说明书

发明名称: 4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮的固体形式及其制备方法

[0001] 本申请要求2024年3月26日提交的中国申请CN202410353935.1和2025年3月17日提交的中国申请CN202510315617.0的优先权。

发明领域

[0002] 本发明涉及4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(在下文中称作“化合物A”)和/或其互变异构体的固体形式、制备所述固体形式的方法、包含所述固体形式的药物组合物，以及所述固体形式用于预防和/或治疗磷酸二酯酶相关疾病的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 慢性阻塞性肺病(COPD)是一种呼吸系统常见慢性炎症性疾病，其特征是持续存在的呼吸系统炎性症状和气流受限，原因是气道和/或肺泡异常，通常与暴露于毒性颗粒和气体有关。COPD常见症状包括呼吸困难、咳嗽和咳痰等。2015年，全球估计有317万人死于慢性阻塞性肺病，占同年全世界所有死亡人数的5%；2016年，全球共有2.51亿例慢性阻塞性肺病；到2030年，COPD将会成为世界第三大死亡原因。治疗COPD一线药物主要是各种类型的支气管扩张剂，包括短效及长效β2激动剂、短效及长效抗胆碱能药物以及β2激动剂和抗胆碱能药物之间的联合使用、口服类药物甲基黄嘌呤和罗氟司特、糖皮质类药物和长效β2激动剂的联用，但尚未有临床证据表明，现有的药物治疗能够缓解COPD患者肺功能长期下降的趋势。因此，作为一种慢性炎症疾病，对COPD患者进行有效的抗炎治疗，应该可以减缓疾病的进程和恶化，并降低死亡率以及COPD相关的合并症的发生。

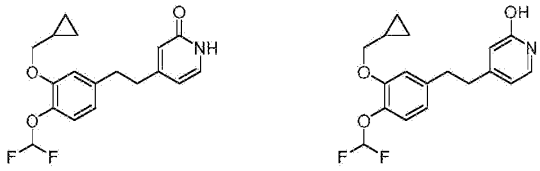
[0005] 环腺苷酸(cAMP)是细胞内重要的第二信使，主要通过激活PKA途径参与视觉传导、细胞的增殖分化、基因表达、炎症反应、细胞的凋亡和代谢等生理活动。细胞内cAMP水平的提升可以调控多种炎症介质，从而达到广谱抗炎的效果。cAMP在体内的平衡主要由腺苷酸环合酶(CA)和磷酸二酯酶(PDE)调控，CA催化AT

P合成cAMP，PDE促进cAMP降解为无活性的5'-AMP。因此，靶向抑制PDE的活性可以提升细胞内cAMP的水平，从而达到广谱抗炎的目的，其中PDE4是最主要的cAMP降解酶。

[0006] 罗氟司特是第一个选择性的PDE4抑制剂，用于COPD治疗。起初，它是由Nycomed公司开发，2010年，在欧洲和加拿大被批准用于严重慢性阻塞性肺病由频繁恶化加重患者的辅助治疗。然而由于剂量依赖的副作用，如恶心、呕吐等胃肠道不良反应，其严重性足以降低其依从性。越来越多的证据显示，PDE4抑制剂由于作用于中枢系统PDE4引起的恶心呕吐等不良反应，已经很大程度上限制了该类药物在临床上的广泛使用(参见CN202210096345.6，将其整体通过援引加入本文)。

[0007] 发明概述

[0008] 在一个方面中，本发明提供如下所示的化合物A(4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮)，其在一定温度下会发生互变异构。本发明涉及化合物A和/或其互变异构体的固体形式：



A 互变异构体

化合物 A 及其互变异构体

[0009] 在另一个方面中，本发明提供化合物A(4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮)(和/或其互变异构体)的结晶形式，包括晶型I和晶型II，其中，化合物A为无水合物。

[0010] 在另一方面中，本发明提供制备本发明的化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式包括晶型I和晶型II的方法。

[0011] 在另一方面中，本发明提供药物组合物，其包含本发明中的任意一种或多种化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式(例如晶型I和晶型II)，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0012] 在另一方面中，本发明提供本发明的化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式(例如晶型I和晶型II)在制备用于预防和/或治疗磷酸二酯酶相关疾病药物中的用途。

[0013] 本发明的化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式不仅在预防和/或治疗磷酸二酯酶相关疾病中具有优异的效果，还具有其它优点。例如，本发明的化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式具有优良的物理性质(包括溶解度、溶出率、耐光照性、低吸湿性、耐高温性、耐高湿性、流动性等)，并且在诸如生物利用度、物理和/或化学稳定性及易于制备性等性质上，本发明的化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式具有更优异的性质。本发明的化合物A(和/或其互变异构体)的结晶形式具有良好的粉体学性质，更适合和便于大量制造和用于形成制剂，可减少刺激性并提高吸收，解决了代谢速度方面的问题，显著降低了药物蓄积带来的毒性，提高了安全性，有效保证了药物产品的质量和效能。

附图说明

[0014] 图1为化合物A无水合物的晶型I的X射线粉末衍射图谱。

[0015] 图2为化合物A无水合物的晶型I的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。

[0016] 图3为化合物A无水合物的晶型I的扫描电子显微镜照片。

[0017] 图4为化合物A无水合物的晶型II的X射线粉末衍射图谱。

[0018] 图5为化合物A无水合物的晶型II的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。

[0019] 图6为化合物A无水合物的晶型II的扫描电子显微镜照片。

[0020] 图7为室温稳定性实验前后化合物A无水合物的晶型I的XRPD图谱对比。

[0021] 图8为水活度实验化合物A无水合物晶型I的XRPD图谱对比。

[0022] 图9为固体稳定性实验前后化合物A无水合物的晶型I的高效液相色谱谱图对比。

[0023] 图10为固体稳定性实验前后化合物A无水合物的晶型II的高效液相色谱谱图对比。

[0024] 图11为固体稳定性实验前后化合物A无水合物的晶型I和晶型II的X射线粉末衍射图谱对比。

[0025] 图12为高湿稳定性实验前后化合物A无水合物的晶型I的X射线粉末衍射图谱对比。

[0026] 图13为物理研磨实验前后化合物A无水合物的晶型I的X射线粉末衍射图谱对比。

[0027] 图14为物理研磨实验前后化合物A无水合物的晶型I的扫描电子显微镜照片。

[0028] 图15为化合物A无水合物的晶型I和晶型II竞争打浆所得样品的XRPD图谱。

[0029] 图16为化合物A无水合物的晶型I和晶型II在50℃竞争打浆所得样品的XRPD图谱。

[0030] 图17为化合物A无水合物的晶型I和晶型II在室温竞争打浆所得样品的XRPD图谱。

[0031] 图18为化合物A无水合物的晶型I和晶型II在30-40℃竞争打浆所得样品的XRPD图谱。

[0032] 图19为化合物A无水合物的晶型I微粉化样品的扫描电子显微镜照片。

[0033] 图20为化合物A无水合物的晶型II微粉化样品的扫描电子显微镜照片。

[0034] 图21为用化合物A无水合物的晶型I微粉化样品制备的混悬液室温放置15天后的扫描电子显微镜照片。

[0035] 图22为用化合物A无水合物的晶型II微粉化样品制备的混悬液室温放置15天后的扫描电子显微镜照片。

[0036] 图23为中压柱层析分离得到化合物A的X射线粉末衍射图谱。

[0037] 图24为中压柱层析分离得到化合物A的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。

[0038] 发明详述

[0039] 定义

[0040] 除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效

技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

[0041] 如本文中所使用的术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

[0042] 如本文中所使用的词语“约”是指本领域的普通技术人员认为在所述值的可接受的标准误差内，例如±0.05、±0.1、±0.2、±0.3、±1、±2或±3等。

[0043] 本发明所使用的术语“固体形式”包括化合物A或其任意水合物的所有固态形式，例如结晶形式或无定形形式。

[0044] 如本文中所使用的术语“无定形”是指三维上无排序的任意固体物质。在一些情况中，无定形固体可通过已知技术表征，所述技术包括XRPD晶体学、固态核磁共振(ssNMR)波谱学、DSC或这些技术的一些组合。如以下所说明，无定形固体产生弥散的X射线粉末衍射图谱(XRPD图谱)，其通常包括一个或两个宽峰(即具有约5° 2θ或更大的基宽的峰)。

[0045] 如本文中所使用的术语“结晶形式”、“晶型”或“晶体”是指呈现三维排序的任意固体物质，与无定形固体物质相反，其产生具有边界清楚的峰的特征性XRPD图谱。

