

一种结晶型化合物或其碱式盐及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于药物开发领域，具体涉及一种结晶型 PD-1/PD-L1 抑制剂化合物或碱式盐，及其制备方法和应用。

背景技术

免疫系统在控制和清除如癌症之类的疾病中扮演着非常重要的角色。然而肿瘤细胞常常能够发展出逃逸或抑制免疫系统的监控的策略来促进自己的恶性生长。其中一个很重要的机制就是改变免疫细胞上共刺激和共抑制的免疫检查点分子的表达。阻断免疫检查点分子比如 PD-1 的信号通路，已经被证明是非常有希望而有效的治疗手段。程序性细胞死亡分子 1(PD-1)，又被称为 CD279，是表达在活化 T 细胞，自然杀伤 T 细胞，B 细胞以及巨噬细胞表面的一种受体分子，它的结构包含了一个胞外的免疫球蛋白可变区类似的结构域，一个跨膜区域和一个胞内区域，其中胞内区域包含着两个磷酸化位点，位于基于免疫受体酪氨酸激酶的抑制域和基于免疫受体酪氨酸激酶的转换域，提示 PD-1 能负向调节 T 细胞受体介导的信号通路。

PD-1 有两个配体，PD-L1 和 PD-L2，它们在表达谱上有所不同。PD-L1 蛋白在巨噬细胞和树突状细胞中在脂多糖(LPS)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)处理之后会上调，在 T 细胞和 B 细胞经过 T 细胞受体和 B 细胞受体信号通路的刺激之后也会有上调。它还在几乎所有的肿瘤细胞中有高表达，并且在干扰素(IFN)gamma 刺激之后会有表达的上调，实际上，肿瘤 PD-L1 的表达状态被认为在多种肿瘤种类中具有预后的相关性 PD-L2 的表达，相反地，是较为集中的，主要表达在树突状细胞上。

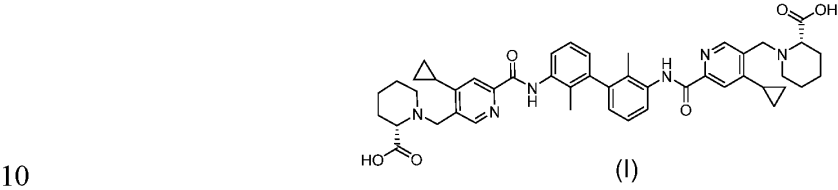
当 PD-1 表达的 T 细胞和其配体表达的细胞接触之后，那些抗原刺激之后的功能性活动，比如细胞增殖，细胞因子释放以及细胞裂解活性都被抑制了。因此，PD-1 和其配体的相互作用在功能上作为内在的负反馈调节机制能使人们在感染，免疫耐受或者肿瘤发生时来防止 T 细胞的过度活化，从而降低自身免疫疾病，促进自身免疫耐受。长期的抗原刺激，比如在肿瘤或者长期感染中发生的，会造成 T 细胞表达高水平的 PD-1，并且在对这些长期抗原的反应中缺乏活性，没有功能，也就是人们说的 T 细胞功能耗竭。B 细胞也有 PD-1 及其配体带来的抑制作用以及相应的功能衰竭。

一些来自临床前动物研究的证据表明 PD-1 和其配体能负向调节免疫反应。PD-1 缺陷的小鼠会产生红斑狼疮样的急性增生性肾小球肾炎以及扩张性心肌病。利用 PD-L1 的抗体来阻断 PD-1/PD-L1 的相互作用已经在很多系统中显示出恢复和增强 T 细胞活化的功能。PD-L1 的单克隆抗体也能为晚期癌症病人带来福利。一些临床前的动物肿瘤模型也显示通过单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 的信号通路能增强免疫反应，并导致对一系列组织学上有显著不同的肿瘤的免疫反应，利用长期感染的 LCMV 模型，PD-1/PD-L1 的相互作用已被发现能抑制病毒特异性的 CD8 T 细胞的活化，扩增

和效应细胞功能的获取。除了能增强对于长期抗原的免疫反应之外，阻断 PD-1/PD-L1 通路还被发现能增强对于疫苗的反应，包括在长期感染环境下，对于治疗性疫苗的反应。

5 这些结果表明，靶向阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的小分子抑制剂可以阻断 PD-1/PD-L1 介导的抑制信号通路的有效治疗手段来增强或者复原 T 细胞的功能，会在多种癌症的免疫治疗以及其他和免疫相关的疾病中具有很好的疗效。

上海和誉生物医药科技有限公司(Abbisko Therapeutics Co., Ltd)在长期的研究过程中发明了一种具有 PD-1/PD-L1 抑制效果的小分子化合物(WO2019149183A1，国际公布日：2019 年 08 月 08 日)，其代表性化合物如下：



中文名称为：(2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(氧代))二(4-环丙基吡啶-6,3'-二基))二(亚甲基))二(哌啶-2-羧酸) (式(I)化合物)，该化合物对 PD-1/PD-L1 的蛋白相互作用具有很强的抑制作用，而且这种抑制作用在细胞水平上能增强或恢复 T 细胞的活化，可以满足现阶段国内外对肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、15 传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病等靶向治疗的需求。

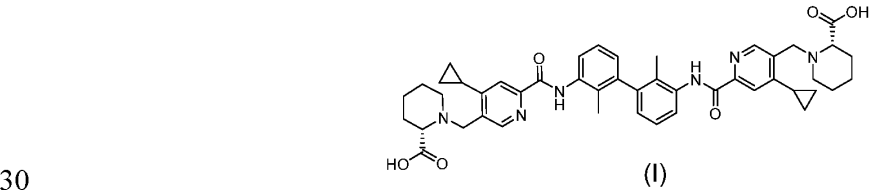
在后期药学研究过程中发现，WO2019149183A1 报道的式(I)化合物为三氟乙酸盐冻干无定型化合物，固态性质不佳，极易吸潮、溶解性差、不适合临床制剂开发。因此，为满足临床研究以及上市药物制剂需要，迫切需要开发一种能够适合药物开发的聚集形态来克服现有技术存在的缺陷。

20

发明内容

为了解决现有技术存在的问题，发明人深入研究了式(I)化合物的不同聚集形态，经过大量的盐型和晶型筛选实验开发出几种结晶型游离态化合物或其碱式盐，结晶型游离态化合物大大改善了式(I)化合物的吸湿性、溶解度和物理化学稳定性等物化性能，25 结晶型化合物碱式盐大大改善了溶解性和物理化学稳定性等物化性能，所述结晶型游离态化合物或其碱式盐具有改善的生物利用度，符合工业生产要求，能够满足临床药物制剂开发需要。所述结晶型化合物或其碱式盐具有非常重要的临床应用价值，有望加速开发成新一代 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂。

本发明第一方面提供一种结晶型式(I)化合物碱式盐：



其中，所述碱式盐选自锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或铵盐。

作为优选的方案，所述结晶型式(I)化合物碱式盐为钠盐。

作为进一步优选的方案，所述结晶型式(I)化合物钠盐中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与钠原子的摩尔比为 1:1 或 1:2。其中，摩尔比为 1:1 称为一钠盐，摩尔比为 1:2 称为二钠盐。

