

含芳环类衍生物拮抗剂的盐、其制备方法和应用

技术领域

本申请涉及生物医药领域，尤其涉及用于治疗或预防双重作用的血管紧张素
5 依赖性和内皮素依赖性疾病的制剂的盐、晶型及其制备方法和应用。

背景技术

局灶节段性肾小球硬化（FSGS）是肾病综合征的表现形式之一，是终末期肾
病主要原因，发病机制复杂，至今尚未完全清楚。目前以糖皮质激素、免疫抑制
10 剂为主的药物治疗，反应均较差，不能理想的控制 FSGS 的发生与进展，并且副
作用明显。目前没有经批准的 FSGS 治疗方法，FSGS 治疗完全缓解率不足 30%，
三分之一患者五年后进展至慢性肾衰竭，需要长期透析或者肾移植来维持生命，
给家庭和社会带来严重的经济负担，探寻新的治疗方案成为重点。

除 FSGS 外，以肾小球损伤为特征的其他肾脏疾病或病症包括 IgA 肾病和特
15 发性膜性肾病。IgA 肾病，也称为 Berger 病，是由肾脏中免疫球蛋白 A(IgA)的累
积所引起的。肾脏中 IgA 的存在可能导致炎症、肾脏肾小球受损和肾功能受损，
包括蛋白尿。在某些情况下，IgA 肾病患者会进展为 ESRD。IgA 肾病是世界上最
常见的肾小球肾炎。在大约 30%的患者中，观察到肾小球滤过率在 10 年内降低约
50%。IgA 肾病患者形成 IgG 自身抗体对抗半乳糖缺乏的 IgA1 抗体。这导致这些
20 抗体在系膜中沉积，并激活补体。对 IgA 肾病患者的基本治疗包括通过阻断肾素-
血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)来消除危险因素，特别是高血压。各种研究也对
免疫抑制进行了研究，但未观察到明显的优势。激素治疗常见的副作用有升高血
糖、骨质疏松、感染等。因此，仍然需要用于治疗各种肾脏疾病或病症(例如
FSGS、IgA 肾病和 IMN)的组合物和方法。

25 内源性血管活性肽血管紧张素 II(AngII)和内皮素-1(ET-1)是两种强有效的血管
收缩素，且被认为在控制与多种疾病(包括糖尿病肾病、心力衰竭、以及慢性或持
续升高的血压)相关的血管张力和病理组织重塑中发挥作用。肾素-血管紧张素-醛
固酮系统(RAAS)调节血压、液体和钠平衡，过度激活 RAAS 可促进系统性和区域
性肾小球毛细血管高压，引起肾小球血流动力学损伤，通过促纤维化和促炎途径
30 导致肾脏损伤和肾纤维化。RAAS 系统药物如血管紧张素受体阻断剂(ARB)已被

用于治疗糖尿病肾病、心力衰竭、慢性或持续升高的血压。此外，越来越多的数据证明了 ETA 受体拮抗剂(ERAs)在高血压和糖尿病肾病中潜在治疗益处。

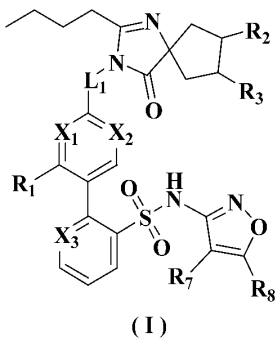
研究显示 ARB 和 ERA 的组合产生协同效应，AngII 和 ET-1 在血压控制和病理组织重塑中共同工作。Ang II 水平升高促进 ET-1 合成及血管收缩作用，ETA 阻断 ET 受体可以降低 AngII 诱导的血管收缩，可以降低血浆中的醛固酮。ARB 不但阻断 AngII 对其 AT1 受体的作用，而且还限制 ET-1 的产生。因此，同时阻断 AngII 和 ET-1 活性可能比单独阻断任一种物质提供更好的效力。此外，虽然 ARB 是糖尿病肾病患者的标准治疗，但是在 II 期临床开发中已经报道了双拮抗剂 (ARB 和 ERA) 可以改善 FSGS 患者蛋白尿变化。所以具有 AT1/ETA 双靶点拮抗机制药物具有潜在的治疗肾病功能，具有药物开发的意义。

国际专利（申请号：PCT/CN2022/115068）中公开了一系列含芳环类生物拮抗剂的结构，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。

发明内容

专利申请 PCT/CN2022/115068 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)所示的化合物的酸式盐：



其中，

L₁ 为-CH₂或-CD₂-；

X₁ 为 N 或 CR¹；

X₂ 为 N 或 CR²;

X₃ 为 N 或 CR³;

R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，所述的 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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R₁ 选自氢、C₁₋₃ 烷基或-(CH₂)_{n1}O(CH₂)_{n2}RA₂，所述 C₁₋₃ 烷基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个取代基所取代;

RA₂ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₃ 烷基或 4-7 元杂环基 C₁₋₃ 烷基;

R₂、R₃ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，所述的 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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者，R₂、R₃ 与相连的原子链接形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基;

R₇ 或 R₈ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、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 烷硫基、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;

当 L₁ 为-CH₂-, R₂ 和 R₃ 同时为氢时，R₇ 和 R₈ 不同时为-CH₃;

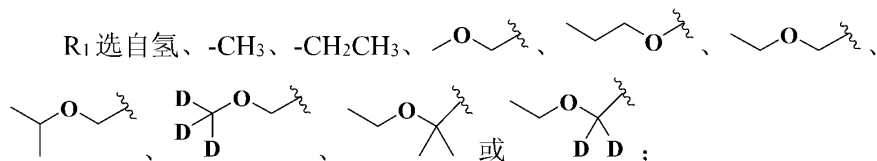
当 L_1 为 $-CH_2-$, R_2 和 R_3 同时为氢时, R_1 不为氢;

n_1 和 n_2 各自独立地为 0、1、2 或 3;

- 酸式盐的酸选自盐酸、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、乙基磺酸、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、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸; 优选甲磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、磷酸或氢溴酸。

在本发明优选的实施方案中,

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、甲基、乙基或丙基;



- R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基或丙基;
或者, R_2 、 R_3 与相连的原子链接形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基;
 R_7 选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、氘代甲基、二氘代甲基或三氘代甲基;
 R_8 选自甲基、乙基或丙基。

- 在本发明优选的实施方案中, 化合物为

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

- 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氟-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基苄基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

2-[4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺;

- 5 4'-((2'-丁基-5'-氧螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

酸式盐中的酸选自甲磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸或氢溴酸。

- 在本发明进一步优选的实施方案中，酸的个数为 0.2-3；优选 0.2、0.5、1、
10 1.5、2、2.5 或 3；更优选 0.5、1、2 或 3，进一步优选 1。

在本发明进一步优选的实施方案中，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。

在本发明进一步优选的实施方案中，所述酸式盐为晶型；

- 15 优选化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型；

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型；

- 20 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氟-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型；

2-[4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺的酸式盐晶型；

- 25 4'-((2'-丁基-5'-氧螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型；

更优选甲磺酸盐晶型、乙基磺酸盐晶型、盐酸盐晶型、硫酸盐晶型、对甲苯磺酸盐晶型、苯磺酸盐晶型、羟乙基磺酸盐晶型或氢溴酸盐晶型。

- 在本发明进一步优选的实施方案中，化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-
30 -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型为：

5 盐酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱 20 在 $9.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $9.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $8.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $10.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $16.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.0\pm 0.2^\circ$ 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;

10 盐酸盐晶型 B, 其 X-射线粉末衍射图谱 20 在 $10.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $7.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $14.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $17.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $19.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $11.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $13.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $22.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 优选包含上述衍射峰
15 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;

20 盐酸盐晶型 C, 其 X-射线粉末衍射图谱 20 在 $8.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $7.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $14.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $14.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $6.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $17.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $10.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $12.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $23.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.2\pm 0.2^\circ$ 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;

25 乙基磺酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱 20 在 $8.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $7.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $17.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $17.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $22.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $26.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $28.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $35.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $35.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $15.5\pm 0.2^\circ$ 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,
30

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;

乙基磺酸盐晶型 B, 其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $8.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $8.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $7.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $17.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $16.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $26.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $10.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $12.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $19.9\pm0.2^\circ$ 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;

对甲苯磺酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $5.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $6.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $23.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $29.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 优选包含上述衍射峰中的任意 1 处, 或者 1-2 处, 或者 2-3 处, 更优选包含其中任意 1 处、2 处、3 处、4 处或 5 处;

甲磺酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $8.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $8.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $4.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $22.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $11.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $12.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $16.5\pm0.2^\circ$ 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;

硫酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $8.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.5\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $10.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $11.0\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $12.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $16.3\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $19.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $20.4\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $21.9\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $26.7\pm0.2^\circ$ 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；

苯磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $5.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $17.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $29.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 1-3 处，或者 2-4 处，更优选包含其中任意 1 处、2 处、3 处或 4 处；

羟乙基磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $9.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $8.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6\pm 0.2^\circ$ 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 3-7 处，更优选包含其中任意 2 处、3 处、4 处或 5 处；

氢溴酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $30.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $25.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $29.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $17.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $35.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $33.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $28.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $28.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.6\pm 0.2^\circ$ 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。

在本发明进一步优选的实施方案中，

盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 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 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ ；
 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ ；
 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ ；
 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ ；

- 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°；
- 9.2±0.2°、9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°；
- 9.2±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°；
- 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°；
- 5 9.2±0.2°、9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°；
- 9.2±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°；
- 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°；
- 9.2±0.2°、9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°；
- 9.2±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°；
- 10 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°；
- 9.2±0.2°、9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、
- 20.6±0.2°；
- 9.2±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、
- 20.9±0.2°；
- 15 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、
- 20.9±0.2°；
- 9.2±0.2°、9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.6±0.2°、
- 20.9±0.2°；
- 9.2±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.9±0.2°、
- 20 23.2±0.2°；
- 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.9±0.2°、
- 23.2±0.2°；
- 盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 10.4±0.2°、7.3±0.2°、
- 14.1±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，
- 25 进一步还可以包含位于 2θ 为 14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、
- 24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或
- 5 条；例如，
- 10.4±0.2°、7.3±0.2°；

- 10.4±0.2°、14.1±0.2°;
7.3±0.2°、14.1±0.2°;
10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°;
10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°;
5 7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°;
10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°;
10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°;
7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°;
10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°;
10 10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°;
7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°;
10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°;
10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°;
7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°;
15 10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、
24.8±0.2°;
10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、
24.8±0.2°、11.0±0.2°;
7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、
20 11.0±0.2°;
10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、24.8±0.2°、
11.0±0.2°;
10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、
11.0±0.2°、13.1±0.2°;
25 7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、11.0±0.2°、
13.1±0.2°;

盐酸盐晶型C的X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 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 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、

12.4±0.2°、23.8±0.2°、24.8±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

- 8.6±0.2°、7.9±0.2°；
8.6±0.2°、14.7±0.2°；
5 7.9±0.2°、14.7±0.2°；
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°；
8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°；
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°；
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°；
10 8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°；
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°；
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°；
8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°；
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°；
15 8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°；
8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°；
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°；
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、
12.4±0.2°；
20 8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°；
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°；
乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 8.7±0.2°、
25 7.4±0.2°、17.0±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 17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、
28.8±0.2°、20.1±0.2°、35.1±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或
5 条；例如，
8.7±0.2°、7.4±0.2°；
30 8.7±0.2°、17.0±0.2°；

- 7.4±0.2°、17.0±0.2°;
8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°;
8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°;
7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°;
5 8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°;
8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°;
7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°;
8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°;
8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°;
10 7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°;
8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°;
8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°;
7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°;
8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、
15 28.8±0.2°;
8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、
20.1±0.2°;
7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、
20.1±0.2°;
20 8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、28.8±0.2°、
20.1±0.2°;
8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、20.1±0.2°、
35.1±0.2°;
7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、20.1±0.2°、
25 35.1±0.2°;

乙基磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±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 17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、

24.1±0.2°、26.4±0.2°、10.8±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

- 8.8±0.2°、8.3±0.2°；
- 8.8±0.2°、7.9±0.2°；
- 5 8.3±0.2°、7.9±0.2°；
- 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°
- 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°；
- 8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°；
- 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°；
- 10 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°；
- 8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°；
- 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°；
- 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；
- 8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；
- 15 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；
- 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°；
- 8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°；
- 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、
- 24.1±0.2°；
- 20 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、24.1±0.2°、
- 26.4±0.2°；
- 8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、24.1±0.2°、
- 26.4±0.2°；
- 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、24.1±0.2°、
- 25 26.4±0.2°；
- 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、26.4±0.2°、
- 10.8±0.2°；

$8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$;

- 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $5.8\pm 0.2^\circ$ 处衍射峰, 任选的, 进一步还可以包含位于 2θ 为 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、
5 $29.1\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条, 优选包含其中 1 条、2 条、3 条或 4 条; 例如,

$5.8\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

- 10 $5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

- 15 $5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

- 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 $8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 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 $20.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 、
20 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.1\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条, 优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条; 例如,

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$;

$8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$;

- 25 $8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$;

$8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$;

- 8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
5 8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、
10 20.0±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、
24.3±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、
24.3±0.2°；
15 8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、20.0±0.2°、
24.3±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、24.3±0.2°、
11.1±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、24.3±0.2°、
20 11.1±0.2°；
硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 8.3±0.2°、20.9±0.2°、
18.5±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 24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、
16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或
25 5 条；例如，
8.3±0.2°、20.9±0.2°；
8.3±0.2°、18.5±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°；

- 8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°；
8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°；
8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°；
- 5 8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°；
8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°；
8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；
- 10 8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；
8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°；
8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、
16.3±0.2°；
- 15 8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、
19.9±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、
16.3±0.2°、19.9±0.2°；
8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、16.3±0.2°、
- 20 19.9±0.2°；
8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、19.9±0.2°、
20.4±0.2°；
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、
19.9±0.2°、20.4±0.2°；
- 25 苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 5.9±0.2°、
23.8±0.2°、17.8±0.2°、29.9±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，进一步优选包含四条，例如，
5.9±0.2°；

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$;

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$;

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$;

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$;

5 $5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$;

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$;

羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 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 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$

10 中的至少一条, 优选包含其中 2 条、3 条或 4 条; 例如,

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$;

$19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$;

15 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$;

$19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$;

$19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$;

20 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$;

$19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$;

25 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$;

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$;

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 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、

22.3±0.2°、25.9±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 29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°、23.4±0.2°、28.6±0.2°、28.8±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

- 5 30.0±0.2°、22.3±0.2°；
 30.0±0.2°、25.9±0.2°；
 22.3±0.2°、25.9±0.2°；
 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°；
 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°；
- 10 22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°；
 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°；
 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°；
 22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°；
 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°；
- 15 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°；
 22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°；
 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°；
 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°；
 22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°；
- 20 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、
 33.3±0.2°、23.4±0.2°；
 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°、
 23.4±0.2°、28.6±0.2°；
 22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°、
- 25 23.4±0.2°、28.6±0.2°；
 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、
 23.4±0.2°、28.6±0.2°；
 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°、

