

一种二肽基肽酶 1 抑制剂多晶型物及其制备方法和用途

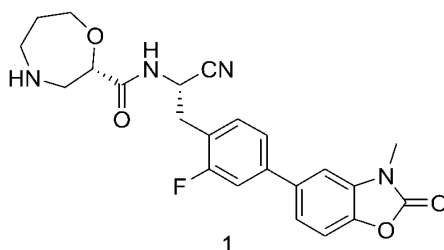
技术领域

本发明属于药物领域，具体涉及一种二肽基肽酶 1 抑制剂多晶型物，及其制备方法
5 和用途。

背景技术

二肽基肽酶 1(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
10 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
15 气管扩张症具有潜在的治疗作用。

专利申请 PCT/CN2020/114500 制备了下式的 DPP1 小分子抑制剂，该化合物显示了很高的 DPP1 抑制活性，具有优异的生物利用度和药代动力学特征，并且毒性小、安全性高，拟用于治疗非囊性纤维化支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、急性肺损伤和囊性纤维化支气管扩张症等肺部疾病。开发化合物更适于成药的药物晶型，特别是
20 使稳定性、吸湿性、保存性和/或药效等得到改善的晶型，从而在制药中取得良好效果，成为亟待解决的问题。

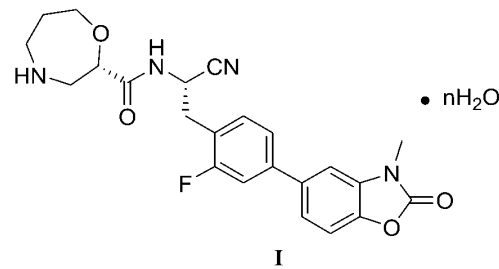


发明内容

本发明提供了一种作为医药品的适用性高的式 I 化合物的多晶型物，所述多晶型物

具有纯度高、溶解性好、物理和化学性质稳定、能耐高温、高湿及强光照、引湿性低等优异特性。

式 I 化合物的多晶型物，



5 其中，n 为 0 或 1。

在一些实施方式中，式 I 化合物的多晶型物为无水晶型，即 n 为 0，所述多晶型物描述为晶型 B，采用 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：12.32 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.43 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：17.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.79 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.97 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.25 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步地，在一些实施方式中，晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：

编号	Pos. [$^\circ$ 2 θ]
1	4.68
2	8.97
3	12.32
4	14.30
5	15.43
6	16.38
7	17.06
8	18.21
9	18.56
10	18.94
11	19.59
12	20.79
13	21.19
14	22.55
15	22.97
16	23.37
17	24.25
18	25.46
19	31.03

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示。

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 B 具有图 2 的 DSC 图和/或图 3 的 TGA 图。

5 在一些实施方式中，式 I 化合物的多晶型物为一水合物晶型，即 n 为 1，所述多晶型物描述为晶型 C，采用 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：8.93 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.14 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.07 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还在以下 20 位置具有特征衍射峰：15.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.92 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、

10 18.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.33 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱在以下 20 位置具有特征衍射峰：

编号	Pos. [$^\circ$ 2 θ]
1	4.68
2	8.93
3	12.10
4	14.14
5	15.19
6	15.92
7	16.06
8	17.55
9	17.90
10	18.90
11	19.10
12	20.38
13	20.81
14	23.32
15	23.86
16	24.33
17	25.07
18	25.91
19	26.99
20	28.45
21	29.67
22	31.41
23	36.26

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6 所示。

15 进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 C 具有图 7 的 DSC 图和/或图 8 的 TGA

图。

在一些实施方式中，式 I 化合物的多晶型物为无水晶型，即 n 为 0，所述多晶型物描述为晶型 D，采用 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：8.68 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 11.74 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 13.64 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 17.40 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 18.23 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 20.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 26.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：8.99 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 13.51 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 27.49 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 32.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 32.97 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：

编号	Pos. [$^\circ$ 2 θ]
1	4.49
2	8.68
3	8.99
4	11.74
5	13.51
6	13.64
7	14.80
8	15.59
9	17.40
10	18.23
11	20.12
12	22.82
13	23.60
14	24.08
15	26.21
16	27.49
17	28.57
18	32.19
19	32.97
20	36.98