[0046] 如本文中所使用的术语“X射线粉末衍射图谱(XRPD图谱)”是指实验观察的衍射图或源于其的参数。XRPD图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。

[0047] 如本文中所使用的术语“2θ”是指基于X射线衍射实验的实验设置的以度数表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果当入射束与某晶格面形成θ角时反射被衍射，则实验设置需要以2θ角记录反射束。应当理解，在本文中提到的特定晶体形式的特定2θ值意图表示使用本文所述的X射线衍射实验条件所测量的2θ值(以度数表示)。例如，如本文所述，使用Cu-Kα(Kα1 (Å):1.540598和Kα2 (Å):1.544426)作为辐射源。

[0048] 如本文中所使用，“I%”表示峰强度百分比。

[0049] 如本文中所使用的术语“差示扫描量热法(DSC)图谱”是指由差示扫描量热仪记录到的曲线。除非另外说明，在描述DSC图谱中特征峰时所提及的温度是指峰的起始温度。

[0050] 如本文中所使用的术语“热重分析(TGA)图谱”是指由热重分析仪记录到的曲线。

[0051] 如本文中所使用的，对于X射线衍射峰位的术语“基本上相同”意指将代表性峰位和强度变化考虑在内。例如，本领域技术人员会理解峰位(2θ)会显示一些变化，通常多达±0.1、±0.2或±0.3度，并且用于测量衍射的仪器也会显示一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会显示仪器间的变化以及由于结晶性程度、择优取向、制备的样品表面以及本领域技术人员已知的其它因素的变化。相似地，如本文中所使用，对于DSC图谱的“基本上相同”也意图涵盖本领域技术人员已知的与这些分析技术有关的变化。例如，对于边界清楚的峰，在差示扫描量热图谱通常会具有多达±0.3℃的变化，对于宽峰甚至更大(例如多达±1℃)。

[0052] 本申请中的液态核磁谱图优选在Bruker 400M核磁共振仪上采集，除非另外说明，以DMSO-d_6作为溶剂。

[0053] 本申请中的偏光显微数据优选通过Polarizing Microscope ECLIPSE LV100POL(Nikon,JPN)进行采集。

[0054] 如本文中所使用的数值范围(如“1-10个”、“1-6个”、“2-10个”、“2-6个”、“3-10个”、“5-10个”、“3-6个”)等涵盖所述数值范围中的任意个(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个)。

[0055] 可将制备的盐或其晶体形式通过包括倾析、离心、蒸发、重力过滤、抽滤或者在加压下或在减压下的任何其它用于固体回收的技术在内的方法进行回收。可将回收的固体任选地进行干燥。本发明中的“干燥”是在减压(优选真空)下进行直到残留溶剂的含量降低至International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(“ICH”)指南所给出的限度的范围内。残留溶剂含量取决于溶剂的类型，但不超过约5000ppm、或优选约4000ppm、或更优选约3000ppm。所述干燥可以在盘式干燥器、真空烘

箱、空气烘箱、锥形真空干燥器(cone vacuum dryer)、旋转式真空干燥器、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、快速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约100℃、低于约80℃、低于约60℃、低于约50℃、低于约30℃的温度或任何其它合适的温度下，在大气压或减压(优选真空)下在能够实现期望的结果的任何期望的时间内(如约1、2、3、5、10、15、20、24小时或者过夜)进行，只要盐的品质不劣化。所述干燥可以进行任何期望的次数，直到实现所需的产物品质。干燥的产物可以任选地经历粉碎操作，以产生期望的粒度。可在产物的干燥前或干燥完成后进行研磨或微粉化。可用于减小粒度的技术包括但不限于球磨、辊磨和锤磨，以及喷射研磨(jet milling)。

[0056] 如本文中所使用的术语“无水合物”优选意指其中不含有水分子作为结构要素的结晶形式。

[0057] “良溶剂”是指对溶质具有很好溶解度的溶剂。

[0058] “反溶剂”是指相对于一个指定的溶液体系，与溶剂混溶，而对溶质略溶或微溶或极微溶解或几乎不溶或不溶的溶剂。

[0059] “具有5-10个碳原子的烷烃”是指具有5至10个碳原子的直链或支链饱和烃基团。优选地，所述烷烃为含有5-8个碳原子的烷烃。优选地，所述烷烃选自正戊烷、正己烷、正庚烷和正辛烷。

[0060] “具有5-10个碳原子的烯烃类”是指具有5至10个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。

[0061] “具有5-10个碳原子的炔烃类”指具有5至10个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。

[0062] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0063] 因此，“具有5-10个碳原子的卤代烷烃”是指上述“具有5-10个碳原子的烷烃”，其被一个或多个卤素基团取代。“具有6-10个碳原子的芳烃类”是指具有6-10个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如，双环)4n+2芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C_6芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和2-萘基)。

[0064] “具有2-10个碳原子的醚”是指具有2-10个碳原子的式R-O-R'链状或环状化合物，其中R和R’各自表示C_{1-6}烷基并且C_{1-6}烷基中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子任选被氧原子替换，或者R和R’与所连接的氧原子一起形成3-8元环状醚，其任选地含有1-2个氧原子。在一个实施方案中，所述醚为具有3-10个碳原子的醚。在一个实施方案中，所述醚为含有1-2个氧原子的3-6元环状醚，优选选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和二氧六环。在一个实施方案中，所述醚为含有1-2个氧原子的具有2-6个碳原子的链状醚，优选为乙醚、丙醚、丁醚、二异丙基醚和甲基叔丁基醚，更优选为乙醚、二异丙基醚和甲基叔丁基醚。

[0065] “具有3-10个碳原子的酮”是指具有3-10个碳原子的式R-C(=O)-R'链状或环状化合物，其中R和R’各自表示C_{1-6}烷基并且C_{1-6}烷基中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子任选被氧原子替换，或者R和R’与所连接的碳原子一起形成3-8元环状酮。在一个实施方案中，所述酮为3-6个碳原子的链烃酮，选自丙酮、丁酮、戊酮和己酮，优选选自丙酮和丁酮。

[0066] “具有4-10个碳原子的酯类”是指具有4-10个碳原子的式R-C(=O)O-R'，其中R和R’各自表示C_{1-6}烷基。

[0067] “具有3-8个碳原子的醇类”是指具有3-8个碳原子的式R-OH，其中R表示C_{1-6}烷基。

[0068] “C_{1-6}烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团。

[0069] 结晶形式及其制备方法

[0070] 在一个实施方案中，本发明提供化合物A(和/或其互变异构体)的无水合物的晶型I：

[0071] 所述晶型I的XRPD图谱包括在约12.6±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、22.0±0.3和23.1±0.3衍射角(2θ)(°)处的特征峰。

[0072] 在优选的实施方案中，所述晶型I的XRPD图谱还包括在约4.0±0.3、12.6±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、22.0±0.3、22.5±0.3、23.1±0.3、24.1±0.3、25.2±0.3和26.2±0.3 2θ(°)处的特征峰。

[0073] 在更优选的实施方案中，所述晶型I的XRPD图谱还包括在约4.0±0.3、8.4±0.3、11.3±0.3、12.6±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、22.0±0.

3、22.5±0.3、23.1±0.3、24.1±0.3、25.2±0.3、26.2±0.3和26.7±0.3 2θ(°)处的特征峰。

[0074] 在更优选的实施方案中，所述晶型I的XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.0±0.3、8.4±0.3、11.3±0.3、11.9±0.3、12.6±0.3、14.0±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3、18.3±0.3、18.9±0.3、19.9±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、21.2±0.3、22.0±0.3、22.5±0.3、23.1±0.3、24.1±0.3、24.7±0.3、25.2±0.3、25.8±0.3、26.2±0.3、26.7±0.3、27.9±0.3、29.1±0.3、29.5±0.3、29.8±0.3、30.4±0.3、31.3±0.3、31.6±0.3、38.2±0.3和40.3±0.3。

