

化合物的晶型及其用途

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种化合物的晶型及其用途。

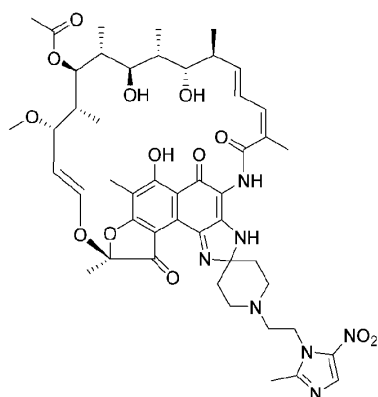
背景技术

利福霉素是具有潜在的抗微生物活性的天然产物。天然来源的利福霉素（例如利福霉素 B、利福霉素 O、利福霉素 R、利福霉素 U、利福霉素 S、利福霉素 SV 和利福霉素 Y (Brufani, M., Cerrini, S., Fedeli, W., Vaciago, A. J. Mol. Biol. 1974, 87, 409-435)），其治疗应用是受限制的，如较差的药物代谢动力学、低口服生物利用度、抗革兰氏阴性病原体的弱活性和感染组织中的低分布。现有技术通过化学修饰产生了各种半合成的、具有改进的抗菌谱和药理学性质的利福霉素衍生物。在这些半合成的化合物中，例如利福平和利福布汀已经开发成治疗药，当前用于治疗结核病和其他微生物感染（Farr, B. M. Rifamycins, in Principles and Practice of Infectious Diseases; Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R., Eds.; Churchill Livingstone Philadelphia; 第 348-361 页）。TNP-2198 是一种双靶向的利福霉素-硝基咪唑共轭物，其对微需氧和厌氧细菌病原体具有强效活性，并且针对利福霉素和硝基咪唑都有抗性的菌株表现出良好活性。然而，这一类具有抗菌活性的创新药物分子在开发和应用过程中，往往受其游离形式的高相对分子质量、高脂溶性、低水溶性和吸湿性等物理化学性质以及生物利用度和稳定性（化学稳定性、热稳定性、熔点、晶型稳定性）的影响而难以满足制剂成药性需求。因此，寻找和筛选此类原形药物分子的新分子实体（例如盐型或晶型）对其实现药用意义有着至关重要的作用。

发明内容

本发明申请为了克服前述现有技术的不足，提供一种可满足多重药用需求的化合物的游离碱晶型。

一方面，本申请提供式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 A，



式 (I), 所述晶型 A 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $5.28^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.33^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 在衍射角 2θ 值为 $12.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $21.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 的一处或多处有特征峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 在衍射角 2θ 值为 $12.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $21.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图基本上与图 1 一致。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 的差示扫描量热曲线在约 169.3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 的差示扫描量热法 (DSC) 图基本上与图 2B 一致。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 为无水物。

另一方面, 本申请提供式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 A, 所述晶型 A 的差示扫描量热曲线在约 169.3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 的差示扫描量热法 (DSC) 图基本上与图 2B 一致。

在一些实施方案中, 所述晶型 A 为无水物和/或无溶剂合物。

另一方面, 本申请提供式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 B, 所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $4.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.12^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.62^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.23^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $7.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.74^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.73^\circ \pm 0.2^\circ$ 的一处或多处有特征峰。

在一些实施方案中, 所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $7.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.74^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.73^\circ \pm 0.2^\circ$

处有特征峰。

在一些实施方案中，所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图基本上与图 3 一致。

在一些实施方案中，所述晶型 B 的差示扫描量热曲线在约 85.6°C、约 130.7°C 和约 144.3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述晶型 B 的差示扫描量热法 (DSC) 图基本上与图 4B 一致。

在一些实施方案中，所述晶型 B 通过使本申请所述的晶型 A 在甲苯试剂中转化获得。

在一些实施方案中，所述晶型 B 为甲苯溶剂合物。

在一些实施方案中，所述晶型 B 中式 (I) 所示化合物对甲苯分子的摩尔比例为 1:2 至 1:1。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 B，所述晶型 B 的差示扫描量热曲线在约 85.6°C、约 130.7°C 和约 144.3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述晶型 B 的差示扫描量热法 (DSC) 图基本上与图 4B 一致。

在一些实施方案中，所述晶型 B 通过使本申请所述的晶型 A 在甲苯试剂中转化获得。

在一些实施方案中，所述晶型 B 为甲苯溶剂合物。

在一些实施方案中，所述晶型 B 中式 (I) 所示化合物对甲苯分子的摩尔比例为 1:2 至 1:1。

另一方面，本申请提供一种药物组合物，所述药物组合物包含本申请所述的晶型 A 和/或本申请所述的晶型 B，以及任选地药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，所述药物组合物还包含第二治疗剂。

在一些实施方案中，所述第二治疗剂选自：质子泵抑制剂、抑酸剂、外排泵抑制剂、麻醉剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗原虫剂、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、降脂剂和锌盐。

另一方面，本申请提供一种试剂盒，所述试剂盒包含本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、和本申请所述的药物组合物中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述试剂盒还包含实体形式和/或可机读的电子形式的用法说明书。

另一方面，本申请提供使用本申请所述的晶型 A 和/或本申请所述的晶型 B 制备药物的方法。

另一方面，本申请提供一种抑制或阻止细菌生长的方法，所述方法包括施用有效量的本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和本申请所述的试剂盒中的一种或多种。

另一方面，本申请提供一种预防、治疗或缓解疾病或其相关病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和本申请所述的试剂盒中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述有需要的患者是被细菌感染的。

在一些实施方案中，所述细菌选自：幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、鲍曼不动杆菌、脆弱类拟杆菌、长双歧杆菌、瘤胃球菌属、普雷沃菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌、嗜酸乳杆菌、迟缓埃格特菌、核粒梭形杆菌、阴道加德纳菌、羞怯动弯杆菌、消化链球菌、不解糖卟啉单胞菌、二路普雷沃菌、疮疱丙酸杆菌和小韦永氏球菌。

另一方面，本申请提供本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒用于抑制或阻止细菌生长的用途。

另一方面，本申请提供本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒用于制备药物的用途，所述药物用于预防、治疗或缓解由细菌感染引起的疾病或其相关病症。

在一些实施方案中，所述细菌选自：幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、鲍曼不动杆菌、脆弱类拟杆菌、长双歧杆菌、瘤胃球菌属、普雷沃菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌、嗜酸乳杆菌、迟缓埃格特菌、核粒梭形杆菌、阴道加德纳菌、羞怯动弯杆菌、消化链球菌、不解糖卟啉单胞菌、二路普雷沃菌、疮疱丙酸杆菌和小韦永氏球菌。