作为更进一步优选的方案，所述结晶型式(I)化合物钠盐中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与钠原子的摩尔比为 1:2。

作为优选的方案，所述结晶型式(I)化合物钠盐为无水物或水合物。

作为进一步优选的方案，所述结晶型式(I)化合物钠盐水合物中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与水分子的摩尔比为 1.0: (0.1~10.0)。其中，摩尔比为 1.0:0.5 称为半水合物，摩尔比为 1.0:1.0 称为一水合物，摩尔比为 1.0:2.0 称为二水合物，依次类推分别称为三水合物、四水合物、五水合物等。

作为更进一步优选的方案，所述结晶型式(I)化合物钠盐水合物中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与水分子的摩尔比为 1.0: (1.0~5.0)。

作为更进一步优选的方案，所述结晶型式(I)化合物钠盐水合物中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与水分子的摩尔比为 1.0: 4.0 或 1.0: 2.0。

作为更进一步优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐水合物晶型 A，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 8.60±0.2°、9.97±0.2°、12.92±0.2°、15.03±0.2°、17.62±0.2°、17.93±0.2°、20.04±0.2°、22.07±0.2°、23.18±0.2°、23.60±0.2°和 27.06±0.2°的衍射角(2θ)处的峰。

作为最优选的方案，所述二钠盐水合物晶型 A，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 1 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰(±0.2°)，其 X 射线粉末衍射数据如表 1 所示：

表 1

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
8.60	100.0%	24.35	4.0%
9.38	1.3%	25.77	2.6%
9.97	6.9%	26.08	2.8%
11.76	0.7%	27.06	6.8%
12.92	11.1%	27.40	2.1%
15.03	7.5%	28.20	1.6%
15.49	1.2%	28.46	2.8%
16.01	2.7%	28.80	1.3%
17.62	17.6%	30.32	3.0%
17.93	15.5%	30.81	1.5%
18.78	1.7%	32.78	0.6%
19.83	5.0%	33.85	1.2%
20.04	11.9%	35.80	1.3%
20.46	5.9%	37.68	0.4%
21.24	1.3%	38.21	1.1%
22.07	8.9%	38.82	0.3%

22.64	0.4%	39.88	1.3%
23.18	7.2%	40.78	0.5%
23.60	7.0%	43.21	0.3%
24.02	1.0%	44.24	0.5%

该晶型指定为二钠盐水合物晶型 A。

作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐水合物晶型 A，所述二钠盐水合物晶型 A 的晶胞为单斜晶系，晶胞参数为 $a = 20.00(5) \text{ \AA}$ ， $b = 5.798(16) \text{ \AA}$ ， $c = 20.44(11) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 94.8(2)^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ，晶胞体积 V 为 $2362(15) \text{ \AA}^3$ 。Z' 为 0.5，非对称单元由 0.5 个 API 阴离子、1 个钠离子和 2 个水分子组成。其单晶晶胞结构如图 7 所示。

作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐水合物晶型 A，其 DSC/TGA 图谱基本如图 8 所示。

作为更进一步优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐无水物晶型 B，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $6.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.32 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.54 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.32 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.68 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.73 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰。

作为最优选的方案，所述二钠盐无水物晶型 B，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 2 中显示的衍射角(2 θ)处基本上相同的峰($\pm 0.2^\circ$)，其 X 射线粉末衍射数据如表 2 所示：

表 2

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
6.60	100.0%	18.41	6.8%
7.46	89.9%	18.68	8.4%
11.16	4.1%	20.51	3.1%
12.43	23.3%	21.73	13.7%
13.32	58.0%	23.57	3.5%
13.63	10.3%	27.26	5.6%
14.99	4.8%	28.64	2.1%
15.54	13.3%	31.83°	2.6%
17.32	66.6%	37.82	1.9%

该晶型指定为二钠盐无水物晶型 B，熔点为 316.4℃。

作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐无水物晶型 B，其 DSC/TGA 图谱基本如图 9 所示。

20

本发明第二方面提供一种前述结晶型式(I)化合物碱式盐的制备方法，包括如下步骤：

- 1) 将游离态式(I)化合物溶解或分散在水或适合的有机溶剂中，在上述体系中加入碱溶液；或者，将游离态式(I)化合物加入到碱溶液中；
- 2) 收集上述成盐反应过程中析出的固体产物、或者通过创造成盐体系中的过饱和度

来得到结晶型产物；

所述碱式盐选自锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或铵盐。

作为优选的方案，所述碱溶液选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙或氨的水溶液或有机溶剂溶液。

- 5 作为优选的方案，所述制备方法步骤 2)中造成盐体系中的过饱和度的方法包括如下一种或多种：加入晶种、挥发溶剂、加入反溶剂或者降温。

作为优选的方案，所述制备方法所述步骤 1)成盐过程中所述有机溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类或亚砷类有机溶剂，或其混合物，或其水溶液。

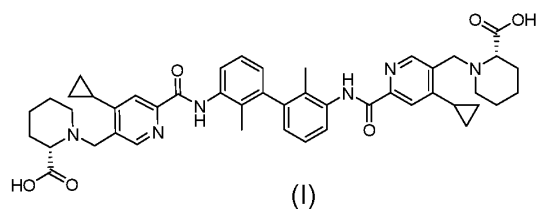
- 10 作为进一步优选的方案，所述制备方法所述步骤 1)成盐过程中所述有机溶剂选自选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、庚烷、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲苯、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚或 2-甲氧基乙醚，或其混合物，或其水溶液。

- 15 本发明第三方面提供一种前述结晶型式(I)化合物碱式盐的制备方法，包括如下步骤：通过晶型转化的方法将式(I)化合物碱式盐的一种晶型转化为该盐的另外一种晶型，晶型转化的方法包括：加热或在溶剂中混悬液转晶的方法。

作为优选的方案，所述溶剂选自选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、庚烷、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲苯、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、

- 20 乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚或 2-甲氧基乙醚，或其混合物，或其水溶液。

本发明第四方面提供一种结晶型游离态式(I)化合物：



- 25 作为优选的方案，所述结晶型游离态式(I)化合物为晶型 C、晶型 D、晶型 E 或晶型 F。

作为进一步优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 C，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $7.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.97 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.37 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.82 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.47 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.01 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰。

- 30 作为更进一步优选的方案，所述游离态晶型 C，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 3 中显示的衍射角(2 θ)处基本上相同的峰($\pm 0.2^\circ$)，其 X 射线粉末衍射数据如表 3 所示：

