

含吡唑多环类衍生物的盐、晶型及其制备方法和应用

5 技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种含吡唑多环类衍生物的盐、晶型及其制备方法和应用。

背景技术

P2X 受体 (P2X receptors) 或称为 P2X 嘌呤受体 (P2X purinoreceptor) 是一个阳离子渗透型 ATP 配体门控离子通道家族，能同细胞外的 ATP 结合。P2X 受体具有七个亚基，以同源三聚体或异源三聚体的形式存在，主要表达于神经系统的神经末梢 (突触前和突触后)，调节突触传递。P2X3 受体是 P2X 家族成员之一，是感受上呼吸道刺激和触发咳嗽反射的关键感觉受体，被认为在特定感觉神经的致敏 (sensitisation) 中发挥了关键作用，参与疼痛和咳嗽，并参与骨癌痛的感知，阻断 P2X3 可以抑制咳嗽的信号刺激。

咳嗽是机体的防御性神经反射，有利于清除呼吸道分泌物和有害因子，但频繁剧烈的咳嗽会对患者等工作、生活和社会活动造成严重影响。咳嗽分为急性、亚急性、慢性咳嗽。慢性咳嗽 (Chronic cough) 为咳嗽时间>8 周，以咳嗽为主要或唯一症状者，胸部影像学检查肺内无明显病变。慢性咳嗽一直被认为是各种疾病的后果，如哮喘/嗜酸性支气管炎、鼻炎和胃食管反酸病。然而，最近的证据表明，慢性咳嗽是一种临床症状，具有独特的内在病理生理学特征的神经过敏。不明原因慢性咳嗽或特发性咳嗽，此类以慢性刺激性干咳为主要表现，对外界刺激较敏感，普遍存在咳嗽高敏感性，咳嗽高敏感性是其生理病理机制。咳嗽相关传入神经异常可能是难治性或原因不明的慢性咳嗽的原因。慢性咳嗽可引起心血管、消化、神经、泌尿、肌肉骨骼等多个系统的并发症，如尿失禁、晕厥、失眠、焦虑等。

基于咳嗽高敏综合症的病理生理学特征，治疗应以降低咳嗽敏感性为目的。目前治疗选择有限，包括药物治疗手段和非药物治疗手段。临床研究结果显示神经调节因子类药物加巴喷丁治疗有效，其他药物如阿米替林，巴氯芬、卡马西平、普瑞巴林等亦可选用。严重咳嗽可适当给予镇咳治疗，镇咳药物主要分为中枢性镇咳药和外周性镇咳药。中枢性镇咳药物分为依赖性镇咳药 (吗啡类生物碱及其衍生物) 和非依赖性镇咳药 (人工合成的右美沙芬和喷托维林)，前者具有成瘾性和麻醉性等副作用，后者临床应用十分广泛。外周性镇咳药也称为末梢镇咳药，通过抑制咳嗽反射弧中的某一环节而起到镇咳作用，包括局部麻醉药 (那可丁、苯佐那酯) 和黏膜防护剂 (苯丙哌林和莫吉司坦)。

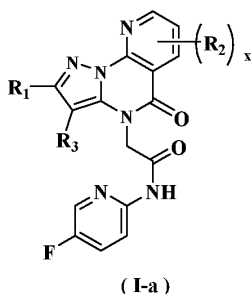
目前，市场上尚未有已批准上市的 P2X3 受体拮抗剂小分子药物。现在处在临床阶段的 P2X3 受体拮抗剂药物有默克 (Merck & Co) 的 MK-7264，其用于治疗慢性咳嗽、疼痛和肺纤维化等疾病，其对 P2X3/P2X2/3 选择性低，安全性好但具有味觉丧失等副作用，目前适应症慢性咳嗽已经入临床 III 期研究。贝勒斯健康 (Bellus Health) 的 BLU5937，具有较高的选择性，且在 I 期临床试验中未出现味觉等副作用，2020 年 7 月 6 日，贝勒斯健康公布了 BLU-5937 的 2 期 RELIEF 试验在难治性慢性咳嗽患者中的主要研究结果：在 II 期临床研究中，RELIEF 试验在任何剂量下均未达到安慰剂调整后咳嗽频率降低的主要终点的统计学意义。另外，拜耳 (Bayer) 的 BAY-1817080 和 BAY-1902607，Shionogi 公司的 S-600918，适应症慢性咳嗽目前处在临床 I/II 期。因此，迫切需要开发安全性好、非成瘾麻醉性、具有高选择性的 P2X3 受体抑制剂药物用于治疗慢性咳嗽等疾病，以满足巨大的市场需求。

江苏豪森药业集团有限公司的专利申请 (申请号：PCT/CN2020/134264) 中公开了一系列含吡唑多环类衍生物抑制剂的结构，在后续的研发中，为了使产物易于处理、过滤、干燥，便于储存、产品长期稳定、生物利用度高等，本发明对上述物质的盐和晶型进行了全面的研究，致力于得到最适合的晶型，此外，目前制备含吡唑多环类衍生物的原料昂贵且反应路线条件苛刻，不适合工业化大生产，本发明开发出适合工业化生产的制备方法。

发明内容

专利申请 PCT/CN2020/134264 所涉及的所有内容均以引证的方式添加到本发明中。

本发明的目的在于提供一种通式(I-a)所示化合物或其立体异构体的酸式盐，



其中：

R₁ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-(CH₂)_nC(O)R_a、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-(CH₂)_nC(O)R_a、3-12 元杂环

基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 R_a选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 15 R₂选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 20 R₃选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基；且

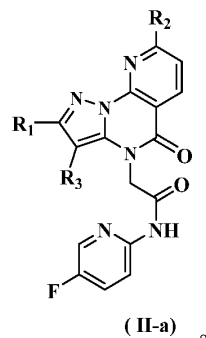
x 为0~3的整数，优选0、1或2，更优选0或1；

n 为0~3的整数，优选0、1或2，更优选0或1；

- 25 酸式盐中的酸为无机酸或有机酸；优选地，无机酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸；有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、乙烷磺酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘

二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸或 L-苹果酸；优选盐酸、硫酸、磷酸、乙烷磺酸、苯磺酸、甲磺酸、富马酸、羟乙基磺酸、草酸或氢溴酸。

5 在本发明的优选方案中，通式 (I-a) 进一步如通式 (II-a) 所示：



在本发明的优选方案中，所述 R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

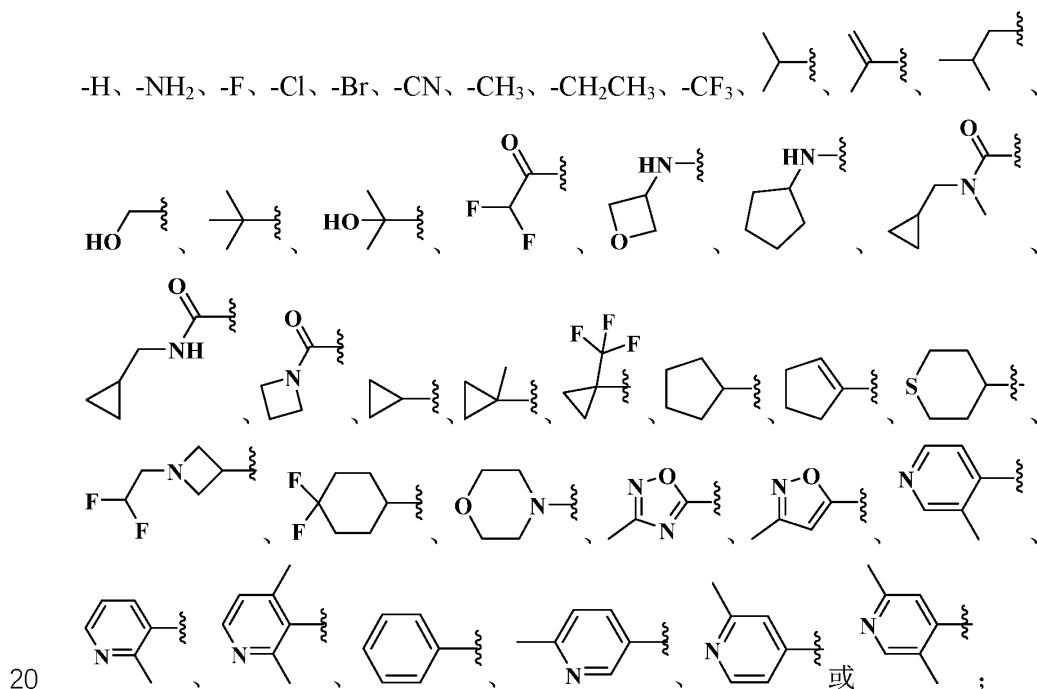
R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地， R_1 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、含 1-3 个选自氮、氧或硫原子的 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或含 1-3 个选自氮、氧或硫原子 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6}

烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、含 1-3 个选自氮、氧或硫原子的 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或含 1-3 个选自氮、氧或硫原子 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或含 1-2 个选自 N 或 O 的 4-6 元杂环基，所述的氨基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或含 1-2 个选自 N 或 O 的 4-6 元杂环基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地， R_1 选自以下基团：



R_2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，优选氢、氨基、氰基、氟、氯、溴、甲基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、环丙基或吗啉基；

R_3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3}

烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-1.元杂芳基，优选氢或氰基。

在本发明的优选方案中，酸式盐中的酸选自羟乙基磺酸、盐酸、硫酸、1，
5 5-萘二磺酸、甲磺酸、氢溴酸、乙烷磺酸、磷酸、苯磺酸、草酸、马来酸、己二
酸、盐酸、柠檬酸、丙二酸、L-苹果酸、帕莫酸、对甲苯磺酸或富马酸；优选盐
酸、硫酸、甲磺酸、氢溴酸或乙烷磺酸。

在本发明的优选方案中，所述化合物的酸式盐，酸的个数为 0.2-3；优选 0.2、
0.5、1、1.5、2、2.5 或 3；更优选 0.5、1、2 或 3，进一步优选 1。

10 在本发明的优选方案中，所述化合物的酸式盐，酸式盐为水合物或无水物；
当酸式盐为水合物时，水的个数为 0.2-3；优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或 3；
更优选 0.5、1、2 或 3。

在本发明的优选方案中，所述化合物的酸式盐，所述酸式盐为晶型；

优选地，晶型为化合物 2-(2-(叔丁基)-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶
15 -4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

2-(2-(叔丁基)-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)
-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

2-(2-乙基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)
-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

20 2-(2-环丙基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)
-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧
啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

25 N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(1-甲基环丙基)-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]
吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

2-(2-溴-5-氧-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-
(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)
-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

30 N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧
啶-4(5H)-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

2-(3-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)
-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的酸式盐晶型；

更优选羟乙基磺酸盐晶型、硫酸盐晶型、盐酸盐晶型、1，5-萘二磺酸盐晶
35 型、甲磺酸盐晶型、乙烷磺酸盐晶型、氢溴酸盐晶型、磷酸盐晶型、苯磺酸盐晶
型、草酸盐晶型、马来酸盐晶型、己二酸盐晶型、盐酸盐晶型、柠檬酸盐晶型、

丙二酸盐晶型、L-苹果酸盐晶型、帕莫酸盐晶型、对甲苯磺酸盐晶型或富马酸盐晶型。

在本发明的优选方案中，提供化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A、乙烷磺酸盐晶型 A、硫酸盐晶型 A-B、盐酸盐晶型 A-B 和氢溴酸盐晶型 A-C。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物的酸式盐晶型为甲磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $13.7\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $15.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $5.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $7.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $11.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $13.7\pm0.2^\circ$ 、 $16.4\pm0.2^\circ$ 、 $21.9\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $13.9\pm0.2^\circ$ 、 $20.4\pm0.2^\circ$ 、 $15.4\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.9\pm0.2^\circ$ 、 $9.3\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $19.6\pm0.2^\circ$ 、 $17.6\pm0.2^\circ$ 、 $18.8\pm0.2^\circ$ 、 $21.0\pm0.2^\circ$ 、 $23.3\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $9.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.9\pm0.2^\circ$ 、 $13.7\pm0.2^\circ$ 、 $13.9\pm0.2^\circ$ 、 $15.4\pm0.2^\circ$ 、 $16.4\pm0.2^\circ$ 、 $17.6\pm0.2^\circ$ 、 $18.8\pm0.2^\circ$ 、 $19.6\pm0.2^\circ$ 、 $20.4\pm0.2^\circ$ 、 $21.0\pm0.2^\circ$ 、 $21.9\pm0.2^\circ$ 、 $23.3\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

最优选地，在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 1 所示。

表 1

序号	2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	5.328

2	7.917
3	9.277
4	11.865
5	13.674
6	13.852
7	15.444
8	16.353
9	17.584
10	18.763
11	19.553
12	20.422
13	20.967
14	21.921
15	23.346
16	24.093
17	24.819
18	25.503

本发明化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示；其 DSC 图谱基本如图 2 所示；其 TGA 图谱基本如图 3 所示。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物的酸式盐晶型为乙烷磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $6.1 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7

处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 15.0±0.2°、21.1±0.2°、23.1±0.2°、19.8±0.2°、12.5±0.2°、9.0±0.2°、12.3±0.2°、24.6±0.2°、10.3±0.2°、6.1±0.2°、16.1±0.2°、19.2±0.2°、23.6±0.2°、30.7±0.2°、9.6±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的乙烷磺酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 2 所示。

表 2

序号	乙烷磺酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	6.129	14.4073	1124	28.8
2	9.028	9.7876	1345	39.1
3	9.560	9.244	282	9.5
4	10.307	8.5755	1123	32.6
5	12.270	7.2073	752	35.4
6	12.451	7.1031	1284	41.3
7	14.967	5.9142	3354	100
8	16.062	5.5133	728	26.4
9	16.268	5.4441	134	7.4
10	19.204	4.6179	678	25.1
11	19.774	4.486	984	45.1
12	21.068	4.2133	1619	61.2
13	23.058	3.854	1225	50.7
14	23.565	3.7723	418	18.5
15	24.639	3.6101	875	34.5
16	28.634	3.1149	115	8.1
17	30.716	2.9084	96	12.5
18	32.927	2.7179	119	8.2
19	34.247	2.6161	178	8.5
20	39.233	2.2944	57	6.2

本发明的化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的乙烷磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 4 所示；其 DSC 图谱基本如图 5 所示；其 TGA 图谱基本如图 6 所示。

在本发明进一步优选地实施方式中，所述化合物酸式盐为硫酸盐晶型 A，其

- X-射线粉末衍射图谱在 $22.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $15.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $32.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $14.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $11.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；
- 5 优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；
- 优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $22.5\pm0.2^\circ$ 、 $15.9\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $16.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.9\pm0.2^\circ$ 、 $32.1\pm0.2^\circ$ 、 $14.0\pm0.2^\circ$ 、 $21.1\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，
- 10 优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；
- 更优选地，或，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $11.2\pm0.2^\circ$ 、 $26.1\pm0.2^\circ$ 、 $28.2\pm0.2^\circ$ 、 $37.8\pm0.2^\circ$ 、 $15.5\pm0.2^\circ$ 、 $26.5\pm0.2^\circ$ 、 $36.4\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；
- 15 进一步优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $22.5\pm0.2^\circ$ 、 $15.9\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.9\pm0.2^\circ$ 、 $32.1\pm0.2^\circ$ 、 $14.0\pm0.2^\circ$ 、 $21.1\pm0.2^\circ$ 、 $11.2\pm0.2^\circ$ 、 $26.1\pm0.2^\circ$ 、 $28.2\pm0.2^\circ$ 、 $37.8\pm0.2^\circ$ 、 $15.5\pm0.2^\circ$ 、 $26.5\pm0.2^\circ$ 、 $36.4\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；
- 20 在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的硫酸盐晶型 A，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 3 所示。

表 3

序号	硫酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ ($\pm0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.581	15.8229	99	4.8
2	7.431	11.8866	51	3.9
3	11.190	7.9003	193	12.8
4	13.977	6.3307	318	23.8
5	14.892	5.9439	131	6.8
6	15.473	5.7221	43	8.7
7	15.857	5.5842	1226	96.8
8	16.812	5.2691	908	67.7
9	17.678	5.013	57	5.2
10	20.197	4.3929	29	1.6
11	21.108	4.2055	171	19.1

12	22.269	3.9887	265	75.2
13	22.471	3.9534	881	100
14	22.931	3.8751	204	27.9
15	24.982	3.5614	34	4.7
16	25.734	3.459	64	1.7
17	26.081	3.4138	117	12.3
18	26.523	3.3578	105	7.8
19	28.187	3.1633	61	11
20	30.417	2.9363	26	4.2
21	30.728	2.9072	30	6.8
22	32.103	2.7858	179	26.5
23	32.695	2.7367	28	2.7
24	36.443	2.4634	65	7.8
25	37.836	2.3758	71	8.9

本发明的化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的硫酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 7 所示；其 DSC 图谱基本如图 8 所示。

在本发明进一步优选地实施方式中，所述化合物酸式盐为硫酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱在 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.9 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的硫酸盐晶型 B，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 4 所示。

5

表 4

序号	硫酸盐晶型 B 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	6.288	14.044	758	14.5
2	9.209	9.5948	1484	29
3	9.875	8.9493	1078	22.2
4	10.607	8.3338	3523	74.8
5	12.578	7.032	1022	34.8
6	15.275	5.7959	4356	100
7	16.327	5.4246	292	6.5
8	16.731	5.2944	464	11.6
9	19.773	4.4863	2060	59.8
10	20.137	4.4061	1266	43.3
11	21.066	4.2137	84	5
12	21.519	4.1261	3100	86.6
13	23.421	3.7951	703	20.1
14	23.931	3.7153	261	10
15	25.230	3.527	1015	30.9
16	28.972	3.0794	102	5.6
17	30.801	2.9005	114	5.7
18	32.121	2.7843	81	5.4
19	33.820	2.6482	216	8
20	34.838	2.5731	126	4.5

本发明的化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的硫酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 9 所示；其 DSC 图谱基本如图 10 所示；其 TGA 图谱基本如图 11 所示。

- 10
- 在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物酸式盐为盐酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $15.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $5.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $29.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $7.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；
- 15
- 优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、

23.9±0.2°、9.7±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 5.3±0.2°、24.8±0.2°、29.5±0.2°、7.5±0.2°、21.8±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为
5 21.3±0.2°、10.6±0.2°、16.9±0.2°、16.0±0.2°、18.4±0.2°、25.8±0.2°、28.4±0.2°中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为
10 15.0±0.2°、23.9±0.2°、9.7±0.2°、5.3±0.2°、24.8±0.2°、29.5±0.2°、7.5±0.2°、21.8±0.2°、21.3±0.2°、10.6±0.2°、16.9±0.2°、16.0±0.2°、18.4±0.2°、25.8±0.2°、28.4±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的
15 盐酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 5 所示。

表 5

序号	盐酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.317	16.6057	688	24.7
2	7.507	11.7668	309	13.3
3	8.699	10.1564	97	3
4	9.659	9.1492	503	28.1
5	10.629	8.3162	227	9.8
6	15.048	5.8825	1626	100
7	16.020	5.5279	200	7.8
8	16.508	5.3654	70	3.4
9	16.856	5.2553	133	8.2
10	18.433	4.8092	93	7.1
11	21.335	4.1612	136	10.1
12	21.840	4.0662	151	11.1
13	22.656	3.9215	67	3.3
14	23.929	3.7157	473	39
15	24.781	3.5898	320	17.3
16	25.838	3.4453	109	6.7
17	26.878	3.3144	33	1.5
18	28.351	3.1454	129	6.4
19	29.462	3.0292	239	13.6
20	31.525	2.8356	34	2.9

21	32.415	2.7597	48	3.6
22	33.272	2.6905	70	4.6
23	34.820	2.5744	42	3.5
24	37.573	2.3919	43	3.7

本发明的化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的盐酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 12 所示；其 DSC 图谱基本如图 13 所示；其 TGA 图谱基本如图 14 所示。

5 在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物酸式盐为盐酸盐晶型 B，盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在 15.9±0.2°处具有衍射峰；或者在 22.2±0.2°处具有衍射峰；或者在 5.2±0.2°处具有衍射峰；或者在 21.7±0.2°处具有衍射峰；或者在 26.0±0.2°处具有衍射峰；或者在 4.6±0.2°处具有衍射峰；或者在 28.4±0.2°处具有衍射峰；或者在 9.2±0.2°处具有衍射峰；或者在 17.3±0.2°处具有衍射峰；
10 或者在 15.2±0.2°处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

 优选地，盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 15.9±0.2°、22.2±0.2°、5.2±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三
15 条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 21.7±0.2°、26.0±0.2°、4.6±0.2°、28.4±0.2°、9.2±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

 更优选地，或，盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 17.3±0.2°、15.2±0.2°、10.5±0.2°、38.0±0.2°、20.3±0.2°、23.8±0.2°、29.5±0.2°中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；
20 进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

 进一步优选地，盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 15.9±0.2°、22.2±0.2°、5.2±0.2°、21.7±0.2°、26.0±0.2°、4.6±0.2°、28.4±0.2°、9.2±0.2°、17.3±0.2°、15.2±0.2°、10.5±0.2°、38.0±0.2°、20.3±0.2°、23.8±0.2°、29.5±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处
25 有衍射峰；

 在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的盐酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 6 所示。

30

表 6

序号	盐酸盐晶型 B 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)

1	4.6	19.132	65	46.9
2	5.2	16.9207	267	83.9
3	7.6	11.6707	62	8.7
4	9.2	9.5956	41	31
5	10.5	8.3823	76	29.9
6	15.2	5.8133	68	30.4
7	15.9	5.5841	125	100
8	17.3	5.1157	61	31
9	20.3	4.3678	38	18
10	21.7	4.0924	53	72.1
11	22.2	3.9966	121	84.8
12	23.8	3.7416	34	12.8
13	26.0	3.4251	73	67.6
14	28.4	3.1369	85	33.5
15	29.5	3.0275	57	11.7
16	32.5	2.7495	32	10
17	38.0	2.3685	42	28.1

本发明的化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的盐酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 15 所示。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物的酸式盐晶型为氢溴酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.5 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $30.0 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $37.0 \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，或，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.0 \pm 0.2^\circ$ 、

23.4±0.2°、23.3±0.2°、26.5±0.2°、34.9±0.2°、15.8±0.2°、25.0±0.2°、31.9±0.2°、37.0±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的氢溴酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 7 所示。

表 7

序号	氢溴酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.3	16.7947	798	100
2	10.5	8.3973	517	60.1
3	14.8	5.9951	296	64
4	15.8	5.5982	182	21.2
5	19.7	4.5039	36	3.7
6	22.5	3.9433	133	44.7
7	22.7	3.9056	119	77.7
8	23.3	3.8178	52	23.6
9	23.4	3.7915	67	23.9
10	25.0	3.5552	39	18
11	26.5	3.3626	175	23.4
12	28.0	3.1859	145	31.6
13	28.5	3.1312	36	5.5
14	30.0	2.9733	43	25.7
15	31.9	2.8001	95	12.6
16	34.9	2.5661	36	22.4
17	37.0	2.4297	31	6.9