在一些实施方案中，所述疾病或其相关病症选自：胃炎、胃溃疡、细菌性阴道病、腹泻、肺炎、阑尾炎、胆囊炎、中耳炎、心内膜炎、子宫内膜炎、脑脓肿、心肌坏死、骨髓炎、腹膜炎、脓胸、输卵管炎、脓毒性关节炎、肝脓肿、鼻窦炎、盆腔炎和菌血症；以及上呼吸道感染、下呼吸道感染、皮肤与软组织感染、骨与关节感染、肺部感染、腹腔感染、眼部感染、耳部感染、口腔感染和外科手术感染。

另一方面，本申请提供本申请所述的药物组合物或本申请所述的试剂盒，所述药物组合物或所述试剂盒用于预防、治疗或缓解由细菌感染引起的疾病或其相关病症。

在一些实施方案中，所述细菌选自：幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、鲍曼不动杆菌、脆弱类拟杆菌、长双歧杆菌、瘤胃球菌属、普雷沃菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌、嗜酸乳杆菌、迟缓埃格特菌、核粒梭形杆菌、阴道加德纳菌、羞怯动弯杆菌、消化链球菌、不解糖卟啉单胞菌、二路普雷沃菌、疮疱丙酸杆菌和小韦永氏球菌。

在一些实施方案中，所述疾病或其相关病症选自：胃炎、胃溃疡、细菌性阴道病、腹泻、肺炎、阑尾炎、胆囊炎、中耳炎、心内膜炎、子宫内膜炎、脑脓肿、心肌坏死、骨髓炎、腹

膜炎、脓胸、输卵管炎、脓毒性关节炎、肝脓肿、鼻窦炎、盆腔炎和菌血症；以及上呼吸道感染、下呼吸道感染、皮肤与软组织感染、骨与关节感染、肺部感染、腹腔感染、眼部感染、耳部感染、口腔感染和外科手术感染。

另一方面，本申请提供制备本申请所述的晶型 A 的方法，所述方法包括使式 (I) 所示化合物在包含醇类溶剂的溶剂中结晶，所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和叔丁醇中的一种或一种以上的组合。

更进一步的，本申请所述的晶型 A 的方法进一步包括使式 (I) 所示化合物在醇类溶剂中结晶。

在一些实施方案中，所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或其组合。

在一些实施方案中，所述方法还包括浓缩所述醇类溶剂以获得浓缩湿品，和干燥所述浓缩湿品。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 A，所述晶型 A 通过本申请所述的制备晶型 A 的方法获得。

另一方面本申请提供制备本申请所述的晶型 B 的方法，所述方法包括使本申请所述的晶型 A 在甲苯溶剂中结晶。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 B，所述晶型 B 通过本申请所述的制备晶型 B 的方法获得。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述 of 示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：

图 1 显示的是本申请的晶型 A 的 XRPD 图。

图 2A-2B 显示的是本申请的晶型 A 的 TGA 图和 DSC 图。

图 3 显示的是本申请的晶型 B 的 XRPD 图。

图 4A-4B 显示的是本申请的晶型 B 的 TGA 图和 DSC 图。

图 5 显示的是本申请的晶型 A 的 ^1H NMR 图。

图 6A-图 6B 显示的是本申请的晶型 A 的 PLM 观察结果。

图 7A-7C 显示的是本申请的晶型 B 起始以及分别加热至 115°C 和 140°C 的 ^1H NMR 图。

图 8 显示的是本申请的晶型 B 加热前后的 XRPD 叠图比较结果。

图 9A-9C 显示的是本申请的晶型 C1、C2 和 C3 的 XRPD 图。

图 9D 显示的是晶型 C1、C2 和 C3 经干燥后的 XRPD 图。

图 10 显示的是本申请的晶型 A 的 DVS 实验分析结果。

图 11 显示的是本申请的晶型 A 在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图比较结果。

图 12 显示的是本申请的晶型 A 在固体稳定性评估中的 XRPD 叠图比较结果。

图 13 显示的是本申请的晶型 A 在固体稳定性评估中的 HPLC 叠图比较结果。

图 14 显示的是本申请的式 (I) 化合物粗品中杂质 RRT0.98 的结构式。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“基本上与（图）……一致”通常是指图谱中的特征峰的数量、特征峰的位置（或分布）以及几何拓扑规律等信息大体上相同或近似。例如，本申请涉及的特征峰可以是 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱的衍射峰、差热扫描量热法（DSC）图谱的吸热峰、核磁共振氢谱（ ^1H NMR）光谱图的化学位移峰或高效液相色谱（HPLC）谱图的吸收峰等。例如，术语“基本上与（图）……一致”可指图谱中至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 91%、至少约 92%、至少约 93%、至少约 94%、至少约 95%、至少约 96%、至少约 97%、至少约 98%、至少约 99% 的特征峰显示在所述参考图中。

在本申请中，涉及 X 射线粉末衍射（XRPD）图的术语“2 θ （又称 2 θ 或衍射峰）值”均以度(°)为单位。当提及图谱和/或图中数据，术语“衍射峰”通常是指本领域的技术人员不会归属于背景噪音的一个特征。本申请所述晶型的 X 射线粉末衍射峰，其 X 射线粉末衍射图谱的 2 θ 或衍射峰的量度可存在实验误差，该误差可出现在一台机器和另一台机器之间以及

一个样品和另一个样品之间，X射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度可能会略有差别，所述实验误差或差别的数值可能是 ± 0.2 个单位或 ± 0.1 个单位或 ± 0.05 个单位，因此所述 2θ 或衍射峰的数值不能视为绝对的。

在某些实施方式下，所述晶型的差示扫描量热曲线（DSC）也可存在实验误差，其可以出现在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，吸热峰的位置和峰值可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能小于等于 5°C ，或小于等于 4°C ，或小于等于 3°C ，或小于等于 2°C ，或小于等于 1°C ，因此所述DSC吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。

在某些实施方式下，所述晶型的热重分析（TGA）也可存在实验误差，其可以出现在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，失重温度和失重的量可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能是大约 ± 0.1 个单位，大约 ± 0.05 个单位，或者大约 ± 0.01 个单位，因此所述失重温度和失重的量的数值不能视为绝对的。

在本申请中，无论是否使用“大约”或“约”等字眼，所有在此公开了的数字均为近似值，每一个数字的数值有可能会出现例如 $\pm 1\%$ ， $\pm 2\%$ ，或 $\pm 5\%$ 等差异。术语“约”或“大约”则通常由本领域普通技术人员确定的针对特定值的可接受误差范围内，其部分取决于怎样测量或确定该值，即，测量系统的限制。例如，“约”或“大约”可意指按照本领域的实践在1或超过1个标准偏差内。或者，“约”或“大约”可意指至多10%或20%的范围（即， $\pm 10\%$ 或 $\pm 20\%$ ）。例如，约3mg可包括2.7 mg和3.3 mg之间（对于10%）或2.4 mg和3.6 mg之间（对于20%）的任何数量。此外，特别是关于生物学系统或过程，该术语可意指至多一个数量级的值或至多5倍的值。当具体的值或组合物在本说明书和所附权利要求书中提供时，除了另外说明，“约”或“大约”的含义应假定在对于该具体的值或组合物可接受的误差范围内。