[0075] 在最优选的实施方案中，所述晶型I的XRPD图谱包括在以下衍射角(2θ)处的峰：

峰编号	2θ (°) ±0.3°	I%	峰编号	2θ (°) ±0.3°	I%	峰编号	2θ (°) ±0.3°	I%
1	4.0°	35.0	12	20.3°	91.0	23	26.7°	16.8
2	8.4°	15.5	13	20.9°	41.8	24	27.9°	10.3
3	11.3°	14.4	14	21.2°	7.3	25	29.1°	5.6
4	11.9°	1.8	15	22.0°	51.3	26	29.5°	4.1
5	12.6°	66.3	16	22.5°	24.1	27	29.8°	4.7
6	14.0°	2.1	17	23.1°	100.0	28	30.4°	3.9
7	15.3°	15.9	18	24.1°	19.0	29	31.3°	3.1
8	16.9°	13.6	19	24.7°	5.7	30	31.6°	2.3
9	18.3°	10.3	20	25.2°	23.5	31	38.2°	4.4
10	18.9°	8.5	21	25.8°	4.5	32	40.3°	4.5
11	19.9°	2.2	22	26.2°	34.7			

[0076] 在更优选的实施方案中，所述晶型I的XRPD图谱包括与图1所示基本上相同的衍射角(2θ)处的峰。在最优选的实施方案中，所述晶型I具有与图1所示基本上相同的XRPD图谱。

[0077] 在更优选的实施方案中，所述晶型I的差示扫描量热法(DSC)图谱包括在约在96±3℃和129±3℃处的较大的吸热峰，优选地在113±3℃、118±3℃和124±3℃处的较小的吸热峰，DSC中存在多个热事件。

[0078] 在更优选的实施方案中，在热重分析(TGA)中，所述晶型I在加热至熔点前无明显失重。

[0079] 在更优选的实施方案中，所述晶型I的DSC−TGA图谱包括与图2所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中，所述晶型I具有与图2所示基本上相同的DSC−TGA图谱。晶型I的DSC−TGA图谱，表明晶型I是无水晶型，且该化合物在加热条件下具有复杂的转晶行为。此外，对晶型I在室温和50℃条件下均进行了核磁氢谱分析。在高温和室温条件下，该样品核磁氢谱的化学位移不同，可能为互变异构所致；表明该化合物可能存在互变异构多晶型。

[0080] 在更优选的实施方案中，所述晶型I的扫描电子显微镜照片与图3所示基本上相同。

[0081] 在一些实施方案中，本发明提供制备晶型I的方法，其包括以下步骤：

[0082] 1)将4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮(和/或其互变异构体)加入良溶剂中得到溶液；

[0083] 2)向步骤1)中所得溶液中加入反溶剂，搅拌下得到所述晶体形式。

[0084] 更具体地，本发明提供制备晶型I的方法，其包括以下步骤：

[0085] 1)将化合物A(4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮)(和/或其互变异构体)加入良溶剂中，搅拌使化合物A溶解得到溶液，任选地将其过滤以得到滤液；

[0086] 2)向步骤1)中所得溶液或滤液中加入反溶剂，通过过滤收集析出的固体，任选地将其干燥，得到晶型I。

[0087] 在一些实施方案中，本发明提供制备晶型I的方法，其包括以下步骤：将4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮(和/或其互变异构体)加入反溶剂中得到悬浮液，进行搅拌得到所述晶型I。

[0088] 在一些实施方案中，本发明提供制备晶型I的方法，其包括将化合物A(和/或其互变异构体)在良溶剂中溶解(可在室温或者加热条件(例如加热至30−70℃，优选50℃)下进行)，形成溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液)。然后向所述溶液中添加反溶剂，在搅拌(所述添加反溶剂和搅拌可在室温或者冷却条件(例如冷却至0−10℃，优选5℃)下进行)下析出固体，将其过滤得到晶体。

[0089] 在一些实施方案中，所述良溶剂为具有3-10个碳原子的醚，优选为环状醚，例如呋喃类(包括四氢呋喃类)和二氧六环类，优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或二氧六环。或者，所述良溶剂为具有3-10个碳原子的简单酮，优选为非环状酮，例如丙酮或丁酮；所述反溶剂为具有5-10个碳原子的烃(其包括具有5-10个碳原子的烷烃类、具有5-10个碳原子的卤代烷烃类、具有5-10个碳原子的烯烃类、具有5-10个碳原子的炔烃类和芳烃类，具体包括但不限于正己烷、正庚烷和甲苯)、具有2-6个碳原子的醚(优选为链状醚，例如乙醚、二异丙基醚或甲基叔丁基醚)、具有4-10个碳原子的酯类(优选为乙酸乙酯或乙酸异丙酯)、具有3-8个碳原子的醇类(优选为异丙醇)和水。优选地，所述反溶剂为含有1-2个氧原子的具有2-6个碳原子的链状醚。更优选地，所述反溶剂为含有5-8个碳原子的烷烃，优选为正庚烷。

[0090] 在一些实施方案中，在制备晶型I的方法中，化合物A(和/或其互变异构体)和良溶剂的重量体积比(g/mL)为约1:(1-50)，优选为约1:(5-30)，优选为1:10或1:30；更优选为1:(5-10)；优选为1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。

[0091] 在一些实施方案中，在制备晶型I的方法中，所述良溶剂和反溶剂的体积比为约1:1至1:10，优选为1:3。

[0092] 在另一实施方案中，本发明提供化合物A(和/或其互变异构体)的无水合物的晶型II：

[0093] 所述晶型II的XRPD图谱包括在约12.5±0.3、17.3±0.3、20.6±0.3和23.2±0.3 2θ(°)处的特征峰。

[0094] 在优选的实施方案中，所述晶型II的XRPD图谱还包括在约在约4.1±0.3、8.3±0.3、12.5±0.3、17.3±0.3、20.6±0.3、21.0±0.3、23.2±0.3、23.5±0.3和26.5±0.3 2θ(°)处的特征峰。

[0095] 在更优选的实施方案中，所述晶型II的XRPD图谱还包括在约4.1±0.3、8.3±0.3、10.9±0.3、12.5±0.3、17.3±0.3、19.0±0.3、19.5±0.3、20.6±0.3、21.0±0.3、23.2±0.3、23.5±0.3、26.5±0.3 2θ(°)处的特征峰。

[0096] 在更优选的实施方案中，所述晶型II的XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.1±0.3、8.3±0.3、10.9±0.3、11.5±0.3、12.0±0.3、12.5±0.3、13.4±

0.3、16.1±0.3、16.7±0.3、17.3±0.3、19.0±0.3、19.5±0.3、20.6±0.3、21.0±0.3、21.3±0.3、21.5±0.3、22.1±0.3、23.2±0.3、23.5±0.3、24.4±0.3、24.6±0.3、25.4±0.3、25.7±0.3、26.5±0.3、27.7±0.3、28.2±0.3和29.7±0.3。

[0097] 在最优选的实施方案中，所述晶型II的XRPD图谱包括在以下衍射角(2θ)处的峰：

峰编号	2θ (°) ±0.3°	I%	峰编号	2θ (°) ±0.3°	I%	峰编号	2θ (°) ±0.3°	I%
1	4.1°	31.1	11	19.0°	11.8	21	24.6°	5.4
2	8.3°	30.8	12	19.5°	15.6	22	25.4°	7.7
3	10.9°	12.4	13	20.6°	57.8	23	25.7°	9.1
4	11.5°	0.5	14	21.0°	29.0	24	26.5°	21.4
5	12.0°	4.0	15	21.3°	4.2	25	27.7°	3.4
6	12.5°	100.0	16	21.5°	2.6	26	28.2°	8.0
7	13.4°	9.2	17	22.1°	8.9	27	29.7°	8.0
8	16.1°	2.8	18	23.2°	70.7	28		
9	16.7°	5.5	19	23.5°	20.6	29		
10	17.3°	38.1	20	24.4°	3.9	30		

[0098] 在更优选的实施方案中，所述晶型II的XRPD图谱包括与图4所示基本上相同的衍射角(2θ)处的峰。在最优选的实施方案中，所述晶型II具有与图4所示基本上相同的XRPD图谱。

[0099] 在更优选的实施方案中，所述晶型II的差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在约108±3℃和128±3℃处的吸热峰以及约270±3℃℃处的放热峰。在更优选的实施方案中，在热重分析(TGA)中，所述晶型II在加热至熔点前无明显失重。

[0100] 在更优选的实施方案中，所述晶型II的DSC-TGA图谱包括与图5所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中，所述晶型II具有与图5所示基本上相同的DSC-TGA图谱。

[0101] 在更优选的实施方案中，所述晶型II的扫描电子显微镜照片与图6所示基本上相同。

[0102] 在一些实施方案中，本发明提供制备晶型II的方法，包括以下步骤：

[0103] 在加热条件下，将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)或晶型I在溶剂体系中悬浮，得到所述的晶型II。