$28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$;

$22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明进一步优选的实施方案中，

- 5 盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.0\pm 0.2^\circ$ 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、8 处或 10 处有衍射峰；例如，

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$;

- 10 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

- 15 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.0\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、

- 20 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.0\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$;

- 25 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$;

$9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、

$23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.0\pm 0.2^\circ$;

$9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.0\pm 0.2^\circ$;

5 盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $24.1\pm 0.2^\circ$ 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; 例如,

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$;

10 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、

15 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$;

20 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$;

$7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、

25 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$;

$10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$;

$7.3\pm0.2^\circ$ 、 $14.1\pm0.2^\circ$ 、 $14.6\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $19.3\pm0.2^\circ$ 、 $21.9\pm0.2^\circ$ 、 $11.0\pm0.2^\circ$ 、 $13.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.3\pm0.2^\circ$ 、 $22.1\pm0.2^\circ$;

- 5 盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $18.2\pm0.2^\circ$ 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;例如,

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$;

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$;

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$;

- 10 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$;

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$;

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$;

- 15 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$;

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $18.2\pm0.2^\circ$;

- 20 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$;

$8.6\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$;

$7.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$;

- 25 乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $8.7\pm0.2^\circ$ 、 $7.4\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $17.5\pm0.2^\circ$ 、 $19.4\pm0.2^\circ$ 、 $22.7\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $28.8\pm0.2^\circ$ 、 $20.1\pm0.2^\circ$ 、 $35.1\pm0.2^\circ$ 、 $35.4\pm0.2^\circ$ 、 $15.5\pm0.2^\circ$ 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;例如,

$8.7\pm0.2^\circ$ 、 $7.4\pm0.2^\circ$ 、 $19.4\pm0.2^\circ$ 、 $22.7\pm0.2^\circ$;

- 8.7±0.2°、17.0±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°；
- 8.7±0.2°、7.4±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°；
- 8.7±0.2°、17.0±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°；
- 8.7±0.2°、7.4±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、20.1±0.2°、
- 5 35.1±0.2°；
- 8.7±0.2°、17.0±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、20.1±0.2°、
- 35.1±0.2°；
- 8.7±0.2°、7.4±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、20.1±0.2°、
- 35.1±0.2°、35.4±0.2°、15.5±0.2°；
- 10 8.7±0.2°、17.0±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、20.1±0.2°、
- 35.1±0.2°、35.4±0.2°、15.5±0.2°；
- 8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、
- 28.8±0.2°、20.1±0.2°、35.1±0.2°；
- 8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、
- 15 20.1±0.2°；
- 7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、28.8±0.2°、
- 20.1±0.2°、35.1±0.2°、35.4±0.2°；
- 8.7±0.2°、7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、28.8±0.2°、
- 20.1±0.2°、35.1±0.2°、35.4±0.2°；
- 20 8.7±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、20.1±0.2°、
- 35.1±0.2°、35.4±0.2°、15.5±0.2°；
- 7.4±0.2°、17.0±0.2°、17.5±0.2°、19.4±0.2°、22.7±0.2°、26.4±0.2°、20.1±0.2°、
- 35.1±0.2°、35.4±0.2°、15.5±0.2°；
- 乙基磺酸盐晶型B的X-射线粉末衍射图谱包含位于2θ为8.8±0.2°、8.3±0.2°、
- 25 7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、24.1±0.2°、26.4±0.2°、
- 10.8±0.2°、12.6±0.2°、19.9±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；例如，
- 8.8±0.2°、8.3±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；
- 8.8±0.2°、7.9±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$;

5 $8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

10 $8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$;

15 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$;

20 $8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

$8.3\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

25 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $5.8\pm0.2^\circ$ 、 $6.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$ 、 $29.1\pm0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处或 6 处有衍射峰；例如，

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $6.2\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$ 、 $29.1\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $6.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.6\pm0.2^\circ$ 、 $29.1\pm0.2^\circ$;

甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、

$4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.5\pm0.2^\circ$ 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；例如，

- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ ；
- 5 $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ ；
- 10 $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.5\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.5\pm0.2^\circ$ ；
- 15 $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ ；
- 20 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ ；
- $8.1\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.5\pm0.2^\circ$ ；
- 25 $8.4\pm0.2^\circ$ 、 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $22.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $24.5\pm0.2^\circ$ 、 $24.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.5\pm0.2^\circ$ ；

硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $20.9\pm0.2^\circ$ 、

18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±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；例如，

- 8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；
- 5 8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；
- 8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°；
- 8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°；
- 8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°；
- 10 8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°；
- 8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±0.2°；
- 8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±0.2°；
- 15 8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°；
- 8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°；
- 20 20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°；
- 8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°；
- 8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±0.2°；
- 25 20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±0.2°；

羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 9.9±0.2°、

$19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的4处、5处或6处有衍射峰；例如，

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ ；

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ ；

5 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ ；

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ ；

氢溴酸盐晶型A的X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选

10 的4处、5处、6处、8处或10处有衍射峰；例如，

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ ；

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ ；

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ ；

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ ；

15 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ ；

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ ；

20 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ ；

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ ；

$30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ ；

25 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ ；

$22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ ；

- 30.0±0.2°、22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、
23.4±0.2°、28.6±0.2°、28.8±0.2°、18.1±0.2°；
- 30.0±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°、
28.6±0.2°、28.8±0.2°、18.1±0.2°、26.6±0.2°；
- 5 22.3±0.2°、25.9±0.2°、29.7±0.2°、17.0±0.2°、35.7±0.2°、33.3±0.2°、
28.6±0.2°、28.8±0.2°、18.1±0.2°、26.6±0.2°。

在本发明进一步优选的实施方案中，

- 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶
10 型 A 的熔点为 155-176℃；

- 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶
型 B 的熔点为 169.4~174.9；

- 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的甲磺酸盐
15 晶型 A 的熔点为 209-217℃；

- 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的硫酸盐晶
型 A 的熔点为 195-209℃；

- 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的氢溴酸盐
20 晶型 A 的熔点为 158-165℃。

在本发明进一步优选的实施方案中，

- 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶
25 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 1
所示。

表 1

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	5.999	14.7204	58	2.3
2	8.233	10.731	101	4.1
3	8.965	9.8563	702	28.3
4	9.166	9.6398	2479	100
5	10.109	8.743	76	3.1
6	10.786	8.1959	141	5.7
7	11.892	7.4357	86	3.5
8	13.746	6.4366	71	2.9
9	14.516	6.097	82	3.3
10	15.799	5.6046	62	2.5
11	16.18	5.4737	54	2.2
12	16.409	5.3977	40	1.6
13	16.772	5.2816	193	7.8
14	17.041	5.1987	69	2.8
15	17.362	5.1035	65	2.6
16	18.169	4.8786	96	3.9
17	18.779	4.7214	135	5.4
18	20.16	4.4009	142	5.7
19	20.643	4.299	123	5
20	20.946	4.2376	130	5.2
21	21.536	4.1229	70	2.8
22	22.267	3.9891	99	4
23	22.732	3.9086	55	2.2
24	23.223	3.827	148	6
25	24.01	3.7034	122	4.9
26	25.291	3.5185	159	6.4
27	27.595	3.2298	113	4.6
28	28.131	3.1695	59	2.4
29	29.508	3.0246	49	2

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 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。

5

化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 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 2 所示。

10

表 2

序号	盐酸盐晶型 B 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）	d 值	峰高	比例（I%）

1	7.281	12.1311	822	25
2	10.424	8.4796	3291	100
3	11.033	8.0125	389	11.8
4	11.94	7.4062	216	6.6
5	13.087	6.7592	296	9
6	13.472	6.5672	215	6.5
7	14.055	6.2959	734	22.3
8	14.56	6.0788	999	30.4
9	15.422	5.7409	159	4.8
10	15.823	5.5961	246	7.5
11	16.167	5.4779	276	8.4
12	17.018	5.206	1012	30.8
13	17.783	4.9835	432	13.1
14	18.654	4.7527	290	8.8
15	19.264	4.6036	1263	38.4
16	20.301	4.3707	397	12.1
17	20.944	4.238	191	5.8
18	21.901	4.055	797	24.2
19	22.128	4.0139	464	14.1
20	23.016	3.8609	318	9.7
21	23.723	3.7474	259	7.9
22	24.13	3.6851	452	13.7
23	24.516	3.628	156	4.7
24	24.759	3.5929	624	19
25	24.987	3.5607	537	16.3
26	25.348	3.5108	225	6.8
27	26.277	3.3888	296	9
28	26.772	3.3272	216	6.6
29	27.109	3.2866	231	7
30	27.295	3.2646	322	9.8
31	28.635	3.1148	275	8.4

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 3 所示；其 DSC 图谱基本如图 4 所示。

5 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的乙基磺酸盐晶型 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 3 所示。

表 3

序号	乙基磺酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据
----	-------------------------

	2θ (±0.2 °)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	7.439	11.8733	879	21.5
2	8.739	10.1101	4091	100
3	9.251	9.5513	54	1.3
4	12.46	7.0982	53	1.3
5	14.87	5.9525	60	1.5
6	15.113	5.8576	77	1.9
7	15.475	5.7212	94	2.3
8	15.784	5.61	71	1.7
9	17	5.2115	399	9.8
10	17.523	5.057	238	5.8
11	17.766	4.9882	70	1.7
12	18.066	4.9062	77	1.9
13	18.436	4.8084	100	2.4
14	19.41	4.5695	443	10.8
15	20.137	4.4059	161	3.9
16	20.867	4.2534	76	1.9
17	22.677	3.9178	296	7.2
18	24.051	3.697	151	3.7
19	26.362	3.378	562	13.7
20	26.827	3.3205	101	2.5
21	28.792	3.0982	276	6.7
22	31.695	2.8207	116	2.8
23	35.053	2.5578	206	5
24	35.37	2.5356	171	4.2

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的乙基磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 5 所示。

化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的乙基磺酸盐晶型 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 4 所示。

表 4

序号	乙基磺酸盐晶型 B 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2 °)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	7.854	11.247	310	12.7
2	8.317	10.6229	487	20
3	8.762	10.0833	2435	100
4	10.789	8.1936	154	6.3
5	12.578	7.0319	126	5.2

6	15.739	5.626	77	3.2
7	16.183	5.4725	173	7.1
8	17.036	5.2005	243	10
9	17.484	5.0681	90	3.7
10	18.412	4.8148	237	9.7
11	19.446	4.5609	175	7.2
12	19.91	4.4557	190	7.8
13	20.358	4.3587	175	7.2
14	20.648	4.2982	318	13.1
15	21.701	4.0918	124	5.1
16	22.716	3.9113	119	4.9
17	24.094	3.6907	356	14.6
18	26.382	3.3755	422	17.3
19	26.968	3.3034	90	3.7
20	28.778	3.0997	153	6.3
21	31.697	2.8205	91	3.7
22	35.115	2.5535	157	6.4
23	35.402	2.5334	89	3.7

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的乙基磺酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6 所示。

化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
5 （4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的对甲苯磺酸盐晶型 A，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 5 所示。

表 5

序号	对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.761	15.3274	7383	100
2	6.19	14.267	116	1.6
3	15.623	5.6674	46	0.6
4	17.355	5.1055	39	0.5
5	18.597	4.7673	109	1.5
6	21.604	4.11	43	0.6
7	21.976	4.0412	60	0.8
8	23.177	3.8346	92	1.2
9	25.352	3.5102	46	0.6
10	26.646	3.3427	36	0.5
11	28.495	3.1298	67	0.9
12	29.06	3.0702	99	1.3
13	29.833	2.9924	77	1

14	31.655	2.8242	34	0.5
15	33.92	2.6406	55	0.7
16	34.854	2.572	52	0.7

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的对甲苯磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 7 所示。

化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-
5 （4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的对甲磺酸盐晶型 A，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 6 所示。

表 6

序号	甲磺酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	4.14	21.3267	203	51.3
2	8.052	10.9706	396	100
3	8.385	10.5366	292	73.7
4	9.948	8.8838	45	11.4
5	10.386	8.5107	41	10.4
6	11.097	7.9668	135	34.1
7	11.695	7.5604	59	14.9
8	12.583	7.0291	74	18.7
9	14.178	6.2416	41	10.4
10	14.62	6.0537	47	11.9
11	15.972	5.5443	41	10.4
12	16.485	5.3731	74	18.7
13	17.178	5.1577	41	10.4
14	18.902	4.6909	140	35.4
15	19.957	4.4452	96	24.2
16	20.23	4.386	50	12.6
17	20.768	4.2736	291	73.5
18	22.287	3.9855	220	55.6
19	23.723	3.7474	47	11.9
20	23.892	3.7214	84	21.2
21	24.253	3.6667	114	28.8
22	24.474	3.6341	182	46
23	25.489	3.4918	43	10.9
24	26.649	3.3423	75	18.9
25	26.926	3.3085	54	13.6
26	27.605	3.2287	74	18.7
27	32.167	2.7805	40	10.1
28	33.175	2.6982	62	15.7

29	35.385	2.5346	42	10.6
----	--------	--------	----	------

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的甲磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 8 所示，其 DSC 图谱基本如图 9 所示。

5 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的硫酸盐晶型 A，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 7 所示。

表 7

序号	硫酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	7.968	11.0871	78	8.4
2	8.32	10.6187	925	100
3	9.215	9.589	63	6.8
4	10.04	8.8026	253	27.4
5	10.345	8.5441	59	6.4
6	10.952	8.0716	324	35
7	11.681	7.5695	118	12.8
8	12.638	6.9984	239	25.8
9	14.273	6.2003	125	13.5
10	14.663	6.0361	73	7.9
11	15.131	5.8504	111	12
12	15.875	5.5781	112	12.1
13	16.286	5.4383	272	29.4
14	17.113	5.1771	91	9.8
15	17.596	5.036	84	9.1
16	18.2	4.8703	56	6.1
17	18.494	4.7936	430	46.5
18	18.84	4.7062	98	10.6
19	19.428	4.5651	88	9.5
20	19.853	4.4684	264	28.5
21	20.216	4.389	113	12.2
22	20.441	4.3412	187	20.2
23	20.931	4.2407	696	75.2
24	21.922	4.0512	291	31.5
25	22.363	3.9723	105	11.4
26	23.846	3.7283	157	17
27	24.015	3.7026	101	10.9
28	24.417	3.6426	614	66.4
29	24.859	3.5787	72	7.8

30	25.186	3.5329	72	7.8
31	26.06	3.4164	75	8.1
32	26.625	3.3453	158	17.1
33	26.73	3.3324	205	22.2
34	27.069	3.2914	136	14.7

