

二肽基肽酶抑制剂化合物的盐及晶型

技术领域

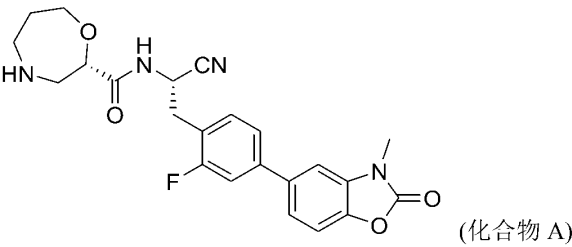
5 本发明涉及一种二肽基肽酶抑制剂化合物(S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺药学上可接受的盐或水合物、溶剂合物，及其晶型、制备方法或其药物组合物和其在制备二肽基肽酶（Dipeptidyl Peptidase 1, DPP1）小分子抑制剂药物上的用途。

背景技术

二肽基肽酶(Dipeptidyl peptidase 1, DPP1)，又名组织蛋白酶 C，是溶酶体木瓜蛋白酶家族的一种
10 半胱氨酰蛋白酶，参与细胞内蛋白质降解。在中性粒细胞成熟过程中，DPP1 通过切割目标蛋白 N 末端二肽从而激活中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(NSPs)，包括中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)，蛋白酶 3 (proteinase 3, Pr3) 和组织蛋白酶 G (cathepsin G, CatG)。DPP1 与多种炎症性
15 疾病相关，包括：Wegener 肉芽肿病，类风湿性关节炎，肺部炎症和病毒感染等疾病。研究显示抑制 DPP1 可对由中性粒细胞引起的高度炎症性肺部疾病具有很好的治疗效果，如支气管扩张症，慢性阻塞性肺病(COPD)，急性肺损伤等。因此，通过靶向 DPP1，抑制 NSPs 的过度活化，可能对支气管扩张症具有潜在的治疗作用。

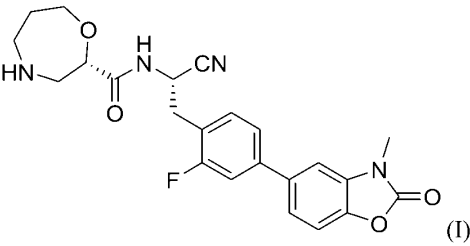
发明内容

本发明提供如下结构(标记为化合物 A)的盐，及其盐的水合物、溶剂合物，及其盐晶型，以及在
20 药物或其组合物的制备中，



化合物 A 的盐以及盐的水合物、盐的溶剂合物及盐晶型，比游离碱化合物具有更好的溶解性、
稳定性，能在稀释剂（溶剂）中非常稳定存在，耐高温、高湿及强光照，适于药物剂型的制备。同时，比游离碱化合物有更优的药代动力学和生物利用度。

具体而言，本发明提供一种式(I)所示化合物的盐及其水合物、溶剂合物：



所述盐选自盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、黏酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、马尿酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、1,5-萘二磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、苯甲酸盐、氢溴酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、半 1,5-萘二磺酸盐、琥珀酸盐。

进一步的，式(I)化合物的盐选自盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、黏酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、马尿酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、1,5-萘二磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、苯甲酸盐、氢溴酸盐，优选其晶体形式。

更进一步的，式(I)化合物的盐选自盐酸盐、苹果酸盐、己二酸盐，优选其晶体形式。

本发明还涉及一种式(I)化合物盐酸盐，其为晶体形式(盐酸盐晶型 A)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：9.38 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、16.40 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、18.69 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、22.04 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、23.05 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、23.90 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

进一步，本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐晶型 A，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：13.99 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、14.75 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、17.92 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、25.70 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、30.32 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

更进一步的，本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐晶型 A，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：30.32 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 1，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

表 1 式(I)化合物盐酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [°2 θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2 θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
9.38	55.85	0.4093	9.43	52.05
13.99	21.80	0.3070	6.33	20.32
14.75	49.11	0.1535	6.01	45.76
16.40	107.30	0.1279	5.40	100.00
17.92	21.92	0.3070	4.95	20.43
18.69	61.42	0.1535	4.75	57.24
22.04	53.67	0.1535	4.03	50.02
23.05	65.75	0.2558	3.86	61.27
23.90	50.36	0.1535	3.72	46.93
25.70	48.26	0.2558	3.47	44.98
28.87	9.44	0.6140	3.09	8.80
30.32	12.54	0.3070	2.95	11.68

进一步，本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示。
本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=219.5 $^{\circ}$ C，T 峰=225.5 $^{\circ}$ C， Δ H=12.50J/g。

本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 225.5 $^{\circ}$ C。

本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 3 所示。

本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150 $^{\circ}$ C 之前有 1.21%失重，分解温度为 250 $^{\circ}$ C。

本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 2 所示。

本发明所提供的式(I)化合物盐酸盐的晶型 A 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的硫酸盐，其为晶体形式(硫酸盐晶型 A)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：6.00 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 9.72 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 14.53 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 15.25 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

5 进一步的，本发明所提供一种式(I)化合物的硫酸盐晶型 A 使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：12.70 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 8.36 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 2，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

表 2 式(I)化合物硫酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [$^{\circ}$ 2 θ]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}$ 2 θ]	d-spacing [$\text{\AA}$]	Rel. Int. [%]
6.00	36.11	0.3070	14.73	59.42
8.36	34.26	0.3070	10.58	56.37
9.72	47.85	0.2047	9.10	78.73
12.70	10.89	0.8187	6.97	17.91
14.53	60.77	0.1535	6.10	100.00
15.25	35.45	0.4093	5.81	58.33

10 进一步，本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 10 所示。
本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)未检测到热信号。
本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 12 所示。
本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150 $^{\circ}\text{C}$ 之前有 8.90%失重，分解温度为 250 $^{\circ}\text{C}$ 。

15 本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 11 所示。
本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 A 为水合物。
本发明还提供一种式(I)化合物的硫酸盐，其为晶体形式(硫酸盐晶型 B)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：13.43 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 17.35 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 18.15 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 20.93 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 21.37 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 24.22 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 25.15 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

20 进一步的，本发明所提供一种式(I)化合物的硫酸盐晶型 B 使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：8.55 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 22.42 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 22.85 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 29.20 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。
本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 3，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

表 3 式(I)化合物硫酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.55	48.78	0.1535	10.34	25.47
13.43	92.94	0.1023	6.59	48.53
17.35	125.14	0.1023	5.11	65.35
18.15	128.71	0.1279	4.89	67.21
20.93	144.79	0.1279	4.25	75.61
21.37	109.26	0.1535	4.16	57.05
22.42	61.00	0.1535	3.96	31.86
22.85	48.91	0.1535	3.89	25.54
24.22	154.95	0.1279	3.68	80.92
25.15	191.50	0.1279	3.54	100.00
28.41	18.31	0.3070	3.14	9.56
29.20	23.41	0.3070	3.06	12.23
31.58	18.21	0.3070	2.83	9.51

进一步，本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 13 所示。

本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=180.4℃，T 峰=189.0℃。

本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 189.0℃。

5 本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 15 所示。

本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 6.95%失重，分解温度为 250℃。

本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 14 所示。

本发明所提供的式(I)化合物硫酸盐的晶型 B 为水合物。

10 本发明还提供一种式(I)化合物的马来酸盐，其为晶体形式(马来酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.26°±0.2°、18.12°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐的晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 4，2θ 误差范围为±0.2°。

表 4 式(I)化合物马来酸盐的晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度				
Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.26	46.65	0.3070	12.17	100.00
18.12	18.72	0.6140	4.90	40.12

15 进一步，本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 16 所示。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 54.2 ℃、79.9 ℃、125.4 ℃ 和 178.4 ℃ (峰值温度)处有 4 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 18 所示。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 5.31%失重。

20 重。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 17 所示。

25.82°±0.2°、26.92°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐的晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 6，2θ 误差范围为±0.2°。

表 6 式(I)化合物马来酸盐的晶型 C 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.44	413.95	0.0669	19.92	99.83
6.39	414.67	0.0836	13.83	100.00
8.88	130.47	0.1004	9.96	31.46
11.90	249.92	0.0669	7.44	60.27
12.53	61.43	0.2676	7.07	14.82
14.67	73.47	0.1338	6.04	17.72
16.85	222.19	0.1338	5.26	53.58
17.96	306.46	0.1171	4.94	73.90
18.19	203.98	0.1004	4.88	49.19
20.79	50.11	0.2007	4.27	12.08
21.78	64.98	0.2007	4.08	15.67
22.30	112.73	0.2007	3.99	27.19
24.22	174.98	0.2007	3.68	42.20
25.82	90.43	0.1338	3.45	21.81
26.92	63.01	0.2007	3.31	15.20
29.29	54.87	0.2676	3.05	13.23

5 进一步，本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 22 所示。
本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 C，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 126.6℃ 和 183.9℃ (峰值温度)处有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 C，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 24 所示。

10 本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 C，其热重分析(TGA)图显示样品加热至 100 ℃ 时有 1.7%的失重，继续加热至 150 ℃ 时有 3.7%的失重。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 C，其热重分析(TGA)图如图 23 所示。

本发明所提供的式(I)化合物马来酸盐晶型 C 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的磷酸盐，其为晶体形式(磷酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：13.61°±0.2°、16.67°±0.2°、21.04°±0.2°。

15 本发明所提供的式(I)化合物的磷酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：15.45°±0.2°、18.45°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 7，2θ 误差范围为±0.2°。

表 7 式(I)化合物磷酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
13.61	43.66	0.2047	6.51	100.00
15.45	16.82	0.8187	5.74	38.52
16.67	31.26	0.4093	5.32	71.60
18.45	19.19	0.3070	4.81	43.96
21.04	27.39	0.3070	4.22	62.73

进一步，本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 25 所示。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 61.4℃ 和 150.9℃ (峰值温度)处有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 27 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 6.20%失重。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 26 所示。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 A 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的磷酸盐，其为晶体形式(磷酸盐晶型 B)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.82°±0.2°、18.08°±0.2°。