表 3

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.21	10.9%	24.35	3.6%
7.80	21.1%	25.01	15.6%
8.82	1.1%	25.63	25.5%
11.97	59.2%	26.48	2.6%
12.42	67.2%	27.48	1.3%
14.59	9.5%	28.41	4.7%
15.17	1.4%	28.58	2.4%
15.81	8.7%	29.38	2.9%
15.98	21.2%	30.09	2.0%
17.37	100.0%	31.47	6.3%
18.82	12.1%	33.05	1.1%
19.52	4.0%	35.36	1.9%
20.39	6.0%	38.00	1.0%
20.94	3.9%	38.63	1.8%
21.60	3.5%	39.90	1.0%
22.47	13.3%	42.72	0.8%
23.30	27.1%	43.95	0.7%
23.86	9.6%		

该晶型指定为游离态晶型 C，熔点为 169.5℃。

作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 C，其 DSC/TGA 图谱基本如图 10 所示。

5 作为进一步优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 D，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 7.97±0.2°、11.82±0.2°、12.18±0.2°、14.87±0.2°、16.13±0.2°、17.18±0.2°、19.21±0.2°、20.72±0.2°和 25.28±0.2°的衍射角(2θ)处的峰。

10 作为更进一步优选的方案，所述游离态晶型 D，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 4 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰(±0.2°)，其 X 射线粉末衍射数据如表 4 所示：

表 4

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.06	12.4%	18.81	14.5%
7.97	100.0%	19.21	19.4%
11.82	66.7%	20.72	58.4%
12.18	50.6%	21.55	11.7%
14.87	22.9%	24.48	13.2%
15.48	13.6%	25.28	37.9%
16.13	61.3%	27.88	10.9%
17.18	60.5%		

该晶型指定为游离态晶型 D，熔点为 239.9℃。

15 作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 D，其 DSC/TGA 图谱基本如图 11 所示。

作为进一步优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 E，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $8.16\pm0.2^\circ$ 、 $12.05\pm0.2^\circ$ 、 $12.83\pm0.2^\circ$ 、 $15.19\pm0.2^\circ$ 、 $16.18\pm0.2^\circ$ 、 $16.59\pm0.2^\circ$ 、 $17.62\pm0.2^\circ$ 、 $18.41\pm0.2^\circ$ 、 $22.90\pm0.2^\circ$ 和 $25.65\pm0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。

- 5 作为更进一步优选的方案，所述游离态晶型 E，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 5 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰($\pm0.2^\circ$)，其 X 射线粉末衍射数据如表 5 所示：

表 5

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
6.37	9.4%	17.62	100.0%
8.16	46.1%	18.41	25.3%
12.05	74.6%	19.59	18.8%
12.83	36.5%	20.57	6.6%
14.50	11.2%	21.33	7.7%
15.19	24.7%	22.90	50.8%
16.18	32.6%	25.65	24.7%
16.59	47.8%		

该晶型指定为游离态晶型 E，熔点为 226°C 。

- 10 作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 E，其 DSC 图谱基本如图 12 所示。

作为进一步优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 F，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $6.92\pm0.2^\circ$ 、 $9.10\pm0.2^\circ$ 、 $12.42\pm0.2^\circ$ 、 $13.46\pm0.2^\circ$ 、 $14.38\pm0.2^\circ$ 、 $15.84\pm0.2^\circ$ 、 $19.04\pm0.2^\circ$ 、 $22.00\pm0.2^\circ$ 和 $26.23\pm0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)

- 15 处的峰。

作为更进一步优选的方案，所述游离态晶型 F，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 6 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰($\pm0.2^\circ$)，其 X 射线粉末衍射数据如表 6 所示：

表 6

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
5.79	10.7%	14.38	42.9%
6.92	40.6%	15.84	59.3%
9.10	100.0%	19.04	11.8%
11.39	8.1%	22.00	12.0%
12.42	24.0%	26.23	13.7%
13.46	21.1%		

- 20 该晶型指定为游离态晶型 F，熔点为 221°C 。

作为最优选的方案，所述的结晶型式(I)化合物为游离态晶型 F，其 DSC/TGA 图谱基本如图 13 所示。

本发明第五方面提供一种前述结晶型游离态式(I)化合物的应用，以所述结晶型游

离态式(I)化合物为原料制备得到前述任一项结晶型式(I)化合物碱式盐。

本发明第六方面提供一种药物组合物，包括临床有效量的前述结晶型式(I)化合物碱式盐，或结晶型游离态式(I)化合物，以及可药用的载体，

- 5 作为优选的方案，所述临床有效量是指药物组合物包含相对于药物组合物总含量的 0.01-99.0%W/W 的结晶型式(I)化合物碱式盐或游离态式(I)化合物。

- 本发明第七方面提供一种前述结晶型式(I)化合物碱式盐，或一种前述结晶型游离态式(I)化合物在制备治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、
10 传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病药物中的应用；优选地，所述肿瘤为癌症。

作为优选的方案，所述感染性疾病选自细菌性传染病、病毒性传染病或真菌性传染病。

- 作为优选的方案，所述肿瘤选自淋巴瘤、肉瘤、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、胆道肿瘤、神经肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤、肝细胞乳头状瘤、乳
15 头瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、脂肪瘤、纤维瘤、中枢神经系统肿瘤、脊柱轴瘤、脑干胶质瘤、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征或间皮瘤、肛门癌、睾丸癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、输尿管癌、子宫癌、卵巢癌、
20 输卵管癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、默克尔细胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病、支气管癌、食管癌、鼻咽癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肺癌、腺癌、乳头状癌、直肠癌、结肠癌、胃癌、头颈部癌、骨癌、皮肤癌、小肠癌、内分泌系统癌、肾盂癌、表皮样癌、移行细胞癌或绒毛膜癌；

- 所述的免疫相关疾病及紊乱选自风湿性关节炎、肾衰竭、红斑狼疮、哮喘、牛皮癣、溃疡性结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血纤维肌痛症、阿尔茨海默病、充血
25 性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森病、克隆氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和湿疹、系统性硬化症和多发性硬化症；

所述传染性疾病或感染性疾病选自脓毒症、肝脏感染、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头瘤病毒或流感；

所述代谢性疾病选自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、低血糖症、痛风、营养不良症、维生素A缺乏病、坏血病、维生素D缺乏病或骨质疏松症。

- 30 作为优选的方案，所述淋巴瘤选自淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤；

所述肉瘤选自卡波西肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤；

- 35 所述慢性或急性白血病选自急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病或慢性淋巴细胞白血病。

作为优选的方案，所述肿瘤选自小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细

胞肺癌、软骨瘤、结直肠癌、胃肠道癌、子宫内膜癌、头颈部鳞状细胞癌、腹壁癌、肾细胞癌、复发或已对现有药物产生抗性的前列腺癌。

作为优选的方案，所述肿瘤选自胸腺肿瘤、多形性腺瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、垂体腺瘤、前列腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺瘤、肾上腺癌、乳腺癌、囊腺癌或胰腺癌。

5

本发明第八方面提供一种前述结晶型式(I)化合物碱式盐，或前述结晶型游离态式(I)化合物，其用作治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物。

10 本发明还涉及提供一种由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的的治疗方法，包括对有需要的患者施予前述结晶型式(I)化合物碱式盐，或前述结晶型游离态式(I)化合物。