在本申请中，术语“溶剂化物”和“溶剂合物”可互换使用，其通常是指一个或多个溶剂分子与本申请所述化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的例子包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

在本申请中，术语“药学上可接受的载体”通常是指不干扰活性成分的生物活性的有效性的一种或多种非毒性材料。这类制剂常规地可以含有盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、以及任选地其他治疗剂。这类药学上可接受的制剂还可以包含适于给予人的相容的固体或液体填料、稀释剂或包封物质。可以用于在此所述的配制品中的其他设想的载体、赋形剂、和/或添加剂，可包括，例如调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、脂质、蛋

白质赋形剂(如血清白蛋白、明胶、酪蛋白)、成盐平衡离子(如钠)等等。适合用于在此所述的配制品中的这些和另外已知的药物载体、赋形剂和/或添加剂是本领域中已知的,例如,

“雷明顿药物科学与实践(Remington: The Science & Practice of Pharmacy)”,第21版,利平科特威廉斯与威尔金斯出版公司(Lippincott Williams & Wilkins)(2005)以及“医师案头参考(Physician's Desk Reference)”,第60版,医药经济出版社(Medical Economics),蒙特维尔(Montvale),新泽西(2005)中所列出的。可以常规地选择对于所希望或所要求的给予方式、溶解度和/或稳定性来决定合适的药学上可接受的载体。

在本申请中,术语“治疗剂”通常是指当适当施用患者时能够诱导所需治疗效果、预防产生某种病症、或使相关病症减轻的化合物(包括但不限于其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、晶型、前药、代谢产物或氘代物等)、化合物的混合物、组合物、生物大分子或由生物材料制成的提取物。

在本申请中,术语“细菌”通常是指没有明显细胞核和膜状细胞器的一类原核生物。所述细菌可以包括球状、杆状、螺旋状。所述细菌可以包括互连(interlike)生长的物种,例如埃希氏菌属(*Escherichia*)、沙门氏菌属(*Salmonella*)、志贺氏菌属(*Shigella*)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)、弧菌属(*Vibrio*)、巴斯德氏菌属(*Pasteurella*)、疏螺旋体属(*Borrelia*)、钩端螺旋体属(*Leptospira*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)、梭菌属(*Clostridium*)、棒杆菌属(*Corynebacterium*)、耶尔森氏菌属(*Yersinia*)、密螺旋体属(*Treponema*)、立克次氏体属(*Rickettsia*)、衣原体属(*Chlamydia*)、支原体属(*Mycoplasma*)、考克斯氏体属(*Coxiella*)、奈瑟氏菌属(*Neisseria*)、利斯特氏菌属(*Listeria*)、嗜血菌属(*Haemophilus*)、螺杆菌属(*Helicobacter*)、军团菌属(*Legionella*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、博德特氏菌属(*Bordetella*)、布鲁氏菌属(*Brucella*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、链球菌属(*Streptococcus*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)、分枝杆菌属(*Mycobacterium*)、诺卡氏菌属(*Nocardia*)等。术语“细菌感染”通常是指如本申请所述的细菌在细胞或受试者中的扩增和/或存在造成的任意障碍。细菌感染可以是细菌(例如,致病菌)生长繁殖,产生毒素和其他代谢产物所引起的。

在本申请中,术语“有需要的患者”通常可包括接受预防性或治疗性治疗的人类患者和其它哺乳动物对象包括但不限于非人类灵长类动物、实验动物如兔子、犬类、大鼠和小鼠、以及其它动物。这些“有需要的患者”示例性地可以是患有确诊的特定疾病的对象、正在接受特定疾病相关治疗的对象、有发展成特定疾病的趋势或风险的对象等。

在本申请中,术语“施用”通常是指通过任意引入或递送途径将所述药物或包含所述药物的组合物(例如,本申请提供的治疗剂)引入患者的身体中。可以采用本领域技术人员已

知的用于使细胞、器官或组织与所述药物或其组合物接触的任何方法。

在本申请中，术语“有效量”通常是指足够获得或至少部分获得预期疗效的量。药物或治疗剂的“有效量”通常是指在一个已经患病的病人中足够治愈或至少部分阻止该病及其并发症的量。对于这种用途有效的量将依赖于感染的严重程度和病人自身免疫系统的整体状态。

在本申请中，术语“包含”通常是指包括明确指定的特征，但不排除其他要素。术语“以上”、“以下”通常是指包含本数的情况。

在本申请中，术语“选自”通常是指包括选择的对象以及其所有组合。例如“选自(；)A、B和C”意指包括A、B和C的所有组合，例如，A、B、C、A+B、A+C、B+C或A+B+C。

发明详述

一方面，本申请提供式(I)所示化合物的游离碱的晶型A，所述晶型A的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $5.28^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.33^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，本申请提供式(I)所示化合物的游离碱的晶型A，所述晶型A的差示扫描量热曲线在约 169.3°C 处具有吸热峰。

另一方面，本申请提供式(I)所示化合物的游离碱的晶型B，所述晶型B的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $4.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.12^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.62^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.23^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，本申请提供式(I)所示化合物的游离碱的晶型B，所述晶型B的差示扫描量热曲线在约 85.6°C 、约 130.7°C 和约 144.3°C 处具有吸热峰。

另一方面，本申请提供一种药物组合物，所述药物组合物包含本申请所述的晶型A和/或本申请所述的晶型B，以及任选地药学上可接受的载体。

另一方面，本申请提供一种试剂盒，所述试剂盒包含本申请所述的晶型A、本申请所述的晶型B、和本申请所述的药物组合物中的一种或多种。

另一方面，本申请提供使用本申请所述的晶型A和/或本申请所述的晶型B制备药物的方法。

另一方面，本申请提供一种抑制或阻止细菌生长的方法，所述方法包括施用有效量的本申请所述的晶型A、本申请所述的晶型B、本申请所述的药物组合物和本申请所述的试剂盒中的一种或多种。

另一方面，本申请提供一种预防、治疗或缓解疾病或其相关病症的方法，所述方法包括

向有需要的患者施用有效量的本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和本申请所述的试剂盒中的一种或多种。

另一方面，本申请提供本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒用于抑制或阻止细菌生长的用途。

另一方面，本申请提供本申请所述的晶型 A、本申请所述的晶型 B、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒用于制备药物的用途，所述药物用于预防、治疗或缓解由细菌感染引起的疾病或其相关病症。

