。

10 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型E2具有基本上如图43所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型E2由式(I)化合物的盐酸盐晶型F在10℃~70℃真空制得。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型E2由式(I)化合物的盐酸盐晶型F在80℃~120℃干燥制得。

15 在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型E2为水合物晶型，其中，水含量为0.5~4当量。

25. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型F，所述盐酸盐晶型F的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：7.65±0.2°、11.47±0.2°、13.93±0.2°。

20 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型F还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述盐酸盐晶型F的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：6.85±0.2°、10.21±0.2°、10.70±0.2°、14.80±0.2°、15.25±0.2°、16.60±0.2°、16.88±0.2°、17.84±0.2°、19.00±0.2°、19.16±0.2°、19.84±0.2°、20.09±0.2°、20.34±0.2°、21.51±0.2°、22.35±0.2°、23.22±0.2°、23.86±0.2°、25.06±0.2°、25 25.31±0.2°、25.63±0.2°、26.68±0.2°、28.10±0.2°、28.87±0.2°、30.53±0.2°、32.45±0.2°、33.59±0.2°；

b. 所述盐酸盐晶型F的差示扫描量热曲线在36.03℃±2℃和172.45℃±2℃两处具有吸热峰的起始点；

30 c. 所述盐酸盐晶型F的热重分析曲线在33.35℃±2℃、100.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶，在212.66℃±2℃处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型F具有基本上如图44所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型F具有基本上如图45所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型F具有基本上如图46所示的热重分析图。

35 在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型F为水合物晶型，其中，水含量为1~4当量。

26. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型G，所述盐酸盐晶型G的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：15.52±0.2°、16.77±0.2°、23.04±0.2°。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型G还具有选自下组的一个或多个特征：

40 a. 所述盐酸盐晶型G的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：5.83±0.2°、7.18±0.2°、9.97±0.2°、11.63±0.2°、12.00±0.2°、12.35±0.2°、13.26±0.2°、13.58±0.2°、14.17±0.2°、14.60±0.2°、17.64±0.2°、18.37±0.2°、18.81±0.2°、19.14±0.2°、19.80±0.2°、20.27±0.2°、20.48±0.2°、21.35±0.2°、21.82±0.2°、22.65±0.2°、23.35±0.2°、24.43±0.2°、25.47±0.2°、26.24±0.2°、26.54±0.2°、26.84±0.2°、45 27.92±0.2°、28.94±0.2°、29.31±0.2°、30.18±0.2°；

b. 所述盐酸盐晶型G的差示扫描量热曲线在59.42℃±2℃、151.02℃±2℃和166.01

℃±2℃三处具有吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型G的热重分析曲线在26.28℃±2℃、120.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型G具有基本上如图47所示的X射线粉末衍射图。

5 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型G具有基本上如图48所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型G具有基本上如图49所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型G为水合物晶型，其中，水含量为1.0~6当量。

27. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为式I-1化合物的盐酸盐晶型H，所述盐酸盐晶型H的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：5.83±0.2°、16.67±0.2°、18.40±0.2°。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型H还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述盐酸盐晶型H的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：7.16±0.2°、10.02±0.2°、11.64±0.2°、12.35±0.2°、15 13.23±0.2°、13.59±0.2°、14.58±0.2°、15.51±0.2°、15.97±0.2°、17.63±0.2°、18.62±0.2°、19.11±0.2°、20.23±0.2°、20.54±0.2°、21.40±0.2°、22.07±0.2°、22.62±0.2°、22.78±0.2°、23.36±0.2°、24.73±0.2°、24.98±0.2°、26.23±0.2°、26.57±0.2°、26.91±0.2°、27.88±0.2°、29.01±0.2°、29.30±0.2°、29.61±0.2°、30.21±0.2°、31.21±0.2°、32.12±0.2°、34.66±0.2°；

b. 所述盐酸盐晶型H的差示扫描量热曲线在51.49℃±2℃和153.61℃±2℃两处具有吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型H的热重分析曲线在26.12℃±2℃、110.00℃±2℃和150.00℃±2℃三处有三个失重台阶，在211.73℃±2℃处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型H具有基本上如图50所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型H具有基本上如图51所示的差示扫描量热图。

25 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型H具有基本上如图52所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型H为水合物晶型，其中，水含量为2~8当量。

28. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为盐酸盐晶型I，所述盐酸盐晶型I的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：6.68±0.2°、13.34±0.2°、21.42±0.2°。