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的硫酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 10 所示，其 DSC 图谱基本如图 11 所示。

5 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的苯磺酸盐晶型 A，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 8 所示。

表 8

序号	苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	5.926	14.9025	6627	100
2	17.794	4.9806	74	1.1
3	19.204	4.618	39	0.6
4	20.73	4.2813	50	0.8
5	23.835	3.7302	255	3.8
6	28.969	3.0797	35	0.5
7	29.932	2.9828	78	1.2
8	36.09	2.4867	42	0.6

10 本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的苯磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 12 所示。

 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的羟乙基磺
15 酸盐晶型 A，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 9 所示。

表 9

序号	羟乙基磺酸盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	6.11	14.4538	113	3.7

2	8.277	10.6731	483	15.6
3	9.934	8.8963	3088	100
4	10.636	8.3111	159	5.1
5	11.484	7.6989	57	1.8
6	12.55	7.0472	137	4.4
7	14.241	6.2143	93	3
8	14.505	6.1016	55	1.8
9	15.651	5.6575	55	1.8
10	16.049	5.5179	122	4
11	18.233	4.8616	272	8.8
12	19.891	4.46	933	30.2
13	20.462	4.3367	530	17.2
14	21.456	4.138	150	4.9
15	23.91	3.7186	383	12.4
16	25.044	3.5527	107	3.5
17	26.12	3.4088	119	3.9
18	29.884	2.9875	142	4.6

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的羟乙基磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 13 所示，其 DSC 图谱基本如图 14 所示。

5 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺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 10 所示。

表 10

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	17.017	5.2061	222	66.1
2	18.091	4.8995	84	25
3	22.311	3.9813	329	97.9
4	23.401	3.7984	118	35.1
5	25.874	3.4406	329	97.9
6	26.631	3.3445	99	29.5
7	28.597	3.1189	135	40.2
8	28.843	3.0929	132	39.3
9	29.65	3.0104	310	92.3
10	29.972	2.9788	336	100
11	30.333	2.9442	98	29.2
12	30.897	2.8918	51	15.2
13	32.146	2.7822	119	35.4
14	33.303	2.6881	195	58

15	34.393	2.6054	90	26.8
16	35.663	2.5155	261	77.7
17	37.284	2.4097	55	16.4
18	37.744	2.3814	48	14.3
19	38.579	2.3318	51	15.2

本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的氢溴酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 15 所示。

5 本发明所述的化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 16 所示。

在本发明进一步优选的实施方案中：

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 1 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

10 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 3 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

乙基磺酸盐晶型 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 5 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

15 乙基磺酸盐晶型 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 6 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前六强的衍射峰位置与图 7 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

20 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四强的衍射峰位置与图 8 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

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 10 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

苯磺酸盐晶型 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 12 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

25 羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前七强的衍射峰位置与图 13 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 $\pm 0.2^{\circ}$ ；

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五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 $\pm 0.2^\circ$ ；

盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前五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 $\pm 0.2^\circ$ 。

- 5 在本发明进一步优选的实施方案中，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 3，更优选 0.5、1、2 或 3；进一步地，水合物中的水为管道水或结晶水或两者的结合。

本发明提供一种化合物酸式盐的制备方法，包括如下步骤：

- 1) 称取适量的自由碱，用良性溶剂溶解；
10 2) 称取适量的反离子酸，用有机溶剂溶解；反离子酸的量优选 1.0~1.5 当量；
3) 把上述两种溶液合并，搅拌析出或滴加不良溶剂后搅拌析出；
4) 快速离心或静置吹干得目标产物；

其中：

- 15 所述的良性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲酸乙酯、乙酸乙酯、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、正丁醇、1,4-二氧六环、异丁醇、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、正丙醇或叔丁醇中的一种或多种；优选 2-甲基-四氢呋喃、乙酸乙酯、2-丁酮、丙酮或甲酸乙酯中的一种或多种。

- 20 所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N，N-二甲基甲酰胺中的一种或多种；优选甲醇、乙醇或乙腈中的一种或多种；上述良性溶剂和有机溶液使用时需互溶；

- 25 所述的不良溶剂选自庚烷、水、甲基叔丁基醚、环己烷、甲苯、异丙醚或乙酸乙酯中的一种或多种；优选水、甲基叔丁基醚或异丙醚中的一种或多种；

- 30 所述的反离子酸选自盐酸、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、乙基磺酸、羟乙基磺酸、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、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸；
5 优选甲磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸或氢溴酸。

本发明提供一种化合物酸式盐的制备方法，包括如下步骤：

- 1) 称取适量的自由碱，用不良性溶剂混悬；
- 2) 称取适量的反离子酸，用有机溶剂溶解；反离子酸的量优选 1.0~1.5 当量；
- 10 3) 将上述溶液加入上述混悬液中，搅拌 2 小时；
- 4) 快速离心或静置吹干得通式 (I) 所示化合物的盐；

其中：

所述的不良性溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、甲酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、甲醇、乙腈、氯苯、苯、甲苯、正丁醇、异丁醇
15 或 3-戊酮中的一种或多种；优选乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯中的一种或多种。

所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或
20 N, N-二甲基甲酰胺中的一种或多种；优选甲醇、乙醇或乙腈中的一种或多种；
上述良性溶剂和有机溶液使用时需互溶；

所述的反离子酸选自盐酸、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
25 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、乙基磺酸、羟乙基磺酸、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、
30 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、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸；

优选甲磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸或氢溴酸。

本发明进一步涉及一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的通式(I)化合物酸式盐或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。

- 5 本发明所述的药物组合物包括适于口服和注射等给药途径，优选口服给药途径。剂型包括片剂，胶囊，分散剂和混悬剂，优选片剂。

在本发明某些实施方案中，所述药物组合物中，通式(I)所示化合物的重量百分比为0.1%~95%，优选0.5%~85%，更优选1%~60%，进一步优选10%~50%，更进一步优选15-40%，再进一步优选20-30%，最优选20-25%。

- 10 在本发明某些实施方案中，所述药物组合物中，以游离碱计，通式(I)所示化合物的重量百分比为0.1-99%、0.2-98.5%、0.3-98%、0.4-97.5%、0.5-97%、0.6-96.5%、0.7-96%、0.8-95.5%、0.9-95%、1-94.5%、1.1-94%、1.2-93.5%、1.3-93%、1.4-92.5%、1.5-92%、1.6-91.5%、1.7-91%、1.8-90.5%、1.9-90%、2-89.5%、2.1-89%、2.2-88.5%、2.3-88%、2.4-87.5%、2.5-87%、2.6-86.5%、2.7-86%、2.8-85.5%、2.9-85%、3-84.5%、3.1-84%、3.2-83.5%、3.3-83%、3.4-82.5%、3.5-82%、3.6-81.5%、3.7-81%、3.8-80.5%、3.9-80%、4-79.5%、4.1-79%、4.2-78.5%、4.3-78%、4.4-77.5%、4.5-77%、4.6-76.5%、4.7-76%、4.8-75.5%、4.9-75%、5-74.5%、5.1-74%、5.2-73.5%、5.3-73%、5.4-72.5%、5.5-72%、5.6-71.5%、5.7-71%、5.8-70.5%、5.9-70%、6-69.5%、6.1-69%、6.2-68.5%、6.3-68%、6.4-67.5%、6.5-67%、6.6-66.5%、6.7-66%、6.8-65.5%、6.9-65%、7-64.5%、7.1-64%、7.2-63.5%、7.3-63%、7.4-62.5%、7.5-62%、7.6-61.5%、7.7-61%、7.8-60.5%、7.9-60%、8-59.5%、8.1-59%、8.2-58.5%、8.3-58%、8.4-57.5%、8.5-57%、8.6-56.5%、8.7-56%、8.8-55.5%、8.9-55%、9-54.5%、9.1-54%、9.2-53.5%、9.3-53%、9.4-52.5%、9.5-52%、9.6-51.5%、9.7-51%、9.8-50.5%、9.9-50%、10-49.5%、10.1-49%、10.2-48.5%、10.3-48%、10.4-47.5%、10.5-47%、10.6-46.5%、10.7-46%、10.8-45.5%、10.9-45%、11-44.5%、11.1-44%、11.2-43.5%、11.3-43%、11.4-42.5%、11.5-42%、11.6-41.5%、11.7-41%、11.8-40.5%、11.9-40%、12-39.5%、12.1-39%、12.2-38.5%、12.3-38%、12.4-37.5%、12.5-37%、12.6-36.5%、12.7-36%、12.8-35.5%、12.9-35%、13-34.5%、13.1-34%、13.2-33.5%、13.3-33%、13.4-32.5%、13.5-32%、13.6-31.5%、13.7-31%、13.8-30.5%、13.9-30%、14-29.5%、14.1-29%、14.2-
- 15
20
25
30

28.5%、14.3-28%、14.4-27.5%、14.5-27%、14.6-26.5%、14.7-26%、14.8-25.5%、14.9-25%、15-24.5%、15.1-24%、15.2-23.5%、15.3-23%、15.4-22.5%、15.5-22%、15.6-21.5%、15.7-21%、15.8-20.5%、15.9-20%、16-19.5%、16.1-19%、16.2-18.5%、16.3-18%、16.4-17.5%或16.5-17%。

- 5 在本发明某些实施方案中，所述药物组合物中，以游离碱计，通式(I)所示化合物的重量百分比为15-30%、15.1-29.9%、15.2-29.8%、15.3-29.7%、15.4-29.6%、15.5-29.5%、15.6-29.4%、15.7-29.3%、15.8-29.2%、15.9-29.1%、16-29%、16.1-28.9%、16.2-28.8%、16.3-28.7%、16.4-28.6%、16.5-28.5%、16.6-28.4%、16.7-28.3%、16.8-28.2%、16.9-28.1%、17-28%、17.1-27.9%、17.2-27.8%、17.3-27.7%、17.4-27.6%、17.5-27.5%、17.6-27.4%、17.7-27.3%、17.8-27.2%、17.9-27.1%、18-27%、18.1-26.9%、18.2-26.8%、18.3-26.7%、18.4-26.6%、18.5-26.5%、18.6-26.4%、18.7-26.3%、18.8-26.2%、18.9-26.1%、19-26%、19.1-25.9%、19.2-25.8%、19.3-25.7%、19.4-25.6%、19.5-25.5%、19.6-25.4%、19.7-25.3%、19.8-25.2%、19.9-25.1%、20-25%、20.1-24.9%、20.2-24.8%、20.3-24.7%、20.4-24.6%、20.5-24.5%、20.6-24.4%、20.7-24.3%、20.8-24.2%、20.9-24.1%、21-24%、21.1-23.9%、21.2-23.8%、21.3-23.7%、21.4-23.6%、21.5-23.5%、21.6-23.4%、21.7-23.3%、21.8-23.2%、21.9-23.1%、22-23%、22.1-22.9%、22.2-22.8%、22.3-22.7%或22.4-22.6%。

- 20 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物酸式盐或晶型、或其药物组合物在制备治疗和/或预防血管紧张素 II (AT) 依赖性。

另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物酸式盐或晶型、或其药物组合物在制备治疗和/或预防内皮素 (ET) 依赖性疾病的药物中的用途。

- 25 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物酸式盐或晶型、或其药物组合物在制备治疗和/或预防双重作用的血管紧张素依赖性和内皮素 (DARA) 依赖性疾病的药物中的用途。

- 30 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物酸式盐或晶型、或其药物组合物在制备治疗和/或预防疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病等相关疾病的药物中的用途。

本发明的还涉及一种治疗和/或预防疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病等相关疾病的方法。

另一方面，本发明的目的还在于提供包含通式(I)所述的化合物酸式盐或晶型、
5 或其药物组合物在治疗和/或预防疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病等相关疾病中的用途。

在以上技术方案中，所述的肾脏相关疾病选自肾、肾小球或肾小球系膜细胞功能相关疾病或病症，更优选局灶节段性肾小球硬化或 IgA 肾病。

除非另有指明，本文提到“式(I)化合物”或“本发明的化合物”时也涵盖该化
10 合物中任一个立体异构体。

除非另有指明，本文提到“式(I)化合物”或“本发明的化合物”时也涵盖该化合物中任一个原子被其同位素原子代替而得到的同位素标记化合物。本发明包括式(I)化合物的所有药学上可接受的同位素标记化合物，其中，一个或者多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子相同原子序数但是不同原子质量或者质量
15 数值的原子所替换。

适用于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素，诸如 2H (D) 和 3H (T)，碳的同位素，诸如 11C 、 13C 和 14C ，氯的同位素，诸如 36Cl ，氟的同位素，诸如 18F ，碘的同位素，诸如 123I 和 125I ，氮的同位素，诸如 13N 和 15N ，氧的同位素，诸如 15O 、 17O 和 18O ，以及硫的同位素，诸如 35S 。

20 式(I)的同位素标记化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过使用合适的同位素标记试剂代替先前使用的非标记试剂以类似于在本文所附的实例和制备中所描述的方法，来进行制备。

附图说明

25 附图是用来提供对本发明的进一步理解，并且构成说明书的一部分，与下面的具体实施方式一起用于解释本发明，但并不构成对本发明的限制。

图1为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 2 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 3 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 B 的 XRPD 图示。

图 4 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 B 的 DSC 图示。

图 5 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的乙基磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 6 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的乙基磺酸盐晶型 B 的 XRPD 图示。

图 7 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 8 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的甲磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 9 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的甲磺酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 10 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的硫酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 11 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的硫酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 12 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 13 为 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的羟乙基磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 14 为 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的羟乙基磺酸盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 15 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的氢溴酸盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 16 为化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 C 的 XRPD 图示。

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。

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 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，进一步优选 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、4-庚基、1-丙基丁基、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、正庚基、4-庚基、1-丙基丁基、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。

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、C(O)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，任性地，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、氮杂环丁烷基、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、氮杂环丁烷基、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、哌嗪基、

六氢吡嗪基、六氢嘧啶基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基；更优选哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、二氢四氮唑基、嘧啶-4(3H)-酮、1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮或5,6-二氢-4H-环戊[d]异噻唑。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。

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。

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。

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、吡嗪基等，优选吡啶基、吡嗪基、噁二唑基、三唑基、四氮唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基或噻唑基；更优选吡啶基、噁二唑基、吡唑基、吡嗪基、异噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡咯基、噻唑基和噁唑基。

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。

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、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基；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。

“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。

“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。

“羟烷基”指被一个或多个羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“羟基”指-OH基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 “氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“DMF”指N,N-二甲基甲酰胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

10 “DCM”指二氯甲烷。

“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。

15 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。

20 “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。

25 “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。

30 “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：2θ±0.5°、
35 2θ±0.4°、2θ±0.3°、2θ±0.2°。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。

5 “DSC”是指差示扫描量热法(DSC)实验。

具体实施方式

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。

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

15 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)。

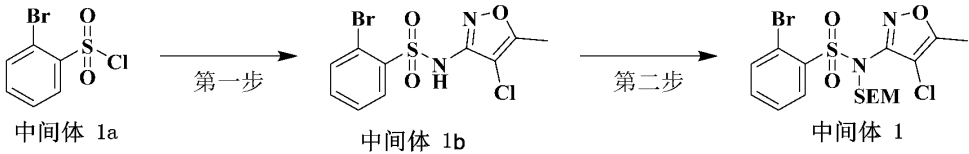
20 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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。

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。

25 中间体 1

2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 苯磺酰胺



第一步

2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) 苯磺酰胺的制备

4-氯-5-甲基异恶唑-3-胺 (5.0 g, 37.8 mmol) 溶解于四氢呋喃 (50 mL)，反应液冷却至-78℃，随后将叔丁醇钾(8.43 g, 75.3 mmol)加入反应液，反应液于-78℃下搅拌反应 0.5 h。中间体 1a (10 .0 g, 39.4 mmol) 加入反应液，后反应液于室温下搅

拌 1 小时。加水 and 二氯甲烷(3x20 mL)萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标产物中间体 **1b** (12.5 g，产率：88.5%)。

MS m/z (ESI): 351.2 [M+1]⁺.