本发明的化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的氢溴酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 16 所示；其 DSC 图谱基本如图 17 所示。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物酸式盐为氢溴酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱在 23.4±0.2°处具有衍射峰；或者在 15.9±0.2°处具有衍射峰；或者在 16.2±0.2°处具有衍射峰；或者在 14.2±0.2°处具有衍射峰；或者在 5.3±0.2°处具有衍射峰；或者在 10.6±0.2°处具有衍射峰；或者在 23.1±0.2°处具有衍射峰；或者在 24.1±0.2°处具有衍射峰；或者在 14.8±0.2°处具有衍射峰；或者在 9.5±0.2°处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，或，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $15.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $14.2\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.1\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $14.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.5\pm0.2^\circ$ 、 $16.9\pm0.2^\circ$ 、 $13.9\pm0.2^\circ$ 、 $29.5\pm0.2^\circ$ 、 $32.2\pm0.2^\circ$ 、 $22.2\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $15.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $14.2\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.1\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $14.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.5\pm0.2^\circ$ 、 $16.9\pm0.2^\circ$ 、 $13.9\pm0.2^\circ$ 、 $29.5\pm0.2^\circ$ 、 $32.2\pm0.2^\circ$ 、 $22.2\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的氢溴酸盐晶型 B，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 8 所示。

表 8

序号	氢溴酸盐晶型 B 的 XRPD 射线衍射数据			
	$2\theta (\pm0.2^\circ)$	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.316	16.611	736	61.7
2	9.492	9.3098	229	34.6
3	10.607	8.3333	548	55.8
4	13.854	6.3867	116	26.9
5	14.199	6.2325	246	72.2
6	14.805	5.9785	474	49.6
7	15.899	5.5695	532	99.5
8	16.184	5.4722	207	87.7
9	16.936	5.2308	294	29.7
10	18.012	4.9206	140	19
11	19.751	4.4912	78	19.4
12	21.883	4.0583	84	21.3
13	22.208	3.9995	101	24.7
14	23.078	3.8507	221	53.4
15	23.401	3.7983	316	100
16	24.128	3.6854	317	50.7
17	24.858	3.5788	173	18.5

18	29.504	3.0251	181	25.7
19	31.800	2.8116	51	19
20	32.201	2.7775	72	25.3

本发明的化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的氢溴酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 18 所示；其 DSC 图谱基本如图 19 所示；其 TGA 图谱基本如图 20 所示。

5 在本发明优选的方案中，化合物酸式盐为氢溴酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱在 $5.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $15.7\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $17.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $38.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $28.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，
10 或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处。

 优选地，氢溴酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $5.2\pm0.2^\circ$ 、 $15.7\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $10.5\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $38.0\pm0.2^\circ$ 、
15 $26.3\pm0.2^\circ$ 、 $28.0\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

 更优选地，氢溴酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.2\pm0.2^\circ$ 、 $15.7\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.5\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $38.0\pm0.2^\circ$ 、 $26.3\pm0.2^\circ$ 、 $28.0\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处或 8 处有衍射峰；

20 在本发明进一步优选地实施方式中，化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的氢溴酸盐晶型 C，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 9 所示。

表 9

序号	氢溴酸盐晶型 C 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ ($\pm0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.235	16.8674	643	100
2	10.488	8.4278	348	36.9
3	15.718	5.6332	408	60.2
4	17.422	5.0861	221	33.3
5	22.328	3.9783	260	44.4
6	26.32	3.3833	86	12.1
7	28.045	3.179	53	4.1
8	38.04	2.3636	120	16.2

本发明的化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的氢溴酸盐晶型 C, 其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 21 所示。

在本发明进一步优选方案中, 化合物的酸式盐晶型的 X-射线粉末衍射图谱
5 中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 1 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明进一步优选方案中, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 1 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;
10

或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 4 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;

或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 7 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;
15

或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 9 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;
20

或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 12 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;
25

或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 15 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;
30

或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 16 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;

35 或, 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶

-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 18 对应位置衍射峰的 2 θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$;

或, 化合物 2- (2-氰基-5-氧代-8- (三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶
5 -4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的氢溴酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与图 21 对应位置衍射峰的 2 θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$, 优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$, 最优选 $\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明进一步优选方案中, 上述化合物的酸式盐晶型为水合物或无水物, 当酸式盐晶型为水合物时, 水的个数为 0.2-3, 优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或
10 3, 更优选 0.5、1、2 或 3; 进一步的, 水合物中的水为管道水或结晶水或两者的结合。

在本发明进一步优选方案中上述酸式盐的制备方法, 包括如下步骤:

- 1) 称取适量的游离碱, 加溶剂溶解;
- 2) 加入适量的酸, 搅拌;
- 15 3) 快速离心或静置得到化合物的盐;

溶剂为有机溶剂, 优选甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙酸异丙酯、叔丁醇、正丁醇、丙酮、2-丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯或 1, 4-二氧六环中的至少一种;

酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、磷酸、2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、甲磺酸、乙烷磺酸、
25 蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸或 L-苹果酸; 优选盐酸、硫酸、磷酸、乙烷磺酸、苯磺酸、甲磺酸、富马酸、羟乙基磺酸、草酸或氢溴酸。
30

在本发明进一步优选方案中, 上述化合物的酸式盐及其晶型的制备方法, 包括如下步骤:

- 1) 称取适量的游离碱, 加反应溶剂溶解;
- 2) 加入适量的酸, 搅拌;
- 35 3) 离心干燥后, 得到化合物酸式盐的晶型;

溶剂为有机溶剂，优选甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙酸异丙酯、叔丁醇、正丁醇、丙酮、2-丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯或1,4-二氧六环中的至少一种；

5 酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、磷酸、2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧膦酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、甲磺酸、乙烷磺酸、
10 蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸或L-苹果酸；优选盐酸、硫酸、磷酸、乙烷
15 磺酸、苯磺酸、甲磺酸、富马酸、羟乙基磺酸、草酸或氢溴酸。

本发明还提供了一种优选方案，还涉及一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述化合物的酸式盐或其晶型，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

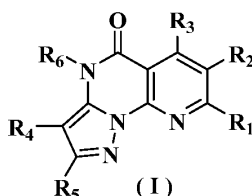
20 本发明进一步涉及任一所示的通式(I-a)化合物的酸式盐或其晶型或所述的药物组合物在制备P2X₃抑制剂药物中的应用。

在一些实施例中，由本发明的化合物药学上可接受的盐及其晶型或组合物在制备治疗神经源性疾病药物中的用途；优选地所述神经源性疾病选自妇科疾病、泌尿道疾病状态、呼吸障碍疾病或疼痛相关疾病或病症，更优选子宫内位症、膀胱过度活动症、肺纤维化或慢性咳嗽。

25 在本发明进一步优选的实施方式中，所述疼痛相关疾病或病症选自神经性疼痛或子宫肌瘤相关的疼痛或不适。

本发明另一目的在于提供一种制备含吡唑多环类衍生物的方法；

具体而言，本发明提供一种通式(I)的化合物，通式(I)为：



30

其中：

R₁、R₂、R₃分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、

氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$;

- R_4 、 R_5 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$;

R_6 选自氢或保护基;

所述保护基可为氨基保护基,例如常见的氨基保护基,优选叔丁氧羰基、苄氧羰基、2-联苯基-2-丙氧羰基、对甲苯磺酰基、三苯甲基、甲酰基、三氟乙酰基等;

- 对于 R_6 为保护基的通式(I)的化合物,可由 R_6 为H的通式(I)的化合物与相应的保护试剂反应得到,并可以根据需要对保护基进行脱除;

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基;

- 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-(CH_2)_{n1}-$, 任选地被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

$n1$ 为0、1、2、3或4;

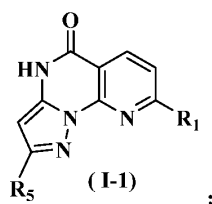
优选地:

当 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_6 同时为氢时, R_5 不为 $-C(CH_3)_3$ 或 $-COOCH_3$;

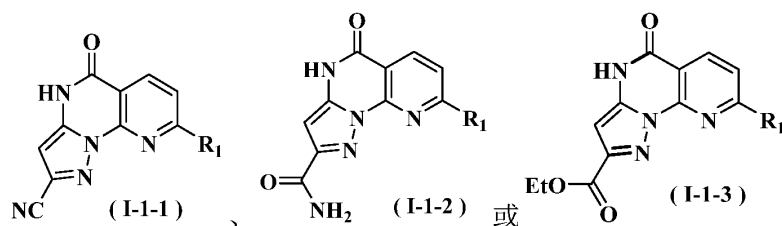
当 R_1 为 $-CF_3$, 且 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_6 同时为氢时, R_5 不为 $-CH_2CH_3$, H或Br;

- 当 R_1 为 $-CF_3$, 且 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_6 同时为氢时, R_4 不为 $-CN$ 。

在一些具体实施方式中, 本发明提供一种通式(I-1)的化合物, 通式(I-1)为:



优选地, 所述化合物的结构选自式(I-1-1)、式(I-1-2)或式(I-1-3):



其中,

R₁ 选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷基或C₁₋₈卤代烷氧基;

优选氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃卤代烷氧基;

更优选甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或氰基;

R₅ 选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈卤代烷氧基或-C(O)R_a;

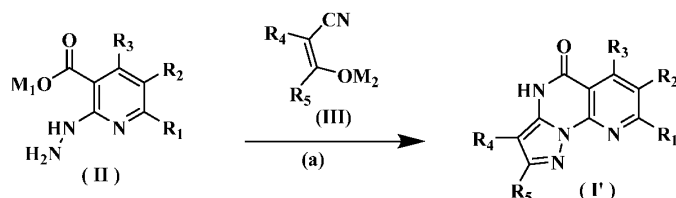
优选氢、氘、卤素、氰基或-C(O)R_a;

更优选氢、氘、氟、氯、溴或-C(O)R_a;

R_a选自氢、氘、卤素、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃卤代烷氧基;

优选氨基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

本发明提供一种通式 (I) 的化合物或通式 (I') 的化合物的制备方法, 包括步骤(a):



通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物在能得到通式 (I') 的化合物或其盐的条件下反应得到通式(I')的化合物或其盐;

所述反应任选地在酸存在下进行, 所述酸优选为盐酸, 更优选为盐酸的有机溶液, 所述盐酸的有机溶液中盐酸的浓度可为1~10M/L, 优选为3~6M/L, 更优选为4M/L, 所述酸与通式 (II) 的化合物的摩尔比为1以上, 优选为1~5:1, 更优选为3:1;

和/或,

所述反应任选地在溶剂中进行, 所述溶剂优选为有机溶剂, 所述溶剂中通式 (II) 的化合物浓度为0.05g/ml~0.5g/ml;

所述有机溶剂优选为二氧六环、四氢呋喃、甲苯、甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、三甲苯、乙二醇、甲醇、乙醇、异丙醇或二甲醚, 更优选为二氧六环;

所述有机溶剂还可以优选为N,N二甲基甲酰胺、N,N二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜,更优选为N,N二甲基甲酰胺;

通式(III)的化合物与通式(II)的化合物的摩尔比可为0.5~5.0:1,优选为1~1.5:1,更优选为1.2:1;

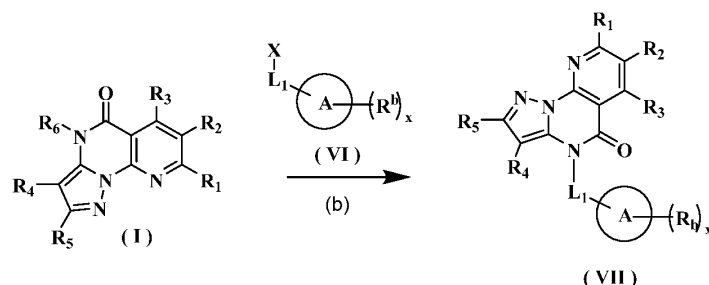
5 所述反应的温度可为-20~200°C,优选为50~150°C,更优选为80~120°C,进一步优选为105~110°C;

所述反应时间可为1~48小时,优选为10~30小时,更优选为16~24小时;

所述M₁、M₂分别独立地选自H、Li、Na、K或Cs, M₁优选为H, M₂优选为Na或K;

10 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅的定义如通式(I)或(I-1)化合物所述。

本发明还提供一种通式(VII)的化合物的制备方法,包含步骤(b):



通式(I)的化合物与通式(VI)的化合物反应得到通式(VII)的化合物;

15 所述通式(VI)的化合物与通式(I)的化合物的摩尔比可为0.8~3:1,优选为0.9~1.2:1,更优选为1:1;

所述反应任选地在碱存在条件下进行;

和/或,所述反应任选地在溶剂中进行;

20 其中,碱优选为有机碱、无机碱中的一种或多种;更优选碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、DIPEA、DBU、DABCO中的一种或多种,所述碱与通式(I)的化合物的摩尔比为1以上,优选为1~10:1,更优选为2:1;

所述溶剂优选为有机溶剂,更优选为DMF、DMA、THF中的一种或多种;进一步优选为DMF、DMA中的一种或多种,所述溶剂中通式(I)的化合物浓度为0.05g/ml~0.5g/ml;

所述反应的温度可为0~50°C,优选为20~25°C或45°C;

25 X为卤素;优选为氟、氯或溴;更优选为氯或溴;

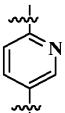
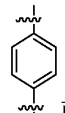
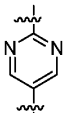
L₁选自-(CH₂)_{n2}-、-(CH₂)_{n2}O-、-(CH₂)_{n2}S-、-(CH₂)_{n2}NR_c-、-(CH₂)_{n2}C(O)NR_c-或-(CH₂)_{n2}NR_cC(O)-;优选为-CH₂C(O)NH-;

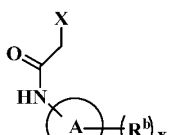
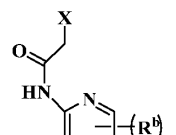
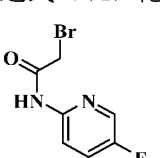
n₂为0、1、2或3; x为0、1、2或3;

30 R_b、R_c分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、

环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基；

所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-(CH_2)_{n2}-$ （ $-(CH_2)_{n2}-$ 也可 为 $-(CH_2)_{n2}O-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ 、
5 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$ 或 $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ 中的亚烷基链），任选地被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代； R_b 优选为卤素； R_c 优选为 H；

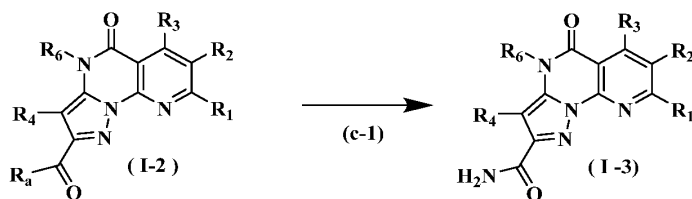
环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，优选为 、 或 ；
10 和/或，

通式 (VI) 化合物优选为 ，更优选为 ，进一步优选为 ；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 的定义如通式 (I) 或 (I-1) 化合物所述；

任选地，所述通式 (VII) 的化合物的制备方法中还包括制备通式 (I) 的化合物的步骤。
15

本发明还提供一种通式 (I-3) 的化合物的制备方法，包括步骤 (c-1)：



通式 (I-2) 的化合物在氨气或氨气等价物的条件下进行胺化还原反应，得到通式 (I-3) 的化合物；

20 所述氨气等价物为氨的有机溶液或氨水；所述氨的有机溶液优选为氨的甲醇溶液、氨的乙醇溶液、氨的异丙醇溶液或氨的二氧六环溶液；

优选地，通式 (I-2) 的化合物在氨水和/或氨的有机溶液的条件下进行胺化还原反应，得到通式 (I-3) 的化合物；更优选地，通式 (I-2) 的化合物在氨水和/或氨的甲醇溶液的条件下进行胺化还原反应，得到通式 (I-3) 的化合物；

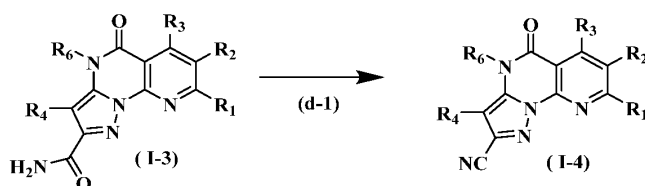
25 所述反应的温度可为 0~50 °C，优选为室温 25 °C；

所述反应时间为1~72小时，优选为48~60小时；

R_a 选自氢、氘、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基或杂芳基氧基；
所述的烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基，任选地被氢、氘、卤素、
氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代
5 烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧、杂芳基或
杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 的定义如通式(I)或(I-1)化合物所述。

本发明还提供一种通式(I-4)的化合物的制备方法，包括步骤(d-1)：



10 通式(I-3)的化合物在脱水剂存在的条件下反应得到通式(I-4)的化合物；

所述脱水剂优选为乙酸酐、三氟乙酸酐、 P_2O_5 、三聚氯氰、三氯氧磷、三氯化磷、浓硫酸中的一种或多种，所述脱水剂与通式(I-3)的化合物的摩尔比为1
以上，优选为1~10:1，更优选为2~2.5:1；

所述反应任选地在吡啶的存在下进行，所述吡啶与通式(I-3)的化合物的
15 摩尔比为1以上，优选为1~10:1，更优选为2.5~3:1；进一步优选为3:1；

和/或，

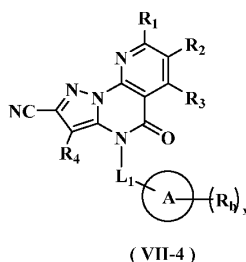
所述反应任选地在溶剂中进行；所述溶剂优选为有机溶剂，更优选为DMF、
DMA、THF中的一种或多种；进一步优选为DMF、THF中的一种或多种，所述
溶剂中通式(I-3)的化合物浓度为0.05g/ml~0.5g/ml；

20 所述反应的温度可为-20~80°C，优选为室温；

所述反应时间为0.1~10小时，优选为0.5~4小时，更优选为1~2小时；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 的定义如通式(I)或(I-1)化合物所述。

本发明还涉及一种通式(VII-4)的化合物的制备方法，其特征在于，通式(VII-4)
的化合物的结构为：



25

L_1 、 x 、 R_b 、环A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 的定义如通式(I)或(I-1)化合物和通式
(VII)化合物所述；

所述制备方法包括以下步骤：

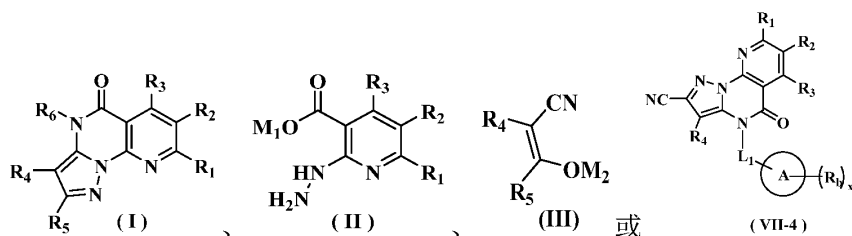
1-1: 通过上述的制备方法由通式(I-4)的化合物制备通式(VII-4)的化合物;

1-2: 任选地, 还包括通过上述的制备方法由通式(I-3)的化合物制备通式(I-4)的化合物;

1-3: 任选地, 还包括通过上述的制备方法由通式(I-2)的化合物制备通式(I-3)的化合物;

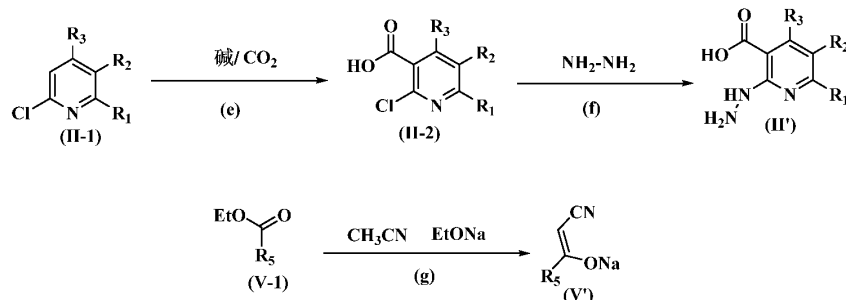
1-4: 任选地, 还包括通过上述的制备方法制备通式(I-2)的化合物。

本发明还提供一种通式(I)的化合物、通式(II)的化合物和通式(III)的化合物, 所述通式(I)的化合物、通式(II)的化合物和通式(III)的化合物作为中间体用于制备P2X3抑制剂, 所述例如可为专利PCT/CN2020/134264中所公开的具有P2X3抑制活性的物质, 专利PCT/CN2020/134264全文引入本申请中, 所述P2X3抑制剂优选为含有母核结构为4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的P2X3抑制剂, 更优选为通式(VII-4)化合物;



L₁、x、R_b、环A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、M₁、M₂的定义如通式(I)或(I-1)化合物、通式(I')化合物和通式(VII)化合物所述。

在本发明中还涉及通式(II')的化合物或通式(V')的化合物的制备方法, 所述方法还包括步骤(e)和/或步骤(c); 或任选地进一步包括步骤(g),



步骤(e): 通式(II-1)的化合物在碱和CO₂存在的条件下, 在溶剂中反应得到通式(II-2)的化合物; 碱优选为LDA、丁基锂或氢氧化钠等; 溶剂优选为四氢呋喃、甲苯、乙二醇二甲醚或二氯甲烷;

式(II-1)的化合物与碱的摩尔比为1:1~10, 优选1:1~5, 更优选1:1~1.5;

步骤(f): 通式(II-2)的化合物在水合肼存在的条件下, 在溶剂中反应得到通式(II')的化合物; 溶剂优选为水合肼、甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇;

式(II-2)的化合物与水合肼的摩尔比为1:1~10, 优选1:1~5, 更优选1:1~1.5;

步骤(g): 通式(V-1)的化合物在乙醇钠存在的条件下, 与乙腈反应得到通式(V')的化合物;

式(V-1)的化合物与乙腈的摩尔比为1:1~10, 优选1:1~5, 更优选1:1~1.5;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅的定义如通式(I)或(I-1)化合物所述。

- 5 本发明的含吡唑多环类衍生物的制备方法, 避免使用吡唑胺衍生物、贵金属催化剂等价格昂贵的原料, 反应原料价廉易得, 成本低, 反应条件温和, 收率高, 工艺成熟, 质量稳定, 适宜于进行工业化放大, 更符合安全和环保的要求。

发明的详细说明

除非有相反陈述, 在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

- 10 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团, 其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团, 优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基, 更优选 1 至 6 个碳原子的烷基, 最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基, 及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基, 非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基可以在任何可使用的连接点上被取代, 所述取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基, 本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

- 35 “氘代烷基”指烷基中的一个或多个氢被氘取代, 其中烷基的定义如上所述。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代, 例如: “亚甲基”指-CH₂-、

“亚乙基”指 $-(CH_2)_2-$ 、“亚丙基”指 $-(CH_2)_3-$ 、“亚丁基”指 $-(CH_2)_4-$ 等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

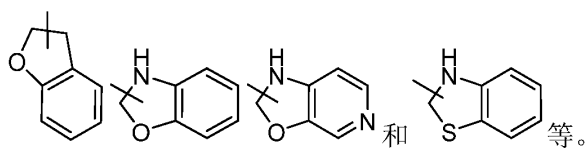
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 3-8 元杂环基，任选地，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基。

单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基、吡喃基或四氢噻喃二氧化物基等，优选氧杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢噻喃二氧化物基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基；更优选氧杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃基或四氢噻喃基；多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