[0104] 在一些实施方案中，本发明提供制备晶型II的方法，包括以下步骤：

[0105] 1)将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)或晶型I加入良溶剂中得到溶液；

[0106] 2)向步骤1)中所得溶液中加入反溶剂，在室温或加热条件下搅拌得到所述晶型II。

[0107] 更具体地，在一些实施方案中，采用溶剂体系，在加热条件下(例如加热至30-70℃，优选50℃)将化合物A(和/或其互变异构体)的无水合物的晶型I转变为晶型II，晶型I在反溶剂体系中悬浮(例如1-5天，如3天)，过滤得到晶体。

[0108] 在一些实施方案中，所述溶剂体系为由良溶剂和反溶剂体系混合而成的两溶剂体系。

[0109] 溶剂体系由良溶剂和反溶剂体系混合而成。

[0110] 所述良溶剂为具有3-10个碳原子的醚，优选为环状醚，例如呋喃类(包括四氢呋喃类)和二氧六环类，优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或二氧六环，或者具有3-10个碳原子的简单酮，优选为非环状酮，例如丙酮或丁酮。所述反溶剂为具有5-10个碳原子的烃(其包括具有5-10个碳原子的烷烃类、具有5-10个碳原子的卤代烷烃类、具有5-10个碳原子的烯烃类、具有5-10个碳原子的炔烃类和具有6-10个碳原子的芳烃类，具体包括但不限于正己烷、正庚烷和甲苯)、具有2-6个碳原子的醚(优选为链状醚，例如乙醚、二异丙基醚或甲基叔丁基醚)、具有4-10个碳原子的酯类(优选为乙酸乙酯或乙酸异丙酯)、具有3-8个碳原子的醇类(优选为异丙醇)和水。优选地，所述反溶剂为含有1-2个氧原子的具有2-6个碳原子的链状醚。更优选地，所述反溶剂为含有5-8个碳原子的烷烃，优选为正庚烷。

[0111] 在一些实施方案中，在晶型II的制备方法中，化合物A(和/或其互变异构体)和良溶剂的重量体积比(g/mL)为约1:(1-50)，优选为约1:(5-30)，优选为1:10或1:30；更优选为1:(5-10)；优选为1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。

[0112] 在一些实施方案中，在晶型II的制备方法中，所述良溶剂和反溶剂的体积比为约1:1至1:10。

[0113] 发明详述

[0114] 具体地，本发明涉及如下技术方案。

[0115] 在一个实施方案中，本发明涉及4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶体形式。

[0116] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其在使用Cu Kα辐射得到的X射线粉末衍射(XRPD)谱图中包括在约12.6±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、22.0±0.3和23.1±0.3 2θ(°)处的峰。

[0117] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其中所述XRPD图谱还包括在约4.0±0.3、22.5±0.3、24.1±0.3、25.2±0.3和26.2±0.3 2θ(°)处的峰。

[0118] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其中所述XRPD图谱还包括在约8.4±0.3、11.3±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3和26.7±0.3 2θ(°)处的峰。

[0119] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其中所述XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.0±0.3、8.4±0.3、11.3±0.3、11.9±0.3、12.6±0.3、14.0±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3、18.3±0.3、18.9±0.3、19.9±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、21.2±0.3、22.0±0.3、22.5±0.3、23.1±0.3、24.1±0.3、24.7±0.3、25.2±0.3、25.8±0.3、26.2±0.3、26.7±0.3、27.9±0.3、29.1±0.3、29.5±0.3、29.8±0.3、30.4±0.3、31.3±0.3、31.6±0.3、38.2±0.3和40.3±0.3。

[0120] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其中所述XRPD图谱包括在约以下位置的峰：

角度(20° ± 0.3°)	相对强度(I%)
4.0	35.0
8.4	15.5
11.3	14.4
11.9	1.8
12.6	66.3
14.0	2.1
15.3	15.9
16.9	13.6
18.3	10.3
18.9	8.5
19.9	2.2
20.3	91.0
20.9	41.8

21.2	7.3
22.0	51.3
22.5	24.1
23.1	100.0
24.1	19.0
24.7	5.7
25.2	23.5
25.8	4.5
26.2	34.7
26.7	16.8
27.9	10.3
29.1	5.6
29.5	4.1
29.8	4.7
30.4	3.9
31.3	3.1
31.6	2.3
38.2	4.4
40.3	4.5

。

[0121] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其具有与图1所示基本上相同的XRPD图谱。

[0122] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其在差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在96 ± 3℃和129 ± 3℃具有吸热峰。

[0123] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其具有热重分析(TGA)图谱，所述TGA图谱显示所述晶体形式在加热至熔点前无明显失重。

[0124] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I，其具有与图2所示基本上相同的DSC-TGA图谱。

[0125] 在一个实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，包括:

[0126] 方法一：包括以下步骤：

[0127] 1)将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)加入良溶剂中得到溶液；和

[0128] 2)向步骤1)中所得溶液中加入反溶剂，搅拌下得到所述晶体形式；或

[0129] 方法二：包括以下步骤：

[0130] 将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)加入反溶剂中得到悬浮液，进行搅拌得到所述晶体形式。

[0131] 在更具体的实施方案中，其中方法一的步骤1)或方法二在室温或者加热条件下进行，所述加热为加热至30-70℃，优选加热至50℃。

[0132] 在更具体的实施方案中，其中方法一的步骤2)的搅拌在室温或者冷却条件下进行，所述冷却为冷却至0-10℃，优选冷却至5℃。

[0133] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，所述良溶剂选自具有3-10个碳原子的醚溶剂和具有3-10个碳原子的酮溶剂。

[0134] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，其中所述醚溶剂为含有1-2个氧原子的3-6元环状醚，优选选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和二氧六环；其中所述酮溶剂为3-6个碳原子的链烃酮，优选选自丙酮和丁酮。

[0135] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，其中方法一和方法二中的所述反溶剂各自为具有5-10个碳原子的烷烃、具有5-10个碳原子的卤代烷烃、具有5-10个碳原子的烯烃类、具有5-10个碳原子的炔烃类、具有6-10个碳原子的芳烃类、具有2-6个碳原子的醚类、具有4-10个碳原子的酯类、具

有3-8个碳原子的醇类和水；优选地，所述反溶剂各自为含有5-8个碳原子的烷烃。

[0136] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，其中所述反溶剂选自正己烷、正庚烷、乙酸乙酯、异丙醇、甲苯、乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚和水。

[0137] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，其中4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)与良溶剂的重量体积比(g/mL)为约1:(1-50)，优选为1:(5-30)，优选为1:10或1:30；更优选为1:(5-10)；优选为1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。

[0138] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型I的方法，其中良溶剂和反溶剂的体积比为约1:1至1:10，优选为1:3。

[0139] 在一个实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其在使用Cu Kα辐射得到的X射线粉末衍射(XRPD)谱图中包括在约12.5±0.3、17.3±0.3、20.6±0.3和23.2±0.3 2θ(°)处的峰。

[0140] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其中所述XRPD图谱还包括在约4.1±0.3、8.3±0.3、21.0±0.3、23.5±0.3和26.5±0.3 2θ(°)处的峰。

[0141] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，所述XRPD图谱还包括在约10.9±0.3、19.0±0.3和19.5±0.3 2θ(°)处的峰。

[0142] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其中所述XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.1±0.3、8.3±0.3、10.9±0.3、11.5±0.3、12.0±0.3、12.5±0.3、13.4±0.3、16.1±0.3、16.7±0.3、17.3±0.3、19.0±0.3、19.5±

0.3、20.6±0.3、21.0±0.3、21.3±0.3、21.5±0.3、22.1±0.3、23.2±0.3、23.5±0.3、24.4±0.3、24.6±0.3、25.4±0.3、25.7±0.3、26.5±0.3、27.7±0.3、28.2±0.3和29.7±0.3。

[0143] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其中所述XRPD图谱包括在约以下位置的峰：

角度(2θ° ± 0.3°)	相对强度(I%)
4.1	31.1
8.3	30.8
10.9	12.4
11.5	0.5
12.0	4.0
12.5	100.0
13.4	9.2
16.1	2.8
16.7	5.5
17.3	38.1
19.0	11.8
19.5	15.6

20.6	57.8
21.0	29.0
21.3	4.2
21.5	2.6
22.1	8.9
23.2	70.7
23.5	20.6
24.4	3.9
24.6	5.4
25.4	7.7
25.7	9.1
26.5	21.4
27.7	3.4
28.2	8.0
29.7	8.0 。