另一方面，本申请提供本申请所述的药物组合物或本申请所述的试剂盒，所述药物组合物或所述试剂盒用于预防、治疗或缓解由细菌感染引起的疾病或其相关病症。

式 (I) 化合物的游离碱的晶型

本申请提供了晶型 A 和晶型 B，在某些情形下，还提供了晶型 C1、晶型 C2 和晶型 C3，通过下述实施例将有助于进一步理解本申请所述的这些晶型及其制备方法、用途和技术效果等，但是这些实施例不用于限制本申请发明的内容。

药物组合物

在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物可以被制成任选的制剂形式，例如，所述药物组合物可以是溶液、气雾剂、凝胶、软膏剂、喷雾剂或悬浮剂的形式，可采用本领域已知和常规的方法制备上述形式的组合物。例如，所述药学上可接受的载体可以选自用于增加溶解度的赋形剂、用于增强粘度和用于增强渗透能力的辅助剂。

在一些实施方案中，所述药物组合物还可以包含第二治疗剂。例如，所述第二治疗剂可选自另一种利福霉素类药物或其类似物、质子泵抑制剂、抑酸剂、外排泵抑制剂、麻醉剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗原虫剂、抗炎药（如非甾体类抗炎药或类固醇）、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、降脂剂和锌盐。所有用于本申请所述药物组合物的治疗剂都可在目前已知且用于这些制剂的剂量范围内使用。

试剂盒

在一些实施方案中，本申请所述的试剂盒可包含本申请所述的晶型和/或本申请所述的药物组合物；除此之外，所述试剂盒还可以包含至少一个放置所述晶型的容器和/或所述药物组合物的容器。例如，所述试剂盒还可以包含一种以上的组分，其还可以包含所述容器以外的第二、第三和/或其它容器，其内可以分开放置所述一种以上的组分。例如，所述试剂盒还可以在容器中放置所述晶型和/或所述药物组合物的各种组合形式。例如，所述试剂盒还可以进一步包含缓冲试剂、用于混合不同组分的装置、用于测量的装置、用于分选组分的

装置和/或用于标记的装置。例如，所述试剂盒还可以包含用于容纳各种容器的包装。例如，所述试剂盒还可以包含关于使用试剂盒组分的说明书。例如，所述说明书可包含纸质的实体形式和/或可机读的电子形式。

施用方法

在一些实施方案中，本申请提供的所述抑制或阻止细菌生长的方法可包括以任选的途径施用有效量的本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒。在一些实施方案中，该方法包括将本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒接触被细菌感染的部位。例如，所述感染的部位可以是动物体内、动物体表部位、植物体内或植物体表部位。

在一些实施方案中，本申请提供的所述预防、治疗或缓解疾病或其相关病症的方法，可包括以任选的途径向有需要的患者施用有效量的本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物和/或本申请所述的试剂盒。在某些实施方案中，所述方法可进一步包括将本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物、和/或本申请所述的试剂盒与其他治疗剂相混合。在一些实施方案中，所述方法可包括将本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物、和/或本申请所述的试剂盒对有需要的患者进行全身递送，使其广泛暴露于身体的大部分，该步骤可以通过本领域已知的任何手段进行，包括但不限于向静脉内、动脉内、腔内、皮下和腹膜内递送。在另一些实施方案中，所述方法可包括将本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物、和/或本申请所述的试剂盒对有需要的患者进行局部递送，使其直接到达有机体内的靶部位或者到达有机体表被细菌感染的部位，或者通过直接接触被细菌感染的体表部位。例如，所述局部递送不排除全身性的药理学作用。在某些实施方案中，所述方法可包括通过肌肉注射、皮下或皮内注射、静脉注射、鞘内注射、吸入、口服或体表涂抹等方式向有需要的患者施用有效量的本申请所述的晶型、本申请所述的药物组合物、和/或本申请所述的试剂盒。

细菌与细菌感染引起的疾病或其相关病症

在一些实施方案中，本申请所述的有需要的患者是被细菌感染的，或者所述有需要的患者患有由细菌感染引起的疾病或其相关病症。例如，所述细菌可选自：幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、鲍曼不动杆菌、脆弱类拟杆菌、长双歧杆菌、瘤胃球菌属、普雷沃菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌、嗜酸乳杆菌、迟缓埃格特菌、核粒梭形杆菌、阴道加德纳菌、羞怯动弯杆菌、消化链球菌、不解糖卟啉单胞菌、二路普雷沃菌、疮疱丙酸杆菌和小韦永氏球菌。在本申请中，所述细菌还可包含上述细菌的耐药菌株。例如，所述耐药菌株可以是抗利福霉素单耐药的、抗硝基咪唑单耐药的、或者抗利福霉素和硝基咪唑双耐药的。例如，

所述耐药菌株还可以是对其他抗生素耐药的，其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药；对氟喹诺酮类药物如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星等耐药；对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药；对 β -内酰胺类药物如氨苄西林、阿莫西林等耐药；对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药；对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药；对硝基咪唑类药物如咪唑啉酮耐药；对糖肽类药物如万古霉素耐药；对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。

例如，所述疾病可选自胃炎、胃溃疡、细菌性阴道病、腹泻、肺炎、阑尾炎、胆囊炎、中耳炎、心内膜炎、子宫内膜炎、脑脓肿、心肌坏死、骨髓炎、腹膜炎、脓胸、输卵管炎、脓毒性关节炎、肝脓肿、鼻窦炎、盆腔炎和菌血症。例如，所述病症可选自上呼吸道感染、下呼吸道感染、皮肤与软组织感染、骨与关节感染、肺部感染、腹腔感染、眼部感染、耳部感染、口腔感染和外科手术感染。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请化合物的晶型、制备方法和用途等，而不适用于限制本申请发明的范围。

实施例

实施例 1

本申请晶型 A 和晶型 B 的制备与表征

(1) 制备晶型 A

称取 40.05g 的式 (I) 化合物粗品，与 5 倍质量的甲醇或乙醇混合，并在 25℃ 的温度下搅拌 30 分钟，此时会出现明显的固体沉淀，继续搅拌 2-3 小时后，过滤并用 80 mL 甲醇或乙醇洗涤湿饼。在 42℃ 的真空下干燥湿饼 52 小时，最终获得 36.12g 晶型产品，产率约为 67.9%，高效液相色谱 (HPLC) 检测纯度为 99.6%，并对该晶型产品取样进行了 X 射线粉末衍射 (XRPD) 检测、热重分析 (TGA)、差示扫描量热法 (DSC) 分析、液态核磁共振氢谱 (Solution ^1H NMR) 分析以及偏光显微镜 (PLM) 观察，结果如图 1、表 1、图 2A-2B、图 5 和图 6A-6B 所示。