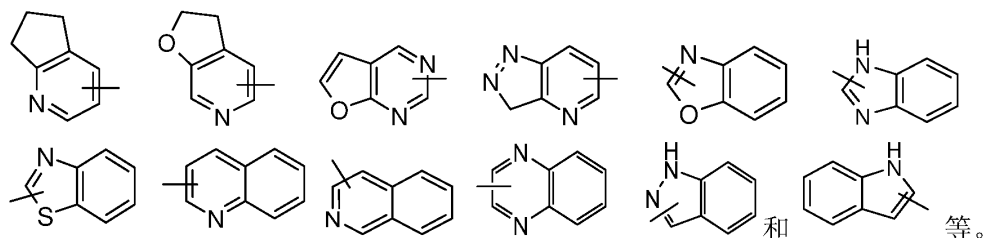
杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至12元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，包括苯并5-10元杂芳基、苯并3-8元环烷基和苯并3-8元杂烷基，优选苯并5-6元杂芳基、苯并3-6元环烷基和苯并3-6元杂烷基，其中杂环基为含1-3氮原子、氧原子、硫原子的杂环基；或者还包含含苯环的三元含氮稠环。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“芳基氧基”指-O-(芳基)，其中芳基的定义如上所述。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至12元，更优选为5元或6元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基等，优选吡啶基、噁二唑基、三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、哒嗪基、吡嗪基或噻唑基；更优选吡啶基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、哒嗪基、吡嗪基和噁唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、

杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“杂芳基氧基”指-O-(杂芳基)，其中杂芳基的定义如上所述。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。

烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环
5 丁氧基、环戊氧基、环己氧基，烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代
时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧
基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、
芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯
基。

10 术语“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。
烷硫基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环
丁氧基、环戊氧基、环己氧基，烷硫基可以是任选取代的或非取代的，当被取代
时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧
基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、
15 芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯
基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义；例如三
氟甲基。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

20 “羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团
取代，例如：氢、氘、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、
烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环
烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基氧、杂芳基氧基、环烷氧基、杂
25 环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指($\text{CH}\equiv\text{C}-$)，其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例
如：氢、氘、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、
卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂
环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基氧、杂芳基氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、
30 环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。术语“烯基羰基”指-C(O)-(烯基)，其
中烯基的定义如上所述。烯基羰基的非限制性实例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰
基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基
优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、
烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、
35 环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH 基团。

- “卤素”指氟、氯、溴或碘。
- “氨基”指-NH₂。
- “氰基”指-CN。
- “硝基”指-NO₂。
- 5 “羰基”指-C(O)-。
- “羧基”指-C(O)OH。
- “醇类溶剂”指分子中含有羟基的烷烃化合物，例如甲醇、乙醇、异丙醇。
- “THF”指四氢呋喃。
- “EtOAc”指乙酸乙酯。
- 10 “MeOH”指甲醇。
- “DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。
- “TFA”指三氟乙酸。
- “MeCN”指乙腈。
- “DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。“Et₂O”指乙醚。
- 15 “DCE”指 1,2 二氯乙烷。
- “DIPEA”指 N,N-二异丙基乙胺。
- “DBU”指 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯。
- “DABCO”指 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。
- “NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。
- 20 “NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。
- “Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。
- “Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。
- “Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。
- “HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。
- 25 “KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。
- “LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。
- “MeLi”指甲基锂。
- “n-BuLi”指正丁基锂。
- “NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。
- 30 “X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

在本发明中，所述多个、多种等中的多是指 2、3、4、5、6、7 等。

- 35 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明

包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

X-射线粉末衍射图谱(XRPD)，是指实验观测到的衍射图或源自其的参数，通过峰位置(横坐标)及峰强度(纵坐标)表征 X-射线粉末衍射图谱。本领域技术人员能够理解，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X 射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变，本领域技术人员应理解 XRPD 合适的误差容限可以为： $2\theta \pm 0.5^\circ$ ； $2\theta \pm 0.4^\circ$ ； $2\theta \pm 0.3^\circ$ ； $2\theta \pm 0.2^\circ$ 。特别需要指出的是，X 射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。另外，由于样品高度等实验因素的影响，会造成峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，任何具有与本发明图谱的特征峰相同或相似的晶型均属于本发明的范畴之内。

附图说明

图 1 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺甲磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 2 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺甲磺酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 3 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺甲磺酸盐晶型 A 的 TGA 图示。

图 4 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺乙烷磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 5 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺乙烷磺酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 6 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)

-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺乙烷磺酸盐晶型 A 的 TGA 图示。

图 7 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)

-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺硫酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 8 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)

5 -基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺硫酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 9 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)

-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺硫酸盐晶型 B 的 XRPD 图示。

图 10 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺硫酸盐晶型 B 的 DSC 图示。

10 图 11 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺硫酸盐晶型 B 的 TGA 图示。

图 12 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺盐酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

15 图 13 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺盐酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 14 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺盐酸盐晶型 A 的 TGA 图示。

图 15 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺盐酸盐晶型 B 的 XRPD 图示。

20 图 16 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺氢溴酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 17 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺氢溴酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

25 图 18 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺氢溴酸盐晶型 B 的 XRPD 图示。

图 19 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺氢溴酸盐晶型 B 的 DSC 图示。

图 20 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺氢溴酸盐晶型 B 的 TGA 图示。

30 图 21 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺氢溴酸盐晶型 C 的 XRPD 图示。

图 22 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺游离碱晶型 I 的 XRPD 图示。

35 图 23 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺游离碱晶型 I 的 DSC 图示。

图 24 为 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4

(5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺游离碱晶型 II 的 XRPD 图示。

图 25 为 2- (2-氰基-5-氧代-8- (三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺游离碱晶型 II 的 DSC 图示。

具体实施方式

5 以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-*d*₆), 氘代甲

10 醇(CD₃OD)和氘代氯仿(CDCl₃), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C₁₈ 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的

15 规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明中的 HPLC 检测方法如下:

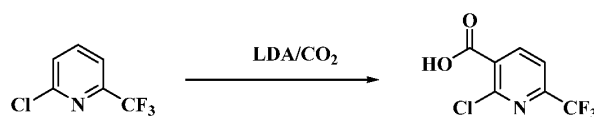
仪器信息	Agilent 1260 Infinity		
检测器型号	G4212B 1260 DAD		
色谱柱	Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6×150mm, 5μm		
柱温	40°C	流速	1.0 ml/min
检测波长	205nm 254nm 214nm 225nm	自动进样器温度	室温
流动相	流动相 <u>A</u>	0.05% TFA in H ₂ O	
	流动相 <u>B</u>	0.05% TFA in ACN	
梯度	时间 (min)	流动相 <u>A</u> (%)	流动相 <u>B</u> (%)
	0.00	95	5
	13.00	5	95
	16.00	5	95
	后运行时间: 5 min		

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

20 在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或氩气氛下进行,溶剂为干燥溶剂,反应温度单位为摄氏度。

中间体 1

2-氯-6-三氟甲基烟酸的制备



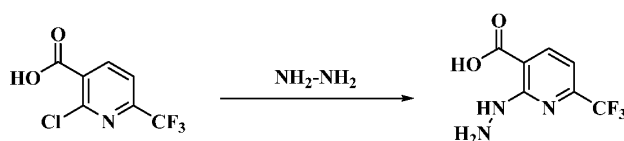
将 2-氯-6-三氟甲基吡啶 (50 g, 275.42 mmol) 和四氢呋喃(600 mL)加入 1L 三口瓶中, 氮气保护, 反应液降温至 -50°C。将二异丙基氨基锂 (206.6 mL, 413.13 mmol) 慢慢滴加入反应液中, 滴加完毕后, 搅拌 2 h。称取干冰 (750 g), 将反应液倒入盛放干冰的容器中, 室温下搅拌 3 h, TLC 检测至原料反应完全。将饱和氯化铵溶液 (200 mL) 加入反应液, 搅拌 5 min, 然后加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取(200 mL×3), 有机相用水 (200 mL×3) 洗涤, 收集水相。水相用 4 M 盐酸调节 pH 至 2, 乙酸乙酯萃取 (500 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (300 mL×2), 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 用二氯甲烷 (100 mL) 打浆纯化得到 2-氯-6-三氟甲基烟酸(32 g, 白色固体), 产率: 51.5 %, HPLC 纯度为 95.0%。

MS (ESI) m/z: 226.55 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 12.67 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

中间体 2

2-胍基-6-(三氟甲基)烟酸的制备



开启搅拌, 反应瓶中依次加入水合肼(210mL)和 2-氯-6-(三氟甲基)烟酸(30g, 0.133mol), 搅拌溶清。油浴加热至内温 75~80°C, 保温反应 12~16 小时, 原料反应完全。反应液降至室温, 冰水浴冷却, 用 1N HCl 调节 pH=4~5, 析出大量黄色固体, 搅拌 30 分钟。抽滤, 滤饼用水洗涤两次。滤饼真空干燥至恒重, 得黄色固体, 质量 m=26.3g, 收率 89.4%, 固体 HPLC 纯度为 99.1%。

MS (ESI) m/z: 222.14 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 12.67 (s, 1H), 10.27 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H).

中间体 3

氰基丙酮酸乙酯钠盐的制备



开启搅拌, 加入乙醇钠 (450ml, 20% 质量分数), 氮气保护, 冰水浴降温至 0~5°C。将草酸二乙酯 (96.6g, 0.66mol) 加入反应液中, 有放热现象, 30 分

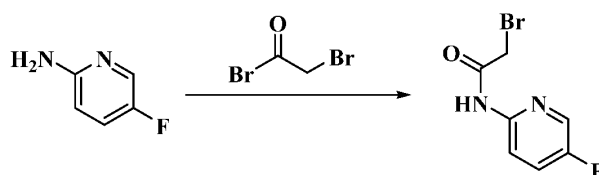
钟加完, 搅拌 20~30 分钟。将乙腈 (27.1g, 0.66mol) 加入反应液中, 体系为澄清液。油浴升温至 35 °C 反应 20~24 小时, 逐渐析出大量固体。关闭加热, 降至室温, 20~25 °C 过滤, 得到灰白色固体, 滤饼用 100ml 冰乙醇洗涤。滤饼真空干燥至恒重, m=80g, 收率 74%。

5 MS (ESI) m/z: 140.11 [M-Na]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 7.52 (s, 1H), 4.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.18 (m, 3H).

中间体 4

2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备



10

开启搅拌, 将 2-氨基-5-氟吡啶 (25g, 0.223mol) 和 THF(250ml) 加入 500ml 反应瓶中, 氮气保护。控温 20 °C~25 °C, 加入 DIPEA (37.4g, 0.289mol), 随后滴加溴乙酰溴 (49.5g, 0.245mol), 有大量盐析出, 颜色变深。滴加完毕, 反应 1 小时, 原料反应完全。将反应液倒入 500ml 水中, 乙酸乙酯萃取 (150ml × 2),

15 有机相合并用 150ml 水洗一次, 150ml 盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压浓缩至剩余 100ml 乙酸乙酯时停止, 滴加入 100ml 正庚烷搅拌析晶。抽滤, 得到类白色固体, 真空干燥至恒重, m=31.8g, 收率 61.2%, HPLC 纯度为 98.6%。

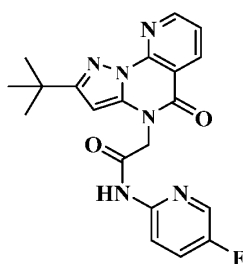
MS (ESI) m/z: 234.04 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 10.92 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 4.36 (m, 2H).

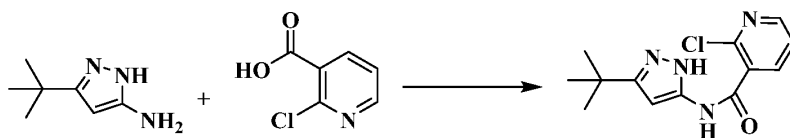
20

实施例 1

2-(2-(叔丁基)-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



25 第一步: N-(3-(叔丁基)-1H-吡唑-5-基)-2-氯烟酰胺的制备

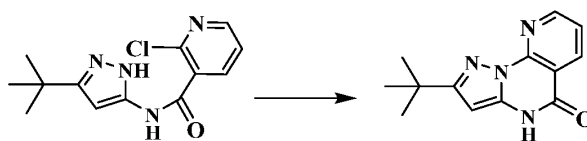


实施例1-1

冰浴条件下向 2-氯烟酸 (1.57 g, 9.96 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液中依次加入 3-(叔丁基)-1H-吡唑-5-胺 (2.77 g, 19.93 mmol), DIPEA (6.2 g, 49.8 mmol) 和 HATU (5.4 g, 0.144 mmol), 撤去冰浴后搅拌 1 h。混合物经制备得到实施例 1-1 (2.5 g, 90%)。

MS m/z (ESI): 279.7 [M+H]⁺。

第二步: 2-(叔丁基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮的制备



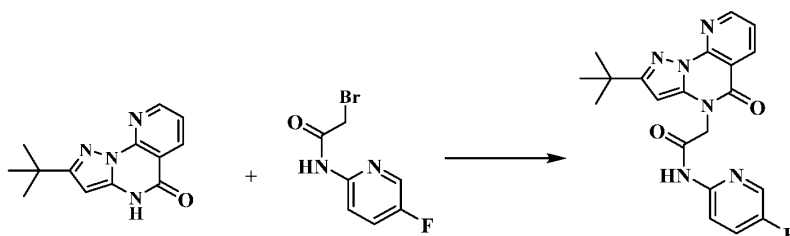
实施例1-1

实施例1-2

向实施例 1-1 (2.5 g, 8.97 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.61 g, 11.66 mmol) and 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (DABCO) (150.9 mg, 1.35 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。混合物经制备得到实施例 1-2 (2.1 g, 97%)。

MS m/z (ESI): 279.7 [M+H]⁺。

第三步: 2-(2-(叔丁基)-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备



实施例1-2

实施例1-3

实施例1

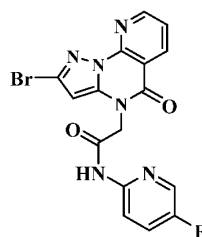
室温下向实施例 1-2 (1.5 g, 6.19 mmol) 的 DMF (30 mL) 的溶液中加入碳酸钾 (4.28 g, 30.96 mmol) 和实施例 1-3 (4.33 g, 18.57 mmol)。将混合物加至热 80°C, 搅拌反应 2 h。冷却后, 加入水, 将沉淀过滤并用乙酸乙酯洗涤, 纯化得到实施例 1 (656 mg, 收率: 27%)。

MS m/z (ESI): 395.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 – 8.78 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 2

2- (2-溴-5-氧吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺



实施例 2 的合成参照实施例 1 的方法,以 3-溴-1H-吡唑-5-胺替代 3-(叔丁基) -1H-吡唑-5-胺,得到目标化合物 (500 mg, 68%收率)。

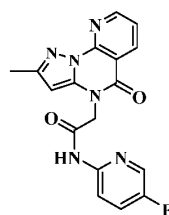
MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 9.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (s, 2H).

10

实施例 3

N- (5-氟吡啶-2-基) -2- (2-甲基-5-氧代吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) 基) 乙酰胺



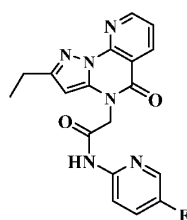
实施例 3 的合成参照实施例 1 的方法,以 3-甲基-1H-吡唑-5-胺替代 3- (叔丁基) -1H-吡唑-5-胺,得到目标化合物 (20 mg, 26%收率)。

15

MS m/z (ESI): 353.3 [M+H]⁺.

实施例 4

N- (5-氟吡啶-2-基) -2- (2-乙基-5-氧代吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) 基) 乙酰胺



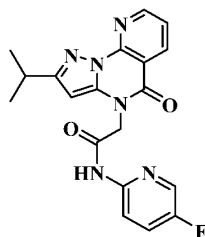
20

实施例 4 的合成参照实施例 1 的方法,以 3-乙基-1H-吡唑-5-胺替代 3- (叔丁基) -1H-吡唑-5-胺,得到目标化合物 (15 mg, 36%收率)。

MS m/z (ESI): 367.4 [M+H]⁺.

实施例 5

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-异丙基-5-氧代吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)基) 乙酰胺

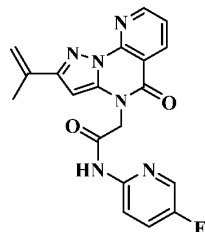


实施例 5 的合成参照实施例 1 的方法,以 3-异丙基-1H-吡唑-5-胺替代 3-(叔丁基)-1H-吡唑-5-胺,得到目标化合物 (15 mg, 36%收率)。

MS m/z (ESI): 381.4 [M+H]⁺.

实施例 6

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-异丙烯基-5-氧代吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)基) 乙酰胺



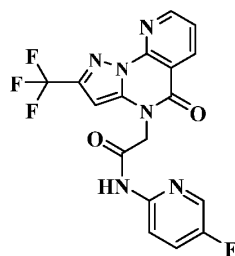
10

实施例 2 (100 mg, 0.24 mmol), 异丙烯基硼酸(41.2 mg, 0.48 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(19.2 mg, 0.024mmol)和碳酸铯(232.8 mg, 0.72 mmol)在二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中 100°C 微波搅拌 1 小时。旋干反应液, 制备液相纯化得到实施例 6 (54 mg, 产率 60%)。

15 MS m/z (ESI): 379.4 [M+H]⁺.

实施例 7

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-氧代-2-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基) 乙酰胺



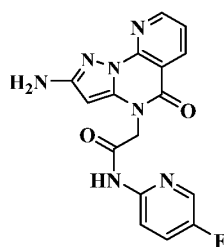
20 实施例 7 的合成参照实施例 1 的方法,以 3-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺替代 3-(叔丁基)-1H-吡唑-5-胺,得到目标化合物 (15 mg, 36%收率)。

MS m/z (ESI): 407.3 [M+H]⁺.

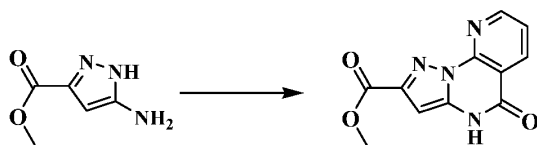
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.02 (s, 2H).

实施例 8

5 2-((2-氨基-5-氧吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



第一步: 5-氧代-4,5-二氢吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-2-羧酸甲基的制备

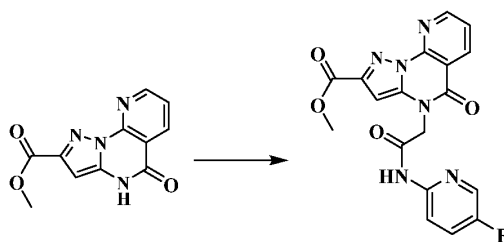


实施例8-1

10 实施例 8-1 的合成方法, 参考实施例 1-2 的合成方法, 以 5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯代替 3-(叔丁基)-1H-吡唑-5-胺, 得到实施例 8-1 (500 mg, 73%)。

MS: m/z (ESI): 245.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: 4-((2-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-2-氧乙基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备



实施例8-1

实施例8-2

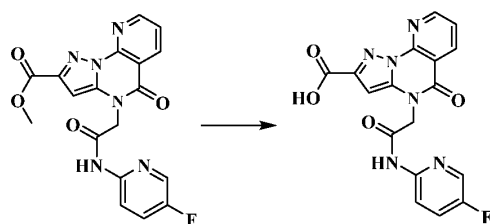
15

实施例 8-2 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以实施例 8-1 为原料, 得到标题化合物实施例 8-2 (500 mg, 51%)。

MS m/z (ESI): 397.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步: 4-((2-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-2-氧乙基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-2-羧酸的制备

20



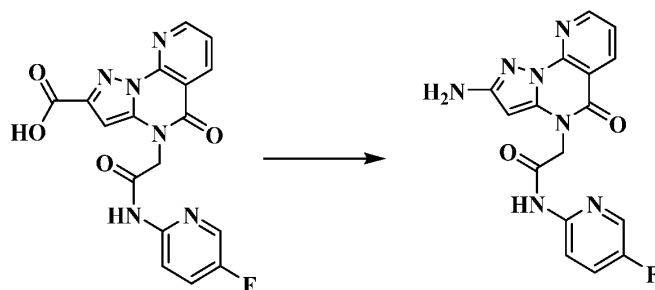
实施例8-2

实施例8-3

室温下向实施例 8-2 (490 mg, 1.24 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 的溶液中加入 LiOH (519 mg, 12.36 mmol) 的水 (2 mL) 溶液。混合物室温搅拌反应 3 h, 然后用 1M HCl 调节 pH 至 3 左右, 浓缩至干得到实施例 8-3 (470 mg, 99%)。

5 MS m/z (ESI): 383.3 [M+H]⁺.

第四步: 2-(2-氨基-5-氧吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备



实施例8-3

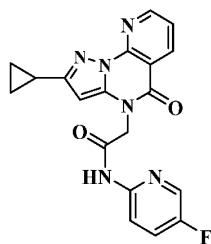
实施例8

向实施例 8-3 (450 mg, 1.2 mmol) 在 1,4-二氧六环 (10 mL)、Et₃N (33 μL, 0.24 mmol) 和 BOP 试剂 (598 mg, 1.35 mmol) 中的溶液中加入胺, 并在室温下搅拌 20 min。添加叠氮化钠 (160 mg, 2.46 mmol) 和四丁基溴化铵 (786 mg, 2.46 mmol), 并继续搅拌 1 小时。然后用 1,4-二氧六环 (12 mL) 稀释反应, 加入 2 M H₂SO₄ (4 mL) 水溶液, 并在 100°C 下加热 2 h。蒸发溶剂, 将残渣稀释水, 用乙酸乙酯萃取。用盐水清洗有机层, 无水硫酸钠上干燥, 并蒸发溶剂。柱层析纯化得到实施例 8 (360 mg, 86%)。

15 MS m/z (ESI): 354.3 [M+H]⁺.

实施例 9

2-(2-环丙基-5-氧吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



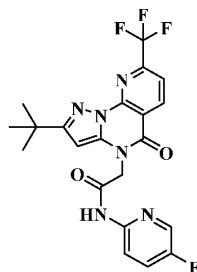
实施例 9 的合成方法，参考实施例 6 的合成方法，以环丙基硼酸代替乙丙烯硼酸，得到标题化合物实施例 9 (8 mg, 51%)。

MS m/z (ESI): 378.4 [M+H]⁺.

5

实施例 10

2-(2-(叔丁基)-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



实施例 10 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，以 2-氯-6-三氟甲基烟酸为原料，得到标题化合物实施例 10 (25 mg, 46%)。

10

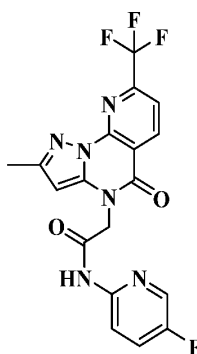
MS m/z (ESI): 463.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

15

实施例 11

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺



实施例 11 的合成方法，参考实施例 2 的合成方法，得到标题化合物实施例

11 (18 mg, 30 %).

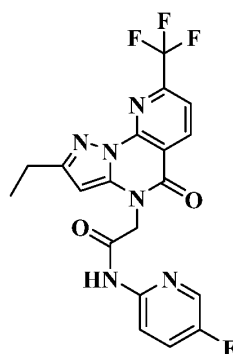
MS m/z (ESI): 421.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 6.28 (s, 1H),

5 4.95 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

实施例 12

2-(2-乙基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



10 第一步: 5-氨基-3-乙基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的制备



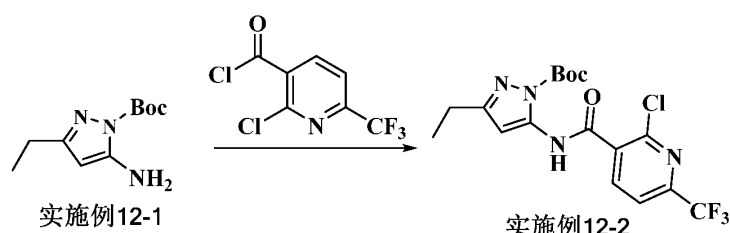
实施例12-1

将 3-乙基-1H-吡唑-5-胺 (2.0 g, 18.0 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入三乙胺 (2.2 g, 21.6 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (4.7 g, 21.6 mmol), 室温反应 16 小时。反应液依次用水 (50 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品柱层析 (乙酸乙酯/二氯甲烷 = 0 ~ 20 %), 得到标题产物实施例 12-1 (3.4 g), 产率: 89.5 %。

15

MS: m/z (ESI): 212.1 [M+H]⁺.