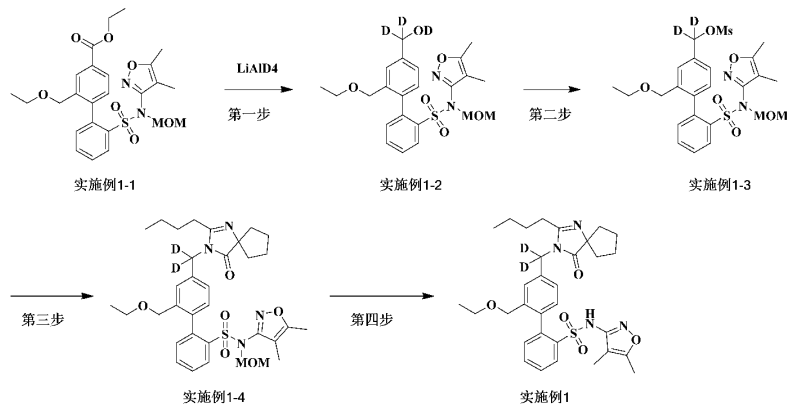
第二步

5 2-溴-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-N-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）苯磺酰胺的制备

10 中间体 **1b** (12.5 g, 35.7 mmol) 和碳酸钾 (9.8 g, 71.4 mmol) 溶解 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)，随后 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (8.9 g, 53.6 mmol) 加入反应液，反应于室温下搅拌 16 小时。加水 and 二氯甲烷(3x20 mL)萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物中间体 **1** (17.2 g，产率：98.5%)。

实施例 1

15 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

20 N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-4'-（（羟基-d）-甲基-d2）-N-（甲氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

25 将实施例 **1-1** (80 mg, 0.17 mmol)（制备方法参照 WO2010114801A1）和氘代四氢铝锂 (11 mg, 0.26mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中，反应液冷却到 0℃搅拌反应 2 h。向反应液中加入饱和的食盐水(10 mL)，用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。有机相合并，无水硫酸钠干燥后浓缩，经硅胶色谱柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到实施例 **1-2** (50 mg, 70%)。

MS m/z (ESI): 464.2 [M+1]⁺.

第二步

（2'-（N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-N-（甲氧基甲基）氨磺酰基）-2-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-4-基）甲基-d2 甲磺酸的制备

冰浴条件下, 向实施例 1-2 (50 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入甲基磺酰氯 (14.8 mg, 0.13 mmol) 和二异丙基乙基氨 (41.8 mg, 0.32 mmol), 反应液升至室温搅拌 1 h。反应液浓缩, 得到粗品实施例 1-3 (60 mg, 98%), 直接用于下步反应。

5 MS m/z (ESI): 541.2 [M+1]⁺.

第三步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基-d₂)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

10 将实施例 1-3 (60 mg, 0.11 mmol) 溶于 DMF (4 mL) 中, 冰浴条件下加入碳酸钾 (30.7 mg, 0.24 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮 (25.8 mg, 0.13 mmol), 反应液于室温条件下搅拌 2 h。反应液浓缩, 粗品经 HPLC 纯化得到实施例 1-4 (42 mg, 72%)。

MS m/z (ESI): 639.3 [M+1]⁺.

第四步

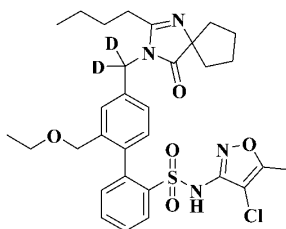
15 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基-d₂)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

20 将实施例 1-4 (42 mg, 0.07 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 加入 6N 的盐酸, 加热回流 1 h, 用碳酸钠调 pH 8, 然后调 pH 5, 用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取。有机相合并, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 经反向 HPLC 纯化得到实施例 1 (10 mg, 26%)。

MS m/z (ESI): 595.3 [M+1]⁺.

实施例 2

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d₂)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

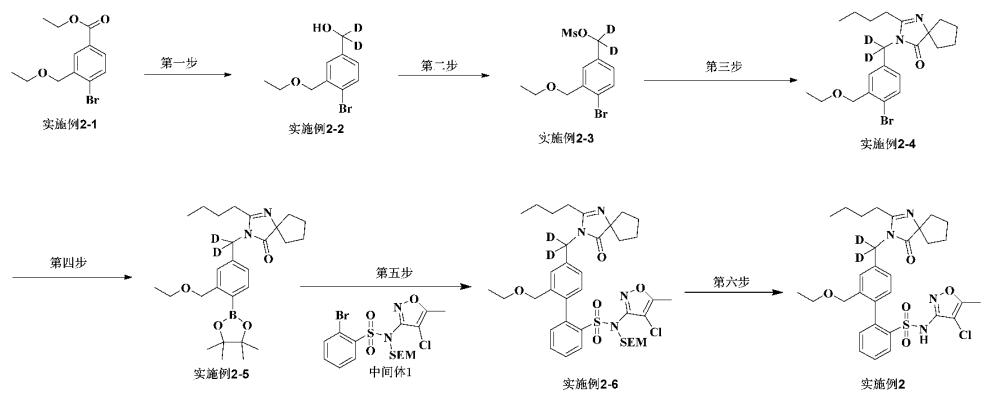


25

方法一:

实施例 2 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 2 (51 mg), 产率: 50.3%。

方法二:



第一步

(4-溴-3-(乙氧基甲基)苯基)-d₂ 甲醇的制备

5 将实施例 2-1 (1.0g, 3.48 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 和氘代四氢铝锂 (219.3 mg, 5.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 反应液冷却到 0℃ 搅拌反应 2 h。向反应液中加入饱和的食盐水(50 mL), 用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 经硅胶色谱柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到实施例 2-2 (850 mg, 98%)。

10 MS m/z (ESI): 248.1 [M+1]⁺.

第二步

4-溴-3-(乙氧基甲基)苯基-d₂ 甲磺酸酯的制备

冰浴条件下, 向实施例 2-2 (50 mg, 3.44 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入甲基磺酰氯 (433.4 mg, 3.78 mmol) 和二异丙基乙基氨 (1.33 g, 10.32 mmol), 反应液升至室温搅拌 1 h。反应液浓缩, 得到粗品实施例 2-3 (1.1 g, 98%), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 326.2 [M+1]⁺.

第三步

3-(4-溴-3-(乙氧基甲基)苯基)甲基-d₂-2-丁基-1,3-二氮杂阿司匹林[4.4]非 1-烯-4-酮的制备

20

将实施例 2-3 (1.1 g, 3.38 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 冰浴条件下加入碳酸钾 (1.03 g, 7.44 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮(858.4 mg, 3.72 mmol), 反应液于室温条件下搅拌 2 h。反应液浓缩, 粗品经 HPLC 纯化得到实施例 2-4 (1.2 g, 86%)。

25 MS m/z (ESI): 424.4 [M+1]⁺.

第四步

2-丁基-3-((3-(乙氧基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲基-d₂)-1,3-二氮杂螺[4.4]非 1-烯-4-酮的制备

- 将化合物 **2-4** (1.2 g, 2.86 mmol) 溶于 15 mL 1,4 二氧六环, 加入双联频哪醇硼酸酯 (0.87 g, 3.4 mmol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (102.9 mg, 0.14mmol) 和醋酸钾 (0.84 g, 8.56 mmol)。混合物在氮气保护下加热至 80 °C, 搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 (乙酸乙酯 /石油醚 =10~50%) 纯化得实施例 **2-5** (1.0 g, 80.0%)。

MS m/z (ESI): 471.5 [M+1]⁺.

第五步

- 4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非 1-烯-3-基甲基-d2)-n-(4-氯-5-甲基异噻唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-n-(2-三甲基硅基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺的制备
- 将实施例 **2-5** (0.5 g, 1.07 mmol) 溶于 20 mL 1,4 二氧六环和水(2ml), 加入中间体 **1** (0.4 g, 1.07 mmol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (0.039 g, 0.053mmol) 和碳酸钾 (0.3 g, 3.2 mmol)。混合物在氮气保护下加热至 90 °C, 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 (乙酸乙酯 /石油醚 =10~50%) 纯化得实施例 **2-6** (0.45 g), 产率: 66.0%。

MS m/z (ESI): 746.4[M+1]⁺.

第六步

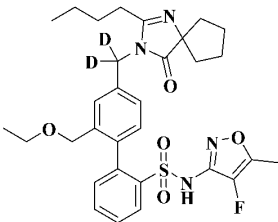
- 4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非 1-烯-3-基甲基-d2)-n-(4-氯-5-甲基异噻唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
- 将实施例 **2-6** (0.45 g, 0.7 mmol) 溶于 10mL 的 4M HCl/dioxane, 混合物加热至 70 °C, 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 p-HPLC(FA)得实施例 **2** (0.2 g, 50.0%)。

MS m/z (ESI): 615.2 [M+1]⁺.

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 9.4, 7.0, 3.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 8.5 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.50 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 3

- 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基-d2) -N-(4-氯-5-甲基异噻唑-3-基) -2'-(乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 3 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，以 4-氟-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺，得到实施例 3 (11 mg，固体)，产率：40.3%。

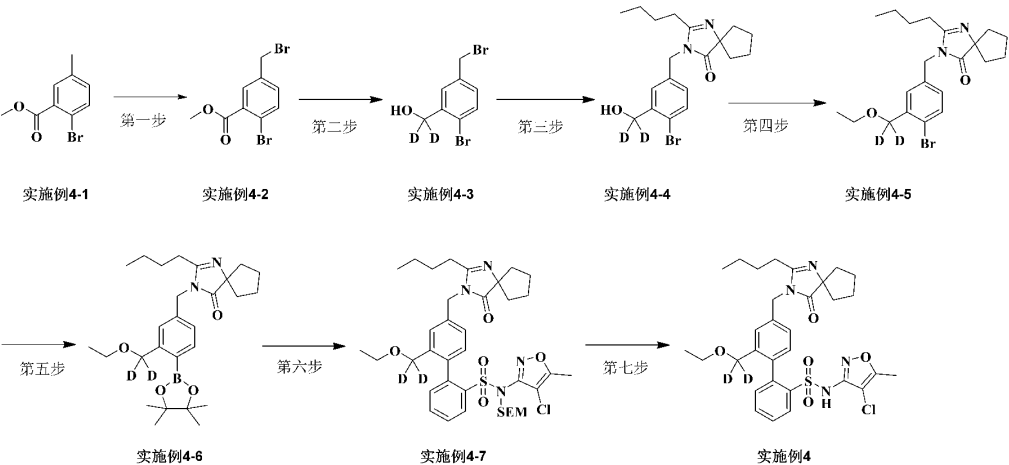
MS m/z (ESI): 599.3 [M+1]⁺.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 9.4, 7.0, 3.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 8.5 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.50 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

10

实施例 4

4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基氘甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



15

第一步

2-溴-5-（溴甲基）苯甲酸甲酯的制备

20 将 N-溴代琥珀酰亚胺(854.68 mg, 4.80 mmol)，实施例 4-1 (1.0 g, 4.37 mmol)溶于四氯化碳 (5 mL)中，随后将过氧化苯甲酰(105.74 mg, 436.55 μmol)加入反应液，后将反应液于 80℃条条件下搅拌反应 16h.饱和氯化钠（10 mL）加入反应液，二氯甲烷 (10 mL x 3)萃取, 有机相合并，干燥，浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 4-2 (1.1 g, 3.57 mmol, 81.82% 收率)目标分子。

第二步

（2-溴-5-（溴甲基）苯基）氘甲烷-醇的制备

将氘代四氢铝锂 (104.72 mg, 2.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 随后加入实施例 4-2 (500 mg, 1.62 mmol), 反应液于室温条件下搅拌反应 1 h 水 (0.1 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (0.1 mL) 和水 (0.3 mL) 依次加入反应液, 搅拌 0.5h 后过滤, 滤饼用二氯甲烷(10 mL x 3)洗涤, 滤液干燥, 浓缩得实施例 4-3 (310 mg, 1.10 mmol, 67.72% 收率)目标分子。

第三步

3-(4-溴-3-(羟甲基的2)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮 (62.01 mg, 319.18 μmol) 和实施例 4-3 溶于乙腈(2 mL 中, 随后加入碳酸钾(29.36 mg, 212.79 μmol), 反应液于 80℃ 条件下搅拌反应 3 h。待反应结束后加入饱和氯化钠 (10 mL) 溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 4-4 (18 mg, 45.53 μmol , 21.40% 收率)目标分子。

MS m/z (ESI): 395.2[M+1]⁺.

第四步

3-(4-溴-3-(乙氧基甲基 D2)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 4-4 (500 mg, 1.26 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 随后加入氢化钠(151.76 mg, 3.79 mmol, 60% 纯度), 反应液于室温条件下搅拌反应 0.5 h 后加入碘乙烷 (986.30 mg, 6.32 mmol), 反应液于室温条件下搅拌反应 1.5 h。反应结束后加入饱和氯化钠 (10 mL) 溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 4-5 (210 mg, 496.01 μmol , 39.22% 收率)目标分子。

MS m/z (ESI): 423.2[M+1]⁺.

第五步

2-丁基-3-(3-(乙氧基甲基-d2)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 4-5 (100 mg, 236.19 μmol), 联硼酸频那醇酯 (71.97 mg, 283.43 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(19.27 mg, 23.62 μmol) 和醋酸钾 (45.35 mg, 472.39 μmol)溶于二氧六环 (5 mL)中, 反应液于 90℃ 条件下搅拌反应 16 h。加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品实施例 4-6 (105 mg, 223.19 μmol , 94.50% 收率)目标分子。粗品未纯化直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 471.2[M+1]⁺.