从晶型 A 的表征结果可知，XRPD 衍射峰 (图 1) 显示出晶型 A 较高的结晶度，通过 ^1H NMR (图 5) 未观察到溶剂残留物，推测晶型 A 为无水物和/或无溶剂合物；TGA/DSC 结果 (图 2A-2B) 显示晶型 A 的样品加热至 150 °C 时有 1.36% 的失重，且在 169.3 °C (峰值温度) 处有 1 个吸热峰；PLM 结果 (图 6A-6B) 显示样品为扁平棒状，粒径约为 10~50 μm 。

表 1 晶型 A 的 X 射线粉末衍射数据

Pos. [°2 θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2 θ]	Rel. Int. [%]
3.3657	30.3	0.3582	1.31
5.2778	1047.08	0.1023	45.28
5.8026	51.49	0.1023	2.23
7.1684	1933.77	0.1279	83.63
8.1323	375.24	0.1023	16.23
8.5029	1281.46	0.1023	55.42
9.9473	394.83	0.1535	17.07
10.6631	1335.9	0.1279	57.77
11.0234	283.1	0.1023	12.24
11.4657	314.3	0.1535	13.59
11.8684	79.6	0.1279	3.44
12.6142	507.25	0.1279	21.94
12.8938	229.28	0.1279	9.92
13.2446	126.26	0.1023	5.46
13.5724	37.71	0.1023	1.63
14.3305	1456.46	0.1023	62.99
14.8272	824.77	0.1279	35.67
15.257	1177.53	0.1279	50.92
15.5141	852.5	0.1023	36.87
15.8374	2312.31	0.1535	100
16.5663	960.38	0.1279	41.53
17.3156	244.48	0.1535	10.57
17.9418	123.96	0.1791	5.36
18.3524	870.66	0.1535	37.65
18.5997	1302.22	0.1279	56.32
18.8687	452.03	0.1023	19.55
19.4931	398.23	0.1535	17.22
19.9708	830.56	0.1535	35.92
20.3273	269.08	0.1279	11.64
20.6373	248.67	0.2047	10.75
21.3782	192.03	0.1535	8.3
21.9722	517.19	0.1535	22.37
22.7326	276.38	0.1279	11.95
23.9256	79.58	0.4093	3.44
24.1078	113.95	0.1023	4.93
25.4594	307.1	0.307	13.28
26.3681	273.55	0.2047	11.83
28.0255	131.31	0.4605	5.68
28.7845	77.31	0.2047	3.34
29.2589	63.48	0.2047	2.75
30.8124	87.21	0.2558	3.77

31.3623	72.29	0.1535	3.13
32.7053	26.84	0.1535	1.16
33.4038	51.96	0.2047	2.25
34.6447	19.48	0.614	0.84
37.3142	25.86	0.307	1.12
38.1487	35.37	0.1023	1.53
39.2101	15.07	0.2558	0.65

(2) 制备晶型 C1-C3

称取 40.05g 的式 (I) 化合物粗品，与 5 倍质量的乙醇混合，并在 25℃ 的温度下搅拌 30 分钟，此时会出现明显的固体沉淀，继续搅拌 2-3 小时后，过滤并用 80 mL 乙醇洗涤湿饼。在乙醇中形成的未经干燥的式 (I) 化合物湿品中检出三种不同结构的溶剂合物晶型 C1、C2 和 C3，其 XRPD 结果如图 9A-9C、表 2-1、表 2-2 和表 2-3 所示。但晶型 C1、C2 和 C3，经干燥后，均转化为晶型 A，XRPD 结果如图 9D。

表 2-1 晶型 C1 的 X 射线粉末衍射数据

Index	Angle	Rel. Intensity	Position
1	5.017 °	47.90%	5.017
2	6.708 °	25.60%	6.708
3	7.407 °	26.70%	7.407
4	8.121 °	10.30%	8.121
5	9.970 °	7.20%	9.97
6	10.598 °	55.00%	10.598
7	11.088 °	5.90%	11.088
8	11.551 °	15.10%	11.551
9	11.916 °	11.70%	11.916
10	12.374 °	33.00%	12.374
11	12.811 °	20.70%	12.811
12	13.326 °	15.60%	13.326
13	14.052 °	51.10%	14.052
14	14.793 °	100.00%	14.793
15	15.184 °	32.30%	15.184
16	16.275 °	31.30%	16.275
17	16.978 °	29.30%	16.978
18	17.780 °	51.50%	17.78
19	18.122 °	82.50%	18.122

20	18.982 °	28.20%	18.982
21	19.368 °	10.60%	19.368
22	19.946 °	29.80%	19.946
23	20.394 °	30.40%	20.394
24	21.204 °	85.60%	21.204
25	22.159 °	23.90%	22.159
26	22.560 °	13.40%	22.56
27	23.653 °	10.50%	23.653
28	24.507 °	11.20%	24.507
29	24.899 °	12.10%	24.899
30	25.696 °	14.10%	25.696
31	26.276 °	11.50%	26.276
32	26.740 °	19.90%	26.74
33	27.779 °	13.60%	27.779
34	28.560 °	11.10%	28.56
35	29.545 °	8.40%	29.545

表 2-2 晶型 C2 的 X 射线粉末衍射数据

Index	Angle	Rel. Intensity	Position
1	4.991 °	73.70%	4.991
2	6.682 °	40.00%	6.682
3	7.360 °	44.90%	7.36
4	8.078 °	23.60%	8.078
5	9.918 °	11.90%	9.918
6	10.559 °	69.90%	10.559
7	11.070 °	8.50%	11.07
8	11.494 °	18.00%	11.494
9	11.926 °	14.20%	11.926
10	12.332 °	47.20%	12.332
11	12.772 °	26.60%	12.772
12	13.313 °	21.80%	13.313
13	14.006 °	77.50%	14.006
14	14.803 °	88.80%	14.803
15	15.186 °	38.30%	15.186
16	16.235 °	40.70%	16.235

17	16.600 °	8.00%	16.6
18	17.025 °	36.90%	17.025
19	17.722 °	62.80%	17.722
20	18.035 °	72.50%	18.035
21	18.915 °	33.00%	18.915
22	19.388 °	17.70%	19.388
23	19.916 °	25.20%	19.916
24	20.374 °	31.30%	20.374
25	21.134 °	100.00%	21.134
26	22.156 °	18.40%	22.156
27	22.598 °	16.40%	22.598
28	23.018 °	16.90%	23.018
29	23.679 °	16.00%	23.679
30	23.953 °	10.80%	23.953
31	24.415 °	13.10%	24.415
32	24.860 °	13.30%	24.86
33	25.692 °	17.10%	25.692
34	26.245 °	16.10%	26.245
35	26.761 °	18.00%	26.761
36	27.731 °	12.00%	27.731
37	28.535 °	9.30%	28.535
38	29.446 °	11.20%	29.446