30 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型I还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述盐酸盐晶型I的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的2θ角：9.50±0.2°、12.31±0.2°、12.54±0.2°、14.05±0.2°、14.96±0.2°、15.38±0.2°、17.18±0.2°、17.92±0.2°、19.03±0.2°、19.74±0.2°、19.99±0.2°、20.96±0.2°、21.62±0.2°、21.99±0.2°、22.98±0.2°、23.52±0.2°、23.80±0.2°、24.38±0.2°、35 25.92±0.2°、26.81±0.2°、27.21±0.2°、27.60±0.2°、27.78±0.2°、28.26±0.2°、28.74±0.2°、30.07±0.2°、31.00±0.2°、32.69±0.2°、34.02±0.2°、34.83±0.2°；

b. 所述盐酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在18.15℃±2℃和194.49℃±2℃两处具有吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型I的热重分析曲线在28.31℃±2℃、70.00℃±2℃和173.00℃±2℃三处有三个失重台阶，在215.51℃±2℃处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型I具有基本上如图53所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型I具有基本上如图54所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型I具有基本上如图55所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型I为无水晶型。

45 29. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为盐酸盐晶型J1，所述盐酸盐晶型J1的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的2θ角：6.80±0.2°、14.87±0.2°、20.41±0.2°。

在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J1还具有选自下组的一个或多个特征:

- a. 所述盐酸盐晶型J1的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $7.82\pm 0.2^\circ$ 、 $7.95\pm 0.2^\circ$ 、 $10.08\pm 0.2^\circ$ 、 $11.69\pm 0.2^\circ$ 、 $12.30\pm 0.2^\circ$ 、 $12.60\pm 0.2^\circ$ 、 $13.60\pm 0.2^\circ$ 、 $15.98\pm 0.2^\circ$ 、 $16.25\pm 0.2^\circ$ 、 $18.05\pm 0.2^\circ$ 、 $18.60\pm 0.2^\circ$ 、 $18.79\pm 0.2^\circ$ 、 $19.49\pm 0.2^\circ$ 、 $20.82\pm 0.2^\circ$ 、 $21.55\pm 0.2^\circ$ 、 $21.70\pm 0.2^\circ$ 、 $22.06\pm 0.2^\circ$ 、 $22.88\pm 0.2^\circ$ 、 $23.69\pm 0.2^\circ$ 、 $24.92\pm 0.2^\circ$ 、 $25.13\pm 0.2^\circ$ 、 $26.19\pm 0.2^\circ$ 、 $26.57\pm 0.2^\circ$ 、 $29.07\pm 0.2^\circ$ 、 $30.16\pm 0.2^\circ$ 、 $31.85\pm 0.2^\circ$ 、 $32.80\pm 0.2^\circ$;
- b. 所述盐酸盐晶型J1的差示扫描量热曲线在 $70.82^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $165.48^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点;
- 10 c. 所述盐酸盐晶型J1的热重分析曲线在 $33.94^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $110.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处有两个失重台阶,在 $212.96^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J1具有基本上如图56所示的X射线粉末衍射图。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J1具有基本上如图57所示的差示扫描量热图。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J1具有基本上如图58所示的热重分析图。
- 15 在另一优选例中,所述式(I)化合物的盐酸盐晶型J1为2-甲基四氢呋喃和水的溶剂合物,其中,2-甲基四氢呋喃含量为0.1~2当量,水含量为0.1~2当量。
30. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为盐酸盐晶型J2,所述盐酸盐晶型J2的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $14.69\pm 0.2^\circ$ 、 $18.89\pm 0.2^\circ$ 、 $22.23\pm 0.2^\circ$ 。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J2还具有选自下组的一个或多个特征:
- 20 a. 所述盐酸盐晶型J2的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.78\pm 0.2^\circ$ 、 $7.96\pm 0.2^\circ$ 、 $8.31\pm 0.2^\circ$ 、 $11.59\pm 0.2^\circ$ 、 $12.24\pm 0.2^\circ$ 、 $13.56\pm 0.2^\circ$ 、 $16.44\pm 0.2^\circ$ 、 $16.63\pm 0.2^\circ$ 、 $17.45\pm 0.2^\circ$ 、 $18.12\pm 0.2^\circ$ 、 $19.51\pm 0.2^\circ$ 、 $20.12\pm 0.2^\circ$ 、 $20.35\pm 0.2^\circ$ 、 $20.49\pm 0.2^\circ$ 、 $21.28\pm 0.2^\circ$ 、 $21.46\pm 0.2^\circ$ 、 $22.75\pm 0.2^\circ$ 、 $23.27\pm 0.2^\circ$ 、 $24.09\pm 0.2^\circ$ 、 $24.86\pm 0.2^\circ$ 、 $24.99\pm 0.2^\circ$ 、 $25.37\pm 0.2^\circ$ 、 $25.65\pm 0.2^\circ$ 、 $26.54\pm 0.2^\circ$ 、 $27.62\pm 0.2^\circ$ 、 $28.61\pm 0.2^\circ$ 、 $29.00\pm 0.2^\circ$ 、 $30.43\pm 0.2^\circ$ 、 $32.10\pm 0.2^\circ$ 、 $33.01\pm 0.2^\circ$ 、 $36.96\pm 0.2^\circ$;
- 25 b. 所述盐酸盐晶型J2的差示扫描量热曲线在 $77.60^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $163.47^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有吸热峰的起始点;
- c. 所述盐酸盐晶型J2的热重分析曲线在 $28.73^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $120.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处有两个失重台阶,在 $211.78^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。
- 30 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J2具有基本上如图59所示的X射线粉末衍射图。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J2具有基本上如图60所示的差示扫描量热图。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型J2具有基本上如图61所示的热重分析图。
- 在另一优选例中,所述式(I)化合物的盐酸盐晶型J2由式(I)化合物的盐酸盐晶型J1加热至 $90^\circ\text{C}\sim 130^\circ\text{C}$ 制得。
- 35 在另一优选例中,所述式(I)化合物的盐酸盐晶型J2为2-甲基四氢呋喃和水的溶剂合物,其中,2-甲基四氢呋喃含量为0.2~0.8当量,水含量为0.5~2当量。
31. 如权利要求4所述的晶型,其特征在于,所述晶型为盐酸盐晶型K,所述盐酸盐晶型K的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $14.93\pm 0.2^\circ$ 、 $16.08\pm 0.2^\circ$ 、 $23.68\pm 0.2^\circ$ 。
- 在另一优选例中,所述盐酸盐晶型K还具有选自下组的一个或多个特征:
- 40 a. 所述盐酸盐晶型K的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.79\pm 0.2^\circ$ 、 $7.83\pm 0.2^\circ$ 、 $8.04\pm 0.2^\circ$ 、 $10.00\pm 0.2^\circ$ 、 $10.74\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、 $12.25\pm 0.2^\circ$ 、 $12.64\pm 0.2^\circ$ 、 $13.57\pm 0.2^\circ$ 、 $18.05\pm 0.2^\circ$ 、 $18.63\pm 0.2^\circ$ 、 $19.43\pm 0.2^\circ$ 、 $20.15\pm 0.2^\circ$ 、 $20.49\pm 0.2^\circ$ 、 $20.64\pm 0.2^\circ$ 、 $21.52\pm 0.2^\circ$ 、 $21.72\pm 0.2^\circ$ 、 $21.93\pm 0.2^\circ$ 、 $23.27\pm 0.2^\circ$ 、 $24.73\pm 0.2^\circ$ 、 $25.19\pm 0.2^\circ$ 、 $26.25\pm 0.2^\circ$ 、 $26.57\pm 0.2^\circ$ 、 $27.42\pm 0.2^\circ$ 、 $28.02\pm 0.2^\circ$ 、 $28.67\pm 0.2^\circ$ 、 $29.13\pm 0.2^\circ$ 、 $29.91\pm 0.2^\circ$ 、 $32.56\pm 0.2^\circ$;
- 45 b. 所述盐酸盐晶型K的差示扫描量热曲线在 $80.73^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $171.74^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 两处具有

吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型K的热重分析曲线在 $33.39^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $125.00^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $155.00^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 三处有三个失重台阶， $211.42^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型K具有基本上如图62所示的X射线粉末衍射图。

5 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型K具有基本上如图63所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型K具有基本上如图64所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型K为甲基叔丁基醚和水的溶剂合物，其中，甲基叔丁基醚含量为0.1~1当量，水含量为0.5~2当量。

32. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为盐酸盐晶型L，所述盐酸盐晶型L的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $16.89\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.69\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.60\pm 0.2^{\circ}$ 。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型L还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述盐酸盐晶型L的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角： $7.70\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.15\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.82\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.85\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.25\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.72\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.59\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.68\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.07\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.56\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.60\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.56\pm 0.2^{\circ}$ 、
15 $18.53\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.98\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.74\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.29\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.52\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.30\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.79\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.38\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.57\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.21\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.50\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.97\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.48\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.17\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.60\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.54\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.80\pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.17\pm 0.2^{\circ}$ 、 $33.28\pm 0.2^{\circ}$ ；

b. 所述盐酸盐晶型L的差示扫描量热曲线在 $180.17^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型L的热重分析曲线在 $33.53^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $140.00^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 两处有两个失重台阶，在 $212.43^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型L具有基本上如图65所示的X射线粉末衍射图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型L具有基本上如图66所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型L具有基本上如图67所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型L为甲苯的溶剂合物，其中，甲苯含量为0.2~1当量。

33. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为盐酸盐晶型M，所述盐酸盐晶型M的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $14.17\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.82\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.60\pm 0.2^{\circ}$ 。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型M还具有选自下组的一个或多个特征：

a. 所述盐酸盐晶型M的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角： $6.84\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.21\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.92\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.07\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.69\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.89\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.24\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.23\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.90\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.59\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.74\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.67\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.29\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.94\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.46\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.71\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.96\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.49\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.83\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.14\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.54\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.17\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.17\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.45\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.10\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.17\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.61\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.09\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.88\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.42\pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.12\pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.48\pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.22\pm 0.2^{\circ}$ ；

b. 所述盐酸盐晶型M的差示扫描量热曲线在 $31.74^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $150.05^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点；

c. 所述盐酸盐晶型M的热重分析曲线在 $32.98^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $115.00^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 两处有两个失重台阶，在 $215.09^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处开始分解。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型M具有基本上如图68所示的X射线粉末衍射图。

40 在另一优选例中，所述盐酸盐晶型M具有基本上如图69所示的差示扫描量热图。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型M具有基本上如图70所示的热重分析图。

在另一优选例中，所述式(I)化合物的盐酸盐晶型M为二甲基亚砜和水的溶剂合物，其中，二甲基亚砜含量为1~7当量，水的含量为5~25当量。

34. 如权利要求4所述的晶型，其特征在于，所述晶型为盐酸盐晶型N，所述盐酸盐晶型N的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角： $16.19\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.10\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.42\pm 0.2^{\circ}$ 。