进一步地，在一些实施方式中，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 9 所示。

进一步地，在一些实施方式中，本发明所述的晶型 B、晶型 C 或晶型 D，其晶体的粒径小于 100 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 90 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 80 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 70 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 60 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 50 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 40 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 30 μm ；在一些实施方式中，晶体的粒径小于 20 μm 。

本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的晶型 B、晶型 C 或晶型 D，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明还提供了晶型 B、晶型 C 或晶型 D，或者含有它们的药物组合物在制备治疗 DPP1 介导的疾病的药物中的用途。

5 进一步地，DPP1 介导的疾病包括但不限于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。

本发明所述的晶型 B、晶型 C 或晶型 D，以原料药的约 5 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 10 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 15 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 20 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 25 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 30 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 35 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 40 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 45 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 50 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 55 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 60 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 65 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 70 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 75 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 80 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 85 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 90 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 95 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，以原料药的约 98 重量%至约 100 重量%存在；在某些实施方案中，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都是晶型 B、晶型 C 或晶型 D，即原料药是基本纯的晶体。

本发明还提供了所述晶型 B、晶型 C 或晶型 D 的制备方法，包括：

(1) 将式 I 化合物的游离碱粗品置于溶剂中悬浮搅拌，过滤，即得；或者

(2) 将式 I 化合物的游离碱粗品置于溶剂中，升温溶清，降温析晶，过滤，即得。

在一些实施方案中，晶型 B 通过将化合物 I 的游离碱在 IPAc 溶剂中悬浮搅拌 2-5 天得到。

在一些实施方案中，晶型 B 通过将化合物 I 的游离碱在腈类溶剂和醇类溶剂的混合溶剂中升温溶清，再降温析晶得到。

在一些实施方案中，腈类溶剂选自乙腈，醇类溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或者它们的组合。

5 在一些实施方案中，溶剂为乙腈和乙醇的混合溶剂。

在一些实施方案中，腈类溶剂和醇类溶剂的体积比为(1-3):(1-3)；在一些实施方案中，腈类溶剂和醇类溶剂的体积比为(1-2):(1-2)；在一些实施方案中，腈类溶剂和醇类溶剂的体积比为 1:1。

10 在一些实施方案中，先将溶清溶液降温到 50~60℃，然后加入晶种（可来自其他方法，如前一方案所述的方法制备得到），再继续降温析晶得到。

在一些实施方案中，晶型 C 通过将化合物 I 的游离碱在 H₂O 中悬浮搅拌 2-5 天得到。

15 在一些实施方案中，晶型 D 通过将化合物 I 的游离碱在醇类溶剂中升温溶清，再缓慢降温析晶得到。在一些实施方案中，醇类溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或者它们的组合。在一些实施方案中，溶剂为甲醇。

本发明具有如下的有益效果：

20 本发明的晶型具有优良的理化性质，例如，好的流动性和明显改善的粘黏性等使得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；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和长期贮藏后的有效性，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、高温和高湿产生降解，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；所述晶型还具有较高的溶解度，有利于药物的溶出，提高生物利用度。

25 本发明的晶型还具有良好的稳定性，例如，本发明晶型在 DVS 测试（(60%RH-95%RH-0%RH-95%RH 或 0%RH-95%RH-0%RH)）后、或在 25 ℃/60%RH 和在 40 ℃/75%RH 条件下放置 1 周至 1 月后，晶型均不发生改变，以及还具有研磨稳定性。

此外，本发明晶型的制备方法简单有效，易于放大生产。晶型流动性好，可压缩性好，堆密度大，吸湿性低，粒度分布均匀，便于用于制剂生产。

30 用本发明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。

可以理解的是，热重分析(TGA)和差示扫描量热(DSC)为本领域中所熟知的，TGA 曲线和 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具有特征
5 峰位置的 TGA 图和 DSC 图，具有与本发明附图中提供的 TGA 图和 DSC 图实质上相同的性质，测量值误差容限为 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 内，一般要求在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 内。

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。

可以理解的是，本发明的晶型不限于与本发明公开的附图中描述的特征图谱完全相同
10 的特征图谱，比如 XRPD、DSC、TGA、DVS、等温吸附曲线图，具有与附图中描述的那些图谱基本上相同或本质上相同的特征图谱的任何晶型均落入本发明的范围内。

“治疗有效量”指引起组织、系统或受试者生理或医学反应的化合物的量，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。

15 “室温”： 10°C - 30°C 。

“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，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用
20 于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧
25 甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4) 黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；
30 (14) 缓冲剂，例如 氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；