附图说明

15 图1显示了本发明的式(I)化合物二钠盐水合物晶型A的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图2显示了本发明的式(I)化合物二钠盐无水物晶型B的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

20 图3显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型C的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图4显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型D的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图5显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型E的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

25 图6显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型F的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图7显示了本发明的式(I)化合物二钠盐水合物晶型A的单晶晶胞结构。

图8显示了本发明的式(I)化合物二钠盐水合物晶型A的DSC/TGA图。横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)，左纵坐标为热流(w/g)，右纵坐标为重量(%)。

30 图9显示了本发明的式(I)化合物二钠盐无水物晶型B的DSC/TGA图。横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)，左纵坐标为热流(w/g)，右纵坐标为重量(%)。

图10显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型C的DSC/TGA图。横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)，左纵坐标为重量(%)，右纵坐标为热流(w/g)。

35 图11显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型D的DSC/TGA图。横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)，左纵坐标为热流(w/g)，右纵坐标为重量(%)。

图12显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型E的DSC图。横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)，纵坐标表示热流(w/g)。

图13显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型F的DSC/TGA图。横坐标表示温度(°C)，左纵坐标为热流(w/g)，右纵坐标为重量(%)。

图14显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型C的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。

5 图15显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型D的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。

图16显示了本发明的游离态式(I)化合物晶型F的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。

10 图17显示了本发明的式(I)化合物二钠盐水合物晶型A的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。

图18显示了本发明的式(I)化合物无定型钾盐的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度), 纵坐标表示峰强度。

图19显示了本发明的式(I)化合物无定型精氨酸盐的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度), 纵坐标表示峰强度。

15

具体实施方式

本发明的发明人深入研究了式(I)化合物的不同聚集形态，提供了一种结晶型PD-1/PD-L1 抑制剂游离态或其碱式盐，结晶型游离态化合物大大改善了式(I)化合物的吸湿性、溶解度和物理化学稳定性等物化性能，结晶型化合物碱式盐大大改善了溶解性和物理化学稳定性等物化性质，使得所述的结晶型游离态式(I)化合物或其碱式盐20 能够满足临床药物制剂开发需要，具有非常重要的临床应用价值，可广泛应用于制备治疗肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物，特别是治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物，25 有望加速开发成新一代PD-1/PD-L1 抑制剂药物。在此基础上，完成了本发明。

详细说明：除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

30 “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。

式(I)化合物具有多种分离游离态或碱式盐显示出多晶型或者单晶型现象。例如，钠盐中的每一种均显示为多晶型物。这些“多晶型物”就其 X-射线粉末衍射图、物理化学和药物动力学性质和热力学稳定性而言是不同的。

35 本文应用的“盐”是指通过有机酸或碱类药物与可药用无机或有机酸或碱反应制备的化合物。

方法和材料

结晶型式(I)化合物游离态化合物或其碱式盐使用 Bruker D8 ADVANCE(Bruker, 德国)X射线粉末衍射仪在室温下收集衍射数据, X射线源为Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, 光管电压、电流: 40 kV、40 mA)。制样时将适量样品放置到零背景样品盘上, 并轻轻将表面按压平整。样品从3°扫描至40°(2 θ), 步长0.02°(2 θ), 每步扫描时间0.02 s。衍射图谱使用DIFFRAC.EVA(V4.3.1)进行分析。由包括以下的多种因素产生与这类X射线粉末衍射分析结果相关的测量差异: (a) 样品制备物(例如样品高度)中的误差, (b) 仪器误差, (c) 校准差异, (d) 操作人员误差(包括在测定峰位置时出现的那些误差), 和 (e) 物质的性质(例如优选的定向误差)。校准误差和样品高度误差经常导致所有峰在相同方向中的位移。一般地说, 这个校准因子将使测量的峰位置与预期的峰位置一致并且可以在预期的2 θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 的范围中。本发明实施例所得各多晶型的角度2 θ 值(°)和强度值(作为最高峰值的%)已列入表1~6中。

用差示扫描量热法(DSC)表征结晶型式(I)化合物游离态化合物或其碱式盐的实验方法为, 取少量结晶型样品, 置于与仪器配套并可压盖的铝盘中, 装载样品后用铝盘压盖, 压盖后送入仪器检测。本专利中差示扫描量热法所有使用的仪器型号为TA Discovery DSC25, 扫描参数设置为 采用氮气气氛, 升温速度为10°C/min。

用热重分析法(TGA)表征结晶型式(I)化合物游离态化合物或其碱式盐的实验方法为, 取少量结晶型样品, 置于与仪器配套的铝盘中, 装载样品后, 送入仪器检测。本专利中热重分析法所有使用的仪器型号为TA Discovery TGA550, 扫描参数设置采用氮气气氛, 升温速度为10°C/min。

用动态水分吸附法(DVS)表征结晶型式(I)化合物游离态化合物或其碱式盐的实验方法为, 取少量结晶型样品, 置于与仪器配套的精密样品盘中, 装载样品后, 送入仪器检测。本专利中动态水分吸附法所有使用的仪器型号为DVS Intrinsic plus, 实验参数设置采用氮气为载气, 设定恒定温度为25°C, 单位时间的质量百分比变化率(dm/dt)=0.002%/min 作为达到平衡的判定标准, 程序湿度变化循环设置为50-95-0-95-50%RH, 在0-90%RH范围内, 10%RH变化为一个阶梯, 90%RH-95%RH范围, 5%RH变化为一个阶梯。

用HPLC测定本申请结晶型式(I)化合物游离态化合物或其碱式盐的稳定性和溶解度, 具体测试方法如下表所示,

仪器设备	Thermo HPLC
色谱柱	Xbridge-C18
色谱柱供应商	Waters
粒径 (μm)	3.5
尺寸 (mm)	4.6 $\times$ 150
柱温 (°C)	40
流速 (mL/minute)	0.8
进样体积 (μl)	10

稀释溶剂	MeOH	
样品浓度 (µg/mL)	400	
波长(nm)	277	
流动相 A	0.1%TFA 水溶液	
流动相 B	0.1%TFA 乙腈溶液	
运行时间 (minutes)	21.0	
洗脱梯度	% B	Minutes
	5	Initial
	95	19
	95	20
	5	20.1
	5	21

本发明实施例中的试剂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，试验所用原料根据专利 WO2019149183A1 制备得到，或者任选经过本技术领域常规的处理得到游离态。

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，温度单位为摄氏度(℃)。

如无特殊说明，本发明所称各类晶型可以是无水晶型，也可以是含水晶型，如为含水晶型，优选每一份子晶体中含 1、2、3、4 或 5 份子结晶水，更优选每一份子晶体中含 2 或 4 份子结晶水。

以下通过附图和具体实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，其仅用于阐明本发明的特定实施方案，而不应被解读为以任何方式限制本发明的范围。

具体实施例的制备

实施例1 二钠盐水合物晶型A的制备

将约10 mg 游离态式(I)化合物溶于0.5 mL 乙醇/水(体积比：10:1)中，加入含有2当量氢氧化钠的乙醇/水溶液，室温搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干。二钠盐水合物晶型A为结晶度高的固体，有一固固转晶峰在237.3℃。