表 2-3 晶型 C3 的 X 射线粉末衍射数据

Index	Angle	Rel. Intensity	Position
1	5.047 °	97.00%	5.047
2	5.326 °	19.50%	5.326
3	6.727 °	51.10%	6.727
4	7.237 °	44.70%	7.237
5	7.402 °	32.00%	7.402
6	8.131 °	22.50%	8.131
7	8.525 °	18.20%	8.525
8	9.987 °	19.70%	9.987
9	10.648 °	100.00%	10.648
10	11.102 °	17.20%	11.102

11	11.526 °	16.50%	11.526
12	11.992 °	17.20%	11.992
13	12.393 °	34.90%	12.393
14	12.849 °	22.00%	12.849
15	13.358 °	18.60%	13.358
16	14.102 °	66.50%	14.102
17	14.398 °	42.10%	14.398
18	14.851 °	96.40%	14.851
19	15.256 °	66.20%	15.256
20	15.864 °	65.60%	15.864
21	16.318 °	32.40%	16.318
22	16.635 °	35.90%	16.635
23	17.061 °	29.20%	17.061
24	17.785 °	31.40%	17.785
25	18.235 °	58.90%	18.235
26	18.611 °	42.10%	18.611
27	18.938 °	16.00%	18.938
28	19.492 °	19.30%	19.492
29	20.024 °	46.60%	20.024
30	20.470 °	23.30%	20.47
31	21.235 °	42.90%	21.235
32	21.992 °	26.90%	21.992
33	22.715 °	11.60%	22.715
34	23.059 °	17.00%	23.059
35	23.716 °	16.00%	23.716
36	24.496 °	6.90%	24.496
37	26.388 °	13.40%	26.388

(3) 制备晶型 B

晶型 B 是通过本实施例 (1) 中的晶型产物 (晶型 A) 在甲苯 (Toluene) 溶剂中室温振荡 24 小时得到, 且室温晾干 24 小时后晶型不变, XRPD 结果示于图 3 和表 3。TGA/DSC 结果 (图 4A-4B) 显示, 晶型 B 的取样加热至 120 °C 时样品有 9.33% 的失重, 继续加热至 150 °C 时样品有 5.36% 的失重, 且该样品在 85.6°C、130.7°C 和 144.3 °C (峰值温度) 处有 3 个吸热峰。¹H NMR 结果 (图 7A) 显示样品中残留溶剂 Toluene 与 API 的摩尔比为 1.6 (13.5 wt%)。为进一步研究晶型 B 样品较大的 TGA 失重, 对其进行加热实验。XRPD 结果 (图 8) 显示晶

型 B 样品加热至 115 °C 并冷却至室温后晶型不变，晶型 B 样品加热至 140 °C 并冷却至室温后转为晶型 A，但结晶度较差。¹H NMR 结果（图 7B 和 7C）显示样品加热至 115 °C 并冷却至室温后残留溶剂 Toluene 与 API 的摩尔比为 1.2 (10.5 wt%)，样品加热至 140 °C 并冷却至室温后未检测到 Toluene 溶剂残留。由于样品加热后转晶，结合较大的 TGA 失重和加热后核磁结果显示的溶剂残留，可推测晶型 B 为 Toluene 溶剂合物。

表 3 晶型 B 的 X 射线粉末衍射数据

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	Rel. Int. [%]
3.1408	31.46	0.1535	4.43
4.069	14.85	0.1535	2.09
4.8938	709.54	0.1023	100
6.6737	646.71	0.1535	91.14
7.1183	289.64	0.1023	40.82
7.8408	250.45	0.1023	35.3
8.8217	16.72	0.1535	2.36
9.7557	62.41	0.1279	8.8
10.6733	260.93	0.1791	36.77
11.2025	103.51	0.1023	14.59
12.2499	88.69	0.1535	12.5
12.5896	41.49	0.2047	5.85
13.4082	562.89	0.1023	79.33
13.9775	160.98	0.2303	22.69
14.2486	259.05	0.1279	36.51
14.6167	457.24	0.1023	64.44
15.1866	287.97	0.1279	40.58
16.0731	178.22	0.1279	25.12
17.0986	152.69	0.1535	21.52
17.4133	158.87	0.1023	22.39
17.737	152.63	0.1535	21.51
18.2286	342.11	0.1279	48.22
18.6621	119.58	0.1535	16.85
19.5884	103.08	0.1279	14.53
19.9033	61.86	0.1535	8.72
20.7345	223.06	0.1023	31.44
21.4057	137.54	0.1279	19.38
22.0037	12.45	0.1023	1.75
22.268	30.42	0.2047	4.29
22.816	85.96	0.1279	12.11
23.8422	179.65	0.1279	25.32
24.7692	155.41	0.1023	21.9

25.9104	117.85	0.1279	16.61
26.4794	34.34	0.2558	4.84
27.0011	130.65	0.1279	18.41
27.8705	54.36	0.2047	7.66
28.791	47	0.1535	6.62
29.4778	23.81	0.2047	3.36
30.4067	6.19	0.2558	0.87
33.9181	29.02	0.4093	4.09
34.6769	28.83	0.2047	4.06
35.6236	14	0.2047	1.97
36.1772	22.3	0.307	3.14
38.152	13.34	0.1535	1.88

实施例 2

本申请晶型 A 的评估

(1) 吸湿性实验（动态水蒸气吸附实验或 DVS）

DVS 曲线在 SMS（Surface Measurement Systems）DVS Intrinsic 和 DVS Intrinsic plus 上采集。在 25°C 时的相对湿度用 LiCl，Mg(NO₃)₂ 和 KCl 的潮解点校正。DVS 结果（图 10）显示晶型 A 的样品在 25°C/80%RH 条件下的水分吸附为 2.880%，有引湿性，而在同样测试条件下的无定形态的吸湿性结果为 5.941%，这表明晶型 A 的吸湿性效果优于无定形态。并且晶型 A 的在 DVS 测试前后的 XRPD 结果（图 11）显示，其样品未发生晶型转变，即晶型 A 稳定性较好。相比之下，晶型 B、C1、C2 和 C3 的晶型稳定性较差，经加热或干燥后，均可转化为晶型 A。

(2) 固体稳定性

将晶型 A 在 60°C 条件下敞口放置 24 小时、以及在 25°C/60%RH 和 40°C/75%RH 条件下敞口放置 1 周，通过 XRPD 和 HPLC 检测样品的物理和化学稳定性。稳定性评估结果总结于表 4，其中 XRPD 结果示于图 12，HPLC 的结果示于表 5 和图 13。结果显示晶型 A 的样品在以上 3 种条件下放置后，未发生明显的纯度变化，且未发生晶型转变。