10 本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 8，2θ 误差范围为±0.2°。

表 8 式(I)化合物磷酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
10.82	97.03	0.1791	8.18	100.00
18.08	48.18	0.3070	4.91	49.66

进一步，本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 28 所示。

15 本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 74.8℃ 和 142.6℃ (峰值温度)处有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 30 所示。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 4.36% 失重。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 29 所示。

20 本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 B 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的磷酸盐，其为晶体形式(磷酸盐晶型 C)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：3.45°±0.2°、7.85°±0.2°、13.70°±0.2°、24.79°±0.2°。

25 本发明所提供的式(I)化合物的磷酸盐晶型 C 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.50°±0.2°、26.85°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 9，2θ 误差范围为±0.2°。

表 9 式(I)化合物磷酸盐晶型 C 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
3.45	137.54	0.2676	25.59	100.00
7.85	53.27	0.2676	11.27	38.73
10.50	27.69	0.4015	8.43	20.13
13.70	39.38	0.4015	6.47	28.63
24.79	54.20	0.4684	3.59	39.40
26.85	24.88	0.4015	3.32	18.09

进一步，本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 31 所示。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 81.7℃ 和 159.4℃ (峰值温度)处有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 33 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 4.00%失重。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C，其热重分析(TGA)图如图 32 所示。

本发明所提供的式(I)化合物磷酸盐晶型 C 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的黏酸盐，其为晶体形式(黏酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.10°±0.2°、16.44±0.2°、17.83±0.2°、19.36
10 ±0.2°、19.68±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物的黏酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.15°±0.2°、13.11±0.2°、23.05±0.2°、30.83±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 10，2θ 误差范围为±0.2°。

15 表 10 式(I)化合物黏酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.10	399.88	0.1023	17.33	100.00
10.15	40.56	0.3070	8.71	10.14
12.11	36.21	0.3070	7.31	9.06
13.11	45.46	0.2558	6.75	11.37
16.44	92.22	0.2047	5.39	23.06
17.83	165.12	0.2558	4.98	41.29
19.36	104.08	0.2047	4.59	26.03
19.68	236.77	0.1279	4.51	59.21
23.05	30.79	0.2558	3.86	7.70
24.19	27.75	0.3070	3.68	6.94
26.88	19.46	0.8187	3.32	4.87
30.83	59.15	0.2047	2.90	14.79

进一步，本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 34 所示。

本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=186.2℃，T 峰=191.5℃，△H=177.7J/g。

本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 191.5℃。

本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 36 所示。

本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 1.28%失重。

本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 35 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物黏酸盐晶型 A 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的酒石酸盐，其为晶体形式(酒石酸盐晶型 A)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：8.21° $\pm$ 0.2° 15.16° $\pm$ 0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物的酒石酸盐晶型 A 使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：16.46° $\pm$ 0.2° 21.02° $\pm$ 0.2°。

10 本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 11，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2°。

表 11 式(I)化合物酒石酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [°2 θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2 θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.21	84.50	0.2047	10.77	100.00
15.16	50.40	0.1535	5.84	59.65
16.46	31.50	0.8187	5.38	37.27
21.02	20.54	0.6140	4.23	24.31

进一步，本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 37 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 67.6℃、178.0℃

15 和 204.6℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 39 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 3.63%失重。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 38 所示。

20 本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 A 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的酒石酸盐，其为晶体形式(酒石酸盐晶型 B)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：19.81° $\pm$ 0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 12，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2°。

表 12 式(I)化合物酒石酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [°2 θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2 θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
19.81	43.53	0.4896	4.48	100.00

进一步，本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 40 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 67.3℃、128.8℃

和 193.3℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 42 所示。

30 本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 4.90%失重。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 41 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 B 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的酒石酸盐，其为晶体形式(酒石酸盐晶型 C)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：4.74 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 10.82 $\pm$ 0.2 $\circ$ 13.70 $\pm$ 0.2 $\circ$ 14.37 $\pm$ 0.2 $\circ$ 16.21 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物的酒石酸盐晶型 C 使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：5.85 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 17.83 $\pm$ 0.2 $\circ$ 18.97 $\pm$ 0.2 $\circ$ 21.76 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 13，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

10

表 13 式(I)化合物酒石酸盐晶型 C 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度				
Pos. [2θ]	Height [cts]	FWHM Left [2θ]	d-spacing [$\text{\AA}$]	Rel. Int. [%]
4.74	66.74	0.3070	18.64	65.75
5.85	33.36	0.3070	15.12	32.86
10.82	63.43	0.2047	8.17	62.49
13.70	101.51	0.1535	6.46	100.00
14.37	74.51	0.2047	6.16	73.40
16.21	89.95	0.2558	5.47	88.61
17.83	46.55	0.4093	4.98	45.86
18.97	41.74	0.3070	4.68	41.12
21.76	40.95	0.3070	4.09	40.34

进一步，本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 43 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 79.5 $^{\circ}\text{C}$ 、134.2 $^{\circ}\text{C}$ 和 189.7 $^{\circ}\text{C}$ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 45 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C，其热重分析(TGA)图显示在 150 $^{\circ}\text{C}$ 之前有 5.63%失重。

15

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C，其热重分析(TGA)图如图 44 所示。

本发明所提供的式(I)化合物酒石酸盐晶型 C 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的富马酸盐，其为晶体形式(富马酸盐晶型 A)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：6.45 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 12.91 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 13.50 $\pm$ 0.2 $\circ$ 17.11 $\pm$ 0.2 $\circ$ 19.42 $\pm$ 0.2 $\circ$ 19.92 $\pm$ 0.2 $\circ$ 20.76 $\pm$ 0.2 $\circ$ 25.99 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物的富马酸盐晶型 A 使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：16.52 $\pm$ 0.2 $\circ$ 23.99 $\pm$ 0.2 $\circ$ 24.64 $\pm$ 0.2 $\circ$ 27.16 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 14，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

表 14 式(I)化合物富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.45	207.24	0.1023	13.71	75.43
12.91	253.01	0.1023	6.86	92.09
13.50	274.75	0.1023	6.56	100.00
16.52	46.25	0.1535	5.37	16.83
17.11	125.12	0.1279	5.18	45.54
19.42	162.03	0.1023	4.57	58.97
19.92	223.23	0.1279	4.46	81.25
20.76	125.86	0.1279	4.28	45.81
23.99	29.41	0.3070	3.71	10.70
24.64	45.39	0.1535	3.61	16.52
25.99	122.53	0.1023	3.43	44.60
27.16	73.84	0.2047	3.28	26.88
33.51	8.22	0.6140	2.67	2.99

进一步,本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 46 所示。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A,其差示扫描量热分析(DSC)显示在 145.9℃、162.5℃和 192.1 ℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 48 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A, 其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 2.09%失重。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A, 其热重分析(TGA)图如图 47 所示。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 A 为无水物。

10 本发明还提供一种式(I)化合物的富马酸盐,其为晶体形式(富马酸盐晶型 B),使用 Cu-Kα 辐射,其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 12.23°±0.2°、20.02±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物的富马酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射,其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 16.09°±0.2°、22.38±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B, 其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 15, 2θ 误差范围为±0.2°。

15 表 15 式(I)化合物富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
12.23	50.81	0.2007	7.24	57.88
16.09	44.30	0.2007	5.51	50.46
20.02	87.79	0.3011	4.44	100.00
22.38	12.70	0.8029	3.97	14.47

进一步,本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 49 所示。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B,其差示扫描量热分析(DSC)显示在 62.8℃、154.1℃和 190.9 ℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B, 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 51 所示。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 120℃之前有 3.38%失重。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 50 所示。

本发明所提供的式(I)化合物富马酸盐晶型 B 为水合物。

5 本发明还提供一种式(I)化合物的柠檬酸盐，其为晶体形式(柠檬酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.59°±0.2°、9.19°±0.2°、11.05°±0.2°、18.00°±0.2°、19.06°±0.2°、21.31°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物的柠檬酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：12.79°±0.2°、13.73°±0.2°、23.06°±0.2°、24.61°±0.2°、26.03°±0.2°。

10 本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 16，2θ 误差范围为±0.2°。

表 16 式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.59	108.78	0.2047	19.23	50.89
9.19	138.46	0.1791	9.63	64.77
11.05	213.76	0.1535	8.01	100.00
12.79	23.12	0.3070	6.92	10.82
13.73	48.29	0.2047	6.45	22.59
18.00	60.55	0.2047	4.93	28.33
19.06	56.16	0.2047	4.66	26.27
21.31	120.22	0.1535	4.17	56.24
23.06	37.77	0.3070	3.86	17.67
24.61	26.01	0.3070	3.62	12.17
26.03	51.74	0.2558	3.42	24.21
32.19	14.91	0.6140	2.78	6.97

进一步，本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 52 所示。

15 本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 113.6℃ 和 174.6℃ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 54 所示。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 6.60%失重。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 53 所示。

20 本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 A 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的柠檬酸盐，其为晶体形式(柠檬酸盐晶型 B)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.70°±0.2°、8.74°±0.2°、14.70°±0.2°、16.42°±0.2°、17.47°±0.2°、28.70°±0.2°。

25 本发明所提供的式(I)化合物的柠檬酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：13.20°±0.2°、19.87°±0.2°、22.23°±0.2°、23.48°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表

17, 20 误差范围为 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

表 17 式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\theta$]	d-spacing [$\text{\AA}$]	Rel. Int. [%]
7.70	130.69	0.1279	11.48	100.00
8.74	78.73	0.1023	10.12	60.24
13.20	37.28	0.4093	6.71	28.52
14.70	102.97	0.2047	6.03	78.79
16.42	91.29	0.1023	5.40	69.85
17.47	80.57	0.1535	5.08	61.65
19.87	42.96	0.2047	4.47	32.87
22.23	34.29	0.2047	4.00	26.24
23.48	14.55	0.8187	3.79	11.13
28.70	54.44	0.2047	3.11	41.66