(18) 林格溶液 (Ringer's solution); (19)乙醇; (20) pH 缓冲溶液; (21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐; 及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

“晶型”或“晶体”或“多晶型物”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。

5 “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。

“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。

“ 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)。

对于 X 射线衍射峰的术语“基本上相同”或“基本如图 XX 所示”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15 多达 $0.1-0.2^{\circ}$, 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。

附图说明

- 图 1 为晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 20 图 2 为晶型 B 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 3 为晶型 B 的热重分析图谱。
- 图 4 为晶型 B 的核磁图谱。
- 图 5 为晶型 B 的变温 XRPD 测试图谱。
- 图 6 为晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 25 图 7 为晶型 C 的差示扫描量热分析曲线图谱。
- 图 8 为晶型 C 的热重分析图谱。
- 图 9 为晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 10 为晶型 B 的 PLM 图。
- 图 11 为晶型 C 的 PLM 图。

图 12 为晶型 B 的 DVS 图。

图 13 为晶型 C 的 DVS 图。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

表 1 试验中选用试剂的中英文名称对照表

英文	中文	英文	中文
EtOH	乙醇	ACN	乙腈
IPAc	乙酸异丙酯	H ₂ O	水

10 XRPD 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 2 所示：

表 2 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°	1/8°	1/8°
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

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 3 所示：

表 3 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 ℃-设置终点温度
扫描速率 (℃/min)	10	10
保护气体	氮气	氮气

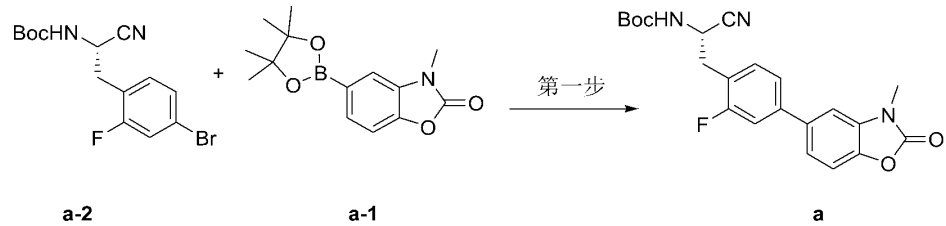
本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。
 实施例中无特殊说明时，溶液是指水溶液。

实施例 1 化合物 1 的制备

5 (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(化合物 1)

(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(compound 1)

第一步：



10 反应：50L 反应釜中，搅拌下加入 10.005 kg 1,4-二氧六环、1.600 kg 化合物 a-1（参考专利 WO2015110826A1 的方法）和 2.000 kg 化合物 a-2（参考专利 WO2016139355A1 的方法），再加入 6.605 kg 碳酸钾水溶液（1.600 kg 碳酸钾溶于 5.005kg 纯化水中）。加毕，氮气置换三次。加入 100.0g [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物，
 15 氮气置换一次。氮气保护下，将反应液升温至 80±5℃反应约 2 小时后，取样 HPLC 监控，中控目标值化合物 a-2 含量≤1.0%，停止反应。

后处理：向反应液中加入 5.000 kg 纯化水，降温至 10±5℃，加入 10.005 kg 纯化水，10±5℃搅拌析晶约 1 小时，过滤，滤饼用 2.500 kg 纯化水/次 洗涤两次，收集滤饼。将 12.605 kg 无水乙醇及滤饼加入到 50L 反应釜中，于 20±5℃搅拌约 0.5 小时，过滤，滤
 20 饼用 1.000 kg 无水乙醇/次 洗涤两次，收集滤饼。

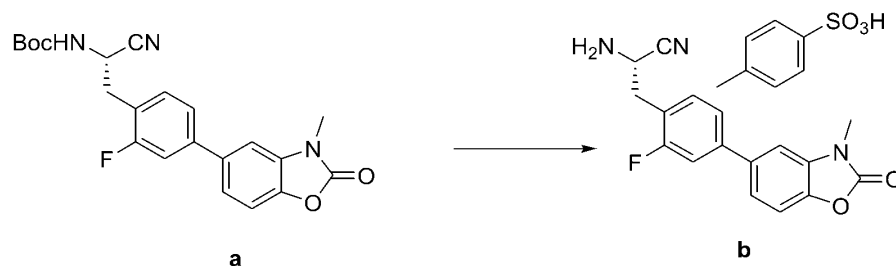
干燥：滤饼于 55±5℃、真空≤0.07MPa 干燥约 16 小时，收料得 2.143 kg 化合物 a，