第二步: 5-氨基-3-乙基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的制备



实施例12-1

实施例12-2

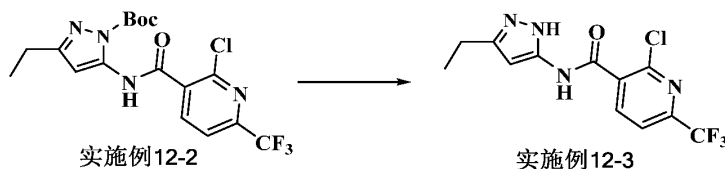
20 将实施例 12-1 (3.4g, 16.1 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (60 mL) 中, 加入三乙胺 (5.4g, 53.1 mmol), 氮气保护下在 0 °C 滴加现制备的 2-氯-6-三氟甲基烟酸酰氯 (4.3 g, 17.7 mmol) 的二氯甲烷溶液 (50 mL), 加完室温反应 30 分钟。反应液依次用水 (200 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠

干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得粗产品硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 20%),得到实施例 12-2 (2.6 g), 产率: 38.2 %。

MS: m/z (ESI): 319.1 [M-Boc+H]⁺.

第三步: N-(3-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺的制备

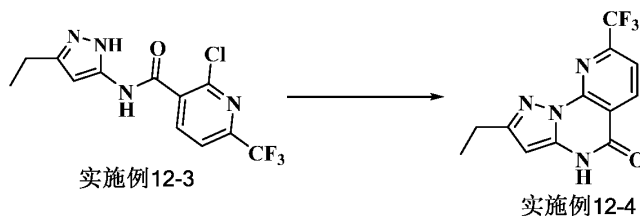
5



将实施例 12-2(2.6 g, 6.2 mmol)溶解在无水二氯甲烷(10 mL)中, 加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 20 mL), 室温反应 4 小时。反应液直接旋干, 得到实施例 12-3 (1.9 g), 产率: 96.0%。

MS: m/z (ESI): 319.0 [M+H]⁺.

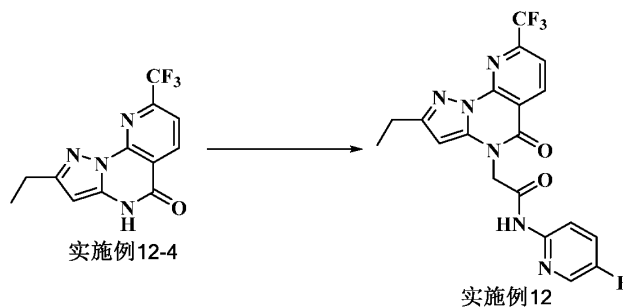
10 第四步: 2-乙基-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮



将实施例 12-3 (1.9 g, 6.0 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (2.5 g, 18.0mmol), 加热至 120 °C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 直接用于下步反应。

15 MS: m/z (ESI): 283.1[M+H]⁺.

第五步: 2-(2-乙基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



20 在实施例 12-4 (1.0 g, 3.5 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 反应液中, 加入碳酸钾 (1.5 g, 10.6 mmol) 和 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺 (0.99g, 4.2 mmol), 40 °C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 300 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (200 mL * 3)。合并有机相, 依次用水 (200 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品乙酸乙酯重

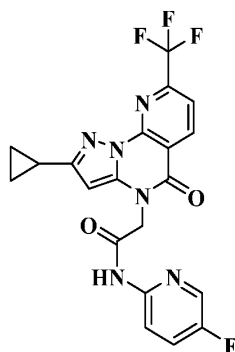
结晶，得到实施例 12。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

5 MS m/z (ESI): 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 13

2-(2-环丙基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)
-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



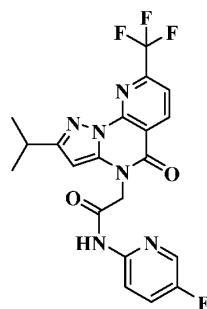
10 实施例 13 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，得到标题化合物实施例 13 (17 mg, 28 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.82 – 0.78 (m, 2H).

15 MS m/z (ESI): 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 14

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-异丙基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]
嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺



20 实施例 14 的合成方法，参考实施例 4 的合成方法，得到标题化合物实施例 31 (10 mg, 22 %).

MS m/z (ESI): 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s,

1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

实施例 15

2-((2-溴-5-氧-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备

第一步：5-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的制备



实施例15-1

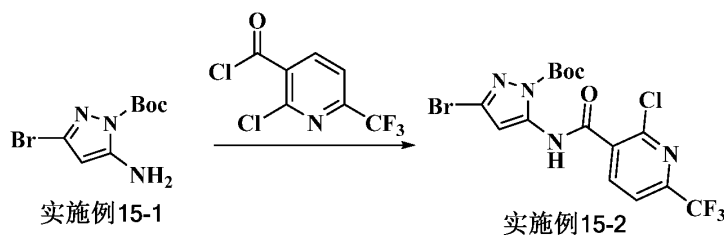
将 3-溴-1H-吡唑-5-胺 (10.0 g, 61.7 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入三乙胺 (7.48 g, 74.1 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (16.0 g, 74.1 mmol), 室温反应 16 小时。反应液依次用水 (50 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品柱层析 (乙酸乙酯/二氯甲烷 = 0 ~ 20 %), 得到标题产物 5-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯实施

例 15-1 (14.5 g), 产率: 89.5 %。

MS: m/z (ESI): 262.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.62 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 1.56 (s, 9H).

第二步：5-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的制备



实施例15-1

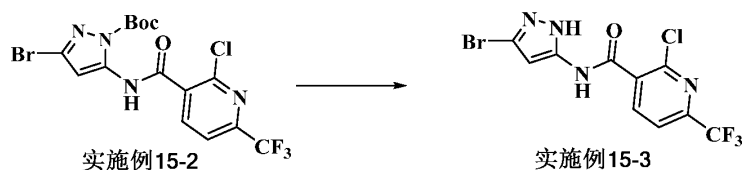
实施例15-2

将 5-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯实施例 15-1 (14.5 g, 55.3 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (200 mL) 中, 加入三乙胺 (18.5 g, 183 mmol), 氮气保护下在 0 °C 滴加现制备的 2-氯-6-三氟甲基烟酸酰氯 (13.0 g, 61.0 mmol) 的二氯甲烷溶液 (50 mL), 加完室温反应 30 分钟。反应液依次用水 (200 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 20%), 得到 5-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯实施例 15-2 (9.5 g), 产率: 38.2 %。

MS: m/z (ESI): 371.0 [M-Boc+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

第三步：N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺的制备

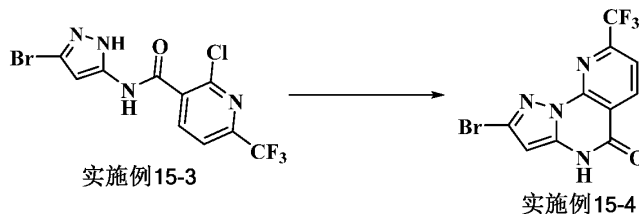


将 5-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯实施例 51-2(8.0 g, 17.1 mmol)溶解在无水二氯甲烷(20 mL)中, 加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 40 mL), 室温反应 4 小时。反应液直接旋干, 得到 N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺实施例 15-3 (6.2 g), 产率: 98.4 %。

MS: m/z (ESI): 368.9 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H).

第四步: 2-溴-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮的制备

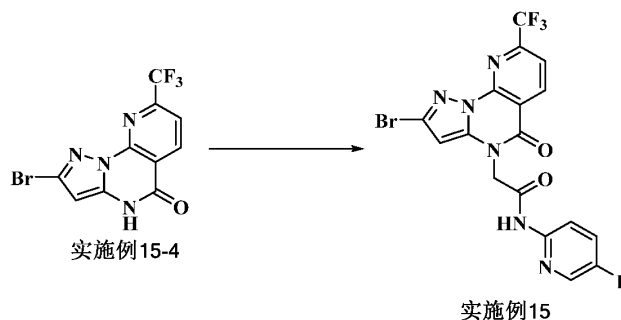


10

将 N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺实施例 15-3 (6.2 g, 16.8 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(80 mL)中, 加入碳酸钾(6.96 g, 50.4 mmol), 加热至 120 °C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 直接用于下步反应。

MS: m/z (ESI): 333.0 [M+H]⁺

15 第五步: 2-(2-溴-5-氧-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备



20 在 2-溴-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮实施例 51-4 (NA, 16.8 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 反应液中, 加入碳酸钾 (6.96 g, 50.4 mmol) 和 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺 (4.7 g, 20.2 mmol), 40 °C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 300 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(200 mL * 3)。合并有机相, 依次用水 (200 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品乙酸乙酯重结晶, 得到标题产物 2-

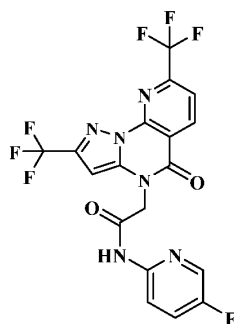
(2-溴-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺实施例 15。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 16

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-氧-2,8-双(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺



10

实施例 16 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 得到标题化合物实施例 16 (10 mg, 33 %).

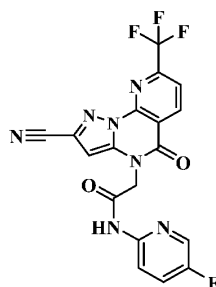
MS m/z (ESI): 475.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 – 7.98 (m, 1H), 7.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H).

15

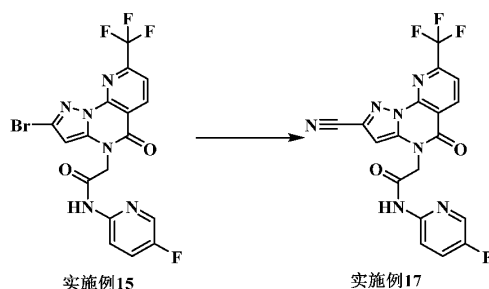
实施例 17

2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



20

第一步: 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备



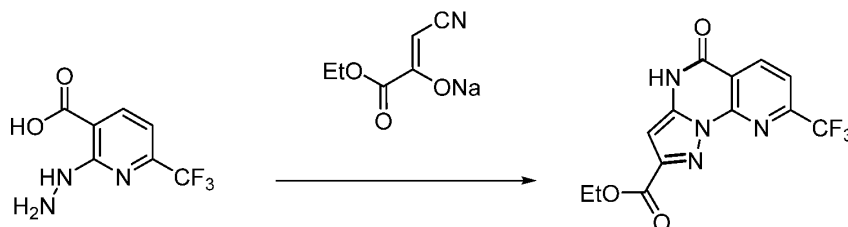
在室温下将实施例 15(300 mg, 0.619 mmol)和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (300 mg, 2.56 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0.022 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.036 mmol) 和 Zn 粉 (10 mg, 0.154 mmol) 溶在 DMA (10 mL) 中, 向里鼓氮气 2 分钟。然后微波加热 140 度反应 8 小时。冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗两遍。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 送 p-HPLC(FA) 得到 100 mg (38% 收率) 的标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 432.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

标题化合物还可以采用以下方法制备:

第一步: 2-羧酸乙酯-5-氧代-8- (三氟甲基) -4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的制备



开启搅拌, 反应瓶中加入氰基丙酮酸乙酯钠盐 (17.7g, 0.108mol), 二氧六环(200ml), 氮气保护, 固体不溶。20~25 °C 加入 4M/L 的盐酸二氧六环溶液(68ml, 0.27mol), 搅拌 15~30 分钟。加入原料 2-胍基-6-(三氟甲基)烟酸(20g, 0.09mol), 油浴加热至 105~110 °C, 反应 24 小时。滴加 400ml 水(相对于有机溶剂为 1.5V), 析出褐色固体。过滤, 滤饼用 400ml 水洗。所得粗品加入甲醇 (100ml), 室温搅拌 2 小时, 过滤得白色固体, $m=12.5\text{g}$, 收率 40.3%, HPLC 纯度为 99.2%。

MS (ESI) m/z : 327.24 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ /ppm 12.68 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35~4.40 (m, 2H), 1.34~1.38 (m, 3H).

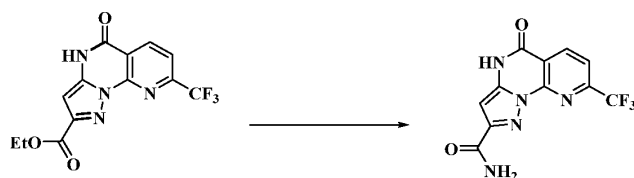
2-羧酸乙酯-5-氧代-8- (三氟甲基) -4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的制备还可以采用如下制备方法:

开启搅拌，反应瓶中加入氰基丙酮酸乙酯钠盐（35.4g，0.22mol），N,N-二甲基甲酰胺（400ml），氮气保护，固体不溶。控温 0~10°C 加入 4M/L 的盐酸二氧六环溶液（135ml，0.54mol），随后再加入原料 2-胍基-6-（三氟甲基）烟酸（40g，0.18mol），油浴加热至 105~110°C，反应 24 小时。滴加 800ml 水（相对于有机溶剂为 1.5V），析出褐色固体。过滤，滤饼用 800ml 水洗。所得粗品加入甲醇（200ml），室温搅拌 2 小时，过滤得白色固体，m=33g，收率 56.2%，HPLC 纯度为 99.4%。

MS (ESI) m/z: 327.24 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 12.68 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35–4.40 (m, 2H), 1.34–1.38 (m, 3H).

第二步：2-甲酰胺-5-氧代-8-（三氟甲基）-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的制备



开启搅拌，25°C 下，将 2-羧酸乙酯-5-氧代-8-（三氟甲基）-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶（11.5g，35.3mmol），氨水（120ml）加入到 500ml 的单口瓶中，黄色固体不溶。室温搅拌 48~60 小时，原料反应完全，减压浓缩，然后加入 120ml 甲醇打浆 1 小时。冰水浴降至 0~5°C，搅拌 30 分钟，抽滤，滤饼用少量冰甲醇淋洗，得到淡黄色固体，减压干燥至恒重，质量 m=8.9g，收率 85.0%，HPLC 纯度为 98.6%。

MS (ESI) m/z: 298.20 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 11.68 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H).

2-甲酰胺-5-氧代-8-（三氟甲基）-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的制备还可以采用如下制备方法：

开启搅拌，25°C 下，将 2-羧酸乙酯-5-氧代-8-（三氟甲基）-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶（11.5g，35.3mmol），氨甲醇（7M/L，115ml）以及氨水（58ml）加入到 500ml 的单口瓶中，黄色固体不溶。室温搅拌 48~60 小时，原料反应完全，减压浓缩，然后加入 120ml 甲醇打浆 1 小时。冰水浴降至 0~5°C，搅拌 30 分钟，抽滤，滤饼用少量冰甲醇淋洗，得到淡黄色固体，减压干燥至恒重，质量 m=9.1g，收率 87.0%，HPLC 纯度为 99.0%。

MS (ESI) m/z: 298.20 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm 11.68 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H).

第三步：2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的制备



开启搅拌，将 2-甲酰胺-5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶 (6.2g, 0.021mol) 和 N,N-二甲基甲酰胺(62ml) 加入 250ml 反应瓶中，氮气保护。加入吡啶 (4.9g, 0.062mol)，冰水浴降温，控温 0 °C ~5 °C，滴加三氯氧磷 (8g, 0.052mol)，反应体系变为灰色浑浊液。滴加完毕后撤去冰水浴，升至室温反应 1~2 小时，原料反应完全。冰水浴降温，加入 186ml 水，搅拌 20~30 分钟，抽滤，滤饼用水洗涤，得类白色固体。将湿品转移至 250ml 单口瓶中，加入 60ml 的 N,N-二甲基甲酰胺溶清，过滤除去机械杂质，滴加入 180ml 水，冰水浴降温搅拌 30 分钟。抽滤，得到类白色固体，真空干燥至恒重，质量 m=4.7g，收率 80.7%，HPLC 纯度为 99.0%。

MS (ESI) m/z: 280.18 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 12.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H).

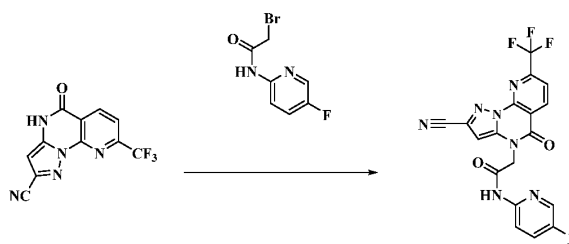
2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶的制备还可以采用如下制备方法：

开启搅拌，将 2-甲酰胺-5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶 (15g, 0.05mol) 和四氢呋喃(150ml) 加入 500ml 反应瓶中，氮气保护。加入吡啶 (11.9g, 0.15mol)，冰水浴降温，控温 0 °C ~5 °C，滴加三氟乙酸酐 (26.3g, 0.125mol)，反应体系变为灰色浑浊液。滴加完毕后撤去冰水浴，升至室温反应 1~2 小时，原料反应完全。冰水浴降温，加入 450ml 水，搅拌 20~30 分钟，抽滤，滤饼用水洗涤，得类白色固体。将湿品转移至 500ml 单口瓶中，加入 145ml 的 N,N-二甲基甲酰胺溶清，过滤除去机械杂质，滴加入 435ml 水，冰水浴降温搅拌 30 分钟。抽滤，得到类白色固体，真空干燥至恒重，质量 m=12.2g，收率 87.1%，HPLC 纯度为 99.0%。

MS (ESI) m/z: 280.18 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 12.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H).

第四步：2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备



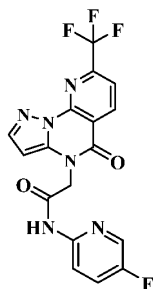
将 2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶 (6.0g, 0.0215mol)、N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 加入 500ml 三口瓶中, 开启搅拌, 固体溶清, 加入碳酸钾 (5.9g, 0.043mol)。将 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺 (5.0g, 0.0215mol) 用 DMF (30ml) 溶解滴加入反应体系中, 升温至 45°C 搅拌 1~2 小时, 原料反应完全。关闭加热, 冷却到室温, 加入水 (135ml), 析出大量固体, 搅拌 30 分钟。抽滤, 滤饼用水洗涤两次。将粗品用 DCM/丙酮=3:1(250ml)溶解, 加入活性炭 (0.5g) 以及无水硫酸钠 (15g), 40°C 搅拌 30 分钟。过滤, 滤液减压浓缩至干, 用 50ml 丙酮带一次, 蒸干。加入 100ml 丙酮, 加热到 65°C 回流, 仍未溶清, 滴加 200ml 正庚烷, 加热搅拌 1 小时, 关闭加热, 自然冷却到室温, 继续搅拌 1 小时。过滤, 得类白色固体, 真空干燥至恒重, 质量 m=8.0g, 收率 86.4%, HPLC 纯度为 99.2%。

MS (ESI) m/z: 432.31 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 11.06 (s, 1H), 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.01 (m, 2H).

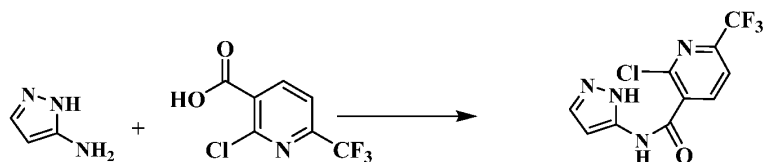
实施例 18

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺



20

第一步: N-(1H-吡唑-5-基)-2-氯烟酰胺的制备

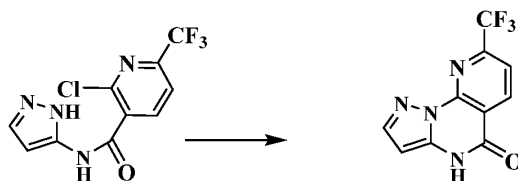


实施例18-1

冰浴条件下向 2-氯烟酸 (1.57 g, 9.96 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液中依次加入 1H-吡唑-5-胺 (1.66 g, 19.93 mmol), DIPEA (6.2 g, 49.8 mmol) 和 HATU (5.4 g, 0.144 mmol), 撤去冰浴后搅拌 1 h。混合物经制备得到实施例 18-1 (2.0 g, 90%)。

5 MS m/z (ESI): 291.0 [M+H]⁺.

第二步: 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-5 (4H) -酮的制备



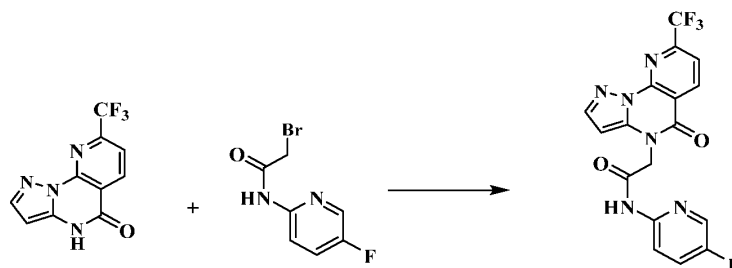
实施例18-1

实施例18-2

向实施例 18-1 (2.0 g, 8.97 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.61 g, 11.66 mmol) and 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (DABCO) (150.9 mg, 1.35 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。混合物经制备得到实施例 18-2 (1.6 g, 97%)。

MS m/z (ESI): 255.0[M+H]⁺.

第三步: 2- (2- (叔丁基) -5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的制备



实施例18-2

实施例1-3

实施例18

15 室温下向实施例 18-2 (1.5 g, 8.06 mmol) 的 DMF (30 mL) 的溶液中加入碳酸钾 (2.23 g, 16.11 mmol) 和实施例 1-3 (2.25 g, 9.67 mmol)。将混合物加至热 80°C, 搅拌反应 2 h。冷却后, 加入水, 将沉淀过滤并用乙酸乙酯洗涤, 纯化得到实施例 18 (2.1 g, 收率: 78%)。

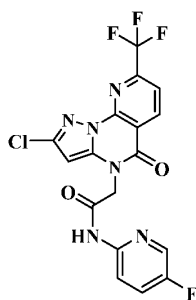
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.00 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 407.3 [M+H]⁺.