经检测分析，其具有如图1所示的XRPD图、如图8所示的DSC/TGA图。

实施例2 二钠盐无水物晶型B的制备

将约10 mg 式(I)化合物二钠盐水合物晶型A加热至245℃获得二钠盐无水物晶型B，熔点为316.4℃。二钠盐无水物晶型B为结晶度高的固体。

经检测分析，其具有如图2所示的XRPD图、如图9所示的DSC/TGA图。

实施例3 游离态晶型C的制备

将约25 mg 游离态式(I)化合物加入200 µL 乙酸乙酯中并在45℃下悬浮7天。然后通过离心分离固体样品，并在40℃下真空干燥过夜。游离态晶型C为结晶度高的固体，有一熔融峰在169.5℃。

经检测分析，其具有如图3所示的XRPD图、如图10所示的DSC/TGA图。

实施例4 游离态晶型D的制备

将约10 mg 游离态式(I)化合物加入200 µL 乙酸乙酯中并在45℃下悬浮7天，过

滤，滤饼50℃烘箱烘干。游离态晶型D为结晶性中等的固体，DSC显示有一熔融峰在239.9℃。

经检测分析，其具有如图4所示的XRPD图、如图11所示的DSC和TGA图。

实施例5 游离态晶型E的制备

- 5 将5 mg 式(I)化合物游离态晶型C加热到166℃，得到游离态晶型E的固体样品。
游离态晶型E为结晶性中等的固体，有一熔融峰在224.7℃。

经检测分析，其具有如图5所示的XRPD图、如图12所示的DSC图。

实施例6 游离态晶型F的制备

- 10 将5 mg 游离态式(I)化合物加入200 μL 甲醇中并在50℃下悬浮7天，然后通过离心分离固体样品，并在40℃下真空干燥过夜。游离态晶型F为结晶度中等的固体，有一熔融峰在221.1℃。

经检测分析，其具有如图6所示的XRPD图、如图13所示的DSC及TGA图。

实施例7 无定型钾盐的制备

- 15 将约10 mg 游离态式(I)化合物溶于0.5 mL 三氟乙醇中，加入含有2当量氢氧化钾的三氟乙醇溶液，室温搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干。

经检测分析，其具有如图18所示的XRPD图。获得钾盐为无定型固体。

实施例8 无定型精氨酸盐的制备

- 20 将约10 mg 游离态式(I)化合物溶于0.5 mL 三氟乙醇中，加入含有2当量精氨酸的三氟乙醇溶液，室温搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干。
经检测分析，其具有如图19所示的XRPD图。获得精氨酸盐为无定型固体。

实施例9 二钠盐水合物晶型A单晶结构解析

1、实验设备

透射电镜：Thermo Scientific Glacios

探测器：Thermo Scientific Ceta-D

- 25 样品杆：Autoloader

2、实验条件

电压：200 kV

温度：83 K

真空值：10⁻⁷ Pa高真空

- 30 3、应用软件

数据收集：Thermo Scientific EPU-D

数据处理：XDS, SHELXT, SHELXL

4、样品制备

- 35 将少量粉末样品直接转移到TEM载网上，用橡胶球吹去多余粉末。将载网用Thermo Scientific Vitrobot冷冻电镜样品制备系统迅速投入液态乙烷中冷冻后，转移到液氮中保存，然后送入电镜观察。

5、图像收集

选择多个尺寸合适并且具有清晰衍射信号的颗粒，用EPU-D软件自动收集颗粒旋转产生的系列衍射数据。

6、数据处理

对衍射图像进行指标化和强度积分，从而获得晶胞参数和HKL文件，融合多组数据以解出晶体结构。

7、分析结果

从26个不同的式(I)化合物钠盐颗粒上采集到了19组衍射图片，分别用XDS对其进行指标化和积分，得到的晶胞常数为 $a = 20.00(5) \text{ \AA}$ ， $b = 5.798(16) \text{ \AA}$ ， $c = 20.44(11) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 94.8(2)^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ，晶胞体积 $V = 2362(15) \text{ \AA}^3$ 。

8、结构确定

用XSCALE合并其中质量最好的9组数据，总数据组一共包含16135个衍射点，其中2821个是独立衍射点。上述数据成功确定了二钠盐水合物晶型A的晶体结构，它为单斜晶系，空间群为C2 (No. 5)，分子量为 $450.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ， Z' 为0.5，非对称单元由0.5个API阴离子、1个钠离子和2个水分子组成。单晶晶胞结构如图7所示。晶体学数据和精修参数见下表。

化学式	$\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 2\text{Na}^+ \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
分子量	$900.97 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
温度	83(2) K
波长	$0.02508 \text{ \AA}$
晶系，空间群	单斜， C2 (No. 5)
晶胞参数	$a = 20.00(5) \text{ \AA}$ $b = 5.798(16) \text{ \AA}$ $c = 20.44(11) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 94.8(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
体积	$2362(15) \text{ \AA}^3$
Z'	0.5
密度	$1.267 \text{ g}/\text{cm}^3$
分辨率	$0.90 \text{ \AA}$
全部衍射点	16135
独立衍射点	2821
完整度	82.7 %
R_{int}	0.2522
初始模型产生方法	从头计算法 (ab initio)
氢原子精修	几何限制
拟合优度 (Goodness-of-fit on F^2)	1.284
$R_1 [I \geq 2\sigma(I)]$	0.1534
$R_1 [\text{all data}]$	0.1736
$wR_2 [I \geq 2\sigma(I)]$	0.3589
$wR_2 [\text{all data}]$	0.3752

实施例10 溶解度测定

在玻璃瓶中称取所需量的化合物并添加所需量的载体。向小瓶中加入搅拌棒，并在室温下搅拌24小时。注意观察24小时后样品的外观。用PVDF 0.45μm滤膜过滤适量样品，收集滤液。测试滤液的pH值并用MeOH稀释样品。将稀释后的样品注入HPLC以确定浓度。

pH缓冲液的配置过程如下表所示：

pH值	配制过程
1.2	8.5mL的0.2M盐酸溶液和5mL的0.2M氯化钾溶液加入20mL容量瓶中，加水定容至刻度，混合均匀。测定pH值, pH应为1.2±0.03。如有需要用盐酸或氢氧化钠调节pH至1.2。
4.7	称取359 mg三水醋酸钠固体于100 mL容量瓶中，加入适量水溶解，再移取2N醋酸溶液1.18mL于容量瓶中，加水定容至刻度线，混合均匀，测定pH值，pH应为4.7±0.03。
6.8	169.96 mg无水磷酸二氢钾和29.17 mg氢氧化钠加入25 mL容量瓶，用纯水定容。用磷酸调节pH至6.8。