摩尔收率为 89.4%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 1H), 7.72 – 7.30 (m, 6H), 4.72 (s, 1H), 3.41 (d, 3H), 3.09-3.21(m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

LCMS m/z = 356.1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

5 第二步：



反应：50L 玻璃反应釜中，搅拌下加入 16.785 kg 乙腈、2.1381 kg 化合物 a 和 2.950 kg 对甲苯磺酸一水合物。加毕，控温 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 反应约 2 小时后取样 HPLC 监控，中控目标值化合物 a 含量 $\leq 1.0\%$ ，停止反应。

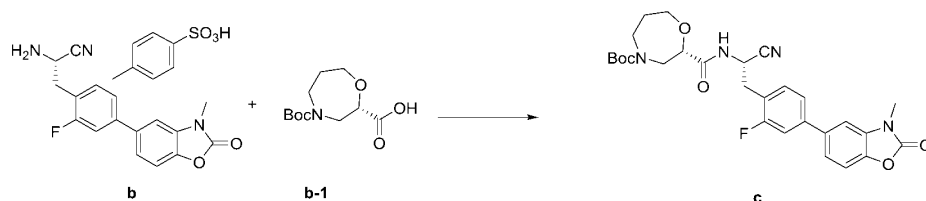
10 后处理：过滤，滤饼用 1.670 kg 乙腈洗涤，收集滤饼。将 2.1381 kg 乙腈及滤饼加入到反应釜中，升温至 $80\pm 5^\circ\text{C}$ ，搅拌 3 小时。再降温至 $20\pm 5^\circ\text{C}$ ，搅拌 1 小时。过滤，滤饼用 1.670 kg 乙腈洗涤，收集滤饼。

干燥：滤饼于 $55\pm 5^\circ\text{C}$ 、真空 $\leq 0.07\text{MPa}$ 干燥约 16 小时。收料得 2.141kg 化合物 b，收率为 85.5%。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 3H), 7.70 – 7.37 (m, 8H), 7.13 (d, 2H), 4.90 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.29 (s, 3H)。

LCMS m/z = 312.2 $[\text{M}-172+\text{H}]^+$ 。

第三步：



20 反应：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（购买于南京药石科技股份有限公司），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。

后处理：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

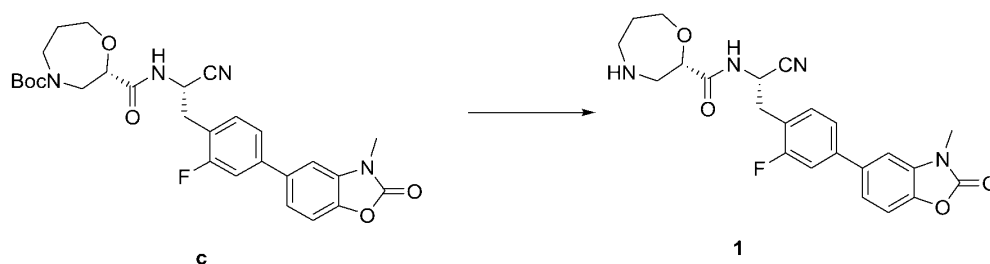
酸溶液(2.150 kg 柠檬酸一水合物溶于 19.275 kg 水)、氯化钠洗涤(4.300 kg 氯化钠溶于 17.135 kg 水)。有机相中加入 0.210 kg 药用炭, 搅拌约 0.5 小时。垫 0.540 kg 硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 1.905 kg 洗涤。向有机相加入 1.070 kg 无水硫酸钠, 干燥约 0.5 小时。过滤, 用乙酸乙酯 1.905 kg 洗涤滤饼, 合并滤液。

- 5 浓缩: 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 (超重、按照收率 100% 计算此量)。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 $[\text{M}-56+1]^+$ 。

- 10 第四步:



反应: 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。

- 15 后处理: 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 化合物 1 粗品, 摩尔收率为 85.6%。

- 20 精制: 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 1 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。

- 25 干燥: 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 1 游离碱, 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)。