实施例 19

2- (2-氯-5-氧代-8- (三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺

25



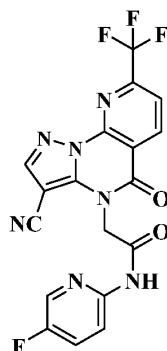
实施例 19 的合成参照实施例 1 的方法，以 3-氯-1H-吡唑-5-胺替代 3-（叔丁基）-1H-吡唑-5-胺，得到目标化合物（31 mg, 26%收率）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 441.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20

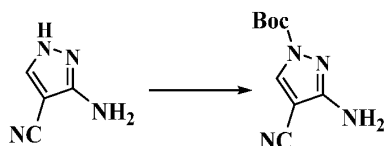
2-（3-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺



10

实施例 20 的合成参照实施例 1 的方法，以 4-氰基-1H-吡唑-5-胺替代 3-（叔丁基）-1H-吡唑-5-胺，得到目标化合物。

第一步：5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的制备

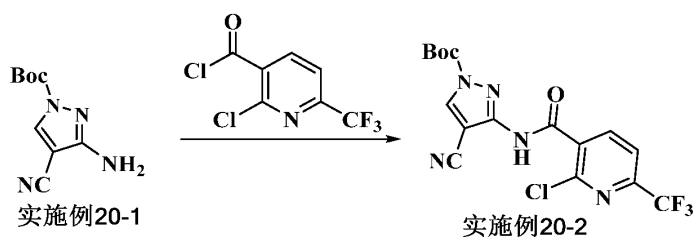


实施例20-1

15 将 5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈（2.0 g, 18.5 mmol）溶解在无水二氯甲烷（40 mL）中，加入三乙胺（3.74 g, 37.0 mmol）和二碳酸二叔丁酯（4.44 g, 20.4 mmol），室温反应 16 小时。反应液减压浓缩，石油醚（50 mL）打浆，得到标题产物 5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯实施例 20-1（3.5 g），产率：90.9 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

20 第二步：5-（2-氯-6-（三氟甲基）烟酰胺）-4-氰基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的制备

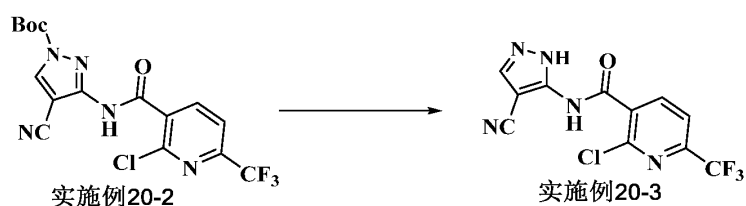


将 5-氨基-4-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯实施例 20-1 (3.5 g, 16.8 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入三乙胺 (5.35 g, 7.37 mmol), 氮气保护下在 0°C 滴加现制备的 2-氯-6-三氟甲基烟酸酰氯 (4.3 g, 17.6 mmol) 的二氯甲烷溶液 (50 mL), 加完室温反应 1 小时。反应液依次用水 (50 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 40 %), 得到 5-(2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺)-4-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯实施例 20-2 (2.8 g), 产率: 38.2 %。

MS: m/z (ESI): 432.8 [M+NH₄]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H).

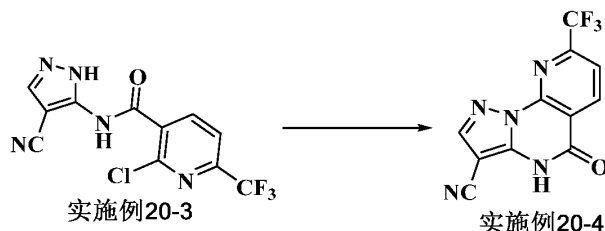
第三步: 2-氯-N-(4-氰基-1H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺的制备



将 5-(2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺)-4-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯实施例 20-2 (2.8 g, 6.73 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (4 M, 30 mL), 室温反应 5 小时。反应液直接旋干, 得到 2-氯-N-(4-氰基-1H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺实施例 20-3 (2.1 g), 产率: 98.8 %。

MS: m/z (ESI): 315.8 [M+H]⁺

第四步: 5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡啶并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-3-甲腈的制备

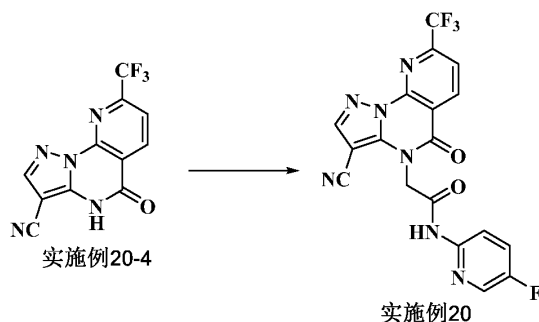


将 2-氯-N-(4-氰基-1H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺实施例 20-3 (2.1 g, 6.65 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.84 g, 13.3 mmol), 加热至 120°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 1 M 的稀盐酸调 pH

至 6, 乙酸乙酯萃取 (100 mL * 2)。合并有机相, 依次用水 (100 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 乙酸乙酯 (15 mL) 打浆, 得到 5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-3-甲腈 20-4 (1.3 g), 产率: 69.9 %。

5 MS: m/z (ESI): 279.8 [M+H]⁺

第四步: 2-(3-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的制备

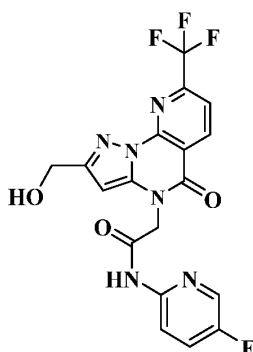


10 将 5-氧代-8-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-3-甲腈实施
例 20-4 (500 mg, 1.79 mmol) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入碳
酸钾 (371 mg, 2.69 mmol) 和 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺 (501 mg, 2.15 mmol),
40°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL
* 2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无
水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品乙酸乙酯打浆, 所得母液减压浓缩
15 后反向 HPLC 制备, 得到标题产物 2-(3-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]
吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺实施例 20。MS m/z (ESI):
432.3[M+H]⁺。

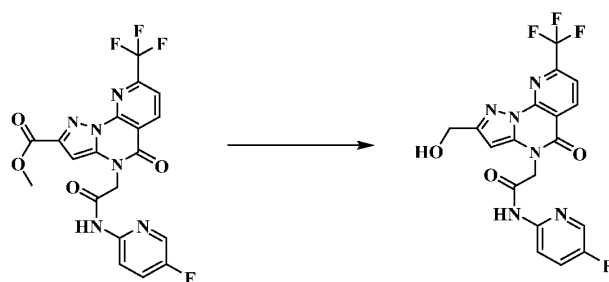
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (s,
1H), 8.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.81 -
7.75 (m, 1H), 5.19 (s, 2H)。

实施例 21

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(羟甲基)-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]
吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺



第一步：N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(羟甲基)-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-c]嘧啶-4(5H)-基)乙酰胺的制备



实施例21-1

实施例21

- 5 0°C 下，向实施例 22-1 (100 mg, 0.22mmol) (实施例 21-1 的合成方法参照实施例 8-2) 的 THF (2 mL) 中的溶液中加入二异丁基氢化铝 (1M 的甲苯溶液, 0.66 mL, 0.66 mmol), 将混合物在室温搅拌过夜。加入 Rochelle's 盐溶液 (1.0 M, 5 mL); 然后加入乙酸乙酯 (5 mL), 将得到的悬浮液在室温搅拌直至实现透明相分离, 分离有机相, 并用 EtOAc (3×40ml) 萃取水相。合并的有机层用
- 10 饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩纯化得到目标化合物 (32 mg, 34%收率)。

MS m/z (ESI): 437.1[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.56 (s, 2H).

15

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

- 20 测试例 1、本发明化合物在稳定表达 1321N1-hP2X3 受体细胞中对钙离子流动能力影响的测定

实验目的: 测定化合物对1321N1-hP2X3受体的抑制活性。

实验仪器:

384孔-细胞板 (Corning; 3712) ; 384孔-化合物板 (Corning; 3657) ;
384孔-试验板 (LABCYTE; P-05525) ; FLIPR (Molecular Devices) 。

实验试剂:

- DMEM (Gibco; 11965) ; FBS (Gibco; 10099-141) ;
5 潮霉素B (Invitrogen, 10687010) ; Matrix (Thermo; 5416) ;
DMSO (Sigma; D2650) ; HBSS (Invitrogen; 14025) ;
HEPES (Invitrogen; 15630080) ; Probenecid (Sigma; P8761) ;
Versene (Gibco; 15040066) ; G418 (Sigma; G5013) ;
FLIPR® Calcium 4 Assay Kit (Molecular Devices; R8141) ;
10 α , β -meATP (Sigma; M6517); ATP hydrolytic enzyme (Sigma; A7646) ;
稳转细胞株: 1321N1-hP2X3 (由上海睿智化学研究有限公司提供) 。

实验方法:

1. 试剂配制:

- Assay buffer: 1* HBSS + 20mM HEPES;
15 细胞培养基: DMEM + 10% FBS + 75 μ g/mL 潮霉素B + 300 μ g/mL G418;
铺板培养基: DMEM + 10% DPBS;
0.5* Dye: 10* Dye stock + 1.25 Probenecid + 1* assay buffer + 0.5U/mL ATP
hydrolytic enzyme;

2. 细胞株培养于细胞培养基中, 37°C, 5% CO₂ 至 70 % ~ 90 % 融合度, 弃
20 培养基, 取出细胞, 加 2 mL Versene, 置37°C培养箱2-5 min, 加10 mL铺板培养
基收集细胞, 细胞计数, 每孔加50 μ L (1×10^4 个细胞/well的密度) 播种到384孔-
试验板孵育16-24小时 (至少过夜) 。

3. 丢弃培养液, 加入30 μ L 1X 染料, 37°C避光孵育60 min。

4. 用DMSO将化合物粉末溶解成20 mM 储备液, 准备检测需要浓度的180 X
25 化合物并梯度稀释10个浓度点。

5. 准备化合物板: 用ECHO转移 500 nL 180X 化合物到化合物板 (FLIPR用的source板) 中, 每孔加入30 μ L assay buffer, 轻微振摇20-40分钟。

6. 上机检测: 每孔取15 μ L 3X 化合物加入细胞板, FLIPR仪器加样, 检测钙
信号, 15分钟后, 每孔加22.5 μ L 3X 激动剂 (EC₈₀浓度), 检测钙信号。

- 30 实验数据处理方法:

通过FLIPR读取钙信号值。实验中每个采样时间点的计算后的输出结果是
340/510 nm与380/510 nm波长信号的比值。最大值减去最小值的计算来源自比值
信号曲线。使用GraphPad prism拟合百分比抑制率和十点浓度数据至参数非线性
逻辑公式计算出化合物的IC₅₀值。

- 35 实验结果: 本发明实施例化合物在1321N1-hP2X3受体细胞功能钙流试验中

的结果如表10所示：

表10

实施例编号	1321N1-hP2X3 IC ₅₀ (nM)
1	16.19
10	88.20
12	63.38
13	77.69
14	185.0
15	76.40
16	130.4
17	32.45
18	49.00
19	34.70
20	64.35

实验结论：以上数据显示，本发明所示的化合物在1321N1-hP2X3受体细胞功能钙流试验中显示出良好的抑制作用。

5 **测试例 2、本发明化合物在稳定表达 1321N1-hP2X2/3 受体细胞中对钙离子流动能力影响的测定**

实验目的：测定化合物对1321N1-hP2X2/3受体的抑制活性。

实验仪器：

384孔-细胞板（Corning； 3712）； 384孔-化合物板（Corning； 3657）；
10 384孔-试验板（LABCYTE； P-05525）； FLIPR（Molecular Devices）。

实验试剂：

DMEM（Gibco； 11965）； FBS（Gibco； 10099-141）；
潮霉素B（Invitrogen， 10687010）； Matrix（Thermo； 5416）；
DMSO（Sigma； D2650）； HBSS（Invitrogen； 14025）；
15 HEPES（Invitrogen； 15630080）； Probenecid（Sigma； P8761）；
Versene（Gibco； 15040066）； G418（Sigma； G5013）；
FLIPR® Calcium 4 Assay Kit（Molecular Devices； R8141）；
α， β-meATP（Sigma； M6517）； ATP hydrolytic enzyme（Sigma； A7646）；
稳转细胞株： 1321N1-hP2X2/3（由上海睿智化学研究有限公司提供）。

20 实验方法：

1. 试剂配制：

Assay buffer： 1* HBSS + 20mM HEPES；

细胞培养基: DMEM + 10% FBS +75 μg/mL 潮霉素B + 150 μg/mL G418;
铺板培养基: DMEM +10% DPBS;
0.5* Dye: 10* Dye stock + 1.25 Probenecid + 1* assay buffer + 0.5U/mL ATP hydrolytic enzyme;

- 5
2. 细胞株培养于细胞培养基中, 37°C, 5% CO₂ 至70 % ~ 90 % 融合度, 弃培养基, 取出细胞, 加 2 mL Versene, 置37°C培养箱2-5 min, 加10 mL铺板培养基收集细胞, 细胞计数, 每孔加50 μL (1×10⁴个细胞/well的密度) 播种到384孔-试验板孵育16-24小时 (至少过夜)。
3. 丢弃培养液, 加入30 μL 1X 染料, 37°C避光孵育60 min。
- 10
4. 用DMSO将化合物粉末溶解成20 mM 储备液, 准备检测需要浓度的180 X 化合物并梯度稀释10个浓度点。
5. 准备化合物板: 用ECHO转移 500 nL 180X 化合物到化合物板 (FLIPR用的source板) 中, 每孔加入30 μL assay buffer, 轻微振摇20-40分钟。
6. 上机检测: 每孔取15 μL 3X 化合物加入细胞板, FLIPR仪器加样, 检测钙信号, 15分钟后, 每孔加22.5 μL 3X 激动剂 (EC₈₀浓度), 检测钙信号。
- 15

实验数据处理方法:

通过FLIPR读取钙信号值。实验中每个采样时间点的计算后的输出结果是340/510 nm与380/510 nm 波长信号的比值。最大值减去最小值的计算来源自比值信号曲线。使用GraphPad prism拟合百分比抑制率和十点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC₅₀值。

20

实验结果: 本发明实施例化合物对1321N1-hP2X2/3受体细胞功能钙流的试验, 结果如表11所示:

表11

实施例编号	1321N1-hP2X2/3 IC ₅₀ (nM)
1	64390
10	14540
12	25240
13	>30000
15	6363
17	5629
18	4523
20	3037

实验结论: 以上数据显示, 本发明所示的化合物在 1321N1-h2X2/3 受体细胞功能钙流试验中显示出较小的抑制作用。

25

测试例 3、Balb/C 小鼠药代动力学测定

1. 研究目的: 以 Balb/C 小鼠为受试动物,研究以下化合物实施例,在 5 mg/kg 剂量下口服给药在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

2. 试验方案

- 5
- 2.1 试验药品: 本发明实施例, 自制。

2.2 试验动物: Balb/C Mouse 6 只/实施例, 雄性, 上海杰思捷实验动物有限公司, 动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

2.3 药物配制:称取 5 g 羟乙基纤维素(HEC,CMC-Na,粘度:800-1200Cps),溶于 1000 mL 纯净水,加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

- 10
- 2.4 给药: Balb/C 小鼠, 雄性; 禁食一夜后分别 p.o., 剂量为 5 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg。

2.5 样品采集: 小鼠给药前和给药后,在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时,采用眼眶采血 0.04mL,置于 EDTA-K₂ 试管中,4 °C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆,于-80°C 保存。

- 15
- 2.6 样品处理:

- 1) 血浆样品 20 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀,混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2.7 液相分析

- 20
- 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵

● 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪

● 色谱柱: phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm

● 移动相: A 液为 0.1%甲酸水溶液, B 液为乙腈

● 流速: 0.8 mL/min

● 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

25

表 12

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到, 小鼠药代实验结果见下表

13:

表 13 小鼠药代实验结果

实施例 编号	药代实验 (5mg/kg)				
	达峰时 间	曲线面积	血药浓度	半衰期	平均滞留时间
	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-∞} (h)
10	0.50	10943.63	3546.70	1.36	2.16
12	1.00	7584.0	2360.0	1.4	2.3
15	2.00	30539.48	3433.3	4.60	5.60
17	2.00	10160.1	1826.7	1.8	3.8
18	1.00	5043.0	1293.3	1.6	2.5

注：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)

4. 实验结论：从表中小鼠药代实验结果可以看出，本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

测试例 4、大鼠药代动力学测定

- 5 1. 研究目的：以 SD 大鼠为受试动物，研究以下化合物实施例，在 5 mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内血浆的药代动力学行为。
2. 试验方案
 - 2.1 试验药品：本发明实施例，自制。
 - 2.2 试验动物：SD 大鼠每组 3 只，雄性。上海杰思捷实验动物有限公司，
 - 10 动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。
 - 2.3 药物配制：称取 5 g 羟乙基纤维素(HEC, CMC-Na, 粘度: 800-1200Cps)，溶于 1000 mL 纯净水，加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。
 - 2.4 给药：SD 大鼠每组 3 只，雄性，禁食一夜后分别 PO，剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。
 - 15 2.5 样品采集：大鼠给药前和给药后，在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，采用颈静脉采血 0.2mL，置于 EDTA-K₂ 试管中，4°C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80°C 保存。
 - 2.6 样品处理：
 - 1) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
 - 20 2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。
 - 2.7 液相分析
 - 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
 - 质谱条件：AB Sciex API 4000 质谱仪
 - 色谱柱：phenomenex Gemini 5 um C18 50 × 4.6 mm
 - 25 ● 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
 - 流速：0.8 mL/min
 - 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

表 14

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到，大鼠药代实验结果见下表

15:

5

表 15 大鼠药代实验结果

实施例编号	药代实验 (5mg/kg)				
	达峰时间	曲线面积	血药浓度	半衰期	平均滞留时间
	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-∞} (h)
12	4.00	5783	904	3.5	6.2
15	2.00	11977	1547	8.0	5.8
17	4.00	9852	1877	1.8	3.5
18	2.00	6811	1217	1.7	3.7
20	4.00	21252	2193	11.3	13.6

注：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)

4. 实验结论：从表中大鼠药代实验结果可以看出，5 mg/kg 剂量下，本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

10

测试例 5、肝微粒体代谢稳定性试验

1. 实验目的：本实验的目的是检测实施例化合物在小鼠、大鼠、犬和人肝微粒体中的稳定性情况。

2. 实验步骤：

15

2.1 配制化合物工作液：化合物的工作液配制：将化合物储备溶液加入磷酸缓冲液，终浓度为 20 μM。

2.2 配制肝微粒体工作液：用 100 mM 磷酸缓冲液稀释至终浓度为 0.625 mg/mL。

2.3 准备 NADPH 和 UDPGA：称取 NADPH(还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)和 UDPGA (尿苷二磷酸葡萄糖醛酸)，加入 100 mM 磷酸缓冲液，终浓度均为 20 mM。

20

2.4 准备打孔剂：称取 1 mg Alamethicin (丙甲菌素) 加入 200 μL DMSO，配制

- 成 5 mg/mL 的溶液。再用磷酸缓冲液稀释至终浓度为 50 µg/mL。
- 2.5 配制反应终止液，终止液：含有 100 ng/mL 的盐酸拉贝洛尔和 400 ng / mL 甲苯磺丁脲为内标的冷乙腈。
- 2.6 孵育流程：在 96 孔板中依次加入 400 µL 配制好的肝微粒体、25 µL 化合物工作液和 25 µL Alamethicin，于 37°C 预孵育 10 min。随后加入 50 µL 配制好的 NADPH/UDPGA 启动反应，37°C 孵育，反应体系的总体积为 500 µL，各成分最终含量如下：

表 16

成分	含量
肝微粒体	0.5 mg/mL
化合物	1 µM
NADPH	2 mM
UDPGA	2 mM
Alamethicin	2.5 µg/mL

- 2.7 样品分析
- 10 2.7.1 色谱条件：
- 仪器：岛津 LC-30 AD；色谱柱：XBridge® C18（50*4.6 mm，5 µm 粒径）；
- 流动相：A：0.1 % 甲酸溶液，B：甲醇
- 冲洗梯度：0.2~1.6min 5%A 到 95%A，3.0~3.1min 95%A 到 5%A
- 运行时间：4.0min。
- 15 2.7.2 质谱条件：
- 仪器：API5500 型液相色谱质谱联用仪，AB Sciex 公司；
- 离子源：电喷雾离子化源（ESI）；干燥气体：N₂，温度 500°C；
- 电喷雾电压：5000V；检测方式：正离子检测；
- 扫描方式：反应监测（MRM）方式。

20 3. 实验结果：

表 17 实施例化合物肝微粒体代谢稳定性结果

实施例 编号	小鼠		大鼠		犬		人	
	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)
12	186.6	81.3	1735.0	104.4	/	/	∞	113.9
15	409.1	92.5	941.8	102.3	937.5	96.0	∞	100.4
17	165.0	91.6	∞	106.4	1352.9	99.0	1405.4	101.2
18	34099.6	99.3	1964.7	98.9	671.0	93.4	884.7	97.5

4. 实验结论：以上数据显示，本发明实施例化合物在小鼠、大鼠、犬和人

的肝微粒体中代谢稳定性良好。

测试例 6、血浆蛋白结合率实验

1. 实验目的：本实验方法的目的是检测实施例化合物在血浆中的血浆蛋白结合情况。
52. 实验仪器及材料：液相质谱联用仪、离心机、涡旋仪、移液枪、连续加液器、96 孔板、组织匀浆机（组织样品分析时使用）、50%的甲醇水溶液，加入内标的乙腈溶液、空白基质（血浆、尿液或组织匀浆液等）
3. 实验步骤：
- 3.1 待测物储备液的配制 A：用 DMSO 将实施例化合物配制成 1 mM 溶液 A；
- 103.2 血浆溶液的配制 B：取溶液 A 加入到血浆溶液中，配制成 5 uM 溶液 B；
- 3.3 处理流程
- 1) 在膜内加入 200 uL 溶液 B；2) 在膜外加入 350 uLPBS；
- 3) 在 37°C 水浴锅内孵育 6h；4) 样品进行处理稀释并进质谱检测。
4. 色谱条件：
- 15仪器：岛津 LC-20 AD；色谱柱：Phenomenex Gemiu ® C18（50*4.6 mm ，5 μm 粒径）；
- 流动相：A：乙腈，B: 0.1% 甲酸溶液 0~0.5 min：5% A→90% A，2.0~2.1 min：90%A→5% A；流速：0.8 mL/min；运行时间：5.0 min；进样体积：5 μL。
5. 质谱条件：
- 20仪器：API4000 型液相色谱质谱联用仪，美国 AB 公司；
- 离子源为电喷雾离子化源（ESI）；干燥气体（N₂）温度 500°C；
- 电喷雾电压为 5500V；检测方式为正离子检测；
- 扫描方式为选择反应监测（MRM）方式；扫描时间为 0.1s。
6. 实验结果：

25表 18： 实施例化合物血浆蛋白结合率结果

化合物实施 例编号	小鼠	大鼠	犬	人
	% Unbound	% Unbound	% Unbound	% Unbound
12	4.3	4.4	3.2	1.5
15	4.4	2.7	3.7	1.6
17	16.2	11.0	8.4	6.6
18	8.4	6.1	14.7	10.3
20	25.6	23.4	13.5	13.5

7. 实验结论：以上数据显示，本发明实施例化合物显示出高血浆蛋白结合率，种属差异小。

测试例 7、CYP 酶单点抑制试验

1. 实验目的：采用人肝微粒体孵育体系，利用单点法快速预测化合物对 CYP450 酶亚型的抑制情况。
2. 实验步骤
- 2.1 溶液配制：2.5 mM NADPH，称重 4.165 mg NADPH（还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸）加 100 mM 磷酸缓冲液至 2 mL。0.25 mg/mL 微粒体，50 μL 20 mg/mL 微粒体，加 4 mL 100 mM 磷酸缓冲液，混匀。
- 5 待测化合物反应液的配制：称取待测实施例化合物，用 DMSO 稀释至 10 mM，再用 100 mM 磷酸缓冲液稀释至 100 μM。
- 2.2 实验流程：
- 10 1. 在 96 孔板中，加入 40 μL 肝微粒体、10 μL 底物、10 μL 待测化合物，预孵育 3 min。
2. 加入 NADPH 40 μL。
3. 在 20 min 时加入 300 μL 含有内标的乙腈终止液。
4. 离心进样。
- 15 3. 实验结果：