[0144] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其具有与图4所示基本上相同的XRPD图谱。

[0145] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其在差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在约108 ± 3℃和128 ± 3℃处的吸热峰以及约270 ± 3℃处的放热峰。

[0146] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其具有热重分析(TGA)图谱，所述TGA图谱显示所述晶体形式在加热至熔点前无明显失重。

[0147] 在更具体的实施方案中，本发明提供了4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II，其具有与图5所示基本上相同的DSC-TGA图谱。

[0148] 在一个实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，包括：

[0149] 方法I：其包括以下步骤：

[0150] 在室温或加热条件下，将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)或晶型I在溶剂体系中悬浮，得到所述的晶型II；或

[0151] 方法II，其包括以下步骤：

[0152] 1)将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)或晶型I加入良溶剂中得到溶液；

[0153] 2)向步骤1)中所得溶液中加入反溶剂，在室温或加热条件下搅拌得到所述晶型II。

[0154] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中方法I或方法II步骤2)中的所述加热是加热至30-70℃，优选50℃。

[0155] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中所述溶剂体系为由良溶剂和反溶剂体系混合而成的两溶剂体系。

[0156] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中所述良溶剂选自具有3-10个碳原子的醚溶剂和具有3-10个碳原子的酮溶剂。

[0157] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中所述醚溶剂为含有1-2个氧原子的3-6元环状醚，优选选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和二氧六环；其中所述酮溶剂为3-6个碳原子的链烃酮，优选选自丙酮和丁酮。

[0158] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中所述反溶剂为具有5-10个碳原子的烷烃、具有5-10个碳原子的卤代烷烃、具有5-10个碳原子的烯烃类、具有5-10个碳原子的炔烃类、具有6-10个碳原子的芳烃类、具有2-6个碳原子的醚类、具有4-10个碳原子的酯类、具有3-8个碳原子的醇类和水；优选地，所述反溶剂为含有5-8个碳原子的烷烃。

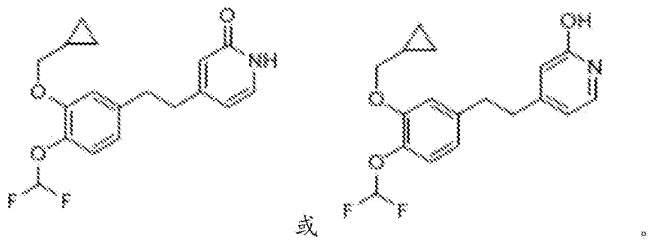
[0159] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中所述反溶剂选自正己烷、正庚烷、乙酸乙酯、异丙醇、甲苯、乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚和水。

[0160] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)与良溶剂的重量体积比(g/mL)为约1:(1-50)，优选为约1:(5-30)，优选为1:10或1:30；更优选为1:(5-10)；优选为1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。

[0161] 在更具体的实施方案中，本发明提供了制备4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(和/或其互变异构体)的晶型II的方法，其中所述良溶剂和反溶剂的体积比为约1:1至1:10。

[0162] 在一个实施方案中，本发明提供了一种组合物，其包含晶型I和/或晶型II以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0163] 在一个实施方案中，本发明提供了组合物，其包含下式化合物4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2-(1H)-酮或其互变异构体的晶体形式：


或

[0164] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含上述晶体形式的组合物，其中所述晶体形式在使用Cu Kα辐射得到的X射线粉末衍射(XRPD)谱图中包括在约12.6±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、22.0±0.3和23.1±0.3 2θ(°)处的峰。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱还包括在约4.0±0.3、22.5±0.3、24.1±0.3、25.2±0.3和26.2±0.3 2θ(°)处的峰。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱还包括在约8.4±0.3、11.3±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3和26.7±0.32θ(°)处的峰。

[0165] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含上述晶体形式的组合物，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.0±0.3、8.4±0.3、11.3±0.3、11.9±0.3、12.6±0.3、14.0±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3、18.3±0.3、18.9±0.3、19.9±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、21.2±0.3、22.0±0.3、22.5±0.3、23.1±0.3、24.1±0.3、24.7±0.3、25.2±0.3、25.8±0.3、26.2±0.3、26.7±0.3、27.9±0.3、29.1±0.3、29.5±0.3、29.8±0.3、30.4±0.3、31.3±0.3、31.6±0.3、38.2±0.3和40.3±0.3。

[0166] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含上述晶体形式的组合物，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱包括在约以下位置的峰：

角度(2θ°±0.3°)	相对强度(I%)
4.0	35.0
8.4	15.5
11.3	14.4
11.9	1.8
12.6	66.3
14.0	2.1
15.3	15.9
16.9	13.6

18.3	10.3
18.9	8.5
19.9	2.2
20.3	91.0
20.9	41.8
21.2	7.3
22.0	51.3
22.5	24.1
23.1	100.0
24.1	19.0
24.7	5.7
25.2	23.5
25.8	4.5
26.2	34.7
26.7	16.8
27.9	10.3
29.1	5.6
29.5	4.1
29.8	4.7
30.4	3.9
31.3	3.1
31.6	2.3
38.2	4.4
40.3	4.5

。

[0167] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含上述晶体形式的组合物，其中所述晶体形式具有与图1所示基本上相同的XRPD图谱。

[0168] 在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式在差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在96±3℃和129±3℃具有吸热峰。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式具有热重分析(TGA)图谱，所述TGA图谱显示所述晶体形式在加热至熔点前无

明显失重。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式具有与图2所示基本上相同的DSC-TGA图谱。

[0169] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含晶体形式的组合物，其中所述晶体形式在使用Cu Kα辐射得到的X射线粉末衍射(XRPD)谱图中包括在约12.5±0.3、17.3±0.3、20.6±0.3和23.2±0.32θ(°)处的峰。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱还包括在约4.1±0.3、8.3±0.3、21.0±0.3、23.5±0.3和26.5±0.3 2θ(°)处的峰。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱还包括在约10.9±0.3、19.0±0.3和19.5±0.3 2θ(°)处的峰。

[0170] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含晶体形式的组合物，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.1±0.3、8.3±0.3、10.9±0.3、11.5±0.3、12.0±0.3、12.5±0.3、13.4±0.3、16.1±0.3、16.7±0.3、17.3±0.3、19.0±0.3、19.5±0.3、20.6±0.3、21.0±0.3、21.3±0.3、21.5±0.3、22.1±0.3、23.2±0.3、23.5±0.3、24.4±0.3、24.6±0.3、25.4±0.3、25.7±0.3、26.5±0.3、27.7±0.3、28.2±0.3和29.7±0.3。

[0171] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含晶体形式的组合物，其中所述晶体形式的所述XRPD图谱包括在约以下位置的峰：

角度(2θ ±0.3°)	相对强度(I%)
4.1	31.1
8.3	30.8
10.9	12.4
11.5	0.5
12.0	4.0
12.5	100.0
13.4	9.2
16.1	2.8
16.7	5.5
17.3	38.1
19.0	11.8
19.5	15.6
20.6	57.8
21.0	29.0
21.3	4.2
21.5	2.6
22.1	8.9
23.2	70.7
23.5	20.6
24.4	3.9
24.6	5.4
25.4	7.7
25.7	9.1
26.5	21.4
27.7	3.4
28.2	8.0
29.7	8.0 。

[0172] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含晶体形式的组合物，其中所述晶体形式具有与图4所示基本上相同的XRPD图谱。

[0173] 在更具体的实施方案中，本发明提供了包含晶体形式的组合物，其中所述晶体形式在差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在约108±3℃和128±3℃处的吸热峰以及约270±3℃处的放热峰。在更具体的实施方案中，其中所述晶体形式具有热重分析(TGA)图谱，所述TGA图谱显示所述晶体形式在加热至熔点前无明显失重。在更具体的实施方案中，本发明提供了包含晶体形式的组合物，其中所述晶体形式具有与图5所示基本上相同的DSC-TGA图谱。

[0174] 在一个实施方案中，本发明提供了晶型I或晶型II或包含其的组合物在制备用于预防和/或治疗磷酸二酯酶相关疾病药物中的用途。在更具体的实施方案中，所述磷酸二酯酶相关疾病为慢性阻塞性肺病(COPD)和/或哮喘。

实施例

[0175] 以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非用于限定本发明的范围，本领域技术人员可进行一些非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

[0176] 除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

[0177] 以下实施例中使用的检测仪器及条件如下：

[0178] (1)X-射线粉末衍射(XRPD)