在另一优选例中，所述盐酸盐晶型N还具有选自下组的一个或多个特征：

- a. 所述盐酸盐晶型N的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.61\pm 0.2^\circ$ 、 $7.80\pm 0.2^\circ$ 、 $9.75\pm 0.2^\circ$ 、 $11.19\pm 0.2^\circ$ 、 $12.53\pm 0.2^\circ$ 、 $13.17\pm 0.2^\circ$ 、 $14.61\pm 0.2^\circ$ 、 $15.24\pm 0.2^\circ$ 、 $16.02\pm 0.2^\circ$ 、 $18.51\pm 0.2^\circ$ 、 $19.36\pm 0.2^\circ$ 、 $21.57\pm 0.2^\circ$ 、 $21.95\pm 0.2^\circ$ 、 $23.47\pm 0.2^\circ$ 、 $25.60\pm 0.2^\circ$ 、 $27.32\pm 0.2^\circ$ 、 $29.12\pm 0.2^\circ$;
- 5 b. 所述盐酸盐晶型N的差示扫描量热曲线在 $47.38^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $167.91^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点;
- c. 所述盐酸盐晶型N的热重分析曲线在 $33.22^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $75.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $150.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处有三个失重台阶, 在 $212.57^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。
- 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型N具有基本上如图71所示的X射线粉末衍射图。
- 10 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型N具有基本上如图72所示的差示扫描量热图。
- 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型N具有基本上如图73所示的热重分析图。
- 在另一优选例中, 所述式(I)化合物的盐酸盐晶型N为水合物晶型, 其中, 水的含量为1~6当量。
35. 如权利要求4所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型为盐酸盐晶型O, 所述盐酸盐晶型O的X射线粉末衍射图谱具有选自下组的 2θ 角: $15.51\pm 0.2^\circ$ 、 $18.36\pm 0.2^\circ$ 、 $20.17\pm 0.2^\circ$ 。
- 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型O还具有选自下组的一个或多个特征:
- a. 所述盐酸盐晶型O的X射线粉末衍射图谱还具有1个或1个以上(如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)选自下组的 2θ 角: $6.14\pm 0.2^\circ$ 、 $8.39\pm 0.2^\circ$ 、 $9.90\pm 0.2^\circ$ 、 $11.28\pm 0.2^\circ$ 、 $13.19\pm 0.2^\circ$ 、 $13.54\pm 0.2^\circ$ 、 $14.40\pm 0.2^\circ$ 、 $15.33\pm 0.2^\circ$ 、 $15.87\pm 0.2^\circ$ 、 $16.79\pm 0.2^\circ$ 、 $17.32\pm 0.2^\circ$ 、 $19.03\pm 0.2^\circ$ 、 $19.38\pm 0.2^\circ$ 、 $19.84\pm 0.2^\circ$ 、 $20.39\pm 0.2^\circ$ 、 $21.14\pm 0.2^\circ$ 、 $21.82\pm 0.2^\circ$ 、 $22.51\pm 0.2^\circ$ 、 $22.84\pm 0.2^\circ$ 、 $23.77\pm 0.2^\circ$ 、 $24.59\pm 0.2^\circ$ 、 $25.28\pm 0.2^\circ$ 、 $26.21\pm 0.2^\circ$ 、 $26.82\pm 0.2^\circ$ 、 $27.07\pm 0.2^\circ$ 、 $27.93\pm 0.2^\circ$ 、 $28.45\pm 0.2^\circ$ 、 $29.24\pm 0.2^\circ$ 、 $29.70\pm 0.2^\circ$ 、 $30.12\pm 0.2^\circ$ 、 $30.91\pm 0.2^\circ$ 、 $31.32\pm 0.2^\circ$ 、 $32.02\pm 0.2^\circ$ 、 $32.81\pm 0.2^\circ$ 、 $33.99\pm 0.2^\circ$ 、 $35.51\pm 0.2^\circ$ 、 $37.27\pm 0.2^\circ$;
- 20 b. 所述盐酸盐晶型O的差示扫描量热曲线在 $12.36^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $174.87^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点;
- 25 c. 所述盐酸盐晶型O的热重分析曲线在 $27.70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $115.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $160.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 三处有三个失重台阶, 在 $212.00^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处开始分解。
- 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型O具有基本上如图74所示的X射线粉末衍射图。
- 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型O具有基本上如图75所示的差示扫描量热图。
- 30 在另一优选例中, 所述盐酸盐晶型O具有基本上如图76所示的热重分析图。
- 在另一优选例中, 所述式(I)化合物的盐酸盐晶型O为水合物晶型, 其中, 水的含量为0.4~2当量。
36. 一种制备权利要求5-35中任一项所述的式(I)化合物的药学上可接受的盐的晶型的方法, 其特征在于, 包括如下步骤:
- 35 a. 将式(I)化合物和酸按1: (0.8-3)的摩尔比溶解到或分散到1~20倍体积的溶剂A中;
- b. 混悬、重结晶或打浆;
- 其中, 所述酸不选自盐酸(优选地, 所述酸选自下组: 马来酸、富马酸、乙醇酸、L-苹果酸、琥珀酸、硫酸、L-酒石酸、马尿酸、戊二酸、对甲苯磺酸或甲磺酸);
- 所述溶剂A选自下组: 乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃、或其组合;
- 40 或所述酸为盐酸或氯化氢二氧六环; 且所述溶剂A选自下组: 乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、丁酮、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、甲基异丁基酮、三氟乙醇、水、甲醇、甲基叔丁基醚、甲苯、异丙醇、二甲基亚砜、乙酸异丙酯、二氯甲烷、或其组合。
- 在另一优选例中, 所述溶剂A选自下组: 甲基异丁基酮/三氟乙醇、甲醇/水、甲醇/甲基叔丁基醚、异丙醇/二甲基亚砜、乙酸异丙酯/二甲基亚砜、水/二甲基亚砜。
- 45 在另一优选例中, 所述混悬包括如下步骤:

- a. 将式(I)化合物、酸和溶剂在45~65℃下混悬1~3 h;
b. 自然降温至20~30℃, 并继续混悬至少48 h;
c. 将所得混悬液通过0.4~0.5 μm滤膜以12000~16000 rpm转速离心;
d. 将所得固体在45~65℃下真空干燥。
- 5 37. 一种制备权利要求5-36中任一项所述的式(I)化合物的药学上可接受的盐的晶型的方法, 其特征在于, 所述方法为通过晶型转化的方法, 将式(I)化合物的药学上可接受的盐的一种晶型转化为该盐的另外一种晶型;
其中, 晶型转化的方法包括以下步骤:
a. 将式(I)化合物的药学上可接受的盐的一种晶型溶解到或分散到1~20倍体积的溶
10 剂A中;
b. 混悬;
c. 将所得混悬液通过0.4~0.5 μm滤膜以12000~16000 rpm转速离心过滤;
其中, 溶剂A选自下组: 乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、甲基异丁基酮、三氟乙醇、甲醇、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、异丙醇、二甲基亚砜、乙酸
15 异丙酯、二甲基亚砜、甲醇、二氯甲烷、水或其组合。
在另一优选例中, 所述溶剂A选自下组: 甲基异丁基酮/三氟乙醇、甲醇/水、异丙醇/二甲基亚砜、乙酸异丙酯/二甲基亚砜、二甲基亚砜/水。
在另一优选例中, 所述混悬包括步骤: 在20~30℃下, 以300-400 rpm速率搅拌。
在另一优选例中, 所述混悬包括步骤: 在40~60℃下, 以300-400 rpm速率搅拌。
20 在另一优选例中, 所述混悬包括步骤: 在5~50℃之间以0.05~0.2℃/min的速率进行8~12个升降温循环, 同时以300-400 rpm速率搅拌, 混悬液的终温度为10~15℃。
在另一优选例中, 所述混悬包括步骤: 利用0.4~0.5 μm滤膜过滤得到澄清溶液, 以1: (8~12)的比例添加甲基叔丁基醚后混悬。
- 25 38. 一种药物组合物, 包括权利要求1-2中任一所述的式(I)化合物, 权利要求3-4中任一所述的晶型A, 或权利要求5-36中任一项所述的式(I)化合物的晶型;
和
一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。
在另一优选例中, 所述药物组合物还包括其他治疗剂。
在另一优选例中, 所述其他治疗剂选自下组: 化疗药物、激酶抑制剂、靶向表观遗传
30 调节剂、抗体药物、免疫检查点抑制剂, 或其组合。在另一优选例中, 所述化疗药物选自下组: 顺铂、多柔比星、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、环磷酰胺、吉西他滨、异环磷酰胺、他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、阿那曲唑、依西美坦、戈舍瑞林、亮丙瑞林、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、氟尿苷、阿糖胞苷、奥沙利铂、亚叶酸、喷司他丁、己烯雌酚。
35 在另一优选例中, 所述激酶抑制剂选自下组: Akt、TGF-βR、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM激酶、CDK2、CDK4、CDK4/6、MEK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、PDGFαR、PDGFβR、CSFIR、KIT、c-Met、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR、BTK、FAK、SYK、FRK、JAK、HPK1、AXL、ALK、B-Raf抑制剂。
在另一优选例中, 所述靶向表观遗传调节剂选自下组: 溴结构域抑制剂、组蛋白赖氨酸
40 甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、组蛋白脱乙酰酶、组蛋白乙酰化酶、DNA甲基转移酶。在另一优选例中, 所述抗体药物选自下组: 抗HER 2抗体、抗VEGFR抗体、抗EGFR抗体、抗c-MET抗体、抗CD20抗体。
在另一优选例中, 所述免疫检查点抑制剂选自下组: CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、
45 TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1、PD-L2。
39. 一种权利要求1-2中任一所述的式(I)化合物, 权利要求3-4中任一所述的晶型A,

权利要求5-36中任一项所述的式(I)化合物的晶型,和权利要求38中所述的药物组合物在制备预防和/或治疗FGFR2的活性或表达量增加相关的疾病的药物中的用途。

在另一优选例中,所述FGFR2的活性或表达量增加选自下组:FGFR2扩增、FGFR2基因突变、FGFR2基因融合/重排、FGFR2基因易位、FGFR2基因激活。

- 5 在另一优选例中,所述FGFR2的活性或表达量增加相关的疾病选自下组:胆管癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、甲状腺癌、胃癌、卵巢癌、食管癌、胰腺癌、宫颈癌、结直肠癌、唾液腺癌、子宫内膜癌和尿道上皮癌等。

在另一优选例中,所述胆管癌为肝内胆管癌。

在另一优选例中,所述肝癌为肝细胞癌。

- 10 在另一优选例中,所述肺癌是肺鳞状细胞癌或非小细胞肺癌。