表 4 晶型 A 的固体稳定性评估总结

起始样品	条件	时间	HPLC 纯度（面积%）	晶型变化
晶型 A (由实施例 1(1)制备)	起始	N.A.	99.32	N.A.
	60°C	24 小时	99.33	否
	25°C/60%CRH	1 周	99.45	否
	40°C/75%CRH	1 周	99.29	否

表 5 晶型 A 固体稳定性样品的 HPLC 杂质汇总

# Peak	RRT	起始	60 °C/敞口/ 25 °C/60%RH/40 °C/75%RH/		
			24 小时	敞口/1 周	敞口/1 周
1	0.81	0.29	0.30	0.18	0.38
2	0.83	0.07	0.07	0.06	0.06
3	0.87	0.08	0.06	0.05	0.05
4	0.91	0.07	0.07	0.06	0.06
5	0.97	0.17	0.17	0.19	0.16
6	1.00	99.32	99.33	99.45	99.29

(3) 提纯/除杂效果

本实施例还评估和对比了晶型 A 样品与式 (I) 化合物无定形态样品分别在式 (I) 化合物粗品纯化和除杂过程中起到的效果。

无定形态打浆步骤：称取约 0.5g 的式 (I) 化合物至 25mL 配备有磁力搅拌的玻璃瓶中，加入 5mL 不同溶剂，混合物于室温下打浆，过滤，取滤饼通过高效液相色谱检测纯度。其中，不同溶剂的选取是通过体积比 1:1 混合对式 (I) 化合物有高溶解度的溶剂（例如，甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、乙酸乙酯(EA)、乙酸异丙酯(IPAC)、四氢呋喃(THF)、甲苯、二氯甲烷(DCM)、二甲基甲酰胺(DMF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、二甲基亚砜(DMSO)等）与对式 (I) 化合物有低溶解度的溶剂（例如，水、甲基叔丁基醚(MTBE)和正庚烷），筛选出能够析出固体的溶剂体系。选中的无定形态打浆溶剂体系及其对应的纯化效果如表 6 所示。

晶型 A 纯化步骤：称取 3.5g 式 (I) 化合物的粗品至 50mL 配备有磁力搅拌的反应瓶中，加入 17.5mL 乙醇，混合物于 25° C 搅拌 15min，过滤，用 5mL 乙醇淋洗滤饼，湿品于真空下烘干得到结晶态的式 (I) 化合物，通过高效液相色谱检测纯度。

表 6 无定形态与晶型 A 的纯化效果汇总

溶剂	HPLC 结果（各成分以相对保留时间 RRT 表示）									
	0.54	0.63	0.85	0.88	0.92	0.95	0.97	1	1.08	1.21
粗品	0.09	0.56	0.81	0.55	1.01	1.22	0.33	92.95	0.14	0.38
IPAC+MTBE	0.55	1.50	2.18	N.D.	0.80	1.06	0.62	79.02	0.46	2.01
甲苯+MTBE	0.20	0.88	0.95	1.06	0.68	1.04	0.40	91.64	0.20	0.57
乙醇+正庚烷	N.D.	0.58	1.32	N.D.	0.77	1.22	0.41	90.59	0.16	0.59
IPA+正庚烷	N.D.	0.62	0.95	N.D.	0.83	1.20	0.36	88.82	0.15	0.43
EA+正庚烷	0.11	0.65	1.01	N.D.	0.89	1.44	0.43	91.59	0.14	0.41
IPAC+正庚烷	0.10	0.64	0.97	N.D.	0.99	1.33	0.40	91.97	0.16	0.40
THF+正庚烷	N.D.	N.D.	1.07	N.D.	0.65	1.24	0.43	91.31	0.17	0.49
甲苯+正庚烷	0.13	0.62	0.83	0.86	0.97	1.25	0.33	92.13	0.09	0.37
DCM+正庚烷	0.16	0.63	1.00	0.99	0.85	1.31	0.35	92.09	0.16	0.42

2-MeTHF+正庚烷	0.17	0.66	1.03	1.12	0.95	1.09	0.43	91.61	0.08	0.31
甲醇+水	0.12	N.D.	0.79	0.62	0.44	1.74	0.28	93.15	0.19	0.37
乙醇+水	0.07	0.57	0.82	0.68	0.36	1.94	0.28	93.23	0.11	0.37
IPA+水	0.12	0.46	0.83	0.86	0.37	1.99	0.31	92.43	0.09	0.40
丙酮+水	0.13	0.49	0.73	0.68	0.44	1.20	0.40	93.36	0.10	N.D.
DMF+水	0.07	0.60	0.77	0.67	0.91	1.34	0.32	92.80	0.10	0.39
DMSO+水	0.10	0.60	0.85	0.92	0.98	1.38	0.38	92.07	0.15	0.38
晶型 A	N.D.	0.05	0.12	0.31	N.D.	0.55	N.D.	98.20	N.D.	0.06

使用两种纯化方式的效果对比总结于表 6 中，可以看出，相较于式 (I) 化合物粗品的 HPLC 结果，使用各种溶剂混合体系对无定形态的样品进行打浆纯化，基本无除杂效果，而相比之下，晶型 A 的纯化效果显著，不但可以将纯化前粗品纯度 92.95% 提高至 98.2%，并且对于个别杂质如，RRT0.54、RRT0.92、RRT0.97 以及 RRT1.08，能够将杂质完全去除，对于无定形打浆方式较难去除的杂质，如 RRT0.63、RRT0.85、RRT0.92、RRT0.95、RRT0.97 以及 RRT1.21，晶型 A 结晶的纯化方式都具有比无定形更显著的纯化效果。

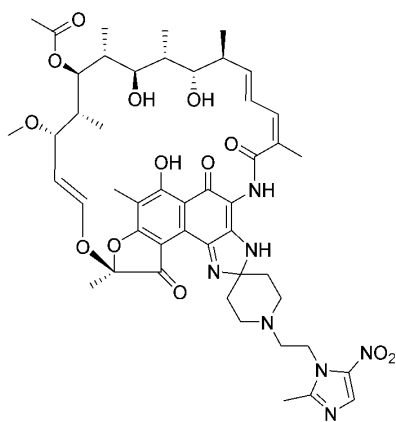
同步考察了通过柱层析纯化后经乙醇/水打浆的纯化方法与晶型 A 结晶方法对于难去除杂质的除杂能力对比，如表 7 所示。结果显示，对于柱层析难以去除的杂质 RRT0.83，以及 RRT0.98，晶型 A 都有比较好的除杂效果；尤其是对于杂质 RRT0.98（结构式如图 14 所示），晶型 A 结晶的方式可以将其控制在检测线之下。另一方面，柱层析的纯化方式耗时耗力，生产成本低，且工艺设备要求高，杂质控制难度大，而使用晶型 A 的结晶纯化方式，更绿色环保，对于降低生产成本等具有优势。

表 7 无定形态柱层析后打浆与晶型 A 结晶的纯化效果汇总

样品		HPLC 纯度 (%)		
		式 (I) 化合物 (RRT=1)	杂质 (RRT)	
			0.83	0.98
无定形	粗品	92.22	0.23	0.41
	过柱后经乙醇/ 水打浆后干品	99.26	0.24	0.15
晶型 A	纯化后	98.20	0.11	N.D.