[0179] 仪器型号：Bruker D8 advance，配备LynxEye检测器

[0180] 测试条件：阳极靶材料为铜，光管设定为(40KV 40mA)，样品的2θ扫描角度从3° 到40° ，扫描步长为0.02° 。

[0181] (2)差示扫描量热分析(DSC)

[0182] 仪器型号：TA Discovery DSC 250(TA Instruments,US)

[0183] 测试条件：升温速率为10℃/min，干燥氮气用作吹扫气体。

[0184] (3)热重分析(TGA)

[0185] 仪器型号：Discovery TGA 55(TA Instruments,US)

[0186] 测试条件：加热炉内自动称量，升温速率为10℃/min，干燥氮气用作吹扫气体。

[0187] (4)偏光显微镜分析(PLM)

[0188] 仪器型号：Polarizing Microscope ECLIPSE LV100POL(Nikon,JPN)

[0189] 缩写：

[0190] THF：四氢呋喃

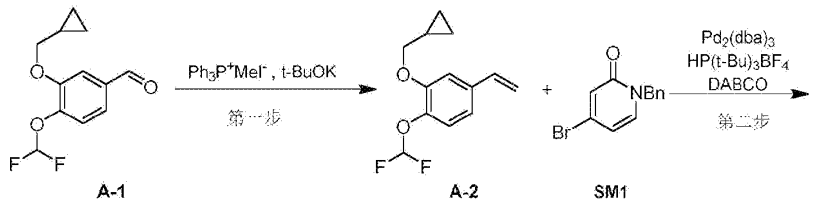
[0191] DABCO：1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷

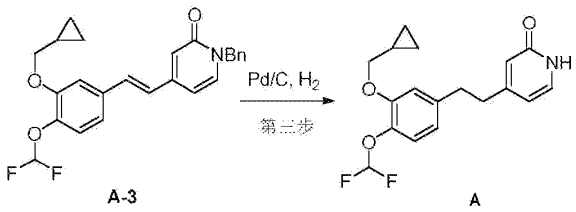
[0192] $Pd_2(dba)_3$：三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0193] $HP(t-Bu)_3BF_4$：四氟硼酸三叔丁基膦

[0194] Pd/C：钯/炭

[0195] 实施例1：4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮(化合物A)的制备





[0196] 第一步：

[0197] 将甲基三苯基碘化磷(33.4g,64mmol)、叔丁醇钾(9.3g,64mmol)以及无水THF(100mL)依次加入三颈瓶中，氩气气氛下，室温反应1小时。将A-1 3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯甲醛(7.7g,32mmol)溶于无水THF(20mL)，通过恒压滴液漏斗缓慢滴入反应液中。滴加完毕，接着反应3小时。减压浓缩蒸去大部分THF，加饱和氯化铵溶液(30mL)淬灭该反应液，用乙酸乙酯萃取三次(3×50mL)，然后合并有机相。用饱和氯化钠水溶液洗有机相一次，分出有机相，无水硫酸钠干燥有机相。中压柱层析分离，浓缩得无色透明油A-2，收率92%。

[0198] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.11(d,J＝8.2Hz,1H),6.99(d,J＝2.0Hz,1H),6.96(dd,J＝8.2,2.0Hz,1H),6.65(dd,J＝17.6,12.2Hz,1H),6.62(t,J＝76.0Hz,1H),5.68(dd,J＝17.5,0.8Hz,1H),5.25(dd,J＝10.8,0.8Hz,1H),3.89(d,J＝6.9Hz,2H),1.34−1.26(m,1H),0.68−0.63(m,2H),0.38−0.34(m,2H).

[0199] 第二步：

[0200] 依次向封管中加入A−2(1.1g,4.56mmol)、1−苄基−4−溴吡啶−2(1H)−酮(1.2g,4.56mmol)、$Pd_2(dba)_3$(42mg,0.0456mmol)、$HP(t-Bu)_3BF_4$(53mg,0.1824mmol)和DABCO(1.53g,13.68mmol)，加入无水二氧六环(15mL)，氩气置换，旋紧塞子。100℃搅拌反应36小时，待反应液冷却至室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭反应，用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL)，然后合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗有机相两次，再用无水硫酸钠干燥有机相。中压柱层析分离，得白色固体A−3，收率52.4％。

[0201] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.36−7.26(m,5H),7.21(d,J＝7.1Hz,1H),7.13(d,J＝8.0Hz,1H),7.08−6.98(m,3H),6.83−6.31(m,4H),5.12(s,2H),3.91(d,J＝6.9Hz,2H),1.32−1.27(m,1H),0.68−0.63(m,2H),0.38−0.34(m,2H).

[0202] 第三步：

[0203] 将A−3(70mg,0.17mmol)溶于甲醇(20mL)中，加入Pd/C(20mg)，氢气气氛下，90℃搅拌反应5小时。硅藻土滤除钯碳，用乙酸乙酯(3×10mL)洗硅藻土层，合并有机相，中压柱层析分离白色固体47mg，其为化合物A，收率83.8％，其XRPD图谱如图23所示，DSC和TGA图谱如图24所示。

[0204] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.33(d,J＝6.6Hz,1H),7.01(d,J＝8.1Hz,1H),6.88(d,J＝4.4Hz,1H),6.76(d,J＝8.1Hz,1H),6.70−6.47(m,1H),6.32(d,J＝6.8Hz,1H),6.29(s,1H),3.86(dd,J＝6.8,1.6Hz,2H),2.90(t,J＝7.6Hz,2H),2.81(t,J＝7.4Hz,2H),1.25(m,1H),0.66−0.56(m,2H),0.35(d,J＝5.0Hz,2H).MS(ESI):m/z $C_{18}H_{20}F_2NO_3$的计算值$(M+H)^+$：336.13,实测值$(M+H)^+$：336.14。

[0205] 实施例2：化合物A无水合物的晶型I的制备(方法一)

[0206] 将化合物A(3.18g)加入到丙酮(22.3mL)中，室温下搅拌至完全溶解，将所得溶液过滤并收集滤液。向滤液中缓慢滴加正庚烷(66.8ml)，室温下搅拌过夜，析出固

体。过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图1所示；经DSC和TGA分析，其DSC和TGA图谱如图2所示；样品在扫描电子显微镜下观察，晶体形貌如图3所示。

[0207] 热重分析(TGA)显示该晶型样品在加热至熔点前无明显失重，表明该晶型不含结晶水。

[0208] 实施例3：化合物A无水合物的晶型I的制备(方法二)

[0209] 将化合物A(200mg)加入到乙酸乙酯(4mL)中，所得悬浮液室在室温下搅拌过夜。过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱与图1相同。

[0210] 实施例4：化合物A无水合物的晶型I的制备(方法三)

[0211] 将化合物A(200mg)加入到异丙醇(6mL)中，所得悬浮液室在室温下搅拌过夜。过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱与图1相同。

[0212] 实施例5：化合物A无水合物的晶型I的制备(方法四)

[0213] 将化合物A(200mg)加入到甲基叔丁基醚(6mL)中，所得悬浮液室在室温下搅拌过夜。过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱与图1相同。

[0214] 实施例6：化合物A无水合物的晶型I的制备(方法五)

[0215] 将化合物A(200mg)加入到正庚烷(6mL)中，所得悬浮液室在50℃下搅拌过夜。过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱与图1相同。

[0216] 实施例7：化合物A无水合物的晶型I的制备(方法六)

[0217] 将化合物A(200mg)加入到THF(1.6mL)中，室温下搅拌至完全溶解。向滤液中缓慢滴加4mL水，室温下搅拌过夜，析出固体，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图1所示；

[0218] 实施例8：化合物A无水合物的晶型II的制备(方法一)

[0219] 将化合物A(30.0g)加入到丙酮(210mL)中，50℃下搅拌至完全溶解。将所得溶液过滤并收集滤液。向滤液中缓慢滴加正庚烷(630ml)，滴加完后，50℃保温4小

时，室温下搅拌过夜，析出固体，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图4所示；经DSC和TGA分析，其DSC和TGA图谱如图5所示；样品在扫描电子显微镜下观察，晶体形貌如图6所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在加热至熔点前无明显失重，表明该晶型不含结晶水。

[0220] 实施例9：化合物A无水合物的晶型II的制备(方法二)

[0221] 将化合物A的晶型I(15.0g)加入到丙酮(105mL)和正庚烷(315ml)的混合溶剂中，在50℃下搅拌4小时，然后室温下搅拌过夜，析出固体，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图4所示。

[0222] 实施例10：化合物A无水合物的晶型II的制备(方法三)