第六步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-d2)-N-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

5 将中间体 1 (93 mg, 235.05 μmol), 实施例 4-6 (110.58 mg, 235.05 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.53 mg, 23.51 μmol)和碳酸铯 (229.88 mg, 705.16 μmol)溶于二氧六环和水(2.5 mL, 4:1)中, 反应液于 100 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅拌反应 1h。加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 4-7 (106 mg, 160.79 μmol , 68.41% 收率)目标分子。

10 MS m/z (ESI): 745.3[M+1]⁺.

第七步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基氘甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

15 实施例 4 的合成方法, 参考实施例 2 的合成方法, 以实施例 4-7 为原料, 得到标题化合物实施例 4 (32mg, 33.5%)。

MS m/z (ESI): 615.2[M+1]⁺.

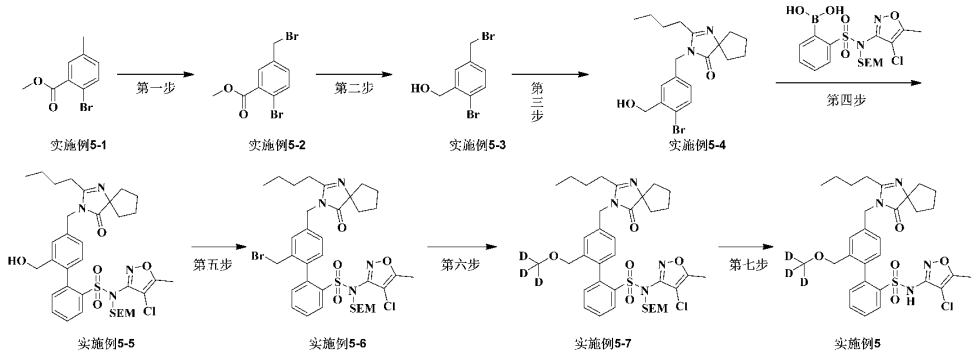
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (dd, J = 16.0, 14.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 29.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 2H), 3.28 – 3.13 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.52 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 – 0.75 (m, 3H).

20

实施例 5

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(((甲氧基-d3) 甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

25



第一步

2-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯的制备

氮气保护下向实施例 5-1 (10 g, 43.65 mmol) 的 MeCN (80 mL) 溶液中加入溴代琥珀酰亚胺 (8.16 g, 45.84 mmol), 混合物 25℃过夜搅拌 12 小时。反应液浓缩后用 100 mL 乙酸乙酯稀释, 50 mL 水洗涤三次, 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 5-2 (10 g), 产率: 74.3%。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

第二步

(2-溴-5-(溴甲基)苯基) 甲醇的制备

- 10 氮气保护 0℃下向实施例 5-2 (10 g, 31.06 mmol) 的 DCM 溶液中加入二异丁基氢化铝 (1 M, 62.11 mL), 混合物 20℃搅拌 1 小时。反应液加冰水 (200 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (100 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到实施例 5-3 (6.0 g, 固体), 直接用于下一步。

第三步

- 15 3-(4-溴-3-(羟甲基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备
向实施例 5-3 (1.25 g, 4.46 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮盐酸盐 (1.03 g, 4.46 mmol) 的 MeCN (15 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.23 g, 8.93 mmol), 混合物 80℃搅拌 12 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 5-4 (1.0 g, 固体), 产率: 56.9%。

- 20 MS m/z (ESI): 493.0 $[M+1]^+$.

第四步

- 2'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(羟甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
25 向反应器中加入实施例 5-4 (400 mg, 1.05 mmol), (2-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰)苯基)硼酸 (380 mg, 1.06 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物 (85 mg, 105.1 μmol), K_2CO_3 (285 mg, 2.10 mmol), 1'4-Dioxane (5 mL) 和 H_2O (1 mL)。混合物在氮气保护下 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加水 8 mL 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 5-5 (500 mg, 固体), 产率: 75.3%。

MS m/z (ESI): 715.3 $[M+1]^+$.

第五步

- 2'-(溴甲基)-4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
35 氮气保护 0℃下向实施例 5-5 (500 mg, 0.79 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入四溴化碳 (525 mg, 1.58 mmol) 和三苯基磷 (310 mg, 1.18 mmol), 混合物 20℃搅拌 1 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并

干燥浓缩，残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 5-6 (520 mg，固体)，产率：95.3%。

MS m/z (ESI): 778.2 [M+1]⁺.

第六步

- 5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-((三氟甲氧基)甲基)-N-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

- 10 将肟代甲醇 (11.6 mg, 0.33 mmol)，氟化银 (48 mg, 0.33mmol) 溶于乙腈 (5 mL)，反应液冷却到-30℃搅拌反应 2 h，后将溶于 5 mL 乙腈的实施例 5-6 (125 mg, 0.16 mmol) 加入反应液，反应液于室温条件下搅拌反应 24h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液液，用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。有机相合并，干燥后浓缩，柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到实施例 5-7 (85 mg, 69.1%)。

MS m/z (ESI): 783.2 [M+1]⁺.

第七步

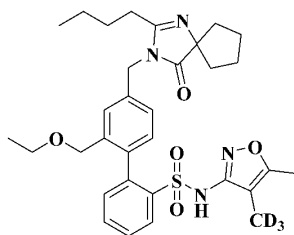
- 15 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-((三氟甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
实施例 5 的合成方法，参考实施例 2 的合成方法，以实施例 5-7 为原料，得到标题化合物实施例 5 (26 mg，产率：56.3%)。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1]⁺.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 – 7.93 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.14 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 16.8, 7.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 31.4, 13.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (dt, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 1.29 (dt, J = 22.4, 7.5 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 6

- 25 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(5-甲基-4-(甲基-d₃)异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

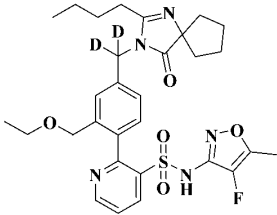


- 30 实施例 6 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，以 5-甲基-4-(肟代甲基)异恶唑-3-胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺，得到实施例 6 (6.8 mg，产率：14.0%)。

MS m/z (ESI): 596.3 [M+1]⁺.

实施例 7

2-（4-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基）甲基-d2）-2-（乙氧基甲基）苯基）-N-（4-氟-5-甲基异恶唑-3-基）吡啶-3-磺酰胺



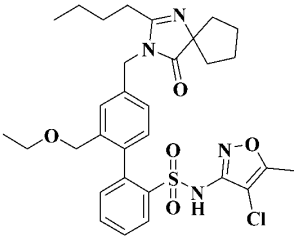
实施例 7 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，以 4-氟-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺,得到实施例 7 (19 mg，产率：50.3%)。

MS m/z (ESI): 600.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dt, *J* = 42.2, 21.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.22 (dd, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.52 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.30 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

实施例 8

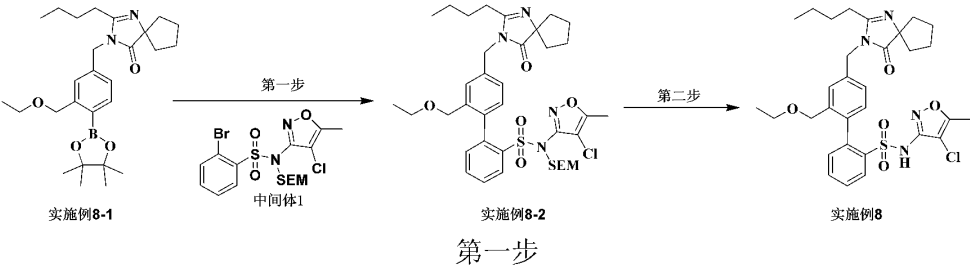
2-[4-[（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基]-2-（乙氧基甲基）苯基]-N-（4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基）苯磺酰胺



方法一：

实施例 8 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，以 4-氯-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺,得到实施例 8（56.6 mg，白色固体），产率：45.8 %。

方法二：



4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基甲基)-n-(4-氯-5-甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-n-(2-三甲基硅基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺的制备

将实施例 8-1 (0.3 g, 0.64 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶于 10 mL 1,4 二氧六环和水(1ml), 加入中间体 1 (0.24 g, 0.64 mmol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (0.023 g, 0.032mmol) 和碳酸钾 (0.18g, 1.9 mmol)。混合物在氮气保护下加热至 90 °C, 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 (乙酸乙酯/石油醚=10~50%) 纯化得实施例 8-2 (0.27 g, 固体), 产率: 66.0%。

MS m/z (ESI): 744.4[M+1]⁺.

第二步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基甲基)-n-(4-氯-5-甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

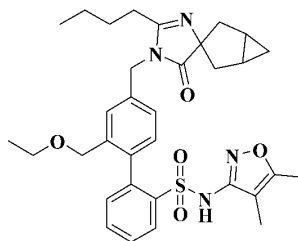
将实施例 8-2 (0.27 g, 0.7 mmol) 溶于 10 mL 的 4M HCl/dioxane, 混合物加热至 70 °C, 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 p-HPLC(FA)得实施例 8 (0.12 g, 54.5%)。

MS m/z (ESI): 612.8 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 9

4'-((2'-丁基-5'-氧螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 9 的合成方法参考实施例 1 的合成方法 2'-丁基螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-5'-(1'H)-酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮, 四氢铝锂替代氘代四氢铝锂合成实施例 9 (11 mg, 产率 36%)。

MS m/z (ESI): 605.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 4H), 1.86 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.50 (dq, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 5H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.08 – 0.98 (m, 4H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.56 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H).

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。

一、细胞功能实验

测试例 1、本发明化合物在稳定表达 AT1 受体细胞对钙流影响的测定

1. 实验目的：

测试化合物对 HEK293-AT1 细胞活性的拮抗作用

15 2. 实验仪器和试剂：

2.1 仪器：

384 孔-试验板 (Corning: 3764) ;
384 孔-Echo 化合物板 (Labcyte: LP-0200) ;
384 孔-化合物板 (PE: 6008590) ;
20 Bravo Tip (Agilent: 10734-202) ;
FLIPR Tip (Molecular Device: 9000-0764) ;
读板仪 FLIPR Tetra (Molecular Device) ;
移液工作站 Bravo (Agilent) ;
ECHO 550 (LABCYTE) ;
25 液体加样器 Multidrop Combi (ThermoFisher)。

2.2 试剂：

DMEM, high glucose (Gibco: 12100) ;
胎牛血清 (Biosera: FB-1058/500) ;
P/S (Biosera: XC-A4122) ;
30 5X Matrigel (Corning: 354230) ;
HBSS (Sigma: H1387) ;
HEPES (Invitrogen: 15630080) ;
Fluo-8 AM (AAT Bioquest: 21080) ;
Probenecid (Sigma: P8761) ;
35 Pluronic F-127 (Sigma: P2443-250G) ;
Angiotensin III TFA (MCE: HY-113035A) ;
Irbesartan (MCE: HY-B0202) ;

1000X Fluo-8 AM (2 mM) : Fluo-8 AM溶于DMSO, 振荡1-2 min, 分装后于-20℃保存;

完全培养基: DMEM + 10% FBS + 1X P/S;

细胞接种培养基: DMEM + 10% FBS + 1X PS;

5 实验缓冲液1: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 1 mM Probenecid + 0.025% Pluronic F-127;

实验缓冲液2: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 0.075% Pluronic F-127; 1X Matrigel: 用DMEM稀释5X Matrigel;

细胞株: HDB HEK293-AT1。

10 3. 实验方法:

1) HEK293-AT1细胞株培养于完全培养基中, 37℃, 5% CO₂至70%~90%融合度。

2) 用1X Matrigel包被384孔-细胞板, 每孔包被5 μL, 室温10~30分钟。

3) 将细胞消化处理重悬于细胞接种培养基中, 接种8,000个细胞/孔/20μL至384孔-细胞培养板中, 于37℃, 5% CO₂培养24小时。

4) 将细胞培养板从CO₂培养箱取出, 于室温平衡10分钟。

5) 取出1000X Fluo-8 AM, 用平衡至室温的实验缓冲液1稀释成1X Fluo-8 AM, 浓度2 μM。

6) 去除细胞培养板的培养基, 每孔加入20 μL 1X Fluo-8 AM, 室温300 rpm离心60秒后, 于室温避光孵育1小时。

7) 配制阳性对照化合物和待测化合物工作液(3X):

①用仪器Bravo在384孔-Echo化合物板(LABCYTE: LP-0200)上稀释化合物11个浓度点;

②用仪器ECHO转移每孔90nL化合物(化合物储存浓度, 比如最高浓度点10 mM)至384孔-化合物板(PE: 6008590);

③用Multidrop Combi加入30uL 实验缓冲液2至384孔-化合物板(PE: 6008590), 将阳性对照化合物和待测化合物稀释至30 μM (3X), 置于室温待用。

8) 用FLIPR Tetra将10 μL稀释的3X化合物加入相应384-孔细胞板的实验孔中, 室温下化合物和细胞孵育10分钟, 再加入10 μL稀释的4X激动剂, 同时读取收集数据。

4. 实验数据处理方法:

FLIPR Tetra读取收集荧光信号值(RFU), 取最大RFU值, 根据Low control (DMSO对照物)和High control (100 nM阳性化合物)实验组的读值, 计算百分比激活的数据{ %激活率=(RFU_{sample} - RFU_{low control}) / (RFU_{high control} - RFU_{low control})×100}, 待测化合物的浓度经过反应体系稀释3倍后的11个浓度为

10 uM至0.17 nM，使用XLFit拟合百分比激活率和11个点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC₅₀值。

5. 实验结果：

表 11 化合物在稳定表达 AT1 受体细胞对钙流的 IC₅₀ 值

编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 2	6.2
实施例 4	7.2
实施例 8	3.2
实施例 9	9.6

5

6. 实验结论：

从表中数据可以看出，本发明所示的实施例化合物在稳定表达AT1受体细胞对钙流影响实验中显示出良好的拮抗作用。

10 测试例 2、本发明化合物在稳定表达 ETA 受体细胞对钙流影响的测定

1. 实验目的：

测试化合物对HEK293-ETA细胞活性的拮抗作用。

2. 实验仪器和试剂：

2.1 仪器：

- 15 384 孔-试验板（Corning： 3764）；
 384 孔-Echo 化合物板（Labcyte： LP-0200）；
 384 孔-化合物板（PE： 6008590）；
 Bravo Tip（Agilent： 10734-202）；
 FLIPR Tip（Molecular Device： 9000-0764）
- 20 读板仪 FLIPR Tetra（Molecular Device）；
 移液工作站 Bravo（Agilent）和 ECHO 550（LABCYTE）；
 液体加样器 Multidrop Combi (ThermoFisher)。

2.2 试剂：

- DMEM, high glucose（Gibco： 12100）；
- 25 胎牛血清（Biosera： FB-1058/500）；
 P/S（Biosera： XC-A4122）；
 5X Matrigel（Corning： 354230）；
 HBSS（Sigma： H1387）；
 HEPES（Invitrogen： 15630080）；
- 30 Fluo-8 AM（AAT Bioquest： 21080）；
 Probenecid（Sigma： P8761）；