表 19 实施例化合物 CYP 酶单点抑制结果

化合物	IC ₅₀ (μM)					
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4-M	3A4-T
12	24.9	>100	>100	>100	>100	>100
15	72.1	>100	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

注：强抑制：IC₅₀<1 μM；中等抑制：1 μM <IC₅₀<10 μM；弱抑制：IC₅₀>10 μM

4. 实验结论：以上数据显示，本发明实施例化合物对各 CYP 酶亚型没有强抑制，DDI 风险小。
- 20 测试例 8、hERG 钾离子通道抑制活性测试
1. 细胞准备
- 7.1.1 CHO-hERG细胞培养于175 cm²培养瓶中，待细胞密度生长到60~80%，移走培养液，用7 mL PBS洗一遍，然后加入3 mL Detachin消化。
- 7.1.2 待消化完全后加入7 mL培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入
- 25 5 mL培养液重悬，以确保细胞密度为2~5×10⁶/mL。
2. 溶液配制

表 20 细胞内液和外液的组成成分

试剂	细胞外液(mM)	细胞内液(mM)
CaCl ₂	2	5.374
MgCl ₂	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
Glucose	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na-ATP	-	4
pH	7.40 (adjusted with NaOH), Osmolarity~305 mOsm	7.25 (adjusted with KOH), Osmolarity~290 mOsm

3. 电生理记录过程

单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由Qpatch仪器自动完成,在获得全细胞记录模式后,细胞钳制在-80毫伏,在给予一个5秒的+40毫伏去极化刺激前,先给予一个50毫秒的-50毫伏前置电压,然后复极化到-50毫伏维持5秒,再回到-80毫伏。每15秒施加此电压刺激,记录2分钟后给予细胞外液记录5分钟,然后开始给药过程,化合物浓度从最低测试浓度开始,每个测试浓度给予2.5分钟,每个浓度至少测试3个细胞($n \geq 3$)。

4. 化合物准备

4.1 将20 mM 的化合物母液用细胞外液进行稀释,取5 μ L 20 mM 的化合物母液加入2495 μ L 细胞外液,500倍稀释至40 μ M,然后在含0.2% DMSO的细胞外液中依次进行3倍连续稀释得到需要测试的最终浓度。

4.2 最高测试浓度为40 μ M,依次分别为40, 13.33, 4.44, 1.48, 0.49, 0.16 μ M共6个浓度。

4.3 最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%,此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响。

5. 数据分析: 实验数据由XLFit软件进行分析。

6. 质量控制

环境: 湿度 20~50%, 温度 22~25°C

20 试剂: 所用实验试剂购买于 Sigma 公司, 纯度>98%

报告中的实验数据必须满足以下标准:

全细胞封接阻抗 > 100 M Ω

尾电流幅度 > 400 pA

药理学参数: 多浓度 Cisapride 对 hERG 通道的抑制效应设为阳性对照。

25 7. 实验结果:

表 21: 实施例化合物在多浓度对 hERG 电流的抑制结果 hERG 结果

实施例编号 化合物	hERG IC ₅₀ (μ M)
--------------	----------------------------------

15	>10
17	18.38
18	>10
20	>20

8. 实验结论:

药物对于心脏 hERG 钾离子通道的抑制是药物导致 QT 延长综合症的主要原因。从实验结果可以看出, 本发明实施例化合物对于心脏 hERG 钾离子通道没有明显抑制作用, 可以避免高剂量时的心脏毒副作用。

5 测试例 9、BALB/c 小鼠味觉敏感性试验

1. 实验目的: 本实验通过奎宁苦水实验筛选出对动物味觉毒副作用较小的化合物。

2. 实验主要仪器和材料

2.1 仪器:

- 10 1、超净工作台 (CJ-2F, 苏州冯氏实验动物设备有限公司);
- 2、电子天平 (CPA2202D, 赛多利斯);
- 3、电子天平 (BSA2202S-CW, 赛多利斯);
- 4、纯水仪 (Pacific TII, Thermo)。

2.2 试剂: 奎宁单盐酸盐二水合物 (6119-47-7, Adamas)。

15 2.3 动物: BALB/c 小鼠, 6-8 周, ♂, 购自上海西普尔一必凯实验动物有限公司。

3. 实验步骤:

3.1 动物筛选: 实验前 1 天, 所有 BALB/c 小鼠称重, 剔除体重过高或过低的动物。

20 3.2 分组及禁水: 根据体重将 BALB/c 小鼠按照要求进行随机分组, 并于给药前 12-16 小时禁水、不禁食。

3.3 奎宁水溶液的制备: 称取适量的奎宁单盐酸盐二水合物, 用超纯水配置成浓度为 3 mmol/L 的奎宁盐酸水溶液, 待用。

3.4 待测化合物配制: 称取适量的待测化合物, 用对应的溶媒根据实验设计配制目标浓度, 待用。

25 3.5 给药及动物奎宁饮水量测试: 给药及禁食: 实验当天, 动物称重、禁食、更换垫料, 按实验设计进行给药。

奎宁饮水量测试:

1、分别用超纯水和配制好的 3 mmol/L 的奎宁盐酸水溶液润洗对应的干净的小鼠饮水瓶 2-3 次, 之后装满称重并记录重量为 W_{i0} 。

30 2、按照实验设计, 给药一定时长后, 将装满的水瓶轻柔地放置于对应的小鼠笼架上, 开始计时, 30 min 后, 轻柔地取出水瓶, 称重并记录重量为 W_{i30} 。

- 3、每组动物饮水量计算： $\Delta WW(g) = W_{i30} - W_{i0}$ ；单只小鼠饮水量计算： $\Delta pWW(g) = \Delta WW / N$ ，N 为各组动物只数。
- 4、味觉障碍比率=（饮用水为奎宁盐酸水溶液同时给与受试药组 ΔpWW —饮用水为奎宁盐酸水溶液同时给与溶剂对照组 ΔpWW ）/（饮用水为超纯水同时给与溶剂对照组 ΔpWW —饮用水为奎宁盐酸水溶液同时给与溶剂对照组 ΔpWW ） $\times 100\%$ 。用 Excel 等软件进行数据处理。
- 5、实验结束后安乐死动物。

4. 试验结果：

表 22 实施例化合物味觉结果

化合物	单只小鼠饮水量(克)		味觉障碍比率
	超纯水	奎宁	
溶媒组(20% HP-B-CD)	0.598	/	/
溶媒组(20% HP-B-CD)	/	0.068	/
15 @30 mpk	/	0.048	-3.77%
17 @30 mpk	/	0.056	-2.26%
18 @30 mpk	/	0.016	-9.81%

10 5. 实验结论：

从上述结果中可以看出，本专利的化合物对小鼠味觉毒副作用较小。

测试例 10、对柠檬酸诱导的豚鼠急性咳嗽的药效研究

1. 实验目的：本试验目的是评价化合物在柠檬酸诱导的豚鼠急性咳嗽模型中的药效。
- 15 2. 实验仪器与试剂
- 2.1 关键仪器

表23

仪器名称	厂家	型号/规格	设备编号
WBP	DSI	Whole Body Plethysmography	100301,100249
电子天平	常州市天之平仪器设备有限公司	EL-2KL	6072710
超声波细胞粉碎机	宁波新芝生物科技股份有限公司	SCIENTZ-IID	10192149
电子天平	Mettler Toledo	MS205DL	B844687071
移液枪	Eppendorf	5mL	I19578I
移液枪	Eppendorf	1000μL	Q12774H

移液枪	Eppendorf	200μL	L33188I
移液枪	Eppendorf	100μL	R12555H

2.2 关键试剂

表24

试剂名称	厂家	货号
羧甲基纤维素钠	Sigma	C5678
吐温 80	Sigma	P4780
ATP	Sigma	A2383
柠檬酸	Sigma	C2404

3. 实验操作及数据处理：

5 3.1 动物：豚鼠（Hartley Guinea Pig），雄性，购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

3.2 实验流程：动物经适应性饲养，体重达标（300-400g）后，进行流水编号并根据体重进行随机分组。

10 引咳方法：先将豚鼠放入全身体积扫描箱适应 3-5 min 后，进行 2 min ATP 雾化，间隔 3 min，再给予 5 min 的柠檬酸雾化。从柠檬酸雾化开始，记录 10 min 内动物的咳嗽次数和咳嗽潜伏期。

3.3 给药方案及咳嗽指标监测

15 受试化合物在柠檬酸雾化前 2 小时进行豚鼠单次灌胃给药处理，在预定时间放入 DSI Buxco 全身体积描记检测系统（WBP）的呼吸体积描记腔中进行柠檬酸雾化引咳。从柠檬酸雾化开始，WBP 系统记录 10 分钟内豚鼠的咳嗽总次数（CCnt）和咳嗽潜伏期（CIP）。

3.4 数据处理

20 所有的数据被录入到 Excel 文档中，并以平均值 ± 标准误的方式表示。实验数据统计采用单因素方差分析方法（one-way ANOVA）将各组数据进行分析比较。统计分析结果 $p < 0.05$ 认为有显著差异。两两比较采用 t-test 方法比较差异性。

结果显示，本发明实施例化合物在柠檬酸诱导的豚鼠急性咳嗽模型中能有效改善咳嗽症状，咳嗽总次数下降率达 59% 以上。

三、化合物的盐及其晶型研究

25 本领域普通技术人员所熟知的是，上述实施例化合物被证明在 1321N1-hP2X3 受体细胞功能钙流试验中显示出良好的抑制作用时，其药学上可接受的盐往往会具有同样的药理药效活性。在此基础上，发明人进一步研究了相应化合物的盐型及晶型理化性质，但下述具体盐型或晶型的制备与表征并不代表

对本发明保护范围的限定，本领域普通技术人员可以以本发明为基础，获得本发明化合物更多的盐型和晶体，这些盐型和晶体均为本发明所保护的方案。具体如下：

1. 实验仪器

5 1.1 物理化学检测仪器的一些参数

表 25

X 射线粉末衍射 (XRPD)	仪器型号	BRUKER D8 ADVANCE
	衍射线	CuK (40 kV, 25 mA)
	扫描速率	0.02°/S (2θ 值)
	扫描范围	4° ~ 40° (2θ 值)
差示扫描量热仪 (DSC)	仪器型号	NETZSCH DSC 214 polyma
	吹扫气	氮气
	吹扫速度	40 mL/min
	升温速率	10 °C /min
	温度范围	25~300 °C
	盘类型	铝盘
热重分析 (TGA)	仪器型号	NETZSCH TG 209 Tarsus
	吹扫气	氮气
	吹扫速度	40 mL/min
	升温速率	10 °C /min
	温度范围	35~350 °C
	盘类型	Al ₂ O ₃

1.2 仪器与液相分析条件

1.2.1 仪器与设备

表 26

仪器名称	型号
分析天平	METTLER TOLEDO XA105
纯水机	Milli-Q Plus, Millipore
高效液相色谱仪	Agilent1260
泵	Agilent G1311B
进样器	G1329B
柱温箱	G1316A
检测器	G1315D

10 1.2.2 色谱条件

色谱柱：Zorbax BONUS RP (3.5μm, 4.6*75 mm)
流速：1.0 mL/min
柱温：30 °C
检测波长：262nm

进样体积：5.0 μ L
运行时间：15 min
稀释剂：DMSO
流动相：A：水（0.05%三氟乙酸）；B：乙腈（0.05%三氟乙酸）

5表 27

T(min)	A(%)	B(%)
0.00	60	40
12.00	25	75
12.01	60	40
15.00	60	40

2. 化合物盐型的研究

2.1 化合物的盐型筛选

2.1.1 实验目的：筛选化合物的盐型。

2.1.2 实验步骤：

10 1) 仪器和设备

表 28

名称	型号	来源
分析天平	XA105	METTLER TOLEDO
超声波清洗仪	SK5200LHC	上海科导超声仪器
移液枪	Eppendorf（50mL,100 μ L）	Eppendorf

2) 操作程序

溶解或悬浮反应成盐：称取 10mg 化合物 2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺，加溶剂
15 200 μ L~400 μ L，40~50 $^{\circ}$ C 加热搅拌，分别加入不同的酸，搅拌过夜，降至室温，过滤，干燥，得到化合物的盐。

表 29

No.	酸（1 M in EtOH）	溶剂	加酸后现象	结果
1	盐酸	四氢呋喃 （200 μ L）	溶清后析出沉淀	成盐
2	氢溴酸		溶清后析出沉淀	成盐
3	硫酸		溶清后析出沉淀	成盐
4	甲磺酸		溶清后析出沉淀	成盐
5	乙烷磺酸		溶清后析出沉淀	成盐
6	盐酸	2-丁酮 （250 μ L）	溶清后析出沉淀	成盐
7	氢溴酸		溶清后析出沉淀	成盐
8	硫酸		溶清后析出沉淀	成盐
9	甲磺酸		溶清后析出沉淀	成盐
10	乙烷磺酸		溶清后析出沉淀	成盐

11	盐酸	甲醇 (400μL)	悬浮反应	成盐
12	氢溴酸		悬浮反应	成盐
13	硫酸		悬浮反应	成盐
14	甲磺酸		悬浮反应	成盐
15	乙烷磺酸		悬浮反应	成盐
16	盐酸	丙酮 (400μL)	溶清后析出沉淀	成盐
17	氢溴酸		溶清后析出沉淀	成盐
18	硫酸		溶清后析出沉淀	成盐
19	甲磺酸		溶清后析出沉淀	成盐
20	乙烷磺酸		溶清后析出沉淀	成盐
21	盐酸	二氯甲烷 (400μL)	悬浮反应	成盐
22	氢溴酸		悬浮反应	成盐
23	硫酸		悬浮反应	成盐
24	甲磺酸		悬浮反应	成盐
25	乙烷磺酸		悬浮反应	成盐

2.1.3 实验结果：通过盐型筛选实验的结果可知，化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的游离碱能够与盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、乙烷磺酸成盐。

如上所述，本领域技术人员在本发明的基础上，可以获得更多的可药用盐。

5 2.2 化合物盐型的定量分析

2.2.1 化合物盐 DAD 定量

2.2.1.1 实验目的：确定化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的盐中酸的个数。

2.2.1.2 实验步骤：

10 1) 色谱条件

表 30

仪器	Thermo Ultimate 3000
稀释剂	DMSO
色谱柱	Waters x-bridge (150*4.6mm,3.5um)
流动相	A: 25mM Phosphate buffer(NH ₄ H ₂ PO ₄ , pH2.0), B: MeOH
进样体积	5μL
流速	1.0ml/min
柱温箱稳定	35°C
运行时间	12min
梯度洗脱时间 (min)	B 相 (体积百分数)
0	50
10	80
10.01	50
12	50

2) 操作：称取游离碱适量，加 DMSO 配制成浓度为 0.006-0.68mg/mL 范围的系

列线性溶液，作为外标溶液 STD。

分别称取硫酸盐、甲烷磺酸盐以及乙烷磺酸盐化合物适量，加 DMSO 配制成含化合物盐浓度为 0.3-0.5mg/mL 的样品溶液。分别取上述线性溶液及样品溶液进样。

5 2.2.1.3 实验结果：

表 31

样品名称	色谱主成份峰面积	样品浓度 (mg/ml)	计算游离碱浓度 (mg/ml)	计算游离碱含量%	酸理论个数	理论游离碱含量%
游离碱 STD1	151.3611	0.68	/	/	/	/
游离碱 STD2	30.6005	0.13	/	/	/	/
游离碱 STD3	15.5147	0.065	/	/	/	/
游离碱 STD4	1.6041	0.0065	/	/	/	/
硫酸盐（晶型 B）	72.362	0.407	0.3249	79.82	1	81.47
甲磺酸盐（晶型 A）	109.422	0.598	0.4913	82.15	1	81.77
乙烷磺酸盐（晶型 A）	83.776	0.464	0.3761	81.06	1	79.67

DAD 定量结果表明，2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的硫酸盐、甲磺酸盐和乙烷磺酸盐为 1：1 成盐。

10 2.2.2 甲磺酸盐 ELSD 定量

2.2.2.1 实验目的：确定化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4 (5H) -基) -N- (5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺甲磺酸盐中甲磺酸的个数。

2.2.2.2 实验步骤：

15 1) 色谱条件

表 32

仪器	Agilent 1200
稀释剂	DMSO
色谱柱	ZIC-HILIC(150*4.6mm,5μm)
流动相	A:75mM 醋酸铵溶液(pH4.80)、B:乙腈 (A: B=30: 70)
进样体积	5μL
流速	1.0ml/min
ELSD 温度	80°C
运行时间 (min)	10

2)操作：称取甲烷磺酸适量，加DMSO配制成含甲烷磺酸浓度0.15-0.5mg/mL

范围的系列线性溶液。

称取甲烷磺酸盐适量，加 DMSO 配制成含化合物甲烷磺酸盐浓度为 2.8mg/mL 的样品溶液。分别取上述线性溶液及样品溶液进样。

2.2.2.3 实验结果：

5

表 33

样品名称	色谱主成份峰面积	样品浓度 (mg/ml)	计算甲烷磺酸浓度 (mg/ml)	计算甲烷磺酸含量%	酸理论个数	理论甲烷磺酸含量%
甲烷磺酸 STD1	971.6	0.533	/	/	/	/
甲烷磺酸 STD2	540.0	0.308	/	/	/	/
甲烷磺酸 STD3	241.1	0.154	/	/	/	/
甲烷磺酸盐 (晶型 A)	1001.7	2.821	0.5157	18.28	1	18.23

经计算化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲烷磺酸盐中甲烷磺酸的个数为 1。

2.3 甲磺酸盐的大鼠药代动力学测定

10

2.3.1 研究目的：以 SD 大鼠为受试动物，研究 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的不同盐型，在 10mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内血浆的药代动力学行为。

2.3.2 试验方案

2.3.2.1 试验药品：本发明实施例，自制。

15

2.3.2.2 试验动物：SD 大鼠每组 3 只，雄性。动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

2.3.2.3 药物配制：分别将甲磺酸盐晶型 A、乙烷磺酸盐晶型 A、硫酸盐晶型 B 和氢溴酸盐晶型 B 用 0.5%HPMC 水溶液细胞粉碎和超声混悬均匀。

20

2.3.2.4 给药：SD 大鼠每组 3 只，雄性，禁食一夜后分别 PO，剂量为 10 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.3.2.5 样品采集：大鼠给药前和给药后，在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，采用颈静脉采血 0.2mL，置于 EDTA-K₂ 试管中，4°C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80°C 保存。

2.3.2.6 样品处理：

25

1) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2.3.2.7 液相分析

- 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱: phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移动相: A 液为 0.1%甲酸水溶液, B 液为乙腈
- 流速: 0.8 mL/min
- 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

表 34

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

2.3.3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到, 大鼠药代实验结果见下表:

表 35

编号	药代实验 (10mg/kg)				
	达峰时间	曲线面积	血药浓度	半衰期	平均滞留时间
	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-∞} (h)
甲磺酸盐 (晶型 A)	4.00	25839	3323	2.7	4.8
乙烷磺酸盐 (晶型 A)	4.00	30301	3843	2.6	4.9
硫酸盐 (晶型 B)	2.00	21595	3080	2.8	4.6
氢溴酸盐 (晶型 B)	1.00	16758	2473	2.6	4.4

注: 溶媒: 0.5%HPMC

2.3.4. 实验结论:

从表中大鼠药代实验结果可以看出, 10 mg/kg 剂量下, 本发明 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐 (晶型 A)、乙烷磺酸盐 (晶型 A)、硫酸盐 (晶型 B) 和氢溴酸盐 (晶型 B) 的暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 较游离碱均表现更好。

3.化合物盐的晶型研究

3.1 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的盐的晶型研究

3.1.1 实验目的: 筛选化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡

啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺结晶型的盐。

3.1.2 实验步骤:

1) 仪器与设备

表 36

名称	型号	来源
分析天平	XA105	METTLER TOLEDO
超声波清洗仪	SK5200LHC	上海科导超声仪器
移液枪	Eppendorf (50mL,1000μL)	Eppendorf

- 5 2)操作程序: 溶析或悬浮反应成盐: 称取 10mg 化合物, 加溶剂 200μL~400μL, 40~50°C 加热搅拌, 分别加入不同的酸, 搅拌过夜, 降至室温, 过滤, 干燥, 得到化合物的盐。

表 37

No.	酸 (1 M in EtOH)	溶剂	加酸后现象	结果
1	盐酸	四氢呋喃 (200μL)	溶清后析出沉淀	晶型
2	氢溴酸		溶清后析出沉淀	晶型
3	硫酸		溶清后析出沉淀	晶型
4	甲磺酸		溶清后析出沉淀	晶型
5	乙烷磺酸		溶清后析出沉淀	晶型
6	盐酸	2-丁酮 (250μL)	溶清后析出沉淀	晶型
7	氢溴酸		溶清后析出沉淀	晶型
8	硫酸		溶清后析出沉淀	晶型
9	甲磺酸		溶清后析出沉淀	晶型
10	乙烷磺酸		溶清后析出沉淀	晶型
11	盐酸	甲醇 (400μL)	悬浮反应	晶型
12	氢溴酸		悬浮反应	晶型
13	硫酸		悬浮反应	晶型
14	甲磺酸		悬浮反应	晶型
15	乙烷磺酸		悬浮反应	晶型
16	盐酸	丙酮 (400μL)	溶清后析出沉淀	晶型
17	氢溴酸		溶清后析出沉淀	晶型
18	硫酸		溶清后析出沉淀	晶型
19	甲磺酸		溶清后析出沉淀	晶型
20	乙烷磺酸		溶清后析出沉淀	晶型
21	盐酸	二氯甲烷 (400μL)	悬浮反应	晶型
22	氢溴酸		悬浮反应	晶型
23	硫酸		悬浮反应	晶型
24	甲磺酸		悬浮反应	晶型
25	乙烷磺酸		悬浮反应	晶型

3.1.3 实验结果： 经过该化合物盐的晶型研究实验，得到有晶型的盐型为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙烷磺酸盐。

如上所述，本领域技术人员在本发明的基础上，运用常规的方法可以获得更多的可成晶型的可药用盐。

5 3.2 化合物盐的晶型制备

3.2.1 实验目的：制备化合物盐的晶型。

3.2.2 实验步骤：

1) 仪器和设备

表 38

名称	型号	来源
分析天平	XA105	METTLER TOLEDO
超声波清洗仪	SK5200LHC	上海科导超声仪器
移液枪	Eppendorf (50mL,1000μL)	Eppendorf

10 2) 操作程序

(1) 甲磺酸盐晶型 A 的制备

称取 150mg 化合物游离碱，加入 8mL 二氯甲烷，40°C 加热搅拌，固体溶不清，加入 380uL (1.1 e.q.) 甲磺酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH)，悬浮反应结晶，40°C 保持过夜，降至室温后，快速离心，去除上清液，固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重，得到甲磺酸盐晶型 A，经检测分析，其具有如图 1 所示的 XRPD 图、如图 2 所示的 DSC 图以及如图 3 所示的 TGA 图。

或可按以下步骤制备：

将化合物游离碱 (15.0g)加入反应瓶中，加入 2-丁酮(600ml)，升温到 45~55°C 搅拌溶清，趁热过滤，向滤液中滴加甲磺酸乙醇溶液(3.68g 甲磺酸溶于 35ml 乙醇)，滴加完毕保温搅拌过夜，降温至 20~30°C，搅拌析晶 30 分钟，过滤，滤饼 50°C 真空干燥，得甲磺酸盐晶型 A 16.2g。