[0223] 将化合物A(200mg)加入到水(6mL)中，悬浮液室在室温下搅拌过夜，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图4所示。

[0224] 实施例11：化合物A无水合物的晶型II的制备(方法四)

[0225] 将化合物A(200mg)加入到甲基叔丁基醚(6mL)中，悬浮液室在50℃下搅拌过夜，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图4所示。

[0226] 实施例12：化合物A无水合物的晶型II的制备(方法五)

[0227] 将化合物A(200mg)加入到正庚烷(6mL)中，悬浮液室在70℃下搅拌过夜，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图4所示。

[0228] 实施例13：化合物A无水合物的晶型II的制备(方法六)

[0229] 将化合物A(200mg)加入到丙酮(4mL)中，室温下搅拌至完全溶解。向滤液中缓慢滴加水(5.6mL)，室温下搅拌过夜，析出固体，过滤悬浮液，经40℃真空干燥后得到晶型。经X-射线粉末衍射检测，其XRPD图谱如图4所示。

[0230] 实验例

[0231] 实验例1：室温稳定性实验

[0232] 将实施例2制备得到的晶型I、实施例8制备得到的晶型II分别放置在药用低密度聚乙烯袋中，密封，在室温下放置180天后，用Bruker D8 advance X射线粉末衍射仪分别测定XRPD，结果显示晶型I和II的样品在180天后的晶型均无变化，稳定性良好。晶型I在室温放置180天前后的X射线粉末衍射图谱对比见图7。

[0233] 实验例2：水活度实验

[0234] 对实施例2制备得到的晶型I进行了水活度实验，室温下，将晶型I加入具有不同比例水的丙酮中制备得到悬浊液，在3天后，用Bruker D8 advance X射线粉末衍射仪对其中所余固体进行XRPD测定。结果见图8所示，晶型I在丙酮/水(1/1,aw＝0.89)中仍是稳定的，未发现水合物晶型。

[0235] 实验例3：固体稳定性实验

[0236] 在60℃和40℃/75％RH条件下，对实施例2制备得到的晶型I、实施例8制备得到的晶型II进行7天内的固体稳定性进行评估。将部分固体样品溶解后进行HPLC纯度分析(见图9和图10)，并用Bruker D8 advance X射线粉末衍射仪对剩余固体进行XRPD测定以检测其晶型(见图11)。测试过程中没有明显的降解和晶型转变，表明晶型I和晶型II在测试条件下物理和化学性质均是稳定的。

[0237] 实验例4：高湿稳定性实验

[0238] 将实施例2制备得到的晶型I在92.5％RH/25℃条件下，敞口放置7天，进行稳定性考察，用Bruker D8 advance X射线粉末衍射仪测定XRPD图谱(见图12)，结果显示晶型I的样品在92.5％RH/25℃下7天内晶型均无变化，稳定性优异。

[0239] 实验例5：物理研磨稳定性实验

[0240] 将实施例2制备得到的晶型I经物理研磨2min后，用Bruker D8 advance X射线粉末衍射仪测定XRPD图谱(见图13)，结果显示晶型I的样品晶型无变化，稳定性优异。研磨前后扫描电子显微镜照片见图14。

[0241] 实验例6：转晶实验

[0242] 实施例2制备得到的晶型I和实施例8制备得到的晶型II的转晶实验，通过在不同溶剂中的竞争打浆进行。将等量的不同晶型加入该化合物的饱和溶液中，所得混悬液在室温或50℃条件下搅拌，用Bruker D8 advance X射线粉末衍射仪适时对所得固体进行XRPD测定。详细结果见表1和图15、16、17、18所示，所有混合

物在室温至35℃条件下均转化为晶型I，在40至50℃下转变为晶型II。因此，在溶剂体系中晶型I和晶型II是互变关系；在溶剂体系中在室温至35℃晶型I是稳定的，而晶型II在≥40℃时是稳定的。

[0243] 表1

批号	加入晶型	溶剂	温度	XRPD-1 天	XRPD-2 天
033A1	I + II	乙酸异丙酯	室温	I	I
033A2	I + II		50 ℃	澄清	澄清
035A1	I + II	丙酮/正庚烷（1/3）	室温	I	I
035A2	I + II		50 ℃	II	II
049A1	I + II	水	室温	I + II	I
049A2	I + II	水	50 ℃	I + II	II
049B1	I + II	异丙醇	室温	I	I
049B2[a]	I + II	异丙醇	50 ℃	澄清	II
049C1	I + II	丙酮/正庚烷（1/3）	室温	I	I
049C2	I + II	丙酮/正庚烷（1/3）	50 ℃	II	II
058A1	I + II	丙酮/正庚烷	30 ℃	I	/
		（1/3）			
058A2	I + II	丙酮/正庚烷（1/3）	35 ℃	I + II	/
058A3	I + II	丙酮/正庚烷（1/3）	40 ℃	II	/

[0244] 实验例7：稳定性实验

[0245] 将15mg依地酸二钠和75mg柠檬酸钠置于量杯中，加150mL水搅拌溶解后制得空白溶液。将实施例2制备得到的晶型I或实施例8制备得到的晶型II微分化至D90≦10μm，它们的扫描电子显微镜照片分别见图19和图20，取1.0g微粉化后的晶型I或晶型II样品，加入1.6g吐温80，再加入上述空白溶液，850bar高压均质6min，得到晶型I或晶型II样品的混悬液。将晶型I或晶型II样品的混悬液在室温下放置15天后，取部分混悬液过滤洗涤，将滤饼涂抹在玻璃片上，晾干后扫描电子显微镜观察，晶型I样品在混悬液中的粒径与初时相比基本保持不变，晶型II样品在混悬液中的粒径与初时相比明显聚集变大，说明晶型I样品在混悬液中比晶型II样品更稳定，它们的混悬液在室温下放置15天后的扫描电子显微镜照片分别见图21和图22。

[0246] 本发明的结晶形式具有良好的稳定性，在常温下长时间贮存(例如贮存180天)后，其颜色、性状未发生变化。此外，本发明的结晶形式在高温或高湿条件下

也具有良好的稳定性，例如将晶型I在高温条件(如60℃)下保存30天，其晶型无变化。

[0247] 另外，本发明的结晶形式流动性好，易于粉碎，便于制备药物组合物。

[0248] 而且，本发明的结晶形式的制备方法简洁、易于实施，反应条件温和。此外，其不需要多次纯化，操作安全环保，有利于晶型的工业化生产。

[0249] 除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

[权利要求 1] 4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2-(1H)-酮的晶体形式。

[权利要求 2] 权利要求1所述的晶体形式，其在使用Cu Kα辐射得到的X射线粉末衍射(XRPD)谱图中包括在约12.6±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、22.0±0.3和23.1±0.3 2θ(°)处的峰。

[权利要求 3] 权利要求2所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱还包括在约4.0±0.3、22.5±0.3、24.1±0.3、25.2±0.3和26.2±0.3 2θ(°)处的峰。

[权利要求 4] 权利要求2或3所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱还包括在约8.4±0.3、11.3±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3和26.7±0.3 2θ(°)处的峰。

[权利要求 5] 权利要求2所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.0±0.3、8.4±0.3、11.3±0.3、11.9±0.3、12.6±0.3、14.0±0.3、15.3±0.3、16.9±0.3、18.3±0.3、18.9±0.3、19.9±0.3、20.3±0.3、20.9±0.3、21.2±0.3、22.0±0.3、22.5±0.3、23.1±0.3、24.1±0.3、24.7±0.3、25.2±0.3、25.8±0.3、26.2±0.3、26.7±0.3、27.9±0.3、29.1±0.3、29.5±0.3、29.8±0.3、30.4±0.3、31.3±0.3、31.6±0.3、38.2±0.3和40.3±0.3。

[权利要求 6] 权利要求2所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱包括在约以下位置的峰：

角度(20° ±0.3°)	相对强度(I%)
4.0	35.0
8.4	15.5
11.3	14.4
11.9	1.8
12.6	66.3
14.0	2.1
15.3	15.9
16.9	13.6
18.3	10.3
18.9	8.5
19.9	2.2
20.3	91.0
20.9	41.8
21.2	7.3
22.0	51.3
22.5	24.1

23.1	100.0
24.1	19.0
24.7	5.7
25.2	23.5
25.8	4.5
26.2	34.7
26.7	16.8
27.9	10.3
29.1	5.6
29.5	4.1
29.8	4.7
30.4	3.9
31.3	3.1
31.6	2.3
38.2	4.4
40.3	4.5