Pluronic F-127 (Sigma: P2443-250G) ;

Endothelin 1 (MCE: HY-P0202) ;

Zibotentan (MCE: HY-10088) ;

1000X Fluo-8 AM (2 mM) : Fluo-8 AM溶于DMSO, 振荡1-2 min, 分装后
5 于-20℃保存;

完全培养基: DMEM + 10% FBS + 1X P/S;

细胞接种培养基: DMEM + 10% FBS + 1X PS;

实验缓冲液1: 1X HBSS + 20 mM HEPES +1 mM Probenecid + 0.025%

Pluronic F-127;

10 实验缓冲液2: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 0.075% Pluronic F-127; 1X

Matrigel: 用DMEM稀释5X Matrigel;

细胞株: HDB HEK293- ETA。

3. 实验方法:

1) HEK293- ETA细胞株培养于完全培养基中, 37℃, 5% CO₂至70%~90%融
15 合度。

2) 用1X Matrigel包被384孔-细胞板, 每孔包被5 μL, 室温10~30分钟。

3) 将细胞消化处理重悬于细胞接种培养基中, 接种8,000个细胞/孔/20 μL至
384孔-细胞培养板中, 于37℃, 5% CO₂培养24小时。

4) 将细胞培养板从CO₂培养箱取出, 于室温平衡10分钟。

20 5) 取出1000X Fluo-8 AM, 用平衡至室温的实验缓冲液1稀释成1X Fluo-8
AM, 浓度2 μM。

6) 去除细胞培养板的培养基, 每孔加入20 μL 1X Fluo-8 AM, 室温300 rpm离
心60秒后, 于室温避光孵育1小时。

7) 配制阳性对照化合物和待测化合物工作液(3X):

25 ①用仪器Bravo在384孔-Echo化合物板(LABCYTE: LP-0200)上稀释化合物
11个浓度点;

②用仪器ECHO转移每孔90 nL化合物(化合物储存浓度, 比如最高浓度点10
mM)至384孔-化合物板(PE: 6008590);

30 ③用Multidrop Combi加入30 μL实验缓冲液2至384孔-化合物板(PE:
6008590), 将阳性对照化合物和待测化合物稀释至30 μM (3X), 置于室温待
用。

8) 用FLIPR Tetra将10 μL稀释的3X化合物加入相应384-孔细胞板的实验孔中,
室温下化合物和细胞孵育10分钟, 再加入10 μL稀释的4X激动剂, 同时读取收集
数据。

35 4. 实验数据处理方法:

FLIPR Tetra读取收集荧光信号值（RFU），取最大RFU值，根据Low control（DMSO对照物）和High control（100 nM阳性化合物）实验组的读值，计算百分比激活的数据{ $\% \text{激活率} = (\text{RFU}_{\text{sample}} - \text{RFU}_{\text{low control}}) / (\text{RFU}_{\text{high control}} - \text{RFU}_{\text{low control}}) \times 100$ }，待测化合物的浓度经过反应体系稀释3倍后的11个浓度为10 μM至0.17 nM，使用XLFit拟合百分比激活率和11个点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC₅₀值。

5. 实验结果：

表12 化合物在稳定表达ETA受体细胞对钙流的IC₅₀值

编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 2	15.1
实施例 4	12.9
实施例 8	14.9
实施例 9	8.2

6. 实验结论：

从表中数据可以看出，本发明所示的实施例化合物在稳定表达 ETA 受体细胞对钙流影响实验中显示出良好的拮抗作用。

二、大鼠药代动力学评价试验

1. 研究目的：

以 SD 大鼠为受试动物，研究本发明化合物，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. 实验方案：

2.1 实验药品：

本发明实施例化合物，自制。

2.2 实验动物：

SD 大鼠每组 3 只，雄性，上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号(SCXK（沪）2013-0006 N0.311620400001794)。

2.3 制剂处方：

0.5%CMC-Na(1%Tween80)，超声溶解，配制为澄清溶液或均一混悬液。

2.4 给药：

大鼠禁食一夜后分别 p.o.；
p.o.剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.5 样品采集：

大鼠口服给药后 0.25 h, 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 4.0 h 颈静脉采血 0.2 mL, 置于 EDTA-2K 试管中, 4℃ 6000 rpm 离心 6min 分离血浆, 于-80℃保存; 给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理:

- 5
- 1) 血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀, 混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2) 取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度, LC/MS/MS 分析仪器: AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析:

- 10
- 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵

● 色谱柱: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相: A 液为 0.1%甲酸水溶液, B 液为乙腈

● 流速: 0.4 mL/min

● 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

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

- 15
- 药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到, 大鼠药代实验结果见下表 13 所示:

表 13: 本发明化合物的大鼠口服给药药代动力学参数

编号	AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT _{0-∞} (h)
实施例 2	10223	1693	0.5	8.4
实施例 8	16024	2140	0.5	8.6
实施例 9	9763	2627	0.5	3.8

3.4 实验结论:

- 20
- 表中数据显示, 在大鼠药代动力学评价实验中, 本发明实施例化合物口服给药后显示出较高的暴露量。

三、体外 ADMET 评价试验

测试例 1、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大鼠、犬和人肝微粒体中的稳定性情况。

2. 实验步骤:

2.1 配制化合物工作液

5 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

10 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。

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。

15 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

20 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℃ 预孵育 10 min。随后加入 50 μL 配制好的 NADPH/UDPGA 启动反应，37℃ 孵育，反应体系的总体积为 500 μL，各成分最终含量如下：

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

2.7.1 色谱条件:

25 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。

30 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℃；
- 电喷雾电压：5000V；
- 5 检测方式：正离子检测；
- 扫描方式：反应监测（MRM）方式。

3. 实验结果：

表 14 实施例化合物肝微粒体代谢稳定性结果

实施例 编号	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)
2	26.3	29.4	29.9	24.6	38.5	33.0
4	24.0	17.1	29.5	23.9	26.2	30.7
8	29.9	23.3	28.5	23.6	36.5	32.0

4. 实验结论：

- 10 以上数据显示，本发明实施例化合物在大鼠、犬和人的肝微粒体中代谢稳定性良好。

测试例 2、CYP 酶单点抑制试验

1. 实验目的

- 15 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（1A2、2C19、2D6、3A4-M、3A4-T）的抑制情况。

2. 实验步骤

2.1 溶液配制

- 20 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。

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。

25 2.2 实验流程：

- 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。
- 30 4.离心进样。

3. 实验结果：

表 15 实施例化合物 CYP 酶单点抑制结果

化合物	IC ₅₀ (μM)				
	1A2	2C19	2D6	3A4-M	3A4-T
2	>100	>100	>100	14.7	>100
8	>100	>100	>100	24.9	>100

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

5 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，均属于弱抑制，DDI 风险小。

四、化合物对自发性高血压模型大鼠血压的药效评价

10 1. 实验目的：

本实验采用自发型高血压大鼠 (SHR) 模型，评价待测化合物对其血压和心率的药效影响。

2. 实验主要仪器和材料

Kent Scientific CODA 无创血压系统。

15 3. 实验动物：

自发性高血压模型大鼠（Spontaneously Hypertensive Rats, SHR），北京维通利华实验动物技术有限公司提供，雄性，150-200g，13~15 周龄，50 只。

4. 实验方法：

4.1 适应期：动物到达实验设施后，适应动物设施 5-7 天。4.2 适应期后，动物适应尾套袖保定 3 天，每天尾套袖保定 2 次，最后一次保定适应后检测基础血压，根据基础血压随机分组。每组动物收缩压平均值间无显著性差异，每组动物数符合统计学检验的要求及药效学指导原则的要求。4.3 分组后第 2 天，按实验设计及分组给药（P.O, 5 mL/kg），用尾套袖方法测定动物给药前，及给药后 1，2，4，6，8，24 小时的收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、平均动脉压（MAP）和心率（HR）。

5. 数据的处理与分析

经 Two-way ANOVA 检验进行组与组之间的统计学差异分析。其中，P<0.05 表示呈现显著的差异，P<0.01 表示呈现极为显著的差异。

6. 实验结果

30 结果显示，在自发性高血压模型中，与 vehicle 组比，本发明实施例化合物 44，45 和 49，30mpk 给药组，给药后 1-8h 血压（收缩压，舒张压，平均动脉

压)显著性降低(P<0.05);且各给药组未发现对心率有显著性影响,安全性良好。

化合物的盐及其晶型研究

5 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对稳定表达 ETA 受体的细胞具有良好的拮抗作用,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范围的限定,本领域普通技术人员可以以本发明为基础,通过常规的成盐或析晶手段获得本发明

10 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

1.1 物理化学检测仪器的一些参数

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)
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
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

15 1.2.1 仪器与设备

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

1.2.2 色谱条件

流动相	A: 0.05%三氟乙酸水溶液; B: 0.05%三氟乙酸乙腈溶液		
色谱柱	Bonus RP (4.6mm*75mm, 3.5um)		
色谱柱柱温	35℃		
样品盘温度	37℃		
流速	1.0mL/min		
波长	254nm		
进样体积	20μL		
梯度	时间 (min)	A%	B%
	0.00	80.0	20.0
	6.00	40.0	60.0
	10.00	10.0	90.0
	10.10	80.0	20.0
	15.00	80.0	20.0

2.化合物盐型的研究

2.1 实施例 2 化合物的盐型筛选

2.1.1 实验目的:

5 筛选化合物的盐型。

2.1.2 实验步骤:

1) 操作程序

①挥干法盐型筛选

称化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱
10 0.1748 g 加入 3500 μL 乙醇, 超声溶清, 过滤, 作为贮备溶液。取贮备液 200μL, 按摩尔比 1: 1.2 加入反离子酸溶液, 混匀观察并记录现象后, 缓慢挥干, 挥干所得固体。

反离子酸	加酸体积	现象, 室温挥干
盐酸	19.50μL	成盐
对甲苯磺酸	19.50μL	成盐
甲磺酸	19.50μL	成盐

苯磺酸	19.50μL	成盐
羟乙基磺酸	19.50μL	成盐
磷酸	19.50μL	成盐
酒石酸	19.50μL*2	成盐
柠檬酸	19.50μL	成盐

② 溶剂打浆成盐

称化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱 0.1748 g 加入 3500 μL 乙醇，超声溶清，过滤，作为贮备溶液。取贮备液 5 200μL，按摩尔比 1：1.2 加入反离子酸溶液，混匀观察并记录现象后，缓慢挥干，加入反溶剂乙酸乙酯和 MTBE 室温继续搅拌。

反离子酸	加酸体积	现象，室温挥干
氢溴酸	19.50μL	成盐
硫酸	19.50μL	成盐
草酸	19.50μL	成盐
马来酸	19.50μL	成盐
乙基磺酸	19.50μL	成盐
富马酸	19.50μL*4	成盐

2.1.3 实验结果：

通过盐型筛选实验，化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱能够与盐酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、氢溴酸、硫酸、草酸、马来酸、乙基磺酸或富马酸成盐。 10

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药用盐。

3.化合物及其盐的晶型研究

15 3.1 化合物的晶型研究

3.1.1 实验目的：

筛选实施例 2 化合物的晶型。

3.1.2 实验步骤：

1) 操作程序

①挥干法盐晶型的制备

- 称化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱 0.1748 g 加入 3500 μL 乙醇，超声溶清，过滤，作为贮备溶液。取贮备液 5 200μL，按摩尔比 1：1.2 加入反离子酸溶液，混匀观察并记录现象后，缓慢挥干，挥干所得固体，真空干燥后进行 XRD、DSC 表征。

反离子酸	加酸体积	XRD 表征
盐酸	19.50μL	晶型
对甲苯磺酸	19.50μL	晶型
甲磺酸	19.50μL	晶型
苯磺酸	19.50μL	晶型
羟乙基磺酸	19.50μL	晶型

②溶剂打浆成盐晶型

- 称化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱 10 0.1748 g 加入 3500 μL 乙醇，超声溶清，过滤，作为贮备溶液。取贮备液 200μL，按摩尔比 1：1.2 加入反离子酸溶液，混匀观察并记录现象后，缓慢挥干，加入反溶剂乙酸乙酯和 MTBE 室温继续搅拌，析出固体后，真空干燥后进行 XRD、DSC 表征。

反离子酸	加酸体积	XRD 表征
氢溴酸	19.50μL	晶型
硫酸	19.50μL	晶型
乙基磺酸	19.50μL	晶型

3.1.3 实验结果

- 15 经过化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐的晶型研究实验，化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的氢溴酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙基磺酸盐和苯磺酸盐均成晶型。

20 3.2 化合物的晶型制备

3.2.1 实验目的：

制备化合物及其盐的晶型。

3.2.2 实验步骤:

1) 操作程序

I、盐酸盐晶型 A 的制备

- 5 称取 20.48mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 B, 加入 0.2mL 乙醇, 40℃溶解, 加入 600ul 的反溶剂正庚烷, 析出固体, 置于室温金属浴磁力搅拌, 室温保持过夜, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40℃条件下真空干燥至恒重, 得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 A。
- 10

经检测分析, 其具有基本如图 1 所示的 XRPD 图、基本如图 2 所示的 DSC 图。

II、盐酸盐晶型 B 的制备

- 15 称取 11mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱, 加入 0.2mL 二氯甲烷, 溶清, 过滤, 按摩尔比 1: 1.2 加入盐酸溶液, 室温缓慢挥干, 加入 1.4mL 乙醇, 析出固体, 离心, 去除上清液, 固体在 40℃条件下真空干燥至恒重, 得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 B。
- 20

经检测分析, 其具有基本如图 3 所示的 XRPD 图、基本如图 4 所示的 DSC 图。

III、乙基磺酸盐晶型 A 的制备

- 25 称取 11mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱, 加入 0.2mL 乙醇, 超声使溶清, 过滤, 按摩尔比 1: 1.2 加入乙基磺酸溶液, 室温缓慢挥干, 仅得到玻璃态固体, 加入 100μL 乙酸乙酯继续打浆, 转为固体, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40℃条件下真空干燥至恒重, 得到化合物

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺乙基磺酸盐晶型 A。

经检测分析,其具有基本如图 5 所示的 XRPD 图。

IV、乙基磺酸盐晶型 B 的制备

- 5 称取 20mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱,加入 100 μ L 乙酸乙酯,室温下搅拌,按摩尔比 1: 1.2 加入乙基磺酸溶液,未析出固体,继续加入异丙醚,逐渐贴壁成油,然后转为固体,快速离心,去除上清液,固体在 40 $^{\circ}$ C 条件下真空干燥至恒重,得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺乙基磺酸盐晶型 B。
- 10