进一步, 本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 55 所示。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B, 其差示扫描量热分析(DSC)显示在 98.9 $^{\circ}\text{C}$ 、159.6 $^{\circ}\text{C}$ 和 183.1 $^{\circ}\text{C}$ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B, 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 57 所示。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B, 其热重分析(TGA)图显示在 150 $^{\circ}\text{C}$ 之前有 3.85%失重。

本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B, 其热重分析(TGA)图如图 56 所示。

10 本发明所提供的式(I)化合物柠檬酸盐晶型 B 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的苹果酸盐, 其为晶体形式(苹果酸盐晶型 A), 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰: $8.75 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.82 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.08 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.65 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.89 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.89 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.75 \pm 0.2^{\circ}$ 。

15 本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰: $11.80 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.04 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.69 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.81 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.91 \pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 18, 2 θ 误差范围为 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

表 18 式(I)化合物苹果酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.75	61.67	0.1535	10.11	9.53
9.82	86.81	0.2047	9.01	13.42
11.80	37.18	0.2047	7.50	5.75
14.04	37.01	0.1535	6.31	5.72
14.69	49.66	0.1535	6.03	7.68
15.08	94.25	0.1279	5.87	14.57
16.65	646.92	0.1279	5.32	100.00
20.89	184.11	0.1279	4.25	28.46
21.89	177.08	0.1279	4.06	27.37
23.75	68.95	0.1535	3.75	10.66
24.81	41.53	0.2047	3.59	6.42
25.91	49.02	0.1535	3.44	7.58
28.30	26.07	0.3070	3.15	4.03
29.78	14.25	0.6140	3.00	2.20

进一步，本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 4 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=176.2℃，T 峰=183.6℃，△H=78.06J/g。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC) 显示在 183.6℃ 和 207.1℃ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 6 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 4.24%失重，分解温度为 200℃。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 5 所示。

10 本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 A 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的苹果酸盐，其为晶体形式(苹果酸盐晶型 B)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.60°±0.2°、15.68±0.2°、22.15±0.2°、24.86±0.2°。

15 本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：13.30°±0.2°、17.62±0.2°、23.76±0.2°、28.88±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 19，2θ 误差范围为±0.2°。

表 19 式(I)化合物苹果酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.60	66.15	0.3070	11.63	67.01
13.30	40.61	0.2047	6.66	41.13
15.68	98.40	0.2047	5.65	99.68
17.62	50.40	0.5117	5.03	51.05
22.15	98.71	0.2047	4.01	100.00
23.76	44.54	0.2047	3.75	45.12
24.86	53.07	0.2558	3.58	53.76
28.88	29.71	0.3070	3.09	30.10

进一步，本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 58 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=172.3℃，T 峰=180.3℃，△H=59.25J/g。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 180.3℃。

5 本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 60 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 2.31%失重。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 59 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苹果酸盐晶型 B 为无水物。

10 本发明还提供一种式(I)化合物的马尿酸盐，其为晶体形式(马尿酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.64±0.2°、9.13±0.2°、15.33±0.2°、21.78±0.2°、25.22±0.2°。

进一步的，本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：11.43±0.2°、14.10±0.2°、16.05±0.2°、17.50±0.2°、18.31±0.2°、18.83±0.2°、22.45±0.2°、27.71±0.2°。

15 ±0.2°、18.83±0.2°、22.45±0.2°、27.71±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 20，2θ 误差范围为±0.2°。

表 20 式(I)化合物马尿酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.64	127.30	0.1535	11.57	41.08
9.13	116.09	0.2047	9.68	37.47
11.43	56.73	0.2047	7.74	18.31
14.10	43.93	0.3070	6.28	14.18
15.33	309.85	0.2047	5.78	100.00
16.05	90.55	0.2047	5.52	29.22
17.50	36.87	0.1535	5.07	11.90
18.31	66.44	0.2047	4.84	21.44
18.83	41.69	0.2047	4.71	13.45
21.78	204.06	0.1791	4.08	65.86
22.45	41.12	0.2047	3.96	13.27
25.22	84.64	0.2047	3.53	27.32
27.71	31.65	0.3070	3.22	10.21

进一步,本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 61 所示。

本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A,其差示扫描量热分析(DSC)显示在 88.7℃ 和 141.8℃ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A,其差示扫描量热分析(DSC)图如图 63 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A,其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 7.39%失重。

本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A,其热重分析(TGA)图如图 62 所示。

本发明所提供的式(I)化合物马尿酸盐晶型 A 为水合物。

10 本发明还提供一种式(I)化合物的己二酸盐,其为晶体形式(己二酸盐晶型 A),使用 Cu-Kα 辐射,其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 6.59°±0.2°, 8.54°±0.2°, 17.46°±0.2°。

进一步的,本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射,其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 13.55±0.2°, 15.13±0.2°, 16.02±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A,其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 21, 2θ 误差范围为±0.2°。

15 表 21 式(I)化合物己二酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.59	94.48	0.1535	13.42	96.40
8.54	98.01	0.1023	10.36	100.00
13.55	29.90	0.3070	6.54	30.51
15.13	50.06	0.2047	5.86	51.08
16.02	33.63	0.4093	5.53	34.31
17.46	73.61	0.1535	5.08	75.11

进一步,本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 64 所示。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A,其差示扫描量热分析(DSC)显示在 132.5℃ 和 153.0

℃ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 66 所示。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 7.79%失重。

5 本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 65 所示。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 A 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的己二酸盐，其为晶体形式(己二酸盐晶型 B)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.10±0.2° 12.18±0.2° 16.24±0.2° 17.68±0.2° 20.33±0.2°。

10 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.68±0.2° 14.02±0.2° 19.60±0.2° 20.95±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 22，2θ 误差范围为±0.2°。

表 22 式(I)化合物己二酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.10	301.14	0.2047	10.92	71.14
10.68	50.18	0.1535	8.28	11.86
12.18	423.31	0.2303	7.27	100.00
14.02	46.75	0.1535	6.32	11.04
16.24	166.27	0.1535	5.46	39.28
17.68	182.19	0.1535	5.02	43.04
19.60	58.72	0.2558	4.53	13.87
20.33	86.95	0.1535	4.37	20.54
20.95	59.32	0.2047	4.24	14.01
21.26	24.43	0.8187	4.18	5.77
24.33	19.61	0.4093	3.66	4.63

15 进一步，本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 7 所示。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=152.0℃，T 峰=154.3℃，ΔH=87.83J/g。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 154.3℃。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 9 所示。

20 本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 0.51%失重，分解温度为 160℃。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 8 所示。

本发明所提供的式(I)化合物己二酸盐晶型 B 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的癸二酸盐，其为晶体形式(癸二酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，

25 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.91±0.2° 12.12±0.2° 20.39±0.2° 25.08±0.2°。

进一步的，本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射

图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：14.14°±0.2°、16.01±0.2°、18.96±0.2°、23.90±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 23，2θ 误差范围为±0.2°。

表 23 式(I)化合物癸二酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.91	70.41	0.1535	9.92	37.97
12.12	174.51	0.1279	7.30	94.11
14.14	64.93	0.2047	6.27	35.01
16.01	52.13	0.2558	5.53	28.11
18.96	37.05	0.4093	4.68	19.98
20.39	185.44	0.1279	4.36	100.00
23.90	55.83	0.1535	3.72	30.11
25.08	133.35	0.1023	3.55	71.91

5 进一步，本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 67 所示。
本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 102.6℃、160.1℃
和 173.7℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 69 所示。

10 本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 6.19%失重。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 68 所示。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 A 为水合物。

15 本发明还提供一种式(I)化合物的癸二酸盐，其为晶体形式(癸二酸盐晶型 B)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.14°±0.2°、7.40°±0.2°、8.48°±0.2°、10.99°±0.2°、16.60±0.2°、16.86±0.2°。

进一步的，本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：13.80±0.2°、20.07±0.2°、21.19±0.2°、22.33±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 24，2θ 误差范围为±0.2°。

20 表 24 式(I)化合物癸二酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.14	221.36	0.1023	17.19	48.12
7.40	113.83	0.2303	11.94	24.74
8.48	164.11	0.1279	10.43	35.67
9.68	40.69	0.2558	9.13	8.84
10.43	9.85	0.8187	8.48	2.14
10.99	129.41	0.1023	8.05	28.13
13.80	75.59	0.1023	6.42	16.43
14.72	30.97	0.3070	6.02	6.73
16.60	460.05	0.1535	5.34	100.00
16.86	184.40	0.1023	5.26	40.08
18.81	39.07	0.1535	4.72	8.49
20.07	47.78	0.2047	4.42	10.39
21.19	71.90	0.1535	4.19	15.63
22.33	62.80	0.1535	3.98	13.65
24.03	38.06	0.2558	3.70	8.27
25.97	12.71	0.8187	3.43	2.76
28.54	20.08	0.3070	3.13	4.36

进一步，本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 70 所示。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 53.2℃、110.8℃和 157.8 ℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 72 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 5.4%失重。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 71 所示。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 B 为水合物。

10 本发明还提供一种式(I)化合物的癸二酸盐，其为晶体形式(癸二酸盐晶型 C)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.02°±0.2°、7.52°±0.2°、15.08±0.2°、19.91±0.2°。

进一步的，本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：12.37°±0.2°、18.68±0.2°、21.52±0.2°、22.85±0.2°、24.07±0.2°。

15 本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 25，2θ 误差范围为±0.2°。

表 25 式(I)化合物癸二酸盐晶型 C 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.02	265.03	0.1279	17.59	100.00
7.52	121.51	0.2047	11.76	45.85
12.37	86.77	0.2047	7.15	32.74
15.08	103.57	0.2558	5.88	39.08
18.68	44.98	0.1535	4.75	16.97
19.91	99.56	0.2558	4.46	37.56
21.52	44.94	0.2047	4.13	16.95
22.85	28.62	0.3070	3.89	10.80
24.07	54.43	0.3070	3.70	20.54