。

[权利要求 7] 权利要求2所述的晶体形式，其具有与图1所示基本上相同的XRPD图谱。

[权利要求 8] 权利要求2-7中任一项所述的晶体形式，其在差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在96±3℃和129±3℃具有吸热峰。

[权利要求 9] 权利要求2-8中任一项所述的晶体形式，其具有热重分析(TGA)图谱，所述TGA图谱显示所述晶体形式在加热至熔点前无明显失重。

[权利要求 10] 权利要求2-9中任一项所述的晶体形式，其具有与图2所示基本上相同的DSC-TGA图谱。

[权利要求 11] 一种制备权利要求2-10中任一项所述的晶体形式的方法，包括：

方法一：包括以下步骤：

1)将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮加入良溶剂中得到溶液；和

2)向步骤1)中所得溶液中加入反溶剂，搅拌下得到所述晶体形式；

或

方法二：包括以下步骤：

将4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮加入反溶剂中得到悬浮液，进行搅拌得到所述晶体形式。

[权利要求 12] 权利要求11所述的方法，其中方法一的步骤1)或方法二在室温或者加热条件下进行，所述加热为加热至30-70℃，优选加热至50℃。

[权利要求 13] 权利要求11或12所述的方法，其中方法一的步骤2)的搅拌在室温或者冷却条件下进行，所述冷却为冷却至0-10℃，优选冷却至5℃。

[权利要求 14] 权利要求11-13中任一项所述的方法，所述良溶剂选自具有3-10个碳原子的醚溶剂和具有3-10个碳原子的酮溶剂。

[权利要求 15] 权利要求14所述的方法，其中所述醚溶剂为含有1-2个氧原子的3-6元环状醚，优选选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和二氧六环；其中所述酮溶剂为3-6个碳原子的链烃酮，优选选自丙酮和丁酮。

[权利要求 16] 权利要求11-15中任一项所述的方法，其中所述方法一和方法二中的反溶剂各自为具有5-10个碳原子的烷烃、具有5-10个碳原子的卤代烷烃、具有5-10个碳原子的烯烃类、具有5-10个碳原子的炔烃类、具有6-10个碳原子的芳烃类、具有2-6个碳原子的醚类、具有4-10个碳原子的酯类、具有3-8个碳原子的醇类和水；优选地，所述反溶剂为含有5-8个碳原子的烷烃。

[权利要求 17] 权利要求16所述的方法，所述反溶剂选自正己烷、正庚烷、乙酸乙酯、异丙醇、甲苯、乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚和水。

[权利要求 18] 权利要求11-17中任一项所述的方法，其中4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮与良溶剂的重量体积比(g/mL)为约1:(1-50)，优选为约1:(5-30)，优选为1:10或1:30；更优选为1:(5-10)；优选为1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。

[权利要求 19] 权利要求11-18中任一项所述的方法，其中良溶剂和反溶剂的体积比为约1:1至1:10。

[权利要求 20] 权利要求1所述的晶体形式，其在使用Cu Kα辐射得到的X射线粉末衍射(XRPD)谱图中包括在约12.5±0.3、17.3±0.3、20.6±0.3和23.2±0.3 2θ(°)处的峰。

[权利要求 21] 权利要求20所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱还包括在约4.1±0.3、8.3±0.3、21.0±0.3、23.5±0.3和26.5±0.3 2θ(°)处的峰。

[权利要求 22] 权利要求20或21所述的晶体形式，所述XRPD图谱还包括在约10.9±0.3、19.0±0.3和19.5±0.3 2θ(°)处的峰。

[权利要求 23] 权利要求20所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱包括在约以下2θ(°)位置处的峰：4.1±0.3、8.3±0.3、10.9±0.3、11.5±0.3、12.0±0.3、12.5±0.3、13.4±0.3、16.1±0.3、16.7±0.3、17.3±0.3、19.0±0.3、19.5±0.3、20.6±0.3、21.0±0.3、21.3±0.3、21.5±0.3、22.1±0.3、23.2±0.3、23.5±0.3、24.4±0.3、24.6±0.3、25.4±0.3、25.7±0.3、26.5±0.3、27.7±0.3、28.2±0.3和29.7±0.3。

[权利要求 24] 权利要求20所述的晶体形式，其中所述XRPD图谱包括在约以下位置的峰：

角度(2θ° ±0.3°)	相对强度(I%)
4.1	31.1

8.3	30.8
10.9	12.4
11.5	0.5
12.0	4.0
12.5	100.0
13.4	9.2
16.1	2.8
16.7	5.5
17.3	38.1
19.0	11.8
19.5	15.6
20.6	57.8
21.0	29.0
21.3	4.2
21.5	2.6
22.1	8.9
23.2	70.7
23.5	20.6
24.4	3.9
24.6	5.4
25.4	7.7
25.7	9.1
26.5	21.4
27.7	3.4
28.2	8.0
29.7	8.0 。

[权利要求 25] 权利要求20所述的晶体形式，其具有与图4所示基本上相同的XRPD图谱。

[权利要求 26] 权利要求20−25中任一项所述的晶体形式，其在差示扫描量热法(DSC)图谱中包括在约108 ± 3℃和128 ± 3℃处的吸热峰以及约270 ± 3℃处的放热峰。

[权利要求 27] 权利要求20−26中任一项所述的晶体形式，其具有热重分析(TGA)图谱，所述TGA图谱显示所述晶体形式在加热至熔点前无明显失重。

[权利要求 28] 权利要求20−27中任一项所述的晶体形式，其具有与图5所示基本上相同的DSC−TGA图谱。

[权利要求 29] 一种制备如权利要求20−28中任一项所述的晶体形式的方法，包括方法I：其包括以下步骤：

在室温或加热条件下，将4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮或权利要求2−10中的晶体形式在溶剂体系中悬浮，得到所述的晶体形式；或方法II，其包括以下步骤：

1)将4−[3−(环丙基甲氧基)−4−(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶−2(1H)−酮或权利要求2−10中的晶体形式加入良溶剂中得到溶液；

2)向步骤1)中所得溶液中加入反溶剂，在室温或加热条件下搅拌得到所述晶体形式。

[权利要求 30] 权利要求29所述的方法，其中所述方法I或方法II步骤2)中的所述加热是加热至30−70℃，优选50℃。

[权利要求 31] 权利要求29或30所述的方法，其中所述溶剂体系为由良溶剂和反溶剂体系混合而成的两溶剂体系。

[权利要求 32] 权利要求29−31中任一项所述的方法，其中所述良溶剂选自具有3−10个碳原子的醚溶剂和具有3−10个碳原子的酮溶剂。

[权利要求 33] 权利要求32所述的方法，其中所述醚溶剂为含有1−2个氧原子的3−6元环状醚，优选选自四氢呋喃、2−甲基四氢呋喃和二氧六环；其中所述酮溶剂为3−6个碳原子的链烃酮，优选选自丙酮和丁酮。

[权利要求 34] 权利要求31−33中任一项所述的方法，其中所述反溶剂为具有5−10个碳原子的烷烃、具有5−10个碳原子的卤代烷烃、具有5−10个碳

原子的烯烃类、具有5-10个碳原子的炔烃类、具有6-10个碳原子的芳烃类、具有2-6个碳原子的醚类、具有4-10个碳原子的酯类、具有3-8个碳原子的醇类和水；优选地，所述反溶剂为含有5-8个碳原子的烷烃。

[权利要求 35] 权利要求34所述的方法，其中所述反溶剂选自正己烷、正庚烷、乙酸乙酯、异丙醇、甲苯、乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚和水。

[权利要求 36] 权利要求31-35中任一项所述的方法，其中4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙基]吡啶-2(1H)-酮与良溶剂的重量体积比(g/mL)为约1:(1-50)，优选为约1:(5-30)，优选为1:10或1:30；更优选为1:(5-10)；优选为1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。

[权利要求 37] 权利要求31-36中任一项所述的方法，其中所述良溶剂和反溶剂的体积比为约1:1至1:10。

[权利要求 38] 组合物，其包含权利要求1-10和20-28中任一项所述的晶体形式以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[权利要求 39] 权利要求1-10和20-28中任一项所述的晶体形式或权利要求38所述的组合物在制备用于预防和/或治疗磷酸二酯酶相关疾病药物中的用途。

[权利要求 40] 权利要求39所述的用途，其中，所述磷酸二酯酶相关疾病为慢性阻塞性肺病(COPD)和/或哮喘。