生物介质的配制过程如下表所示：

生物介质	配制过程
FaSSIF模拟空腹肠液	用25 mL容量瓶，称取FaSSIF溶液浓缩液1.0471 g，用适量纯水稀释后，加入55.9 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末，定容至25 mL，混匀（pH为6.5）。
FeSSIF模拟饱腹肠液	用25 mL容量瓶，称取FeSSIF溶液浓缩液2.0365 g，用适量纯水稀释后，加入280.2 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末，定容至25 mL，混匀（pH为5.0）。
FaSSGF模拟胃液	用100 mL容量瓶，称取FaSSGF溶液浓缩液3.6790 g，用适量纯水稀释后，加入6.0 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末，定容至100 mL，混匀（pH为1.6）。
备注	所用FaSSIF溶液浓缩液、FeSSIF溶液浓缩液、FaSSGF溶液浓缩液和FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末均为市售产品，供应商为Biorelevant。

实验结果如下所示：

游离态晶型C、D、F的平衡溶解度数据

No.	载体	目标 浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	平衡溶解度($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})		
			晶型C溶解度 ($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})	晶型 D溶解度 ($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})	晶型 F溶解度 ($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})
1	水	2000	3.84(6.78)	51.93(5.82)	69.47(5.52)
2	pH 1.2, HCl 100 mM		18.92(1.30)	281.84(1.16)	244.49(1.15)
3	pH4.7, 50mM 醋酸 缓冲液		3.3(4.77)	47.41(4.73)	67.33(4.68)
4	pH6.8, 50 mM磷酸缓冲液		2.31(6.89)	42.11(6.90)	61.01(6.93)
5	FaSSGF		8.9(1.56)	87.01(1.57)	117.15(1.58)
6	FaSSIF		3.21(6.41)	78.44(6.43)	306.56(6.42)
7	FeSSIF		5.34(4.90)	433.75(4.94)	1723.16(4.99)

由上述数据可知，相比其它测试条件，游离态晶型C在pH1.2的缓冲体系中，具有改善的溶解度。而相比与游离态晶型C，游离态晶型D和游离态晶型F在各种测试条件，如，pH1.2-6.8的缓冲体系、水和模拟生物介质（FaSSGF, FaSSIF和FeSSIF）中，溶解度数值均提高至少10倍以上，具有显著改善的溶解度。更令人意外的，相比游离态晶型C，游离态晶型F在模拟生物介质（FaSSIF）中的溶解度数值提高近百倍、在模拟生物介质（FeSSIF）中的溶解度数值提高数百倍。

二钠盐水合物晶型A和二钠盐无水物晶型B的溶解度数据

No.	溶剂/介质	目标浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	平衡溶解度($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})	
			晶型B溶解度 ($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})	晶型A溶解度 ($\mu\text{g/mL}$, pH _{24h})
1	水	2000	≥ 2000 (9.96)	> 2000 (9.61)
2	pH 1.2, HCl 100 mM		≥ 2000 (0.95)	1120(1.01)
3	pH4.7, 50mM 醋酸缓冲液		135(4.92)	25(4.61)
4	pH6.8, 50 mM磷酸 缓冲液		194(7.03)	34(6.88)
5	FaSSGF		485(1.72)	22(1.73)
6	FaSSIF		474(6.93)	303(6.93)
7	FeSSIF		≥ 2000 (6.90)	> 2000 (7.95)

由上述数据可知，结晶型式(I)化合物钠盐具有显著改善的溶解能力，相比于式(I)化合物游离态晶型C，溶解度至少提高了数十倍。特别是二钠盐无水物晶型B，在各种缓冲液和生物介质溶液中，均显示出优异的溶解性能。

实施例11 稳定性测定

5 取适量样品分别装入小瓶中，在50℃、80℃、50℃&75%RH(Open)条件下放置7天，进行热稳定性评价。取适量样品分别装入透明小瓶、琥珀色小瓶、铝箔透明小瓶中，在灯箱中放置10天，得到 $1.2\times 10^6\text{ Lux}\cdot\text{hr}$ 和不少于 $200\text{ W}\cdot\text{hr/m}^2$ 的综合近紫外能量光稳定性评价。实验结果如下所示。

游离态晶型C的稳定性数据

条件	时间	表观	纯度(%)	XRPD
初始	0 天	白色粉末	98.42	游离态晶型C
50℃/75%RH	7 天	白色粉末	98.43	游离态晶型C
50℃	7 天	白色粉末	98.31	游离态晶型C
80℃	7 天	白色粉末	97.90	游离态晶型C
透明光照	9.2 天	白色粉末	97.91	游离态晶型C
铝箔纸光照对照	9.2 天	白色粉末	98.51	游离态晶型C

10

游离态晶型D的稳定性数据

条件	时间	表观	纯度(%)	XRPD
初始	0 天	白色粉末	98.17	游离态晶型D
50℃/75%RH	7 天	白色粉末	98.24	游离态晶型D
50℃	7 天	白色粉末	98.13	游离态晶型D
80℃	7 天	白色粉末	97.22	游离态晶型D
透明光照	9.2 天	白色粉末	96.06	游离态晶型D
铝箔纸光照对照	9.2 天	白色粉末	98.26	游离态晶型D

游离态晶型F的稳定性数据

条件	时间	表观	纯度(%)	XRPD
初始	0 天	白色粉末	99.44	游离态晶型F
50℃/75%RH	11 天	白色粉末	99.36	游离态晶型F
50℃	11 天	白色粉末	99.36	游离态晶型F
80℃	11天	白色粉末	99.22	游离态晶型F
透明光照	9.2 天	白色粉末	99.43	游离态晶型F
铝箔纸光照对照	9.2 天	白色粉末	99.39	游离态晶型F

15

二钠盐水合物晶型A的稳定性数据

条件	时间	表观	纯度(%)	XRPD
初始	0 天	白色粉末	99.38	二钠盐晶型A
50℃	7 天	白色粉末	99.45	二钠盐晶型A
80℃	7 天	白色粉末	99.34	二钠盐晶型A+B
50℃/75%RH	7 天	白色粉末	99.46	二钠盐晶型A
透明光照	9.2 天	白色粉末	99.22	二钠盐晶型A+B
棕色瓶光照对照	9.2 天	白色粉末	99.50	二钠盐晶型A
铝箔纸光照对照	9.2 天	白色粉末	99.51	二钠盐晶型A

二钠盐无水物晶型B的稳定性数据

条件	时间	表观	纯度(%)	XRPD
初始	0 天	白色粉末	91.23	二钠盐晶型B
50℃	7 天	白色粉末	92.11	二钠盐晶型B
80℃	7 天	白色粉末	90.77	二钠盐晶型B
50℃/75%RH	7 天	白色粉末	92.97	二钠盐晶型B
透明光照	9.2 天	白色粉末	83.10	二钠盐晶型B
棕色瓶光照对照	9.2 天	白色粉末	88.10	二钠盐晶型B
铝箔纸光照对照	9.2 天	白色粉末	89.50	二钠盐晶型B