进一步, 本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 73 所示。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C, 其差示扫描量热分析(DSC)显示在 111.4℃、125.1℃和 156.4℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C, 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 75 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C, 其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 3.1%失重。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C, 其热重分析(TGA)图如图 74 所示。

本发明所提供的式(I)化合物癸二酸盐晶型 C 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的 1,5-萘二磺酸盐, 其为晶体形式(1,5-萘二磺酸盐晶型 A), 使用
10 Cu-Kα 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 8.36°±0.2°, 12.55°±0.2°, 13.03°±0.2°, 16.69°±0.2°。

进一步的, 本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A, 使用 Cu-Kα 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 7.40°±0.2°, 21.64°±0.2°, 23.16°±0.2°, 26.45°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度
15 如表 26, 2θ 误差范围为±0.2°。

表 26 式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.40	44.06	0.3070	11.94	18.46
8.36	110.29	0.1023	10.57	46.20
12.55	237.88	0.1023	7.05	99.64
13.03	238.73	0.1791	6.80	100.00
16.69	160.65	0.1791	5.31	67.29
21.64	31.89	0.5117	4.11	13.36
23.16	24.97	0.6140	3.84	10.46
24.71	19.89	0.6140	3.60	8.33
26.45	49.12	0.2558	3.37	20.57

进一步, 本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 76 所示。

本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)显示在 65.4℃ 和 231.1℃ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 78 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A, 其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 3.2%失重。

本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A, 其热重分析(TGA)图如图 77 所示。

本发明所提供的式(I)化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的甲磺酸盐, 其为晶体形式(甲磺酸盐晶型 A), 使用 Cu-Kα 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 8.41°±0.2°, 13.22±0.2°, 16.95±0.2°, 20.50±0.2°, 20.86±0.2°, 21.89±0.2°, 22.48±0.2°, 24.38±0.2°。

进一步的, 本发明所提供的式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 A, 使用 Cu-Kα 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 10.39°±0.2°, 12.32°±0.2°, 18.06±0.2°, 25.31±0.2°, 26.15±0.2°, 32.19±0.2°。

15 本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 27, 2θ 误差范围为±0.2°。

表 27 式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.41	252.03	0.0768	10.52	55.68
10.39	64.99	0.1023	8.52	14.36
12.32	84.99	0.1023	7.18	18.78
13.22	125.94	0.0768	6.70	27.82
14.17	44.95	0.1535	6.25	9.93
16.95	403.14	0.0768	5.23	89.06
18.06	50.47	0.2047	4.91	11.15
20.50	452.66	0.1023	4.33	100.00
20.86	299.89	0.1023	4.26	66.25
21.89	100.02	0.1023	4.06	22.09
22.48	110.50	0.1279	3.96	24.41
24.38	118.20	0.1023	3.65	26.11
24.77	40.15	0.1535	3.60	8.87
25.31	94.63	0.1791	3.52	20.91
26.15	64.57	0.1023	3.41	14.26
27.00	32.89	0.2047	3.30	7.27
28.53	22.09	0.2047	3.13	4.88
32.19	48.55	0.1279	2.78	10.73

进一步, 本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 79 所示。

本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线, 其中 T 开始=238.9℃, T 峰=242.5℃。

20

本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 242.5℃。

本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 81 所示。

本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 1.3%失重，分解温度为 250℃。

5 本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 80 所示。

本发明所提供的式(I)化合物甲磺酸盐晶型 A 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的苯磺酸盐，其为晶体形式(苯磺酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.12°±0.2°、14.01°±0.2°、16.11±0.2°、21.40±0.2°、22.87±0.2°。

10 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：13.37°±0.2°、14.78±0.2°、17.60±0.2°、20.23±0.2°、20.63±0.2°、25.38±0.2°、26.11±0.2°、27.57±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 28，2θ 误差范围为±0.2°。

15 表 28 式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.12	232.47	0.1023	12.41	100.00
8.04	30.27	0.3070	11.00	13.02
8.79	24.56	0.3070	10.06	10.56
13.37	64.95	0.1535	6.62	27.94
14.01	136.62	0.1279	6.32	58.77
14.78	77.33	0.1535	5.99	33.26
16.11	218.12	0.1535	5.50	93.83
17.60	79.40	0.1791	5.04	34.16
19.17	16.57	0.6140	4.63	7.13
20.23	47.81	0.2047	4.39	20.57
20.63	51.04	0.1535	4.31	21.96
21.40	106.62	0.1279	4.15	45.86
22.87	120.54	0.1535	3.89	51.85
23.68	34.09	0.3070	3.76	14.66
25.38	51.70	0.2047	3.51	22.24
26.11	53.67	0.2047	3.41	23.09
27.57	38.76	0.3070	3.23	16.67
28.70	31.20	0.4093	3.11	13.42

进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 82 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 66.9℃ 和 151.0℃ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

20 本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 84 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 2.1%失

重。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 83 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 A 为无水物。

本发明还提供一种式(I)化合物的苯磺酸盐，其为晶体形式(苯磺酸盐晶型 B)，使用 Cu-K α 辐射，

5 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：13.87 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、16.56 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、17.78 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、26.39 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B 使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：7.37 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、22.47 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 、24.85 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表

10 29，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

表 29 式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\theta$]	d-spacing [$\text{\AA}$]	Rel. Int. [%]
7.37	30.65	0.6140	12.00	35.67
13.87	56.39	0.2558	6.38	65.62
16.56	85.94	0.2047	5.35	100.00
17.78	61.53	0.2047	4.99	71.60
22.47	39.18	0.2047	3.96	45.59
24.85	57.55	0.2047	3.58	66.97
26.39	69.06	0.2558	3.38	80.36

进一步，本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 85 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线，其中 T 开始=134.3 $^{\circ}\text{C}$ ，T 峰=147.7 $^{\circ}\text{C}$ ， ΔH =43.82J/g。

15 本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 147.7 $^{\circ}\text{C}$ 。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 87 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150 $^{\circ}\text{C}$ 之前有 3.0%失重。

本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 86 所示。

20 本发明所提供的式(I)化合物苯磺酸盐晶型 B 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的草酸盐，其为晶体形式(草酸盐晶型 A)，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：17.14 $\circ$ $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2 θ 值与对应强度如表 30，2 θ 误差范围为 $\pm$ 0.2 $\circ$ 。

表 30 式(I)化合物草酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2 θ 值与对应强度

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\theta$]	d-spacing [$\text{\AA}$]	Rel. Int. [%]
17.14	26.28	0.3744	5.17	100.00

进一步，本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 88 所示。

本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 199.6 $^{\circ}\text{C}$ 和 211.6 $^{\circ}\text{C}$ (峰值温度)有 2 个吸热峰。

- 本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 90 所示。
- 本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 4.9%失重。
- 本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 89 所示。
- 本发明所提供的式(I)化合物草酸盐晶型 A 为水合物。
- 5 本发明还提供一种式(I)化合物的苯甲酸盐，其为晶体形式(苯甲酸盐晶型 A)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.23°±0.2°、13.48°±0.2°、14.86°±0.2°、15.13°±0.2°。
- 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：6.62°±0.2°、7.30°±0.2°、12.11°±0.2°、20.37°±0.2°、22.37°±0.2°。
- 10 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 31，2θ 误差范围为±0.2°。

表 31 式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.62	64.17	0.1535	13.34	4.77
7.30	66.21	0.1535	12.11	4.92
8.23	520.82	0.1023	10.74	38.70
8.91	47.54	0.1535	9.93	3.53
12.11	87.07	0.1279	7.31	6.47
13.48	114.23	0.1023	6.57	8.49
14.86	244.97	0.0768	5.96	18.20
15.13	1345.62	0.1023	5.86	100.00
20.37	70.44	0.1791	4.36	5.23
22.37	44.21	0.1535	3.97	3.29
25.08	28.43	0.3070	3.55	2.11
26.72	10.39	0.5117	3.34	0.77

- 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 91 所示。
- 15 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 67.5℃、100.4℃、118.6℃ 和 157.9℃ (峰值温度)有 4 个吸热峰。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 93 所示。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图显示在 120℃之前有 5.9%失重。
- 20 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A，其热重分析(TGA)图如图 92 所示。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 A 为水合物。
- 本发明还提供一种式(I)化合物的苯甲酸盐，其为晶体形式(苯甲酸盐晶型 B)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.95°±0.2°、13.51°±0.2°、15.87°±0.2°、20.88°±0.2°。
- 25 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：14.82°±0.2°、17.73°±0.2°、18.95°±0.2°、25.58°±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 32，2θ 误差范围为±0.2°。

表 32 式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.95	136.66	0.2047	11.12	76.54
13.51	109.11	0.2047	6.56	61.11
14.82	70.35	0.2047	5.98	39.40
15.87	178.54	0.1279	5.59	100.00
17.73	76.68	0.2047	5.00	42.95
18.95	37.14	0.3070	4.68	20.80
20.88	80.59	0.1535	4.26	45.14
25.58	36.47	0.2558	3.48	20.43

进一步，本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 94 所示。

5 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)显示在 111.6℃、124.1℃、129.1℃ 和 156.6℃ (峰值温度)有 4 个吸热峰。

本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B，其差示扫描量热分析(DSC)图如图 96 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 7.1%失重。

10 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B，其热重分析(TGA)图如图 95 所示。

本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 B 为水合物。

本发明还提供一种式(I)化合物的苯甲酸盐，其为晶体形式(苯甲酸盐晶型 C)，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.01°±0.2°、7.24°±0.2°、12.07°±0.2°、14.51°±0.2°、17.12°±0.2°、18.62°±0.2°。

15 进一步的，本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C 使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：15.84±0.2°、23.46±0.2°、24.42±0.2°、25.43±0.2°。