(2) 乙烷磺酸盐晶型 A 的制备

称取 150mg 化合物游离碱，加入 8mL 二氯甲烷，40°C 加热搅拌，固体溶不清，加入 380uL (1.1 e.q.) 乙烷磺酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH)，悬浮反应结晶，体系逐渐变得粘稠，流动相差，补加 3mL 溶剂，40°C 保持过夜，降至室温后，快速离心，去除上清液，固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重，得到乙烷磺酸盐晶型 A，经检测分析，其具有如图 4 所示的 XRPD 图、如图 5 所示的 DSC 图以及如图 6 所示的 TGA 图。

(3) 硫酸盐晶型 A 的制备

30 称取 30mg 化合物游离碱，加入 1mL 四氢呋喃，50°C 加热搅拌，固体溶解，

加入 77uL (1.1 e.q.) 硫酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH), 加酸后 5min 内析出沉淀, 且体系逐渐粘稠, 流动性变差, 50°C 保持过夜, 降至室温后, 然后快速离心, 去除上清液, 固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重, 经检测分析, 其具有如图 7 所示的 XRPD 图和如图 8 所示的 DSC 图。

5 (4) 硫酸盐晶型 B 的制备

称取 150.54mg 化合物游离碱, 加入 8mL 二氯甲烷, 40°C 加热搅拌, 固体溶不清, 加入 380uL (1.1 e.q.) 硫酸的甲醇溶液 (1mol/L in MeOH), 悬浮反应结晶, 40°C 保持过夜, 降至室温后, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重, 得到硫酸盐晶型 B。经检测分析, 其有如图 9 所示的 XRPD 图、
10 如图 10 所示的 DSC 图以及如图 11 所示的 TGA 图。

(5) 盐酸盐晶型 A 的制备

称取 150.76mg 化合物游离碱, 加入 8mL 二氯甲烷, 40°C 加热搅拌, 固体溶不清, 加入 380uL (1.1 e.q.) 盐酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH), 悬浮反应结晶, 40°C 保持过夜, 降至室温后, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40°C 条件下
15 真空干燥至恒重, 得到盐酸盐晶型 A。经检测分析, 其有如下如图 12 所示的 XRPD 图、如图 13 所示的 DSC 图以及如图 14 所示的 TGA 图。

(6) 盐酸盐晶型 B 的制备

称取 30mg 化合物游离碱, 加入 1mL 四氢呋喃, 50°C 加热搅拌, 固体溶解, 加入 77uL (1.1 e.q.) 盐酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH), 立刻析出沉淀, 50°C
20 保持过夜, 降至室温后, 然后快速离心, 去除上清液, 固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重, 得到盐酸盐晶型 B。经检测分析, 其有如图 15 所示的 XRPD 图。

(7) 氢溴酸盐晶型 A 的制备

称取 10mg 化合物游离碱, 加入 400uL 溶剂丙酮, 40°C 加热搅拌, 基本溶清, 加入 1.1 e.q. 氢溴酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH), 悬浮反应结晶, 40°C 保持
25 搅拌过夜, 然后降至室温, 过滤, 固体进一步在真空干燥箱中干燥过夜 (50°C 减压真空干燥) 至恒重, 得到氢溴酸盐晶型 A。经检测分析, 其有如下如图 16 所示的 XRPD 图、如图 17 所示的 DSC 图。

(8) 氢溴酸盐晶型 B 的制备

称取 150mg 化合物游离碱, 加入 8mL 二氯甲烷, 40°C 加热搅拌, 固体溶不清, 加入 380uL (1.1 e.q.) 氢溴酸的甲醇溶液 (1mol/L in MeOH), 悬浮反应结晶,
30 40°C 保持过夜, 降至室温后, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重, 得到氢溴酸盐晶型 B。经检测分析, 其有如下如图 18 所示的 XRPD 图、如图 19 所示的 DSC 图以及如图 20 所示的 TGA 图。

(9) 氢溴酸盐晶型 C 的制备

35 称取 30mg 化合物游离碱, 加入 1mL 四氢呋喃, 50°C 加热搅拌, 固体溶解,

加入 77uL (1.1 e.q.) 氢溴酸的乙醇溶液 (1mol/L in EtOH), 立刻析出沉淀, 50°C 保持过夜, 降至室温后, 然后快速离心, 去除上清液, 固体在 40°C 条件下真空干燥至恒重, 得到氢溴酸盐晶型 C。经检测分析, 其有如下如图 21 所示的 XRPD 图。

5 (10) 化合物游离碱晶型 I 的制备

称取化合物游离碱 6g, 用 DCM/丙酮=3:1(250ml)溶解, 加入活性炭 (0.5g) 以及无水硫酸钠 (15g), 40°C 搅拌 30 分钟。过滤, 滤液减压浓缩至干, 用 50ml 丙酮带一次, 蒸干。加入 100ml 丙酮, 加热到 65°C 回流, 仍未溶清, 滴加 200ml 正庚烷, 加热搅拌 1 小时, 关闭加热, 自然冷却到室温, 继续搅拌 1 小时。过滤, 得类白色固体, 真空干燥至恒重, 得到游离碱晶型 I, 经检测分析, 其有如图 22 所示的 XRPD 图、如图 23 所示的 DSC 图。

(11) 游离碱晶型 II 的制备

称量 10mg 的化合物游离碱 (晶型 I) 到 2mL 的玻璃瓶中, 加入 200μL 的乙醇溶剂, 得到混悬液; 将混悬液置于磁力搅拌器上 40°C 打浆 3 天, 离心, 去除上清液, 固体进一步在真空干燥箱中干燥过夜 (50°C 减压真空干燥), 得到晶型 II, 经检测分析, 其有如图 24 所示的 XRPD 图、如图 25 所示的 DSC 图。

4.固体稳定性实验

4.1 化合物甲磺酸盐晶型 A 的固定稳定性实验

20 4.1.1 实验目的: 考察化合物晶型在高温、高湿、高温高湿条件下, 化合物的物理化学稳定性, 为晶型筛选与化合物晶型贮存提供依据。

4.1.2 仪器和液相分析条件

表 39

仪器	HPLC Agilent 1260	
流动相 A	0.05% TFA in H ₂ O	
流动相 B	0.05% TFA in ACN	
流速	1.0 mL/min	
进样量	5 μL	
色谱柱	Zorbax BONUS RP (75*4.6mm,3.5um)	
柱温	30°C	
检测波长	262 nm	
洗脱梯度 (min)	A%	B%
0.00	60	40
12.00	25	75
12.01	60	40
15.00	60	40

4.1.3 实验方案: 称取甲磺酸盐晶型 A、乙磺酸盐晶型 A 和硫酸盐晶型 B 适量,

分别在高温（60℃）、高湿（92.5%RH）、高温高湿（50℃&75%RH）条件下放置7天和14天后，用HPLC，外标法测定盐的含量，并采用色谱峰面积归一化法计算有关物质的变化。

4.1.4 实验结果：

5

表 40

固体稳定性（杂质增加%）							
条件	甲磺酸盐晶型 A			乙磺酸盐晶型 A		硫酸盐晶型 B	
	杂质	7 天	14 天	7 天	14 天	7 天	14 天
高温	总杂增加%	<0.2	<0.1	>0.2	<0.1	>0.2	>0.4
	单杂最大增加%	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1
高湿	总杂增加%	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	单杂最大增加%	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
高温高湿	总杂增加%	<0.1	<0.1	>0.3	>0.2	>0.2	>0.2
	单杂最大增加%	<0.1	<0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1

化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A 在高温、高湿、高温高湿的条件下，比较稳定；乙磺酸盐晶型 A 在高温、高湿的条件下，比较稳定；硫酸盐晶型 B 在高湿的条件下，比较稳定。

10

5.不同介质中溶解度实验

5.1 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺在不同介质中溶解度实验

5.1.1 实验目的：考察甲磺酸盐晶型 A 和化合物游离碱在不同 pH 值介质、水、人工模拟胃液（FaSSGF）、禁食人工模拟肠液（FaSSIF）及非禁食人工模拟肠液（FeSSIF）等媒介中溶解度大小，为盐可成药性评估提供依据。

5.1.2 实验方案：分别称量 1~2 mg 的化合物游离碱晶型 II 及不同的盐型到 1.5mL 的液相小瓶中，然后分别加入 1 mL 的不同 pH 缓冲液、人工模拟胃液（FaSSGF）、禁食人工模拟肠液（FaSSIF）、非禁食人工模拟肠液（FeSSIF）和纯水，置于旋转混匀仪上过夜，温度为室温，24 小时后将样品溶液用 0.45 μm 混合水纤滤膜过滤后取续滤液，用 HPLC 测试其含量。

20

表 41

HPLC 含量分析方法	
仪器	Agilent 1260
流动相 A	0.05% TFA in H ₂ O
流动相 B	0.05% TFA in ACN

流速	1.0 mL/min	
进样量	5 μL	
色谱柱	Zorbax BONUS RP (75*4.6mm,3.5um)	
柱温	30°C	
检测波长	262 nm	
洗脱梯度 (min)	A%	B%
0.00	60	40
12.00	25	75
12.01	60	40
15.00	60	40

5.1.3 实验结果： 如图所示：

表 42

介质	溶解度(mg/mL)	
	游离碱晶型 II	甲磺酸盐晶型 A
USP Buffer pH 1	0.0006	0.0023
USP Buffer pH 2	0.0006	0.0023
USP Buffer pH 3	0.0011	0.0043
USP Buffer pH 4	0.0010	0.0036
USP Buffer pH 5	0.0008	0.0030
USP Buffer pH 6	0.0006	0.0024
USP Buffer pH 7	0.0005	0.0022
USP Buffer pH 8	0.0005	0.0018
FaSSIF	0.0011	0.0078
FeSSIF	0.0025	0.0113
FaSSGF	0.0007	0.0033
H ₂ O	0.0006	0.0019

化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的甲磺酸盐晶型相比游离碱晶型 II，在相应介质中的溶解度提高四倍以上，表明成盐后可显著提高溶解度。

6.热力学稳定实验

6.1 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的甲磺酸盐的多晶型筛选

6.1.1 实验目的：通过多晶筛选，获得热力学稳定的甲磺酸盐的晶型。

10 6.1.2 实验方案：取 3~5mg 甲磺酸盐晶型 A，加入 100ul 相应溶剂，置于 35°C 金属浴磁力搅拌打浆 24h 后，离心，固体干燥后测其 XRPD。

6.1.3 实验结果： 如下表：

表 43

序号	溶剂	甲磺酸盐
		XRPD 结果
-	初始晶型	晶型 A
1	乙酸乙酯	晶型 A
2	异丙醇	晶型 A
3	醋酸异丙酯	晶型 A
4	二氧六环	晶型 A
5	甲基叔丁基醚	晶型 A
6	异丙醚	晶型 A
7	甲苯	晶型 A

以上结果表明，2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A 为甲磺酸盐的热力学稳定晶型。

7.引湿性实验

- 5
- 7.1 化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的不同盐的晶型的引湿性实验
- 7.1.1 实验目的：考察化合物 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺的不同盐的晶型在不同相对湿度下的引湿性，为储存提供依据。
- 10
- 7.1.2 实验方案：将化合物不同盐的晶型置于不同相对湿度的饱和水蒸气中，使化合物与水蒸气达到动态平衡，并计算平衡后化合物吸湿增重的百分数。

表 44 动态水分吸附仪（DVS）仪器参数

仪器型号	SMS Intrinsic
实验温度	25 °C
干燥时间	0%RH 120 min
平衡 dm/dt	0.02%/min (最小 10 min，最大 180 min)
RH(%)测量步长	10%
测量梯度	0-95-0%
循环次数	2

7.1.3 实验结果

表 45 甲磺酸盐晶型 A 的实验结果

循环	目标相对湿度%	质量变化百分数%	
		吸附	解吸附
循环 1	0.0	0.000	-0.029
	10.0	0.051	0.030

	20.0	0.096	0.082
	30.0	0.138	0.133
	40.0	0.179	0.190
	50.0	0.222	0.253
	60.0	0.272	0.320
	70.0	0.340	0.395
	80.0	0.446	0.502
	90.0	0.700	0.760
	95.0	1.109	1.109
循环 2	0.0	-0.029	-0.046
	10.0	0.024	0.014
	20.0	0.073	0.067
	30.0	0.118	0.118
	40.0	0.162	0.177
	50.0	0.209	0.241
	60.0	0.263	0.305
	70.0	0.331	0.378
	80.0	0.433	0.480
	90.0	0.675	0.734
	95.0	1.076	1.076

表 46 乙磺酸盐晶型 A 的实验结果

循环	目标相对湿度 %	质量变化百分数 %	
		吸附	解析附
循环 1	0.0	0.000	-0.012
	10.0	0.051	0.042
	20.0	0.094	0.090
	30.0	0.139	0.137
	40.0	0.183	0.192
	50.0	0.231	0.260
	60.0	0.297	0.334
	70.0	0.401	0.442
	80.0	0.572	0.625
	90.0	1.025	1.135
	95.0	1.927	1.927
循环 2	0.0	-0.012	-0.016
	10.0	0.037	0.035
	20.0	0.083	0.083
	30.0	0.127	0.130
	40.0	0.174	0.184

	50.0	0.228	0.250
	60.0	0.295	0.321
	70.0	0.388	0.421
	80.0	0.541	0.584
	90.0	0.942	1.020
	95.0	1.683	1.683

表 47 硫酸盐晶型 B 的实验结果

循环	目标相对湿度 (%)	质量变化百分数%	
		吸附	解析附
循环 1	0.0	-0.002	-0.027
	10.0	0.099	0.087
	20.0	0.171	0.168
	30.0	0.236	0.250
	40.0	0.303	0.341
	50.0	0.376	0.456
	60.0	0.455	0.540
	70.0	0.552	0.652
	80.0	0.691	0.777
	90.0	1.010	1.118
	95.0	1.608	1.608
循环 2	0.0	-0.027	-0.051
	10.0	0.070	0.065
	20.0	0.147	0.149
	30.0	0.218	0.230
	40.0	0.287	0.322
	50.0	0.369	0.422
	60.0	0.450	0.529
	70.0	0.545	0.632
	80.0	0.682	0.761
	90.0	1.007	1.087
	95.0	1.618	1.618

表 48 盐酸盐晶型 A 的实验结果

循环	目标相对湿度 %	质量变化百分数%	
		吸附	解吸附
循环 1	0.0	0.000	-0.041
	10.0	0.131	0.130
	20.0	0.275	0.313
	30.0	4.325	7.258
	40.0	7.346	7.532
	50.0	7.466	7.722

	60.0	7.581	7.825
	70.0	7.709	7.898
	80.0	7.840	7.968
	90.0	8.018	8.071
	95.0	8.141	8.141
循环 2	0.0	-0.041	-0.062
	10.0	0.095	0.098
	20.0	0.236	0.273
	30.0	5.345	7.191
	40.0	7.269	7.462
	50.0	7.383	7.649
	60.0	7.492	7.738
	70.0	7.610	7.806
	80.0	7.745	7.872
	90.0	7.925	7.972
	95.0	8.047	8.047

表 49 氢溴酸盐晶型 B 的实验结果

循环	目标相对湿度%	质量变化百分数%	
		吸附	解吸附
循环 1	0.0	0.000	-0.007
	10.0	0.077	0.140
	20.0	0.166	0.238
	30.0	3.980	4.093
	40.0	4.140	4.247
	50.0	4.233	4.359
	60.0	4.321	4.448
	70.0	4.415	4.532
	80.0	4.529	4.627
	90.0	4.715	4.787
	95.0	4.947	4.947
循环 2	0.0	-0.007	-0.019
	10.0	0.070	0.124
	20.0	0.153	0.220
	30.0	3.900	3.962
	40.0	4.030	4.112
	50.0	4.120	4.221
	60.0	4.207	4.310
	70.0	4.297	4.393
	80.0	4.405	4.484

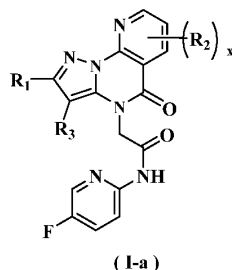
	90.0	4.579	4.641
	95.0	4.796	4.796

以上结果表明，2-（2-氰基-5-氧代-8-（三氟甲基）吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4（5H）-基）-N-（5-氟吡啶-2-基）乙酰胺的甲磺酸盐晶型 A 的引湿性最低，在 80%相对湿度下引湿增重不超过 0.5%，根据中国药典对引湿性（在温度为 25°C±1°C，相对湿度为 80%±2%下测定）特征描述与引湿性增重的界定，甲磺酸盐晶型 A 为略有引湿性。

5

权 利 要 求 书

1. 通式(I-a)所示化合物或其立体异构体的酸式盐，



5 其中：

R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、 $-(CH_2)_n C(O)R_a$ 、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、 $-(CH_2)_n C(O)R_a$ 、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟

烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

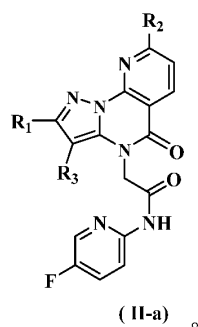
R_3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；且

x 为 0~3 的整数，优选 0、1 或 2，更优选 0 或 1；

n 为 0~3 的整数，优选 0、1 或 2，更优选 0 或 1；

酸式盐中的酸为无机酸或有机酸；优选地，无机酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸；有机酸选自 2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、乙烷磺酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸或 L-苹果酸；优选盐酸、硫酸、磷酸、乙烷磺酸、苯磺酸、甲磺酸、富马酸、羟乙基磺酸、草酸或氢溴酸。

2. 根据权利要求 1 所述的酸式盐，其特征在于，通式(I-a)进一步如通式(II-a)所示：



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的酸式盐，其特征在于，

R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的

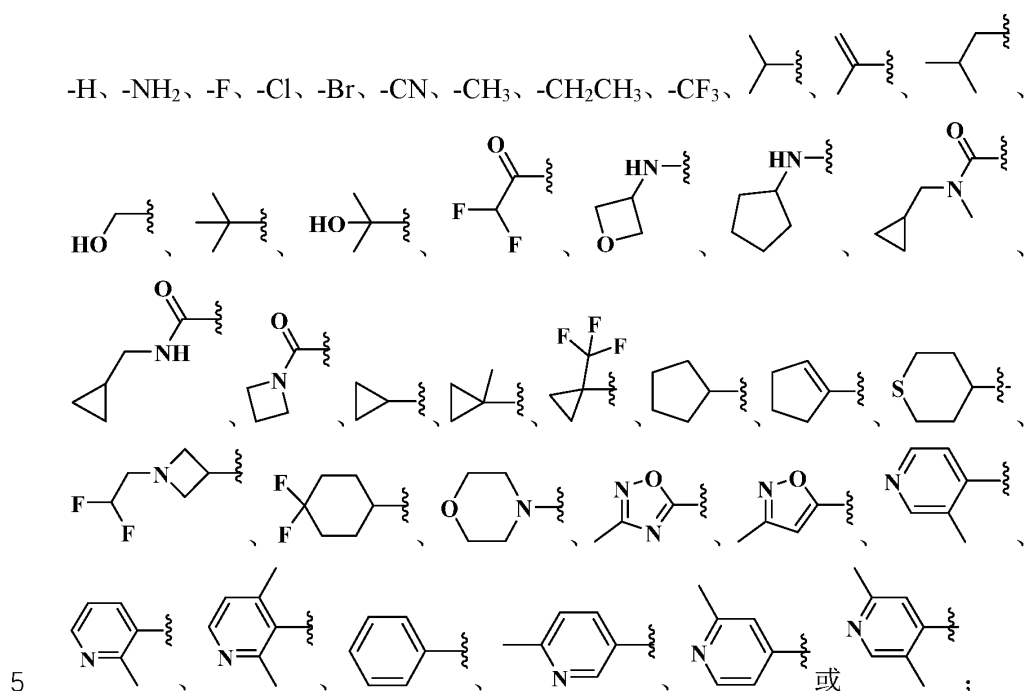
氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_nC(O)R_a、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R₁ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_nC(O)R_a、含 1-3 个选自氮、氧或硫原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个选自氮、氧或硫原子 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、-(CH₂)_nC(O)R_a、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个选自氮、氧或硫原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个选自氮、氧或硫原子 5-10 元杂芳基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

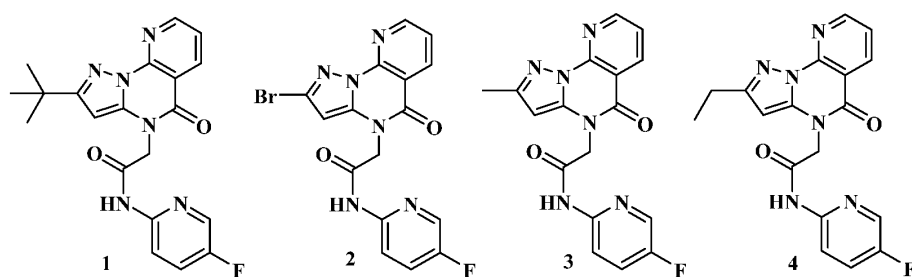
R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或含 1-2 个选自 N 或 O 的 4-6 元杂环基，所述的氨基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或含 1-2 个选自 N 或 O 的 4-6 元杂环基，任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

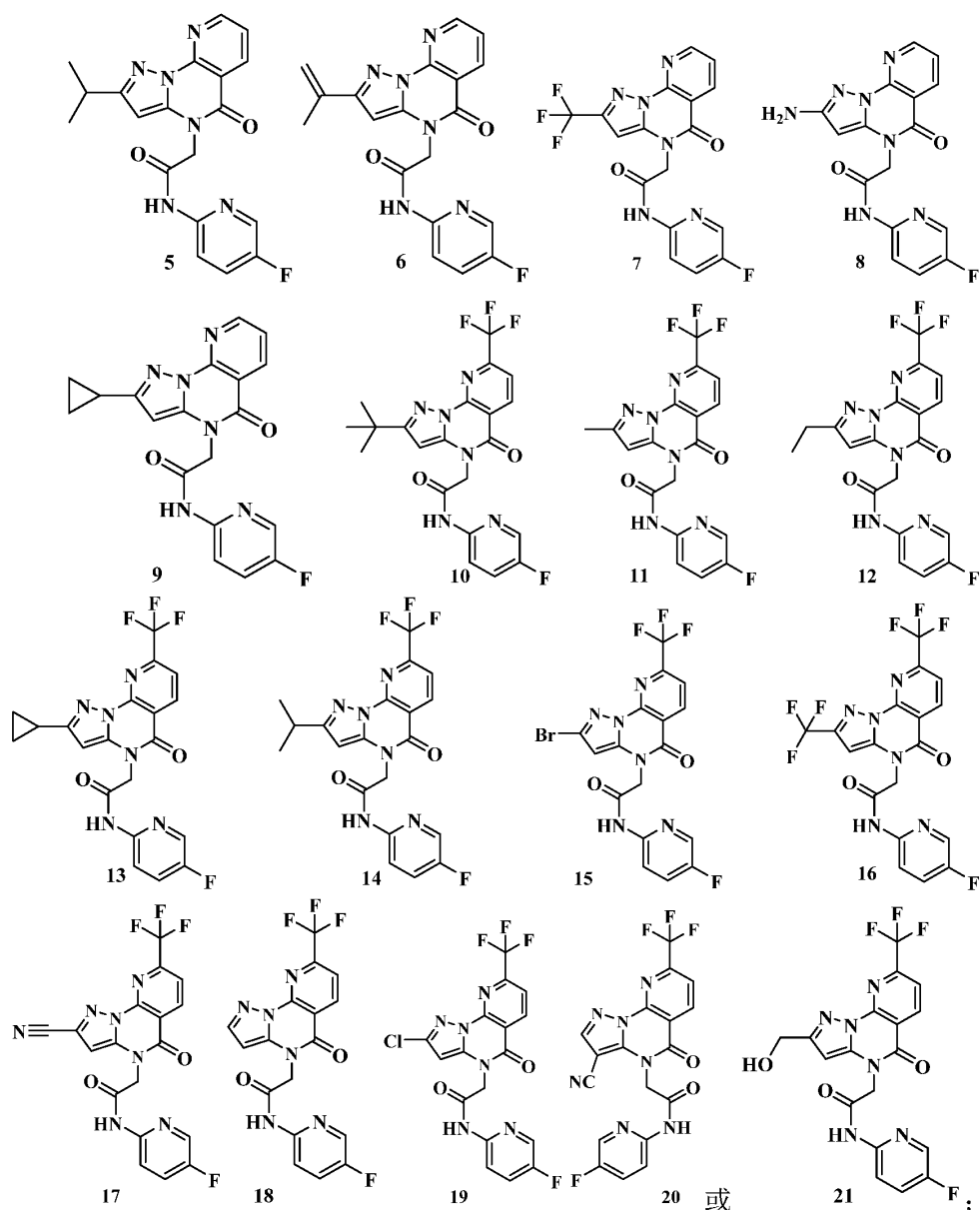
更优选地，R₁ 选自以下基团：



- 5 R_2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，优选氢、氨基、氰基、氟、氯、溴、甲基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、环丙基或吗啉基；
- 10 R_3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，优选氢或氰基。