经检测分析,其具有基本如图 6 所示的 XRPD 图。

V、对甲苯磺酸盐晶型 A 的制备

- 称取 11mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱,加入 0.2mL 乙醇,超声溶清,过滤,按摩尔比 1: 1.2 加入对甲苯磺酸溶液,室温缓慢挥干,仅得到玻璃态固体,加入 100 μ L 乙酸乙酯继续打浆,转为固体,快速离心,去除上清液,固体在 40 $^{\circ}$ C 条件下真空干燥至恒重,得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺对甲苯磺酸盐晶型 A。
- 15
- 20

经检测分析,其具有基本如图 7 所示的 XRPD 图。

VI、甲磺酸盐晶型 A 的制备

- 称取 11mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱,加入 0.2mL 乙醇,超声溶清,过滤,按摩尔比 1: 1.2 加入甲磺酸溶液,室温缓慢挥干,仅得到玻璃态固体,加入 100 μ L 乙酸乙酯继续打浆,转为固体,快速离心,去除上清液,固体在 40 $^{\circ}$ C 条件下真空干燥至恒重,得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺甲磺酸盐晶型 A。
- 25

经检测分析，其具有基本如图 8 所示的 XRPD 图、基本如图 9 所示的 DSC 图。

VII、硫酸盐晶型 A 的制备

称取 11mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱，加入 0.2mL 乙醇，超声溶清，过滤，按摩尔比 1: 1.2 加入硫酸水溶液，室温缓慢挥干，仅得到玻璃态固体，加入 100 μ L 乙酸乙酯继续打浆，转为固体，快速离心，去除上清液，固体在 40 $^{\circ}$ C 条件下真空干燥至恒重，得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺硫酸盐晶型 A。

其经检测分析，其具有基本如图 10 所示的 XRPD 图、基本如图 11 所示的 DSC 图。

VIII、苯磺酸盐晶型 A 的制备

称取 11mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱，加入 0.2mL 乙醇，超声溶清，过滤，按摩尔比 1: 1.2 加入苯磺酸溶液，室温缓慢挥干，仅得到玻璃态固体，加入 100 μ L 乙酸乙酯继续打浆，转为固体，快速离心，去除上清液，固体在 40 $^{\circ}$ C 条件下真空干燥至恒重，得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺苯磺酸盐晶型 A。

经检测分析，其具有基本如图 12 所示的 XRPD 图。

IX、羟乙基磺酸盐晶型 A 的制备

称取 20mg 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱，加入 100 μ L 乙酸乙酯，室温下搅拌，按摩尔比 1: 1.2 加入羟乙基磺酸溶液，未析出固体，继续加入异丙醚，逐渐贴壁成油，然后转为固体，快速离心，去除上清液，固体在 40 $^{\circ}$ C 条件下真空干燥至恒重，得到化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺羟乙基磺酸盐晶型 A。

经检测分析，其具有基本如图 13 所示的 XRPD 图、基本如图 14 所示的 DSC 图。

X、氢溴酸盐晶型 A 的制备

称取 11mg 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱，加入 0.2mL 乙醇，超声溶清，过滤，按摩尔比 1：1.2 加入氢溴酸溶液，室温缓慢挥干，仅得到玻璃态固体，加入 100μL 乙酸乙酯继续打浆，转为固体，快速离心，去除上清液，固体在 40℃条件下真空干燥至恒重，得到化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺氢溴酸盐晶型 A。

经检测分析，其具有基本如图 15 所示的 XRPD 图。

XI、盐酸盐晶型 C 的制备

称取化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺游离碱 1 g，加入乙醇（2 mL），加入正庚烷（4 mL），室温搅拌 2 小时，过滤，固体用正庚烷淋洗，得 600 mg 白色固体，即化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 C。

经检测分析，其具有基本如图 16 所示的 XRPD 图。

4.固体稳定性实验

4.1 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺不同盐晶型的固定稳定性实验

4.1.1 实验目的：

考察化合物晶型在高温、高湿、高温高湿及光照条件下，晶型的物理化学稳定性，为晶型筛选和贮存提供依据。

4.1.2 仪器和液相分析条件

流动相	A：0.05%三氟乙酸水溶液；B：0.05%三氟乙酸乙腈溶液
色谱柱	Bonus RP（4.6mm*75mm，3.5um）

色谱柱柱温	35℃		
样品盘温度	37℃		
流速	1.0mL/min		
波长	254nm		
进样体积	20μL		
梯度	时间（min）	A%	B%
	0.00	80.0	20.0
	6.00	40.0	60.0
	10.00	10.0	90.0
	10.10	80.0	20.0
	15.00	80.0	20.0

4.1.3 实验方案

4.1.3.1 称取化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

5 的盐酸盐晶型 B、甲磺酸盐晶型 A、硫酸盐晶型 A、氢溴酸盐晶型 A 适量，分别在光照（5000±500lux）、高湿（25℃、92.5%）、高温（60℃）、50℃±2℃/RH75%±5%条件下处理一定时间后，测其 XRPD、纯度、杂质含量数据。

4.1.4.1 实验结果：

研究参数	盐酸盐晶型 B	甲磺酸盐晶型 A	硫酸盐晶型 A	氢溴酸盐晶型 A
固体稳定性	最大单杂增加情况			
5000±500lux	0.04%	0.09%	0.06%	/
60℃	0.02%	0.05%	0.11%	0.05%
92.5%RH	<0.01%	<0.01%	0.05%	0.02%
50℃ &75%RH	<0.01%	0.08%	0.14%	0.02%
XRPD	晶型未发生改变	晶型未发生改变	晶型未发生改变	晶型未发生改变

10 盐酸盐晶型 B、甲磺酸盐晶型 A、硫酸盐晶型 A 最大单杂为第 20 天与 0 天比较的增加情况，氢溴酸盐晶型 A 最大单杂为第 10 天与 0 天比较的增加情况。

结果表明，化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 B、甲磺酸盐晶型 A、硫酸盐晶型 A 和氢溴酸盐晶型 A 比较稳定。

5 引湿性实验

5.1 实验目的

考察化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的盐酸盐晶型 B 在不同相对湿度条件下的引湿性，为化合物晶型筛选与贮存提供依据。

5.2 实验方案：

10 将化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 B 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。

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

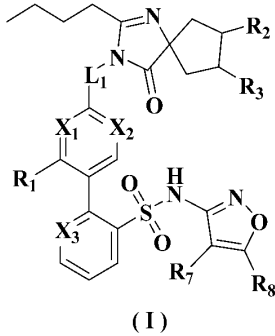
15 5.3 实验结果：

5.3.1 化合物盐酸盐晶型 B 的引湿性。

20 化合物 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺盐酸盐晶型 B 在 RH80%条件下吸湿增重 0.378%，略有引湿性。且经 0-95%相对湿度条件下吸湿与解吸湿循环 2 次，盐酸盐晶型 B 的 XRPD 谱图未发生改变，即晶型未转变。

权利要求书

1. 通式 (I) 所示化合物的酸式盐,



5 其中,

L_1 为 $-CH_2-$ 或 $-CD_2-$;

X_1 为 N 或 CR^1 ;

X_2 为 N 或 CR^2 ;

X_3 为 N 或 CR^3 ;

10 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 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} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基, 所述的 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} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基, 任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 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} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基取代;

20 R_1 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{A2}$, 所述 C_{1-3} 烷基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 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} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个取代基所取代;

25 R_{A2} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-7 元杂环基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基或 4-7 元杂环基 C_{1-3} 烷基;

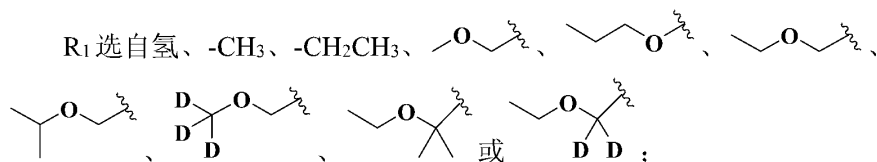
R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷

- 硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，所述的 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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、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 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 或者，R₂、R₃ 与相连的原子链接形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基；
- R₇ 或 R₈ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、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 烷硫基、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；
- n₁ 和 n₂ 各自独立地为 0、1、2 或 3；
- 15 当 L₁ 为 -CH₂-，R₂ 和 R₃ 同时为氢时，R₇ 和 R₈ 不同时为 -CH₃；
- 当 L₁ 为 -CH₂-，R₂ 和 R₃ 同时为氢时，R₁ 不为氢；
- 酸式盐的酸选自盐酸、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、
- 20 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、乙基磺酸、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、
- 25 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、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸；优选甲磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、磷酸或氢溴酸。

30

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的酸式盐，其特征在于，

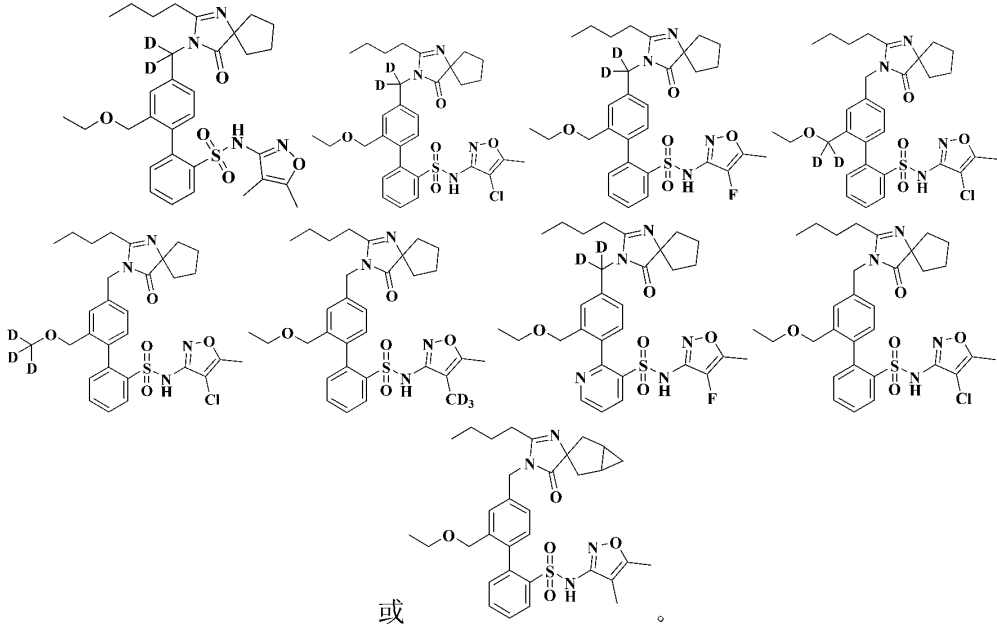
R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、甲基、乙基或丙基；



R₂或R₃各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基或丙基；
或者，R₂、R₃与相连的原子链接形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；
R₇选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、氘代甲基、二氘代甲基或三氘代甲基；

5 R₈选自甲基、乙基或丙基。

3. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的酸式盐，其特征在于，化合物选自：



4. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的酸式盐，其特征在于，化合物为

4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基）甲基-d₂）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺；

15 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d₂）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺；

4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基-d₂）-N-（4-氟-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺；

20 4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基氘甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺；

2-[4-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基）-2-（乙氧基甲基）苯基]-N-（4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基）苯磺酰胺；

4'-((2'-丁基-5'-氧螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

酸式盐中的酸选自甲磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸或氢溴酸。

5

5. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的酸式盐, 其特征在于, 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;

优选地, 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;
10 优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或 3; 更优选 0.5、1、2 或 3。

6. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的酸式盐, 其特征在于, 所述酸式盐为晶型;

优选化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基-d2)-
15 N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型;

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型;

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氟-5-
20 甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型;

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺的酸式盐晶型;

4'-((2'-丁基-5'-氧螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型;
25 更优选甲磺酸盐晶型、乙基磺酸盐晶型、盐酸盐晶型、硫酸盐晶型、对甲苯磺酸盐晶型、苯磺酸盐晶型、羟乙基磺酸盐晶型或氢溴酸盐晶型。

7. 根据权利要求 6 所述的式 (I) 化合物的酸式盐, 其特征在于, 化合物 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基-d2)-N-(4-氯-5-甲基异
30 恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的酸式盐晶型为:

盐酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $9.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $9.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $8.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.0\pm 0.2^\circ$ 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，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2 θ 为 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 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 2 θ 为 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

- 9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、9.0 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 15 9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 20 9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 25 9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.8 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.2 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.8 $\pm 0.2^\circ$ 、20.2 $\pm 0.2^\circ$ ；
9.0 $\pm 0.2^\circ$ 、8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、10.8 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.8 $\pm 0.2^\circ$ 、20.2 $\pm 0.2^\circ$ ；

9.2±0.2°、9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、
20.6±0.2°；

9.2±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、
20.9±0.2°；

5 9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、
20.9±0.2°；

更优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 9.2±0.2°、
9.0±0.2°、8.2±0.2°、10.8±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、
20.9±0.2°、23.2±0.2°、25.3±0.2°、24.0±0.2°中的一处或多处衍射峰，优选的，包
10 含其中任选的 4 处、5 处、6 处、8 处或 10 处有衍射峰；例如，

9.2±0.2°、9.0±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°；

9.2±0.2°、8.2±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°；

9.2±0.2°、9.0±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°；

9.2±0.2°、8.2±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°；

15 9.2±0.2°、9.0±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、20.9±0.2°、
23.2±0.2°；

9.2±0.2°、8.2±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、20.9±0.2°、
23.2±0.2°；

9.2±0.2°、9.0±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、20.9±0.2°、
20 23.2±0.2°、25.3±0.2°、24.0±0.2°；

9.2±0.2°、8.2±0.2°、16.8±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、20.9±0.2°、
23.2±0.2°、25.3±0.2°、24.0±0.2°；

进一步优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示；

更进一步优选地，盐酸盐晶型 A 具有如图 2 所示的 DSC 图谱；

25 盐酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 10.4±0.2°处具有衍射峰；或者
在 7.3±0.2°处具有衍射峰；或者在 14.1±0.2°处具有衍射峰；或者在 14.6±0.2°处具
有衍射峰；或者在 17.0±0.2°处具有衍射峰；或者在 19.3±0.2°处具有衍射峰；或者
在 21.9±0.2°处具有衍射峰；或者在 24.8±0.2°处具有衍射峰；或者在 11.0±0.2°处具
有衍射峰；或者在 13.1±0.2°处具有衍射峰；或者在 20.3±0.2°处具有衍射峰；或者
30 在 22.1±0.2°处具有衍射峰；或者在 24.1±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 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 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;
5 任选的, 进一步还可以包含位于 2θ 为 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条, 优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条; 例如,

- 10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10 7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
15 10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
20 10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、
24.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
25 10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、
24.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、
11.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、
30 11.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;