本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 33，2θ 误差范围为±0.2°。

表 33 式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.01	90.50	0.1535	17.63	54.90
7.24	124.59	0.2047	12.22	75.58
12.07	128.12	0.2047	7.34	77.72
14.51	111.90	0.2558	6.10	67.88
15.84	18.97	0.6140	5.60	11.51
17.12	164.84	0.2558	5.18	100.00
18.62	118.71	0.2047	4.77	72.01
23.46	38.25	0.2558	3.79	23.21
24.42	66.88	0.2047	3.65	40.57
25.43	25.06	0.4093	3.50	15.20

- 进一步,本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 97 所示。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C,其差示扫描量热分析(DSC)显示在 106.6℃、120.7℃、126.4℃ 和 143.9℃ (峰值温度)有 4 个吸热峰。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C,其差示扫描量热分析(DSC)图如图 99 所示。
- 5 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C,其热重分析(TGA)图显示在 100℃之前有 1.9%失重。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C,其热重分析(TGA)图如图 98 所示。
- 本发明所提供的式(I)化合物苯甲酸盐晶型 C 为无水物。
- 本发明还提供一种式(I)化合物的氢溴酸盐,其为晶体形式(氢溴酸盐晶型 A),使用 Cu-Kα 辐射,
- 10 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 7.53°±0.2°、18.52±0.2°、21.69±0.2°、22.88±0.2°。
- 进一步的,本发明所提供的式(I)化合物的氢溴酸盐晶型 A,使用 Cu-Kα 辐射,其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: 9.21°±0.2°、12.94°±0.2°、13.85±0.2°、22.35±0.2°、25.34±0.2°、30.09±0.2°。
- 15 本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A,其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 值与对应强度如表 34, 2θ 误差范围为±0.2°。
- 表 34 式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A 的 XRPD 图 2θ 值与对应强度

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.53	80.04	0.2047	11.74	38.94
9.21	62.49	0.1535	9.60	30.41
12.94	60.82	0.1535	6.84	29.59
13.85	47.75	0.1535	6.40	23.23
16.22	36.59	0.2047	5.47	17.80
18.52	205.53	0.1023	4.79	100.00
20.24	34.96	0.1535	4.39	17.01
21.69	85.77	0.2047	4.10	41.73
22.35	57.28	0.1535	3.98	27.87
22.88	131.96	0.2558	3.89	64.20
25.34	57.98	0.1535	3.51	28.21
28.78	33.24	0.3070	3.10	16.17
30.09	26.07	0.2047	11.74	38.94

进一步,本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 100 所示。

本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)显示一条吸热曲线, 其中 T 开始=220.2℃, T 峰=225.7℃, ΔH=11.29J/g。

本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)显示其熔点为 225.7℃。

5 本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A, 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 102 所示。

本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A, 其热重分析(TGA)图显示在 150℃之前有 1.3%失重, 分解温度为 250℃。

本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A, 其热重分析(TGA)图如图 101 所示。

本发明所提供的式(I)化合物氢溴酸盐晶型 A 为无水物。

10 本发明的盐或晶型以原料药的约 5 重量%至约 100 重量%存在, 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 10 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 15 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 20 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 25 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 30 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 35 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 40 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 45 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 50 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 55 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 60 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 65 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 70 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 75 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 80 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 85 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 90 重量%至约 100 重量%存在; 在某些实施方案中, 本发明的盐或晶型以原料药的约 95 重量%

15

20

25

至约 100 重量%存在;在某些实施方案中,本发明的盐或晶型以原料药的约 98 重量%至约 100 重量%存在;在某些实施方案中,本发明的盐或晶型以原料药的约 99 重量%至约 100 重量%存在;在某些实施方案中,基本上所有的原料药是本发明的盐或晶型,即原料药基本上是相纯度盐或相纯晶体。

本发明晶型结构可以使用本领域普通技术人员已知的各种分析技术分析,包括但不限于,X-射线粉末衍射(XRD)、示差扫描量热分析(DSC)和/或热重法(TG)。

热重分析(Thermogravimetric Analysis, TGA),又叫热重法(Thermogravimetry, TG)。

可以理解的是,差示扫描量热(DSC)领域中所熟知的,DSC 曲线的熔融峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素,而峰位置对实验细节相对不敏感。因此,在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有特征峰位置的 DSC 图,具有与本发明附图中提供的 DSC 图实质上相同的性质,误差容限为 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

本发明公开的 X-射线粉末衍射图、DSC 图或 TGA 图,与其实质上相同的也属于本发明的范围。

本发明还涉及一种药物组合物,包含治疗有效量的本发明所述式(I)化合物的盐及其水合物、溶剂合物及其晶型,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明还涉及式(I)化合物的盐及其水合物、溶剂合物及其晶型,以及所述的药物组合物在制备治疗 DPP1 介导的疾病的药物中的用途。

进一步的,本发明所述用途,DPP1 介导的疾病选自非囊性纤维化支气管扩张症、囊性纤维化支气管扩张症、急性肺损伤、气道阻塞性疾病、支气管扩张、囊性纤维化、哮喘、肺气肿和慢性阻塞性肺病。

本发明与现有技术相比,具有如下的有益效果:

本发明的盐或其盐的结晶具有的优势包括但不限于较高的溶解度、较好的药代动力学特性和良好的稳定性,适合制备药物制剂,并且所述晶型的制备方法简单有效,易于放大生产。

本发明的盐或其盐的结晶具有优良的物理性质,其包括但不限于溶解度、溶出率、耐光照性、低吸湿性、耐高温性、耐高湿性、流动性和明显改善的粘黏性等。例如,本发明的晶型在制剂过程中可明显降低过滤时间,缩短生产周期,节约成本。本发明的晶型还具有良好的光稳定性、热稳定性和湿稳定性,可保证所述晶型在储存和运输时的可靠性,从而保证制剂的安全性,并且所述晶型不需要为防止受光照、温度和湿度的影响而采取特殊包装处理,从而降低了成本。所述晶型不会因光照、高温和高湿影响产生降解,提高了制剂的安全性和长期贮藏后的有效性。服用所述晶型的患者不会担忧制剂因暴露于日光下产生光敏反应。

本发明的盐或其盐的结晶在环境温度下储存或运输时极少或较少降解,具有较好的热稳定性,可长时间稳定保持,且适用于标准的制剂生产过程。

本发明的盐或其盐的结晶具有良好的化学稳定性和物理稳定性,易于制备并且更适合用于制剂的制备。特别的,本发明的晶型具有较好的碾磨稳定性。

本发明的盐或其盐的结晶流动性好,可压缩性好,堆密度大,吸湿性低,粒度分布均匀。

本发明的盐或其盐的结晶适合和便于大量制备,用上述晶型制备得到的制剂可减少刺激性并提高吸收,使得代谢速度方面的问题得以解决,毒性得以显著降低,安全性得以提高,有效地保证了制剂的质量和效能。

除非另有说明,本文使用的所述技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。若存在矛盾,则以本申请提供的定义为准。当以范围、优选范围、或者优选的数值上限以及优选的数值下限的形式表述某个量、浓度或其他值或参数的时候,应当理解相当于具体揭示

了通过将任意一对范围上限或优选数值与任意范围下限或优选数值结合起来的任何范围，而不考虑该范围是否具体揭示。除非另有说明，本文所列出的数值范围旨在包括范围的端点和该范围内的所有整数和分数(小数)。

术语“约”、“大约”当与数值变量并用时，通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值 95%的置信区间内)或在指定数值的 $\pm 10\%$ 内，或更宽范围内。

“有效剂量”指引起组织、系统或受试者生理或医学翻译的化合物的量，此量是所寻求的，包括在受治疗者身上施用足时足以预防受治疗的疾患或病症的一种或几种症状发生或使其减轻至某种程度的化合物的量。

“ IC_{50} ”指半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度。

除非另有说明，本文的百分比、份数等都按重量计。

术语“无定型”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 晶体衍射分析、差示扫描量热(DSC)、固态核磁共振(ssNMR)波谱分析或这些技术的组合。如以下所说明，无定形固体产生的 XRPD 图谱无明显的衍射特征峰。

如本文中所使用，术语“晶型”或“晶体”是指呈现三维排序的任意固体物质，与无定型固体物质相反，其产生具有边界清楚的峰的特征性 XRPD 图谱。

如本文中所使用，术语“晶种”是指在结晶法中，通过加入不溶的添加物，形成晶核，加快或促进与其晶型或立体构型相同的对映异构体结晶的生长。

如本文中所使用，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、数据或值。XRPD 图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。

如本文中所使用，术语“ 2θ ”是指基于 X 射线衍射实验中设置的以度数($^\circ$)表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果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型的特定 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)。

如本文中所使用的，对于 X 射线衍射峰的术语“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 度，并且用于测量衍射的仪器也会导致一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会因仪器间的差异以及结晶性程度、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而出现变化，并应将其看作仅为定性测量。

“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药理学上可接受的盐与其他组成成分的混合物，其中其它组分包含生理学/药理学上可接受的载体和赋形剂。

“载体”指的是不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的载体或稀释剂。

“赋形剂”指的是加入到药物组合物中以进一步依赖于化合物给药的惰性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖和不同类型的淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

可以理解的是，本发明描述的和保护的数值为近似值。数值内的变化可能归因于设备的校准、设备误差、晶体的纯度、晶体大小、样本大小以及其他因素。

附图说明

- 图 1 为式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 2 为式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 3 为式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 4 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 5 图 5 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 6 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 7 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 8 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B 的热重分析图谱。
- 图 9 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 10 图 10 为式(I)所示化合物硫酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 11 为式(I)所示化合物硫酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 12 为式(I)所示化合物硫酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 13 为式(I)所示化合物硫酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 14 为式(I)所示化合物硫酸盐晶型 B 的热重分析图谱。
- 15 图 15 为式(I)所示化合物硫酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 16 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 17 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 18 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 19 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 20 图 20 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 B 的热重分析图谱。
- 图 21 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 22 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 23 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 C 的热重分析图谱。
- 图 24 为式(I)所示化合物马来酸盐晶型 C 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 25 图 25 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 26 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 27 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 28 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 29 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 B 的热重分析图谱。
- 30 图 30 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 31 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 32 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 C 的热重分析图谱。
- 图 33 为式(I)所示化合物磷酸盐晶型 C 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 34 为式(I)所示化合物黏酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 35 图 35 为式(I)所示化合物黏酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 36 为式(I)所示化合物黏酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 37 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 38 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 39 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。