由上述结果可知，

- 5
- 1) 在50℃、50℃/75%RH(开放)、80℃ 7 天和光应力条件下10天、 1.2×10^6 Lux• hr 和不低于200 W• hr的综合近紫外线能量下，游离态晶型C、晶型D和晶型F均具有极高的物理化学稳定性。
- 2) 二钠盐水合物晶型A在各个稳定性考察条件下具有良好的化学稳定性，无明显的杂质增长，但在高温和光照下会出现晶型转变；二钠盐无水物晶型B在各个稳定性考察条件下具有良好的物理稳定性，未发现晶型转变，但是该晶型对光照敏感。因此二
- 10
- 钠盐晶型的开发需要注意储存条件，避免高温和光照。

实施例12吸湿行为测试

15

本发明按照动态水分吸附法，测定了各种晶型在各相对湿度下吸湿增重结果（吸湿增重/吸湿前重量*100%），评价不同结晶型化合物的吸湿性，所得结果如图14-17和下表：

吸湿增重(%) 各晶型	25℃下相对湿度(%)										
	0.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0	65.0	70.0	80.0	90.0
游离态晶型 C	0.00	0.50	0.75	0.80	1.20	1.35	1.50	/	1.75	2.21	2.95
游离态晶型 D	0.00	0.40	0.85	1.34	1.85	2.30	2.76	/	3.25	3.79	4.58
游离态晶型 F	0.00	0.18	0.38	0.60	0.84	1.14	1.54	/	2.04	2.55	3.28
二钠盐水合物晶型 A	0.00	2.40	7.45	9.28	10.62	11.64	12.43		13.25	14.59	/
无定型钾盐	/	/	/	/	/	/	/	5.12	/	12.98	26.64

备注：“/”是指“未检测”

由上述数据可知，游离态晶型C、晶型D和晶型F均具有适度吸湿性，并且在DVS测试后没有显示晶型变化。

二钠盐水合物晶型A和无定型钾盐具有相当的引湿性，在80%RH下重量增加达到5 10%以上，在DVS测试后没有显示晶型变化。

综合上述各项实验结果可知，游离态晶型C具有高结晶度，能够放大制备，具有适度的吸湿性，在各个稳定性考察条件下均具有极高的物理化学稳定性。但游离态晶型C仅在pH1.2的缓冲体系中，具有改善的溶解度。

游离态晶型D具有中等结晶度，能够放大制备，具有适度的吸湿性，在各个稳定性考察条件下均具有极高的物理化学稳定性。且游离态晶型D在各个pH条件下，均具有显著改善的溶解度。10

游离态晶型E具有中等结晶度，目前不易放大制备。

游离态晶型F具有中等结晶度，能够放大制备，具有适度的吸湿性，在各个稳定性考察条件下均具有极高的物理化学稳定性。且游离态晶型F在各个pH条件下，均具有极其显著改善的溶解度。15

而通过大量碱式盐的成盐筛选，仅钠盐获得结晶型盐型，具体得到二钠盐水合物晶型A和无水物晶型B，钠盐能够制备获得高结晶度的盐型，可放大制备。且在不同pH条件，或多种生物介质中，钠盐各种晶型均具有显著高于游离态晶型C的溶解能力。

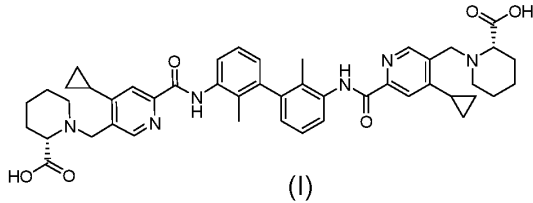
具体地，二钠盐水合物晶型A，在50℃、50℃/75%RH或棕色光照等多种条件下，具有较高的物理化学稳定性；在高温和光照下具有较高的化学稳定性，但会发生转晶。20 进一步开发制剂或存储运输中，需要注意避光，保持环境温度不易过高。

二钠盐无水物晶型B，在50℃、50℃/75%RH或棕色光照等多种条件下，具有较高的物理化学稳定性；在高温、高湿条件下具有较高的物理稳定性，但对光敏感，进一步开发制剂或存储运输中，需要注意避光。

在本发明提及的所有文献都在本发明中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本发明所涉及的范围。25

权 利 要 求 书

1. 一种结晶型式(I)化合物碱式盐：



- 5 其中，所述碱式盐选自锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或铵盐。
2. 根据权利要求 1 所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，其特征在于，所述结晶型式(I)化合物碱式盐为钠盐，所述结晶型式(I)化合物钠盐中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与钠原子的摩尔比为 1:1 或 1:2。
3. 根据权利要求 2 所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，其特征在于，所述结晶型式(I)化合物钠盐中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与钠原子的摩尔比为 1:2。
- 10 4. 根据权利要求 2 所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，其特征在于，所述结晶型式(I)化合物钠盐为无水物或水合物；
- 优选的，所述结晶型式(I)化合物钠盐水合物中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与水分子的摩尔比为 1.0：(0.1~10.0)；
- 15 更优选的，所述结晶型式(I)化合物钠盐水合物中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与水分子的摩尔比为 1.0：(1.0~5.0)；
- 最优选的，所述结晶型式(I)化合物钠盐水合物中每分子化合物包含游离态式(I)化合物与水分子的摩尔比为 1.0：4.0 或 1.0：2.0。
5. 根据权利要求 4 所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，其特征在于，所述结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐水合物晶型 A，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 8.60±0.2°、9.97±0.2°、12.92±0.2°、15.03±0.2°、17.62±0.2°、17.93±0.2°、20.04±0.2°、22.07±0.2°、23.18±0.2°、23.60±0.2°和 27.06±0.2°的衍射角(2θ)处的峰；
- 优选的，所述二钠盐水合物晶型 A 的 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 1 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰。
- 25 6. 根据权利要求 5 所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，其特征在于，所述二钠盐水合物晶型 A 的晶胞为单斜晶系，晶胞参数为 a = 20.00(5) Å，b = 5.798(16) Å，c = 20.44(11) Å，α = 90°，β = 94.8(2)°，γ = 90°，晶胞体积 V 为 2362(15) Å³，并且空间群为 C2 (No. 5)。
7. 根据权利要求 4 所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，其特征在于，所述结晶型式(I)化合物碱式盐为二钠盐无水物晶型 B，其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 6.60±0.2°、7.46±0.2°、12.43±0.2°、13.32±0.2°、13.63±0.2°、15.54±0.2°、17.32±0.2°、18.68±0.2°和 21.73±0.2°的衍射角(2θ)处的峰；
- 优选的，所述结晶型二钠盐无水物晶型 B 的 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图

2 中显示的衍射角(2 θ)处基本上相同的峰。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的结晶型式(I)化合物碱式盐的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

- 1) 将游离态式(I)化合物溶解或分散在水或适合的有机溶剂中, 在上述体系中加入碱溶液进行成盐反应; 或者, 将游离态式(I)化合物加入到碱溶液中进行成盐反应;
- 2) 收集上述成盐反应过程中析出的固体产物、或者通过造成盐体系中的过饱和度来得到结晶型式(I)化合物碱式盐;

所述碱式盐选自锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或铵盐;