- 10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°；
- 7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°；
- 5 更优选地，盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°、22.1±0.2°、24.1±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；例如，
- 10.4±0.2°、7.3±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°；
- 10 10.4±0.2°、14.1±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°；
- 10.4±0.2°、7.3±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°；
- 10.4±0.2°、14.1±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°；
- 10.4±0.2°、7.3±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°；
- 15 10.4±0.2°、14.1±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°；
- 10.4±0.2°、7.3±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°、22.1±0.2°；
- 10.4±0.2°、14.1±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°、22.1±0.2°；
- 20 10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°；
- 10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°；
- 25 7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°；
- 10.4±0.2°、7.3±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、24.8±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°；
- 10.4±0.2°、14.1±0.2°、14.6±0.2°、17.0±0.2°、19.3±0.2°、21.9±0.2°、11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°、22.1±0.2°；
- 30 11.0±0.2°、13.1±0.2°、20.3±0.2°、22.1±0.2°；

$7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$;

进一步优选地，盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 3 所示;

更进一步优选地，盐酸盐晶型 B 具有如图 4 所示的 DSC 图谱;

- 5 盐酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $8.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $7.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $14.7\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $14.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $6.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $17.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $10.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $12.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $23.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在
- 10 $18.2\pm 0.2^\circ$ 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，盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2 θ 为 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 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;
- 15 任选的，进一步还可以包含位于 2 θ 为 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.4\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条; 例如，

- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$;
- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$;
- 20 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$;
- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$;
- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$;
- $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$;
- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$;
- 25 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$;
- $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$;
- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$;
- $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$;
- $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$;
- 30 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$;

- 8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、
12.4±0.2°、
5 8.6±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°、
7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°、
更优选地，盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 8.6±0.2°、
10 7.9±0.2°、14.7±0.2°、14.9±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°、24.8±0.2°、16.0±0.2°、18.2±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；例如，
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、6.3±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、
15 8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、23.8±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、23.8±0.2°、24.8±0.2°、
20 16.0±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、14.7±0.2°、6.3±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、
23.8±0.2°、24.8±0.2°、16.0±0.2°、
8.6±0.2°、7.9±0.2°、17.4±0.2°、10.3±0.2°、12.4±0.2°、23.8±0.2°、24.8±0.2°、
16.0±0.2°、18.2±0.2°、
25 进一步优选地，盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 16 所示；
乙基磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 8.7±0.2°处具有衍射峰；或
者在 7.4±0.2°处具有衍射峰；或者在 17.0±0.2°处具有衍射峰；或者在 17.5±0.2°处
具有衍射峰；或者在 19.4±0.2°处具有衍射峰；或者在 22.7±0.2°处具有衍射峰；或
者在 26.4±0.2°处具有衍射峰；或者在 28.8±0.2°处具有衍射峰；或者在 20.1±0.2°处

具有衍射峰；或者在 $35.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $35.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $15.5\pm 0.2^\circ$ 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；

- 5 优选地，乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 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 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.1\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

- 10 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ ；
- 15 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ ；
- 20 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ ；
- 25 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$;

更优选地，乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 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；例如，

- $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$;
- $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$;
- $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$;
- 10 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$;
- $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.1\pm 0.2^\circ$;
- $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.1\pm 0.2^\circ$;
- 15 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$;
- $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.1\pm 0.2^\circ$ 、 $35.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$;

进一步优选地，乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 5 所示；

- 20 乙基磺酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $8.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $8.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $7.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $17.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.9\pm 0.2^\circ$ 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；
- 25

- 优选地，乙基磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $8.8\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 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 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 、
- 30

20.6±0.2°、24.1±0.2°、26.4±0.2°、10.8±0.2°中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

8.8±0.2°、8.3±0.2°；

8.8±0.2°、7.9±0.2°；

5 8.3±0.2°、7.9±0.2°；

8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°

8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°；

8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°；

8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°；

10 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°；

8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°；

8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°；

8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；

8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；

15 8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；

8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°；

8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°；

8.8±0.2°、8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、

24.1±0.2°；

20 8.8±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、24.1±0.2°、

26.4±0.2°；

8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、24.1±0.2°、

26.4±0.2°；

更优选地，乙基磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 8.8±0.2°、

25 8.3±0.2°、7.9±0.2°、17.0±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°、20.6±0.2°、24.1±0.2°、

26.4±0.2°、10.8±0.2°、12.6±0.2°、19.9±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；例如，

8.8±0.2°、8.3±0.2°、16.2±0.2°、18.4±0.2°；

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、

5 $10.8\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$;

$8.8\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

10 $8.8\pm0.2^\circ$ 、 $7.9\pm0.2^\circ$ 、 $16.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $20.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.1\pm0.2^\circ$ 、 $26.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.8\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

进一步优选地，乙基磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6 所示;

对甲苯磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $5.8\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰;

或者在 $6.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $18.6\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $23.2\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 或者在 $29.1\pm0.2^\circ$ 处具有衍射峰; 优选包含上述衍射峰中的任意 1 处，或者 1-2 处，或者 2-3 处，更优选包含其中任意 1 处、2 处、3 处、4 处或 5 处;

优选地，对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $5.8\pm0.2^\circ$ 处衍射峰，任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $6.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$ 、 $29.1\pm0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 1 条、2 条、3 条或 4 条; 例如，

$5.8\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $6.2\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $18.6\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$;

25 $5.8\pm0.2^\circ$ 、 $29.1\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $6.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.6\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $18.6\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$ 、 $29.1\pm0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

更优选地，对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为
5 $5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处或 6 处有衍射峰；例如，

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

$5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $29.1\pm 0.2^\circ$;

进一步优选地，对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 7 所示；

10 甲磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $8.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $8.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $4.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $22.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $11.1\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在
15 $16.5\pm 0.2^\circ$ 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，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 $8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 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；
20 任选的，进一步还可以包含位于 2θ 为 $20.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.1\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$;

25 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$;

$8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$;

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.4\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$;

- 8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
5 8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、
10 20.0±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、
24.3±0.2°；
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、
24.3±0.2°；
15 更优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 8.1±0.2°、
8.4±0.2°、4.1±0.2°、20.8±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、
24.3±0.2°、11.1±0.2°、12.6±0.2°、16.5±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 处有衍射峰；例如，
8.1±0.2°、8.4±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
20 8.1±0.2°、4.1±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°；
8.1±0.2°、4.1±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、24.3±0.2°、
11.1±0.2°；
25 8.1±0.2°、4.1±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、24.3±0.2°、
11.1±0.2°；
8.1±0.2°、8.4±0.2°、22.3±0.2°、18.9±0.2°、24.5±0.2°、20.0±0.2°、24.3±0.2°、
11.1±0.2°、12.6±0.2°、16.5±0.2°；

$8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.1\pm 0.2^\circ$ 、 $12.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ ；

进一步优选地，甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 8 所示；

更进一步优选地，甲磺酸盐晶型 A 具有如图 9 所示的 DSC 图谱；

- 5 硫酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2 θ 在 $8.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $24.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $11.0\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $12.6\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $16.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.4\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $26.7\pm 0.2^\circ$ 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，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2 θ 为 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 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 2 θ 为 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $12.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条；例如，

- 20 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ ；
 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ ；
25 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ ；

20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；

8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；

8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°；

20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°；

5 8.3±0.2°、20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、
16.3±0.2°；

8.3±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、
19.9±0.2°；

20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、
10 16.3±0.2°、19.9±0.2°；

更优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 8.3±0.2°、
20.9±0.2°、18.5±0.2°、24.4±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、
19.9±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±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；例如，

15 8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；

8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°；

8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°；

8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°；

8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、
20 20.4±0.2°；

8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、
20.4±0.2°；

8.3±0.2°、20.9±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、
20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±0.2°；

25 8.3±0.2°、18.5±0.2°、10.0±0.2°、11.0±0.2°、12.6±0.2°、16.3±0.2°、19.9±0.2°、
20.4±0.2°、21.9±0.2°、26.7±0.2°；

进一步优选地，硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 10 所示；

更进一步优选地，硫酸盐晶型 A 具有如图 11 所示的 DSC 图谱；

苯磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $5.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $17.8\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $29.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；优选包含上述衍射峰中的任意 1-3 处，或者 2-4 处，更优选包含其中任意 1 处、2 处、3 处或 4 处；

- 5 优选地，苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$ 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，进一步优选包含四条，例如，

$5.9\pm 0.2^\circ$ ；

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ ；

- 10 $5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ ；

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$ ；

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ ；

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$ ；

$5.9\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$ ；

- 15 进一步优选地，苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 12 所示；

羟乙基磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 $9.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $19.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $8.3\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $18.2\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $23.9\pm 0.2^\circ$ 处具有衍射峰；或者在 $10.6\pm 0.2^\circ$ 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 3-7 处，更优选包含其中任意 2 处、3 处、4 处或 5 处；

- 20 优选地，羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱至少包含位于 2θ 为 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 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 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条，优选包含其中 2 条、3 条或 4 条；例如，

- 25 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ ；

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ ；

$19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ ；

$9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ ；

9.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°；

19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°；

9.9±0.2°、19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°；

9.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°；

5 19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°；

9.9±0.2°、19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°；

9.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°；

19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°；

9.9±0.2°、19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°；

10 9.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°、10.6±0.2°；

19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°、10.6±0.2°；

9.9±0.2°、19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°、10.6±0.2°；

更优选地，羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 9.9±0.2°、19.9±0.2°、8.3±0.2°、20.5±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°、10.6±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 处或 6 处有衍射峰；例如，

15 一处或多处衍射峰，优选的，包含其中任选的 4 处、5 处或 6 处有衍射峰；例如，

9.9±0.2°、19.9±0.2°、20.4±0.2°、18.2±0.2°；

9.9±0.2°、8.3±0.2°、20.5±0.2°、18.2±0.2°；

9.9±0.2°、19.9±0.2°、20.5±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°、10.6±0.2°；

9.9±0.2°、8.3±0.2°、20.5±0.2°、18.2±0.2°、23.9±0.2°、10.6±0.2°；

20 进一步优选地，羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 13 所示；

更进一步优选地，羟乙基磺酸盐晶型 A 具有如图 14 所示的 DSC 图谱；

25 氢溴酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱 2θ 在 30.0±0.2°处具有衍射峰；或者在 22.3±0.2°处具有衍射峰；或者在 25.9±0.2°处具有衍射峰；或者在 29.7±0.2°处具有衍射峰；或者在 17.0±0.2°处具有衍射峰；或者在 35.7±0.2°处具有衍射峰；或者在 33.3±0.2°处具有衍射峰；或者在 23.4±0.2°处具有衍射峰；或者在 28.6±0.2°处具有衍射峰；或者在 28.8±0.2°处具有衍射峰；或者在 18.1±0.2°处具有衍射峰；或者在 26.6±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 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 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 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 中的至少一条, 优选包含其中 2 条、3 条、4 条或 5 条; 例如,

- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 10 22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 15 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 20 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 25 30.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$;
- 22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$;

更优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 2θ 为 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $29.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ 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；例如，

- 5 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ ；
 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、
10 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ ；
 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、
 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ ；
 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、
 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ ；
15 $30.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.7\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、
 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ ；

进一步优选地，氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 15 所示。

8. 根据权利要求 7 所述的式 (I) 化合物的酸式盐，其特征在于：

- 20 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 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

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 3 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 乙基磺酸盐晶型 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 5 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

乙基磺酸盐晶型 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 6 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前六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 $\pm 0.2^\circ$ ；

5 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四强的衍射峰位置与图 8 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

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 10 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

苯磺酸盐晶型 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 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

10 羟乙基磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前七强的衍射峰位置与图 13 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 $\pm 0.2^\circ$ ；

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五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 $\pm 0.2^\circ$ ；

15 盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前五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 $\pm 0.2^\circ$ 。

9. 根据权利要求 7 所述的式 (I) 化合物的酸式盐，其特征在于，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、
20 1、1.5、2、2.5 或 3，更优选 0.5、1、2 或 3；进一步地，水合物中的水为管道水或结晶水或两者的结合。

10. 制备权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物的酸式盐，包括如下步骤：

- 1) 称取适量的自由碱，用良性溶剂溶解；
- 25 2) 称取适量的反离子酸，用有机溶剂溶解；反离子酸的量优选 1.0~1.5 当量；
- 3) 把上述两种溶液合并，搅拌析出或滴加不良溶剂后搅拌析出；
- 4) 快速离心或静置吹干得目标产物；

其中：

所述良性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲酸乙酯、乙酸乙酯、2-甲基-四氢呋喃、
30 2-丁酮、正丁醇、1,4-二氧六环、异丁醇、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙

酰胺、正丙醇或叔丁醇中的一种或多种；优选 2-甲基-四氢呋喃、乙酸乙酯、2-丁酮、丙酮或甲酸乙酯中的一种或多种；

所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、
5 2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N, N-二甲基甲酰胺中的一种或多种；优选甲醇、乙醇或乙腈中的一种或多种；

所述不良溶剂选自庚烷、水、甲基叔丁基醚、环己烷、甲苯、异丙醚或乙酸乙酯中的一种或多种；优选水、甲基叔丁基醚或异丙醚中的一种或多种；

所述反离子酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、磷酸、
10 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、乙基磺
15 酸、羟乙基磺酸、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、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸；
20 优选甲磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸或氢溴酸；

或者，包括如下步骤：

- 1) 称取适量的自由碱，用不良性溶剂混悬；
- 2) 称取适量的反离子酸，用有机溶剂溶解；反离子酸的量优选 1.0~1.5 当量；
- 25 3) 将上述溶液加入上述混悬液中，搅拌 2 小时；
- 4) 快速离心或静置吹干得通式 (I) 所示化合物的盐；

其中：

所述不良性溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、甲酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、甲醇、乙腈、氯苯、苯、甲苯、正丁醇、异丁醇或 3-戊
30 酮中的一种或多种；优选乙醇、乙酸乙酯、异丙醇或醋酸异丙酯中的一种或多种；

所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N, N-二甲基甲酰胺中的一种或多种；优选甲醇、乙醇或乙腈中的一种或多种；

- 5 所述反离子酸选自盐酸、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、
- 10 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、乙基磺酸、羟乙基磺酸、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
- 15 酸、硫氰酸、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸；优选甲磺酸、乙基磺酸、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸或氢溴酸。

11. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1-9 任一项所述的式 (I)
- 20 化合物的酸式盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂；

优选地，式 (I) 所示化合物的重量百分比为 0.1%~95%，优选 0.5%~85%，更优选 1%~60%，进一步优选 10%~50%，更进一步优选 15-40%，再进一步优选 20-30%，最优选 20-25%。

- 25 12. 根据权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物的酸式盐及权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗血管紧张素 II 依赖性 or 内皮素依赖性疾病的药物中的用途；特别地，在制备治疗双重作用的血管紧张素依赖性和内皮素依赖性疾病的药物中的用途；

- 30 或者，在制备治疗疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病药物中的用途；所述的肾脏疾

病选自肾、肾小球或肾小球系膜细胞功能相关疾病或病症，优选局灶节段性肾小球硬化或 IgA 肾病。