- 图 40 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 41 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 B 的的热重分析图谱。
- 图 42 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 43 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 5 图 44 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 C 的的热重分析图谱。
- 图 45 为式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 C 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 46 为式(I)所示化合物富马酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 47 为式(I)所示化合物富马酸盐晶型 A 的的热重分析图谱。
- 图 48 为式(I)所示化合物富马酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 10 图 49 为式(I)所示化合物富马酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 50 为式(I)所示化合物富马酸盐晶型 B 的的热重分析图谱。
- 图 51 为式(I)所示化合物富马酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 52 为式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 53 为式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 A 的的热重分析图谱。
- 15 图 54 为式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 55 为式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 56 为式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 B 的的热重分析图谱。
- 图 57 为式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 58 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 20 图 59 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 B 的的热重分析图谱。
- 图 60 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 61 为式(I)所示化合物马尿酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 62 为式(I)所示化合物马尿酸盐晶型 A 的的热重分析图谱。
- 图 63 为式(I)所示化合物马尿酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 25 图 64 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 65 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 A 的的热重分析图谱。
- 图 66 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 67 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 68 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 A 的的热重分析图谱。
- 30 图 69 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 70 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 71 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 B 的的热重分析图谱。
- 图 72 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 73 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 35 图 74 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 C 的的热重分析图谱。
- 图 75 为式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 C 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 76 为式(I)所示化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 77 为式(I)所示化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 的的热重分析图谱。
- 图 78 为式(I)所示化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。

- 图 79 为式(I)所示化合物甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 80 为式(I)所示化合物甲磺酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 81 为式(I)所示化合物甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 82 为式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 5 图 83 为式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 84 为式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 85 为式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 86 为式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 B 的热重分析图谱。
- 图 87 为式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 10 图 88 为式(I)所示化合物草酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 89 为式(I)所示化合物草酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 90 为式(I)所示化合物草酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 91 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 92 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 15 图 93 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 94 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 95 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 B 的热重分析图谱。
- 图 96 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 97 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 20 图 98 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 C 的热重分析图谱。
- 图 99 为式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 C 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 100 为式(I)所示化合物氢溴酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 101 为式(I)所示化合物氢溴酸盐晶型 A 的热重分析图谱。
- 图 102 为式(I)所示化合物氢溴酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 25 图 103 为式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A 的动态水分吸附图谱。
- 图 104 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A 的动态水分吸附图谱。
- 图 105 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B 的动态水分吸附图谱。
- 图 106 为式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A 的 PLM 表征图谱。
- 图 107 为式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A 的 PLM 表征图谱。
- 30 图 108 为式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B 的 PLM 表征图谱。

具体实施方式

以下通过具体实施例详细说明本发明的实施过程和产生的有益效果，旨在帮助阅读者更好地理解本发明的实质和特点，不作为对本案可实施范围的限定。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 和/或质谱 (MS) 来确定的。

- 35 NMR 位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲亚砜 (DMSO- d_6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorba x SB-C18 100 x 4.6 mm)。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

XRD 的测定使用 X 射线粉末衍射仪 Panalytical EMPYREAN 进行分析。扫描参数如表 35 所示：

表 35 XRPD 测试参数

参数	仪器 1	仪器 2	仪器 3
型号	Empyrean	X' Pert3	X' Pert3
X 射线	Cu, K α , K α 1 (Å):1.540598, K α 2 (Å):1.544426 K α 2/K α 1 intensity ratio:0.50	Cu, K α , K α 1 (Å):1.540598, K α 2 (Å):1.544426 K α 2/K α 1 intensity ratio:0.50	Cu, K α , K α 1 (Å):1.540598, K α 2 (Å):1.544426 K α 2/K α 1 intensity ratio:0.50
X 射线光管设定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
发散狭缝	1/8 $^{\circ}$	1/8 $^{\circ}$	1/8 $^{\circ}$
扫描模式	Continuous	Continuous	Continuous
扫描范围 (2 Θ)	3-40	3-40	3-40
每步扫描时间(s)	17.8	46.7	46.7
扫描步长 (2 Θ)	0.0167	0.0263	0.0263
测试时间	~5 min 30 s	~5 min	~5 min

5 TGA 和 DSC 的测定分别在 TA Q5000/5500 热重分析仪和 TA 2500 差示扫描量热仪上采集，测试参数如表 36 所示：

表 36 DSC 和 TGA 测试参数

参数	TGA	DSC
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铝盘，敞开	铝盘，压盖/不压盖
温度范围	室温-设置终点温度	25 $^{\circ}$ C-设置终点温度
扫描速率 ($^{\circ}$ C/min)	10	10
保护气体	氮气	氮气

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

- 10 实施例 1 中无特殊说明，溶液是指水溶液。
- 实施例 1 中无特殊说明，反应的温度为室温。
- 实施例 1 中 1M 代表浓度为 1mol/L。
- 室温温度为 10 $^{\circ}$ C~30 $^{\circ}$ C。
- 实施例 1：式(I)所示化合物的制备
- 15 第一步：化合物 a 的制备

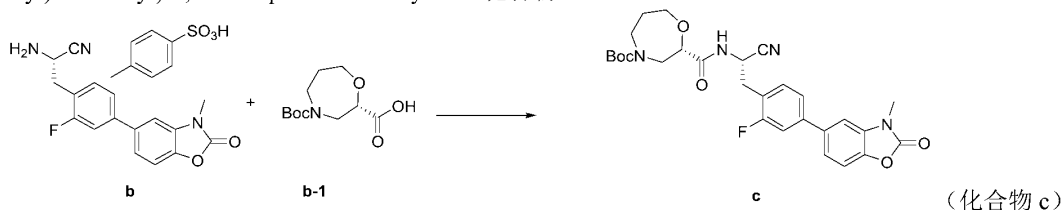
3H), 3.29 (t, 2H), 2.29 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 312.2 [M-172+H]^+$ 。

第三步：化合物 c 的制备

叔丁基(S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸酯（化合物 c）

tert-butyl(S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate（化合物 c）



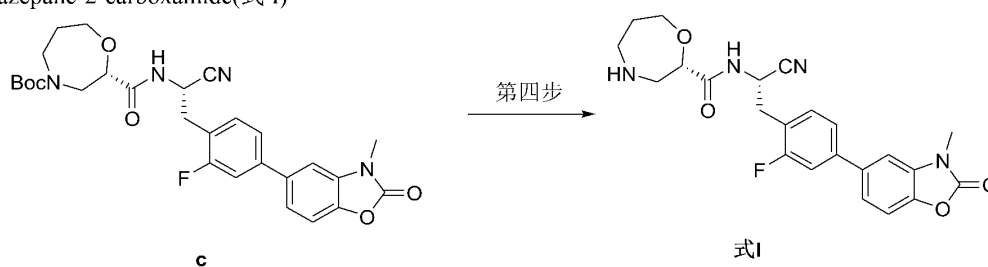
100L 反应釜中，搅拌下加入 19.060 kg 乙酸乙酯、2.1413 kg 化合物 b 和 1.1300 kg 化合物 b-1，
 10 再加入 1.725 kg N,N-二异丙基乙胺。加毕，氮气保护下，将反应液降温到 $5\pm 5^\circ\text{C}$ ，控温 $10\pm 5^\circ\text{C}$ 滴加 4.240 kg 丙基磷酸酐，加毕，保温 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 反应约 3~8 小时。将反应液依次用碳酸氢钠溶液(1.070 kg 碳酸氢钠溶于 20.350 kg 水)、柠檬酸溶液(2.150 kg 柠檬酸一水合物溶于 19.275 kg 水)、氯化钠水溶液洗涤(4.300 kg 氯化钠溶于 17.135 kg 水)。有机相中加入 0.210 kg 药用炭，搅拌约 0.5 小时。垫 0.540 kg 硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 1.905 kg 洗涤。向有机相加入 1.070 kg 无水硫酸钠，干燥约 0.5 小时。
 15 小时。过滤，用乙酸乙酯 1.905 kg 洗涤滤饼，合并滤液并将滤液在 $50\pm 5^\circ\text{C}$ 减压浓缩至无明显馏分流出，得到 2.385 kg 化合物 c，直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.01 (m, 7H), 5.18 (s, 1H), 4.25 – 3.94 (m, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 – 3.04 (m, 4H), 1.99 (d, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 483.2 [M-56+1]^+$ 。

20 第四步：(S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(式 I)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide(式 I)



25 向装有化合物 c 浓缩物的 50L 双层玻璃反应釜中，搅拌下加入 9.305 kg 乙腈、2.530 kg 对甲苯磺酸一水合物。加毕，保温 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 反应约 2 小时后取样 HPLC 监控，中控目标值化合物 c 含量 $\leq 1.0\%$ ，停止反应。将反应液降温到 $10\pm 5^\circ\text{C}$ ，滴加稀氨水(1.075 kg 氨水与 36.000 kg 纯化水混合)，滴加过程中控制料温 25°C 以下。加毕，再降温至 $10\pm 5^\circ\text{C}$ 析晶 2 小时。过滤，滤饼用 11.930 kg 纯化水洗涤。将滤饼和 14.890 kg 乙醇加入至 50L 双层玻璃反应釜中，于 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌 0.5 小时，过滤，滤饼用 1.860 kg 乙醇洗涤，收集滤饼。滤饼于 $55\pm 5^\circ\text{C}$ 、真空度 $\leq -0.07\text{MPa}$ 干燥约 13 小时，收料得 1.6627 kg 化
 30