- 15 4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的酸式盐，其特征在于，化合物的具体结构如下：





5 酸式盐中的酸选自羧基磺酸、盐酸、硫酸、1, 5-萘二磺酸、甲磺酸、氢溴酸、乙烷磺酸、磷酸、苯磺酸、草酸、马来酸、己二酸、盐酸、柠檬酸、丙二酸、L-苹果酸、帕莫酸、对甲苯磺酸或富马酸；优选盐酸、硫酸、甲磺酸、氢溴酸或乙烷磺酸。

10 5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的酸式盐，其特征在于，酸式盐中酸的个数为 0.2-3；优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或 3；更优选 0.5、1、2 或 3，进一步优选 1。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的酸式盐, 其特征在于, 酸式盐为水合物或无水物; 当酸式盐为水合物时, 水的个数为 0.2-3; 优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或 3; 更优选 0.5、1、2 或 3。

- 5 7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的酸式盐, 其特征在于, 所述酸式盐为晶型; 优选地, 晶型为化合物 2-(2-(叔丁基)-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 2-(2-(叔丁基)-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 10 2-(2-乙基-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 2-(2-环丙基-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 15 N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(1-甲基环丙基)-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 2-(2-溴-5-氧-8-(三氟甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 20 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 2-(3-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型;
- 25 更优选地, 酸式盐晶型为羟乙基磺酸盐晶型、硫酸盐晶型、盐酸盐晶型、1,5-萘二磺酸盐晶型、甲磺酸盐晶型、乙烷磺酸盐晶型、氢溴酸盐晶型、磷酸盐晶型、苯磺酸盐晶型、草酸盐晶型、马来酸盐晶型、己二酸盐晶型、盐酸盐晶型、柠檬酸盐晶型、丙二酸盐晶型、L-苹果酸盐晶型、帕莫酸盐晶型、对甲苯磺酸盐晶型或富马酸盐晶型。
- 30

8. 根据权利要求 7 所述的酸式盐晶型, 其特征在于,
- 2-(2-氰基-5-氧代-8-(三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基) 乙酰胺的酸式盐晶型为:
- 35 甲磺酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱在 $13.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处

具有衍射峰；或者在 $19.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $5.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $7.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $11.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

5 优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.3\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 10 条、4 条或 5 条；

更优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

15 进一步优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

20 更进一步优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示；或其 DSC 图谱基本如图 2 所示，或其 TGA 图谱基本如图 3 所示；

或，为乙烷磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $15.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $6.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰 25 中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更 30 优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.6\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 35 为 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6\pm 0.2^\circ$ 、 $30.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$

中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.6\pm 0.2^\circ$ 、
5 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6\pm 0.2^\circ$ 、 $30.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

更进一步优选地，乙烷磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示；或其 DSC 图谱基本如图 5 所示，或其 TGA 图谱基本如图 6 所示；

10 或，为硫酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $22.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $15.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $32.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $11.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意
15 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $22.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 、 $32.1\pm 0.2^\circ$ 、
20 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.2\pm 0.2^\circ$ 、 $37.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $36.4\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

25 进一步优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $22.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 、 $32.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.2\pm 0.2^\circ$ 、 $37.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $36.4\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

30 更进一步优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示；或其 DSC 图谱基本如图 8 所示；

或，为硫酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱在 $15.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；
35 或者在 $25.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.9\pm 0.2^\circ$

处具有衍射峰；或者在 $23.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

5 优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $15.3\pm0.2^\circ$ 、 $21.5\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $19.8\pm0.2^\circ$ 、 $20.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $25.2\pm0.2^\circ$ 、 $9.2\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $9.9\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.7\pm0.2^\circ$ 、 $23.9\pm0.2^\circ$ 、 $33.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.3\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；
10 进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $15.3\pm0.2^\circ$ 、 $21.5\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.8\pm0.2^\circ$ 、 $20.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $25.2\pm0.2^\circ$ 、 $9.2\pm0.2^\circ$ 、 $9.9\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.7\pm0.2^\circ$ 、 $23.9\pm0.2^\circ$ 、 $33.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.3\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10
15 处有衍射峰；

更进一步优选地，硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示；或其 DSC 图谱基本如图 10 所示，或其 TGA 图谱基本如图 11 所示；

或，为盐酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在 $15.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；
20 或者在 $23.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.7\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $5.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $29.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $7.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；
25

优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $15.0\pm0.2^\circ$ 、 $23.9\pm0.2^\circ$ 、 $9.7\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $29.5\pm0.2^\circ$ 、 $7.5\pm0.2^\circ$ 、 $21.8\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

30 更优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $21.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $25.8\pm0.2^\circ$ 、 $28.4\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，至少包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为
35 $15.0\pm0.2^\circ$ 、 $23.9\pm0.2^\circ$ 、 $9.7\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $29.5\pm0.2^\circ$ 、 $7.5\pm0.2^\circ$ 、 $21.8\pm0.2^\circ$ 、

21.3±0.2°、10.6±0.2°、16.9±0.2°、16.0±0.2°、18.4±0.2°、25.8±0.2°、28.4±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的4处、5处、6处、8处或10处有衍射峰；

更进一步优选地，盐酸盐晶型A的X-射线粉末衍射图谱如图12所示；或其
5 DSC图谱基本如图13所示，或其TGA图谱基本如图14所示；

或，为盐酸盐晶型B，其X-射线粉末衍射图谱在15.9±0.2°处具有衍射峰；
或者在22.2±0.2°处具有衍射峰；或者在5.2±0.2°处具有衍射峰；或者在21.7±0.2°
处具有衍射峰；或者在26.0±0.2°处具有衍射峰；或者在4.6±0.2°处具有衍射峰；
或者在28.4±0.2°处具有衍射峰；或者在9.2±0.2°处具有衍射峰；或者在17.3±0.2°
10 处具有衍射峰；或者在15.2±0.2°处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意
2-5处，或者3-5处，或者3-6处，或者3-8处，或者5-8处，或者6-8处，更优
选包含其中任意6处、7处或8处；

优选地，盐酸盐晶型B的X-射线粉末衍射图谱至少包含位于2θ为15.9±0.2°、
22.2±0.2°、5.2±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三
15 条；任选的，进一步还可以包含位于2θ为21.7±0.2°、26.0±0.2°、4.6±0.2°、28.4±0.2°、
9.2±0.2°中的至少一条，优选包含其中2条、3条、4条或5条；

更优选地，盐酸盐晶型B的X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于2θ为
17.3±0.2°、15.2±0.2°、10.5±0.2°、38.0±0.2°、20.3±0.2°、23.8±0.2°、29.5±0.2°中
的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意2-3处，或者4-5处，或者6-7处；
20 进一步优选，至少包含其中任意2处、3处、4处、5处、6处、7处；

进一步优选地，盐酸盐晶型B的X-射线粉末衍射图谱包含位于2θ为
15.9±0.2°、22.2±0.2°、5.2±0.2°、21.7±0.2°、26.0±0.2°、4.6±0.2°、28.4±0.2°、9.2±0.2°、
17.3±0.2°、15.2±0.2°、10.5±0.2°、38.0±0.2°、20.3±0.2°、23.8±0.2°、29.5±0.2°中
的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的4处、5处、6处、8处或10处
25 有衍射峰；

更进一步优选地，盐酸盐晶型B的X-射线粉末衍射图谱如图15所示；

或，为氢溴酸盐晶型A，其X-射线粉末衍射图谱在5.3±0.2°处具有衍射峰；
或者在22.7±0.2°处具有衍射峰；或者在14.8±0.2°处具有衍射峰；或者在10.5±0.2°
处具有衍射峰；或者在22.5±0.2°处具有衍射峰；或者在28.0±0.2°处具有衍射峰；
30 或者在30.0±0.2°处具有衍射峰；或者在23.4±0.2°处具有衍射峰；或者在23.3±0.2°
处具有衍射峰；或者在26.5±0.2°处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意
2-5处，或者3-5处，或者3-6处，或者3-8处，或者5-8处，或者6-8处，更优
选包含其中任意6处、7处或8处；

优选地，氢溴酸盐晶型A的X-射线粉末衍射图谱至少包含位于2θ为5.3±0.2°、
35 22.7±0.2°、14.8±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三

条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $10.5\pm0.2^\circ$ 、 $22.5\pm0.2^\circ$ 、 $28.0\pm0.2^\circ$ 、 $30.0\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $23.3\pm0.2^\circ$ 、 $26.5\pm0.2^\circ$ 、 $34.9\pm0.2^\circ$ 、 $15.8\pm0.2^\circ$ 、 $25.0\pm0.2^\circ$ 、 $31.9\pm0.2^\circ$ 、 $37.0\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；

进一步优选，包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；
进一步优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $22.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.8\pm0.2^\circ$ 、 $10.5\pm0.2^\circ$ 、 $22.5\pm0.2^\circ$ 、 $28.0\pm0.2^\circ$ 、 $30.0\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.3\pm0.2^\circ$ 、 $26.5\pm0.2^\circ$ 、 $34.9\pm0.2^\circ$ 、 $15.8\pm0.2^\circ$ 、 $25.0\pm0.2^\circ$ 、 $31.9\pm0.2^\circ$ 、 $37.0\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

更进一步优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱如图 16 所示；或其 DSC 图谱基本如图 17 所示；

或，为氢溴酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱在 $23.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；
或者在 $15.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $14.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $5.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $14.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $15.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $14.2\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.1\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $14.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.5\pm0.2^\circ$ 、 $16.9\pm0.2^\circ$ 、 $13.9\pm0.2^\circ$ 、 $29.5\pm0.2^\circ$ 、 $32.2\pm0.2^\circ$ 、 $22.2\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-3 处，或者 4-5 处，或者 6-7 处；进一步优选，包含其中任意 2 处、3 处、4 处、5 处、6 处、7 处；

进一步优选地，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $15.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $14.2\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.1\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $14.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.5\pm0.2^\circ$ 、 $16.9\pm0.2^\circ$ 、 $13.9\pm0.2^\circ$ 、 $29.5\pm0.2^\circ$ 、 $32.2\pm0.2^\circ$ 、 $22.2\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；

更进一步优选地，氢溴酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱如图 18 所示；或

其 DSC 图谱基本如图 19 所示；或其 TGA 图谱基本如图 20 所示；

或，为氢溴酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱在 $5.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；
或者在 $15.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.5\pm 0.2^\circ$
处具有衍射峰；或者在 $17.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $38.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；
5 或者在 $26.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $28.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述
衍射峰中的任意 2-5 处，或者 3-5 处，或者 3-6 处，或者 3-8 处，或者 5-8 处，
或者 6-8 处，更优选包含其中任意 6 处、7 处或 8 处；

优选地，氢溴酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $5.2\pm 0.2^\circ$ 、
 $15.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选包含其中两条，更优选包含三
10 条；任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $38.0\pm 0.2^\circ$ 、
 $26.3\pm 0.2^\circ$ 、 $28.0\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；

更优选地，氢溴酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.2\pm 0.2^\circ$ 、
 $15.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $38.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.3\pm 0.2^\circ$ 、 $28.0\pm 0.2^\circ$ 中
的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处、6 处或 8 处有衍射
15 峰；

进一步优选地，氢溴酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱如图 21 所示。

9. 根据权利要求 8 所述的酸式盐晶型，其特征在于，

各晶型中 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置与其对
20 应的 X-射线粉末衍射附图位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$ ，优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$ ，
最优选 $\pm 0.2^\circ$ 。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的酸式盐晶型，其特征在于，酸式盐晶型为水
合物或无水物。

25

11. 制备权利要求 1-7 任一项所述的酸式盐或权利要求 8-10 任一项所述的酸
式盐晶型的方法，包括如下步骤：

1) 称取适量的游离碱，加溶剂溶解；
2) 加入适量的酸，搅拌；
30 3) 快速离心或静置得到酸式盐；

或者，包括如下步骤：

1) 称取适量的游离碱，加溶剂溶解；
2) 加入适量的酸，搅拌；
3) 离心干燥后，得到酸式盐晶型；
35 溶剂为有机溶剂，优选甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙

酸异丙酯、叔丁醇、正丁醇、丙酮、2-丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯或 1, 4-二氧六环中的至少一种；

酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、磷酸、2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、甲磺酸、乙烷磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸或 L-苹果酸；优选盐酸、硫酸、磷酸、乙烷磺酸、苯磺酸、甲磺酸、富马酸、羟乙基磺酸、草酸或氢溴酸。

15

12. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1-7 任一项所述的酸式盐或权利要求 8-10 任一项所述的酸式盐晶型以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20

13. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的酸式盐或权利要求 8-10 任一项所述的酸式盐晶型，或权利要求 11 所述的药物组合物在制备 P2X3 抑制剂药物中的应用。

25

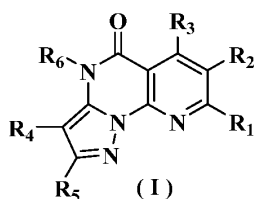
14. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的酸式盐或权利要求 8-10 任一项所述的酸式盐晶型，或权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗神经源性疾病药物中的用途；

优选地，所述神经源性疾病选自妇科疾病、泌尿道疾病状态、呼吸障碍疾病或疼痛相关疾病或病症；

更优选地，所述神经源性疾病选自子宫内膜异位症、膀胱过度活动症、肺纤维化或慢性咳嗽；所述疼痛相关疾病或病症选自神经性疼痛或子宫肌瘤相关的疼痛或不适。

30

15. 通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

- R_1 、 R_2 、 R_3 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、
 氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、
 5 环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$ ；

R_4 、 R_5 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘
 代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、
 环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$ ；

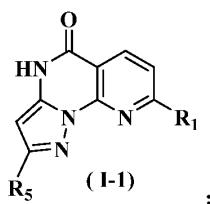
R_6 选自氢或保护基；

- 10 R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷
 基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、
 芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基；

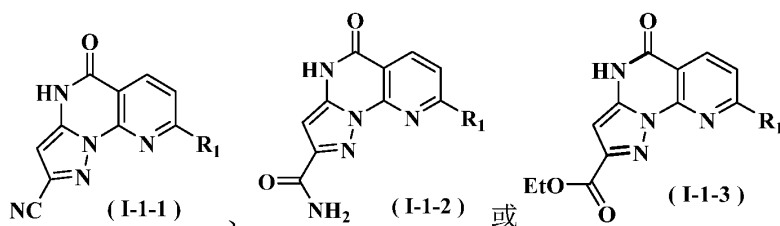
- 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、
 烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基
 15 氧基、 $-(CH_2)_{n1}-$ ，任选地被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘
 代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、
 环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基中的一个或多个取代基所
 取代； $n1$ 为0、1、2、3或4；

优选地，

- 20 当 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_6 同时为氢时， R_5 不为 $-C(CH_3)_3$ 或 $-COOCH_3$ ；
 当 R_1 为 $-CF_3$ ，且 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_6 同时为氢时， R_5 不为 $-CH_2CH_3$ 、H或Br；
 当 R_1 为 $-CF_3$ ，且 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_6 同时为氢时， R_4 不为 $-CN$ ；
 更优选地，所述化合物通式(I)的结构如通式(I-1)所示：



- 25 进一步优选地，所述化合物的结构选自式(I-1-1)、式(I-1-2)或式(I-1-3)：



其中,

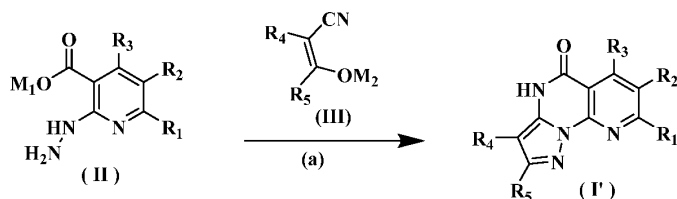
R_1 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 卤代烷氧基, 优选氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 卤代烷氧基,

5 更优选甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或氰基;

R_5 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 卤代烷氧基或 $-C(O)R_a$, 优选氢、氘、卤素、氰基或 $-C(O)R_a$, 更优选氢、氘、氟、氯、溴或 $-C(O)R_a$;

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 卤代烷氧基, 优选氨基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

16. 一种通式 (I') 的化合物的制备方法, 其特征在于, 包括步骤(a):

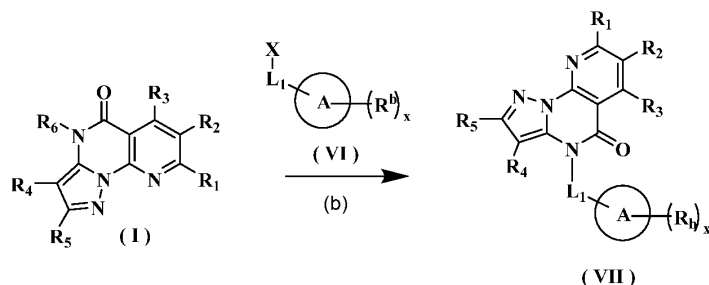


通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物在能得到通式 (I') 的化合物或其盐的条件下反应得到通式 (I') 的化合物或其盐;

所述 M_1 、 M_2 分别独立地选自H、Li、Na、K或Cs, M_1 优选为H, M_2 优选为Na或K;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 的定义如权利要求 15 所述。

20 17. 一种通式 (VII) 的化合物的制备方法, 其特征在于, 包含步骤 (b):



通式 (I) 的化合物与通式 (VI) 的化合物反应得到通式 (VII) 的化合物;
X为卤素; 优选为氟、氯或溴; 更优选为氯或溴;

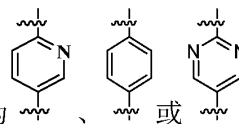
L_1 选自 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}O-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$ 或 $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ ；优选为 $-CH_2C(O)NH-$ ；

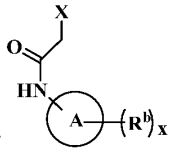
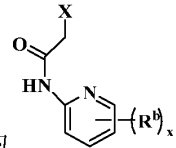
n_2 为 0、1、2 或 3；

x 为 0、1、2 或 3；

- 5 R_b 、 R_c 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基；

- 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-(CH_2)_{n2}-$ ，任选地被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧基、杂芳基或杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代； R_b 优选为卤素； R_c 优选为 H；

- 15 环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，优选为  ；
和/或，

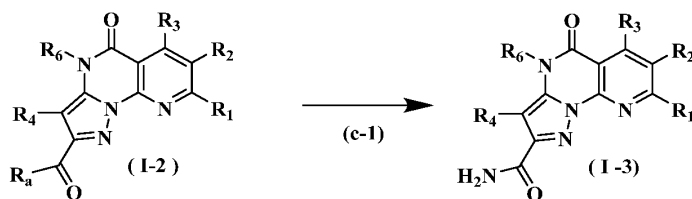
通式 (VI) 化合物优选为 ，更优选为 ，进一步优



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义如权利要求 15 所述；

- 20 任选地，所述通式 (VII) 的化合物的制备方法中还包括制备通式 (I) 的化合物的步骤，所述制备通式 (I) 的化合物的步骤包括权利要求 16 的制备方法。

18. 一种通式 (I-3) 的化合物的制备方法，其特征在于，包括步骤 (c-1)：



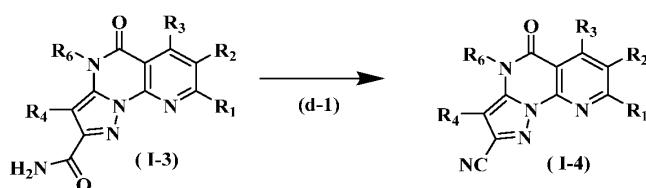
- 25 通式 (I-2) 的化合物在氨气或氨气等价物的条件下进行胺化还原反应，得到通式 (I-3) 的化合物；

所述氨气等价物为氨的有机溶液或氨水；所述氨的有机溶液优选为氨的甲醇溶液、氨的乙醇溶液、氨的异丙醇溶液或氨的二氧六环溶液；

- R_a 选自氢、氘、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基或杂芳基氧基；所述的烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基或杂芳基氧基，任选地被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基氧、杂芳基或杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 的定义如权利要求 15 所述。

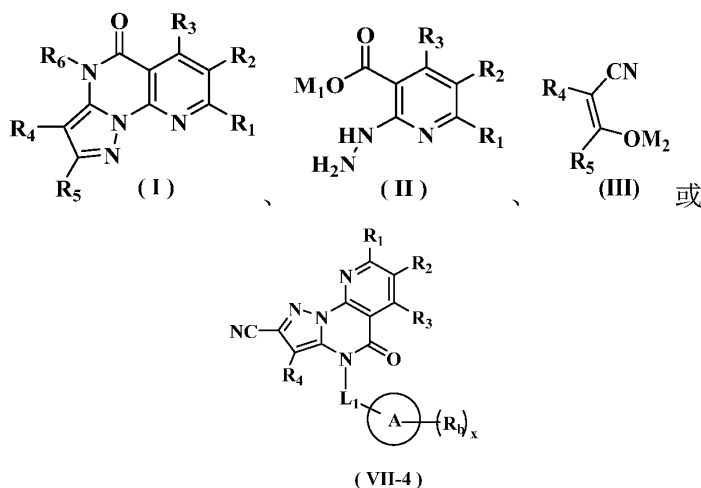
19. 一种通式(I-4)的化合物的制备方法，其特征在于，包括步骤(d-1)：



通式 (I-3) 的化合物在脱水剂存在的条件下反应得到通式 (I-4) 的化合物；所述脱水剂优选为乙酸酐、三氟乙酸酐、 P_2O_5 、三聚氯氰、三氯氧磷、三氯化磷或浓硫酸中的一种或多种；

- R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 的定义如权利要求 15 所述。

20. 通式 (I) 的化合物、通式 (II) 的化合物、通式 (III) 的化合物的应用，所述通式 (I) 的化合物、通式 (II) 的化合物、通式 (III) 的化合物作为中间体用于制备 P2X3 抑制剂，所述 P2X3 抑制剂优选为含有母核结构为 4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-c]嘧啶的 P2X3 抑制剂，更优选为通式(VII-4)化合物；



L_1 、 x 、 R_b 、环 A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义如权利要求 17 所述； M_1 、 M_2 的定义如权利要求 16 所述。