权利要求书

1. 式(I)所示化合物的游离碱的晶型A,



所述晶型A的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $5.28^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.33^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

2. 根据权利要求1所述的晶型A, 所述晶型A在衍射角 2θ 值为 $12.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $21.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 的一处或多处有特征峰。
3. 根据权利要求1-2中任一项所述的晶型A, 所述晶型A在衍射角 2θ 值为 $12.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $21.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的晶型A, 所述晶型A的X射线粉末衍射(XRPD)图基本上与图1一致。
5. 式(I)所示化合物的游离碱的晶型A, 所述晶型A的差示扫描量热曲线在约 169.3°C 处具有吸热峰。
6. 根据权利要求5所述的晶型A, 所述晶型A的差示扫描量热法(DSC)图基本上与图2B一致。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的晶型A, 所述晶型A为无水物和/或无溶剂合物。
8. 式(I)所示化合物的游离碱的晶型B, 所述晶型B的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $4.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.12^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.62^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.23^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
9. 根据权利要求8所述的晶型B, 所述晶型B的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $7.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.73^\circ \pm 0.2^\circ$ 的一处或多处有特征峰。
10. 根据权利要求8-9中任一项所述的晶型B, 所述晶型B的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $7.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、

17.74°±0.2°和 20.73±0.2°C处有特征峰。

11. 根据权利要求 8-10 中任一项所述的晶型 B，所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图基本上与图 3 一致。
12. 式 (I) 所示化合物的游离碱的晶型 B，所述晶型 B 的差示扫描量热曲线在约 85.6°C、约 130.7°C和约 144.3°C处具有吸热峰。
13. 根据权利要求 12 所述的晶型 B，所述晶型 B 的差示扫描量热法 (DSC) 图基本上与图 4B 一致。
14. 根据权利要求 8-13 中任一项所述的晶型 B，所述晶型 B 通过使权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A 在甲苯试剂中转化获得。
15. 根据权利要求 8-14 中任一项所述的晶型 B，所述晶型 B 为甲苯溶剂合物。
16. 根据权利要求 8-15 中任一项所述的晶型 B，所述晶型 B 中式 (I) 所示化合物对甲苯分子的摩尔比例为 1:2 至 1:1。
17. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A 和/或权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B，以及任选地药学上可接受的载体。
18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物，所述药物组合物还包含第二治疗剂。
19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物，所述第二治疗剂选自：质子泵抑制剂、抑酸剂、外排泵抑制剂、麻醉剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗原虫剂、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、降脂剂和锌盐。
20. 一种试剂盒，所述试剂盒包含权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A、权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B、和权利要求 17-19 中任一项所述的药物组合物中的一种或多种。
21. 根据权利要求 20 所述的试剂盒，所述试剂盒还包含实体形式和/或可机读的电子形式的用法说明书。
22. 使用权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A 和/或权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B 制备药物的方法。
23. 一种抑制或阻止细菌生长的方法，所述方法包括施用有效量的权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A、权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B、权利要求 17-19 中任一项所述的药物组合物和权利要求 20-21 中任一项所述的试剂盒中的一种或多种。
24. 一种预防、治疗或缓解疾病或其相关病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A、权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B、权利要求 17-19 中任一项所述的药物组合物和权利要求 20-21 中任一项所述的试剂盒中的一

种或多种。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，所述有需要的患者是被细菌感染的。
26. 根据权利要求 23-25 中任一项所述的方法，所述细菌选自：幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、鲍曼不动杆菌、脆弱类拟杆菌、长双歧杆菌、瘤胃球菌属、普雷沃菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌、嗜酸乳杆菌、迟缓埃格特菌、核粒梭形杆菌、阴道加德纳菌、羞怯动弯杆菌、消化链球菌、不解糖卟啉单胞菌、二路普雷沃菌、疮疱丙酸杆菌和小韦永氏球菌。
27. 权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A、权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B、权利要求 17-19 中任一项所述的药物组合物和/或权利要求 20-21 中任一项所述的试剂盒用于抑制或阻止细菌生长的用途。
28. 权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A、权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B、权利要求 17-19 中任一项所述的药物组合物和/或权利要求 20-21 中任一项所述的试剂盒用于制备药物的用途，所述药物用于预防、治疗或缓解由细菌感染引起的疾病或其相关病症。
29. 根据权利要求 27-28 中任一项所述的用途，所述细菌选自：幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、鲍曼不动杆菌、脆弱类拟杆菌、长双歧杆菌、瘤胃球菌属、普雷沃菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌、嗜酸乳杆菌、迟缓埃格特菌、核粒梭形杆菌、阴道加德纳菌、羞怯动弯杆菌、消化链球菌、不解糖卟啉单胞菌、二路普雷沃菌、疮疱丙酸杆菌和小韦永氏球菌。
30. 根据权利要求 28-29 中任一项所述的用途，所述疾病或其相关病症选自：胃炎、胃溃疡、细菌性阴道病、腹泻、肺炎、阑尾炎、胆囊炎、中耳炎、心内膜炎、子宫内膜炎、脑脓肿、心肌坏死、骨髓炎、腹膜炎、脓胸、输卵管炎、脓毒性关节炎、肝脓肿、鼻窦炎、盆腔炎和菌血症；以及上呼吸道感染、下呼吸道感染、皮肤与软组织感染、骨与关节感染、肺部感染、腹腔感染、眼部感染、耳部感染、口腔感染和外科手术感染。
31. 权利要求 17-19 中任一项所述的药物组合物或权利要求 20-21 中任一项所述的试剂盒，所述药物组合物或所述试剂盒用于预防、治疗或缓解由细菌感染引起的疾病或其相关病症。
32. 一种制备权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A 的方法，所述方法包括使式 (I) 所示化合物在包含醇类溶剂的溶剂中结晶。
33. 根据权利要求 32 的方法，其中所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和叔丁醇中的一种或一种以上的组合。
34. 根据权利要求 32-33 中任意一项所述的方法，所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或其组合。

35. 根据权利要求 32-34 中任意一项所述的方法，其中在包含醇类溶剂的溶剂中结晶进一步为在醇类溶剂中结晶。
36. 一种制备权利要求 8-16 中任一项所述的晶型 B 的方法，所述方法包括使权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 A 在甲苯溶剂中结晶。