所述碱溶液选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙或氨的水溶液或有机溶剂溶液。

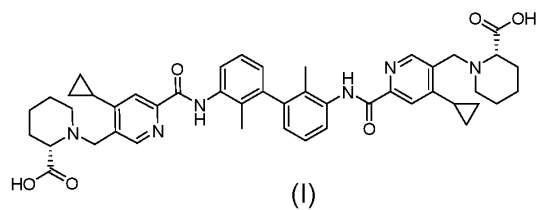
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 2)中造成盐体系中的过饱和度的方法包括如下一种或多种: 加入晶种、挥发溶剂、加入反溶剂或者降温。

10. 根据权利要求8所述的制备方法, 其特征在于, 所述有机溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类或亚砷类有机溶剂, 或其混合物, 或其水溶液;

优选的, 所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、庚烷、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲苯、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚或2-甲氧基乙醚, 或其混合物, 或其水溶液。

11. 一种权利要求 1-7 任一项所述的结晶型式(I)化合物碱式盐的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤: 通过晶型转化的方法, 将式(I)化合物碱式盐的一种晶型转化为该盐的另外一种晶型, 晶型转化的方法包括: 加热或在溶剂中混悬液转晶的方法, 所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、庚烷、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲苯、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚或2-甲氧基乙醚, 或其混合物, 或其水溶液。

12. 一种结晶型游离态式(I)化合物:



优选的, 所述结晶型游离态式(I)化合物为晶型 C、晶型 D、晶型 E 或晶型 F。

13. 根据权利要求 12 所述的结晶型游离态式(I)化合物, 其特征在于, 所述结晶型游离态式(I)化合物为晶型 C, 其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 7.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.97 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.42 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.98 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.47 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.01 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 25.63 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;

优选的, 所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 3 中显示的衍射角(2 θ)

处基本上相同的峰。

14. 根据权利要求 12 所述的结晶型游离态式(I)化合物, 其特征在于, 所述结晶型游离态式(I)化合物为晶型 D, 其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $7.97\pm0.2^\circ$ 、 $11.82\pm0.2^\circ$ 、 $12.18\pm0.2^\circ$ 、 $14.87\pm0.2^\circ$ 、 $16.13\pm0.2^\circ$ 、 $17.18\pm0.2^\circ$ 、 $19.21\pm0.2^\circ$ 、 $20.72\pm0.2^\circ$ 和 $25.28\pm0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选的, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 4 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰。

15. 根据权利要求 12 所述的结晶型游离态式(I)化合物, 其特征在于, 所述结晶型游离态式(I)化合物为晶型 E, 其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $8.16\pm0.2^\circ$ 、 $12.05\pm0.2^\circ$ 、 $12.83\pm0.2^\circ$ 、 $15.19\pm0.2^\circ$ 、 $16.18\pm0.2^\circ$ 、 $16.59\pm0.2^\circ$ 、 $17.62\pm0.2^\circ$ 、 $18.41\pm0.2^\circ$ 、 $22.90\pm0.2^\circ$ 和 $25.65\pm0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选的, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 5 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰。

16. 根据权利要求 12 所述的结晶型游离态式(I)化合物, 其特征在于, 所述结晶型游离态式(I)化合物为晶型 F, 其 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括五个或五个以上位于 $6.92\pm0.2^\circ$ 、 $9.10\pm0.2^\circ$ 、 $12.42\pm0.2^\circ$ 、 $13.46\pm0.2^\circ$ 、 $14.38\pm0.2^\circ$ 、 $15.84\pm0.2^\circ$ 、 $19.04\pm0.2^\circ$ 、 $22.00\pm0.2^\circ$ 和 $26.23\pm0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选的, 所述晶型 F 的 X-射线粉末衍射图(XRPD)包括与图 6 中显示的衍射角(2θ)处基本上相同的峰。

17. 一种根据权利要求 12-16 任一项所述的结晶型游离态式(I)化合物的应用, 其特征在于, 以所述结晶型游离态式(I)化合物为原料制备得到权利要求 1-7 任一项所述的结晶型式(I)化合物碱式盐。

18. 一种药物组合物, 其包括临床有效量的权利要求 1-7 任一项所述的结晶型式(I)化合物碱式盐, 或者权利要求 12-16 任一项所述的结晶型游离态式(I)化合物, 以及可药用的载体;

优选的, 所述药物组合物包含相对于药物组合物总含量的 0.01-99.0%W/W 的结晶型式(I)化合物碱式盐或游离态式(I)化合物。

19. 权利要求 1-7 任一项所述的结晶型式(I)化合物碱式盐或者权利要求 12-16 任一项所述的结晶型游离态式(I)化合物在制备治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病药物中的应用;

优选的, 所述肿瘤为癌症。

20. 根据权利要求19所述的应用, 其特征在于, 所述感染性疾病选自细菌性传染病、病毒性传染病或真菌性传染病。

21. 根据权利要求19所述的应用, 其特征在于, 所述肿瘤选自淋巴瘤、肉瘤、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、胆道肿瘤、神经肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤、肝细胞乳头状瘤、乳头瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、脂肪瘤、纤维瘤、中枢神经系统肿瘤、脊柱轴瘤、脑干胶质瘤、多发性骨髓瘤、卵巢

肿瘤、骨髓增生异常综合征或间皮瘤、肛门癌、睾丸癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、输尿管癌、子宫癌、卵巢癌、输卵管癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、默克尔细胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病、支气管癌、食管癌、鼻咽癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肺癌、腺癌、乳头状癌、直肠癌、结肠癌、胃癌、头颈部癌、骨癌、皮肤癌、小肠癌、

5 内分泌系统癌、肾盂癌、表皮样癌、移行细胞癌或绒毛膜癌；

所述的免疫相关疾病及紊乱选自风湿性关节炎、肾衰竭、红斑狼疮、哮喘、牛皮癣、溃疡性结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血纤维肌痛症、阿尔茨海默病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森病、克隆氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和湿疹、系统性硬化症和多发性硬化症；

10 所述传染性疾病或感染性疾病选自脓毒症、肝脏感染、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头瘤病毒或流感；

所述代谢性疾病选自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、低血糖症、痛风、营养不良症、维生素A缺乏病、坏血病、维生素D缺乏病或骨质疏松症。

22. 根据权利要求 21 所述的应用，其特征在于，所述淋巴瘤选自淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤；

15

所述肉瘤选自卡波西肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤；

所述慢性或急性白血病选自急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病或慢性淋巴细胞白血病。

20

23. 根据权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述肿瘤选自小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、软骨瘤、结直肠癌、胃肠道癌、子宫内膜癌、头颈部鳞状细胞癌、腹壁癌、肾细胞癌、复发或已对现有药物产生抗性的前列腺癌。

24. 根据权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述肿瘤选自胸腺肿瘤、多形性腺瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、垂体腺瘤、前列腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、乳腺癌、囊腺癌或胰腺癌。

25

25. 权利要求 1-7 任一项所述的结晶型式(I)化合物碱式盐，或者权利要求 12-16 任一项所述的结晶型游离态式(I)化合物，其用作治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物。

30