合物(式I)粗品,摩尔收率为85.6%。

100 L 反应釜中,搅拌下加入 9.100 kg 乙腈、9.220 kg 无水乙醇和 1.6627 kg 化合物(式I)粗品,加热至内温 $75\pm 5^{\circ}\text{C}$, 搅拌至溶清,趁热过滤。滤液转入 100L 反应釜中(滤液若有产品析出,应加热溶清),搅拌下降温至 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$, 保温至析出明显固体,再保温搅拌约 0.5 小时。再降温至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温析晶 2 小时。过滤,滤饼用 1.300 kg 乙醇洗涤,收集滤饼,将滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空度 $\leq -0.07\text{MPa}$ 干燥约 25 小时,得 1.4060 kg 化合物式 I, 摩尔收率 84.6%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.39 (d, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.87 (ddd, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 2H)。

10 LCMS $m/z = 439.2 [\text{M}+1]^+$ 。

实施例 2: 式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 1M 盐酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到盐酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物盐酸盐晶型 A, 依次为图 1-3。

实施例 3: 式(I)所示化合物硫酸盐晶型 A 的制备

15 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 1M 硫酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到硫酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物硫酸盐晶型 A, 依次为图 10-12。

实施例 4: 式(I)所示化合物硫酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 1M 硫酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到硫酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物硫酸盐晶型 B, 依次为图 13-15。

20 **实施例 5:** 式(I)所示化合物马来酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 马来酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到马来酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物马来酸盐晶型 A, 依次为图 16-18。

实施例 6: 式(I)所示化合物马来酸盐晶型 B 的制备

25 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 马来酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到马来酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物马来酸盐晶型 B, 依次为图 19-21。

实施例 7: 式(I)所示化合物马来酸盐晶型 C 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 2-甲基四氢呋喃, 加入 1eq 马来酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到马来酸盐晶型 C。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物马来酸盐晶型 C, 依次为图 22-24。

30 **实施例 8:** 式(I)所示化合物磷酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 磷酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到磷酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物磷酸盐晶型 A, 依次为图 25-27。

实施例 9: 式(I)所示化合物磷酸盐晶型 B 的制备

35 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 磷酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到磷酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物磷酸盐晶型 B, 依次为图 28-30。

实施例 10: 式(I)所示化合物磷酸盐晶型 C 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 2-甲基四氢呋喃, 加入 1eq 磷酸, 室温悬浮搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到磷酸盐晶型 C。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物磷酸盐晶型 C, 依次为图 31-33。

实施例 11: 式(I)所示化合物黏酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 黏酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到黏酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物黏酸盐晶型 A, 依次为图 34-36。

实施例 12: 式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 A 的制备

- 5 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 酒石酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到酒石酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 A, 依次为图 37-39。

实施例 13: 式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 酒石酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到酒石酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 B, 依次为图 40-42。

- 10 **实施例 14:** 式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 C 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 2-甲基四氢呋喃, 加入 1eq 酒石酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到酒石酸盐晶型 C。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物酒石酸盐晶型 C, 依次为图 43-45。

实施例 15: 式(I)所示化合物富马酸盐晶型 A 的制备

- 15 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 富马酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到富马酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物富马酸盐晶型 A, 依次为图 46-48。

实施例 16: 式(I)所示化合物富马酸盐晶型 B 的制备

- 20 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 2-甲基四氢呋喃, 加入 1eq 富马酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到富马酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物富马酸盐晶型 B, 依次为图 49-51。

实施例 17: 式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 柠檬酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到柠檬酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 A, 依次为图 52-54。

实施例 18: 式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 B 的制备

- 25 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 柠檬酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到柠檬酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物柠檬酸盐晶型 A, 依次为图 55-57。

实施例 19: 式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 苹果酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到苹果酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 A, 依次为图 4-6。

- 30 **实施例 20:** 式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 苹果酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到苹果酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苹果酸盐晶型 B, 依次为图 58-60。

实施例 21: 式(I)所示化合物马尿酸盐晶型 A 的制备

- 35 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 马尿酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到马尿酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物马尿酸盐晶型 A, 依次为图 61-63。

实施例 22: 式(I)所示化合物己二酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 己二酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到己二酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物己二酸盐晶型 A, 依次为图 64-66。

实施例 23: 式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 乙酸乙酯, 加入 1eq 己二酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到己二酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物己二酸盐晶型 B, 依次为图 7-9。

实施例 24: 式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 葵二酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
5 葵二酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 A, 依次为图 67-69。

实施例 25: 式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 葵二酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
葵二酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 B, 依次为图 70-72。

实施例 26: 式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 C 的制备

10 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 乙酸乙酯, 加入 1eq 葵二酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到葵二酸盐晶型 C。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物葵二酸盐晶型 C, 依次为图 73-75。

实施例 27: 式(I)所示化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 1,5-萘二磺酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到 1,5-萘二磺酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物 1,5-萘二磺酸盐晶型 A,
15 依次为图 76-78。

实施例 28: 式(I)所示化合物甲磺酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 甲磺酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
甲磺酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物甲磺酸盐晶型 A, 依次为图 79-81。

实施例 29: 式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 A 的制备

20 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 苯磺酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
苯磺酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 A, 依次为图 82-84。

实施例 30: 式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 乙酸乙酯, 加入 1eq 苯磺酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
苯磺酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苯磺酸盐晶型 B, 依次为图 85-87。

25 **实施例 31:** 式(I)所示化合物草酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 乙酸乙酯, 加入 1eq 草酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得
到草酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物草酸盐晶型 A, 依次为图 88-90。

实施例 32: 式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 甲醇, 加入 1eq 苯甲酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
30 苯甲酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 A, 依次为图 91-93。

实施例 33: 式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 B 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 丙酮, 加入 1eq 苯甲酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到
苯甲酸盐晶型 B。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 B, 依次为图 94-96。

实施例 34: 式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 C 的制备

35 取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 乙酸乙酯, 加入 1eq 苯甲酸, 室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到苯甲酸盐晶型 C。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物苯甲酸盐晶型 C, 依次为图 97-99。

实施例 35: 式(I)所示化合物氢溴酸盐晶型 A 的制备

取式(I)所示化合物 200 mg, 加入 5ml 乙酸乙酯, 加入 1eq 氢溴酸, 加入晶种。室温搅拌 3 天, 过滤干燥, 得到氢溴酸盐晶型 A。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征式(I)所示化合物氢溴酸盐晶型 A,

依次为图 100-102。

晶型评估试验

1、将盐酸盐晶型 A、苹果酸盐晶型 A、己二酸盐晶型 B 在 25 ℃/60%RH 和在 40 ℃/75%RH 条件下放置后，分别通过 XRPD 和 HPLC 测试其物理和化学稳定性。结果见表 37。

5 表 37 固体稳定性评估

原料	条件	时间	HPLC 纯度 (Area%)	纯度/起始纯度 (%)	晶型变化
盐酸盐晶型 A	起始	-	99.63	-	-
	25 ℃/60%RH	1 周	99.60	100.0	否
		3 周	99.67	100.0	N/A
	40 ℃/75%RH	1 周	99.59	100.0	否
		3 周	99.17	99.5	N/A
苹果酸盐晶型 A	起始	-	99.90	-	-
	25 ℃/60%RH	1 周	99.89	100.0	否
		3 周	99.91	100.0	N/A
	40 ℃/75%RH	1 周	99.92	100.0	否
		3 周	99.92	100.0	N/A
己二酸盐晶型 B	起始	-	99.74	-	-
	25 ℃/60%RH	1 周	99.71	100.0	否
		3 周	99.72	100.0	N/A
	40 ℃/75%RH	1 周	99.74	100.0	否
		3 周	99.72	100.0	N/A

结果显示各样品在 25 ℃/60%RH 和在 40 ℃/75%RH 条件下放置 1 周至 1 月后，晶型均未发生改变，且纯度无明显下降，稳定性好。

2、固体稳定性样品的 HPLC 杂质

将盐酸盐晶型 A、苹果酸盐晶型 A、己二酸盐晶型 B 分别在 25 ℃/60%RH 和在 40 ℃/75%RH 条件下放置 1W 和 3W 后，分别通过 HPLC 测试其固体稳定性样品的杂质，HPLC 测试条件见表 38，测定结果见表 39。

表 38 固体稳定性评估 HPLC 测定条件

液相色谱仪	Waters H-Class with PDA detector	
色谱柱	ACQUITY UPLC BEH C18 2.1 mm/50 mm/1.7 μm	
流动相	A: 0.05% TFA in H ₂ O	
	B: ACN	
洗脱梯度	时间 (min)	%B
	0.00	5
	4.00	95
	5.00	95
	5.01	5
	7.00	5
运行时间	7.0 min	
流动相流速	0.5 mL/min	
进样体积	3 μL	
检测波长	UV at 254 nm / 210 nm	
柱温	35 ℃	
进样器温度	RT	
稀释剂	MeOH 或 ACN/H ₂ O (1:1, v/v)	

5 表 39 固体稳定性样品的 HPLC 杂质

序号	RRT	起始	25 ℃/ 60%RH/1W	25 ℃/ 60%RH/3W	40 ℃/ 75%RH/1W	40 ℃/ 75%RH/3W
盐酸盐晶型 A	1.00	99.63	99.60	99.67	99.59	-
	1.06	0.21	0.26	0.21	0.20	-
	1.12	0.16	0.14	0.13	0.12	0.18
	1.16	-	-	-	-	0.06

	1.28	-	-	-	0.09	0.17
苹果酸盐晶型 A	1.00	99.90	99.89	99.91	99.92	99.92
	1.12	0.10	0.11	0.09	0.08	0.08
己二酸盐晶型 B	1.00	99.74	99.71	99.72	99.74	99.72
	1.12	0.26	0.29	0.28	0.26	0.28

结果显示各样品在 25 ℃/60%RH 和在 40 ℃/75%RH 条件下放置 1 周至 1 月后，纯度无明显下降，稳定性好。

3、动态溶解度

称取约 20 mg 物料(以游离碱计算)于 5-mL 小瓶中，加入 4 mL 溶剂，在 37 ℃ 下旋转混合 1, 2, 4 5 和 24 小时(25 rpm)，取样约 0.9 mL 离心过滤，固体测试 XRPD，液体测试 HPLC 浓度和 pH，测定结果见表 40。

表 40 动态溶解度

原料	溶媒	1 小时			2 小时			4 小时			24 小时		
		溶解度	pH	晶型变化	溶解度	pH	晶型变化	溶解度	pH	晶型变化	溶解度	pH	晶型变化
盐酸盐晶型 A	SGF	3.7	1.7	否	3.9	1.9	否	4.0	1.8	否	3.4	1.8	否
	FaSSIF	1.7	5.8	C	1.6	5.8	C	1.5	5.8	C	1.4	5.8	C
	FeSSIF	2.9	5.0	否	2.9	5.0	G	3.0	4.9	G	2.6	5.1	G
	H ₂ O	>5.2	5.7	N/A	>5.0	5.7	N/A	>5.1	5.7	N/A	>4.9	5.7	N/A
苹果酸盐晶型 A	SGF	>5.3	2.4	N/A	>5.3	2.5	N/A	>5.3	2.5	N/A	>5.3	2.5	N/A
	FaSSIF	3.5	5.8	A	3.0	5.9	C	2.9	5.9	C	2.7	5.8	C
	FeSSIF	2.6	5.0	G	2.8	5.0	G	2.7	5.0	G	2.7	5.0	G
	H ₂ O	>5.5	5.3	N/A	>5.4	5.2	N/A	>5.4	5.4	N/A	>5.3	5.2	N/A
己二酸盐	SGF	4.4	2.3	L	4.5	2.4	L	4.5	2.5	L	4.4	2.5	L

晶型 B	FaSSiF	>4.9	5.5	N/A	>5.0	5.5	N/A	>5.0	5.5	N/A	>5.0	5.5	N/A
	FeSSiF	2.8	4.9	G	2.8	4.9	G	2.9	4.8	G	2.7	4.9	G
	H ₂ O	>5.0	4.8	N/A	>4.9	4.9	N/A	>4.9	4.9	N/A	>4.9	4.9	N/A
游离碱	SGF	>5.2	2.7	N/A	>5.2	2.8	N/A	>5.3	2.8	N/A	>5.2	2.7	N/A
	FaSSiF	0.37	6.5	否	0.36	6.5	否	0.35	6.5	否	0.29	6.5	C
	FeSSiF	2.7	5.2	G	2.7	5.3	G	2.7	5.2	G	2.3	5.4	G
	H ₂ O	0.035	8.4	B+C	0.030	8.2	B+C	0.016	8.4	B+C	0.016	8.4	B+C

溶解度：mg/mL。 N/A：样品溶清，未收集 XRPD 数据。
L：样品接近澄清，固体量过少，未收集 XRPD 数据。
G：样品成胶；A：无定形；C：歧化为游离态。
结果：与游离碱相比，任一种盐的水中溶解度均有大幅提高

5 4、引湿性

通过动态水分吸附仪(DVS)对盐酸盐晶型 A、苹果酸盐晶型 A、己二酸盐晶型 B 进行引湿性评估。晶型 C 以环境湿度(~60%RH)为起始，晶型 B 以 0%相对湿度(0%RH)为起始，测试收集了 25 ℃ 恒温条件下，随湿度变化(60%RH-95%RH-0%RH-95%RH 或 0%RH-95%RH-0%RH)时，样品的质量变化百分比。测试结果分别如图 103、104 和 105 所示，结果显示盐酸盐晶型 A、苹果酸盐晶型 A、己二酸盐晶型 B 在 25 ℃/80%RH 时水分吸附分别为 0.47%、1.27%和 0.24%，所有样品在 DVS 测试后晶型均未改变。说明本发明晶型引湿性低，对药品包装和贮存条件要求低。

5、PLM

对盐酸盐晶型 A、苹果酸盐晶型 A、己二酸盐晶型 B 进行 PLM 表征，结果(图 106 至图 108)显示各样品的粒径均小于 20 μm。

15 生物实验

1、体外 DPP1 酶活检测实验

终浓度 100 μg/mL 的重组人 DPP1 酶(R&D Systems , Cat.No 1071-CY)与终浓度 20 μg/mL 重组人组织蛋白酶 L(R&D System, Cat.No 952-CY)混合后于室温孵育 1 小时，使 DPP1 酶活化。活化后的 DPP1 酶稀释 100 倍，于 384 孔板中加入 5 μL 不同浓度的化合物和 5 μL 稀释后的 DPP1 酶，室温孵育 30 分钟。加入 10 μL 浓度为 20 μM 的底物 Gly-Arg-AMC(bachem, Cat.No I-1215)后，继续室温孵育 60 分钟，酶标仪检测荧光强度，其中激发光为 380 nm，发射光为 460 nm。运用 Origin2019 软件 DosResp 函数计算 IC50 值。

表 41 DPP1 抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM
-------	----------------------

化合物 I	1.6
-------	-----

结论：化合物 1 对于 DPP1 受体显示出很高的抑制活性。

2、大鼠药代动力学测试

1.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

5 1.2 试验设计：试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 42 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	INS1007	1	0.2	5	血浆	静脉
G2	3	化合物 I	1	0.2	5	血浆	
G3	3	INS1007	3	0.3	10	血浆	灌胃
G4	3	化合物 I	3	0.3	10	血浆	

静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC；对照化合物 INS1007 即专利 WO2015110826A1 中的化合物 2，按照专利方法制备。

10 于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；灌胃组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃。

表 43 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
INS1007	静脉.(1 mg/kg)	2.08	0.738	8396	-
化合物 1		1.66	0.753	9503	-
INS1007	灌胃.(3 mg/kg)	-	-	22201	88.1
化合物 1		-	-	31159	>100

结论：本发明化合物具有良好的生物利用度和药代动力学特征。

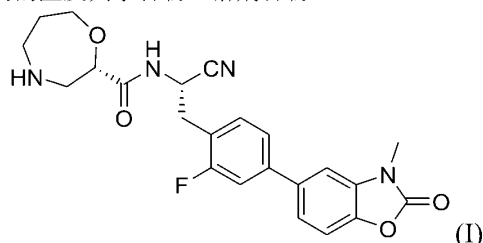
15 3. 大鼠 14 天口服重复给药毒性试验测试

将 SD 大鼠按体重随机分组，分别为溶媒对照组（0.5%MC）、INS1007（30、100、300mg/kg）组、化合物 I（30、100、300mg/kg）组，给药组每组 16 只，溶媒对照组 10 只，雌雄各半。每天经口灌胃给予相应浓度药物或溶媒，连续给药 14 天，恢复期 7 天。给药期间对各组进行一般症状观察，体重和摄食量的检测，给药期结束和恢复期结束，分别对各组进行血液学、血清生化和人体解剖检测。

20 结论：同等剂量下，本发明化合物的毒性小于 INS1007，安全性更高。

权利要求书

1. 一种式(I)所示化合物的盐及其水合物、溶剂合物:



其中, 所述盐选自盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、黏酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、马尿酸盐、己二酸盐、葵二酸盐、1,5-萘二磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、苯甲酸盐、氢溴酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、半 1,5-萘二磺酸盐或琥珀酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 所述盐选自盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、黏酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、马尿酸盐、己二酸盐、葵二酸盐、1,5-萘二磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、苯甲酸盐或氢溴酸盐, 优选其晶体形式。

3. 根据权利要求 1 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 所述盐选自盐酸盐、苹果酸盐或己二酸盐, 优选其晶体形式。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的盐及其水合物、溶剂合物, 所述盐选自盐酸盐, 其中, 所述盐酸盐为晶体形式(盐酸盐晶型 A), 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: $9.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.40^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.69^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.04^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.90^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: $13.99^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.75^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.70^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 其 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

7. 根据权利要求 5 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 其热重分析(TGA)图如图 2 所示; 差示扫描量热分析(DSC)图如图 3 所示。

8. 根据权利要求 1-3 任一项所述的盐及其水合物、溶剂合物, 所述盐选自苹果酸盐, 其中, 所述苹果酸盐为晶体形式(苹果酸盐晶型 A), 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: $8.75^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.82^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.08^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.89^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.89^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

9. 根据权利要求 8 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: $11.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.04^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.69^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.81^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.91^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

10. 根据权利要求 9 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 其 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

11. 根据权利要求 9 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 其热重分析(TGA)图如图 5 所示; 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 6 所示。

12. 根据权利要求 1-3 任一项所述的盐及其水合物、溶剂合物, 所述盐选自己二酸盐, 其中, 己二酸盐为晶体形式(己二酸盐晶型 B), 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: $8.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.33 \pm 0.2^\circ$ 。

13. 根据权利要求 12 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2θ 位置具有特征衍射峰: $10.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.02^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.95 \pm 0.2^\circ$ 。

14. 根据权利要求 13 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 其 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

15. 根据权利要求 13 所述的盐及其水合物、溶剂合物, 其中, 其热重分析(TGA)图如图 8 所示; 其差示扫描量热分析(DSC)图如图 9 所示。

16. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1~15 中任一项所述盐及其水合物、溶剂合物, 以及药学上可接受的载体或赋形剂。

17. 权利要求 1~15 中任一项所述盐及其水合物、溶剂合物, 或权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗 DPP1 介导的疾病的药物中的用途。

18. 根据权利要求 17 所述用途, 其中, 所述 DPP1 介导的疾病选自非囊性纤维化支气管扩张症、囊性纤维化支气管扩张症、急性肺损伤、气道阻塞性疾病、支气管扩张、囊性纤维化、哮喘、肺气肿和慢性阻塞性肺病。