LCMS m/z =439.2 [M+1]⁺。

5 **实施例 2 化合物 1 晶型 B 的制备**

称取实施例 1 制得的化合物 200 mg 在 IPAc 溶剂中室温悬浮搅拌 3 天, 过滤, 干燥。样品经 XRPD 测试, 描述该游离碱晶型为晶型 B。

其 XRPD 图如图 1 所示, XRPD 衍射峰出峰列于表 4。

表 4

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.68	33.71	0.3070	18.99	4.87
8.97	60.17	0.3070	9.88	8.69
12.32	427.57	0.1023	7.20	61.76
14.30	591.05	0.1023	6.21	85.38
15.43	692.25	0.1023	5.75	100.00
16.38	393.10	0.1023	5.42	56.79
17.06	193.58	0.1023	5.21	27.96
18.21	196.03	0.0768	4.88	28.32
18.56	328.17	0.1279	4.79	47.41
18.94	127.20	0.1535	4.69	18.37
19.59	174.31	0.1279	4.54	25.18
20.79	106.65	0.2047	4.28	15.41
21.19	95.77	0.1535	4.20	13.84
22.55	72.39	0.1535	3.95	10.46
22.97	75.26	0.1535	3.88	10.87
23.37	88.23	0.1535	3.81	12.75
24.25	253.56	0.1279	3.67	36.63
25.46	97.34	0.1535	3.50	14.06
31.03	49.81	0.3070	2.88	7.20

10 DSC/TGA 结果列于图 2 和 3, 显示样品加热至 150 ℃ 时样品有 2.3% 的失重, 并在 181.9 ℃ (起始温度) 处有 1 个吸热峰。核磁结果(图 4)显示样品中残留溶剂 IPAc 与 API 摩尔比为 0.01 (对应失重 0.1 wt%)。为对晶型 B 的 TGA 失重进行研究, 对其进行变温 XRPD 测试, 结果(图 5)显示游离碱晶型 B 在氮气吹扫 20 分钟, 加热至 120 ℃ 和降温至 30 ℃, 晶型均未发生改变(120 ℃ 下有部分衍射峰偏移, 推测可能是高温下晶格膨胀
15 导致), 因此推测游离碱晶型 B 为无水晶型。

实施例 3 化合物 1 晶型 B 的制备

称取实施例 1 制得的化合物 1.0g, 加入 5ml 乙腈、5ml 乙醇。升温至溶清, 缓慢降

温至 50~60℃，加入晶种（实施例 2），继续降温至室温，过滤干燥。样品通过 XRPD、DSC 和 TGA 表征，为晶型 B。

实施例 4 化合物 1 晶型 B 的制备

称取实施例 1 制得的化合物 4.0g，加入 15ml 二甲亚砜；升温至 75℃溶清。溶清后
5 加入 70ml 乙醇，保温搅拌 30min；加入实施例 3 所得晶种，降温至室温，过滤干燥得 3.36g 晶型 B，收率 84.0%。

实施例 5 化合物 1 一水合物晶型 C 的制备

称取实施例 1 制得的化合物 200 mg 在 H₂O 中室温悬浮搅拌 3 天过滤，干燥。样品
经 XRPD 测试，描述该晶型为晶型 C。

10 其 XRPD 图如图 6 所示，XRPD 衍射峰出峰列于表 5。

表 5

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.68	219.33	0.1023	18.73	9.63
8.93	1290.12	0.1279	9.91	56.63
12.10	2277.96	0.1279	7.32	100.00
14.14	736.84	0.1023	6.26	32.35
15.19	380.97	0.1023	5.83	16.72
15.92	611.99	0.0768	5.57	26.87
16.06	571.05	0.0768	5.52	25.07
17.55	400.98	0.1279	5.06	17.60
17.90	269.48	0.1023	4.96	11.83
18.90	418.70	0.1023	4.70	18.38
19.10	517.76	0.1279	4.65	22.73
20.38	1834.01	0.1535	4.36	80.51
20.81	296.51	0.0768	4.27	13.02
23.32	159.67	0.1535	3.81	7.01
23.86	882.25	0.1023	3.73	38.73
24.33	262.17	0.1023	3.66	11.51
25.07	1679.46	0.1279	3.55	73.73
25.91	202.59	0.1023	3.44	8.89
26.99	160.46	0.1279	3.31	7.04

28.45	199.66	0.1535	3.14	8.76
29.67	46.66	0.5117	3.01	2.05
31.41	105.45	0.1535	2.85	4.63
36.26	124.59	0.1791	2.48	5.47

DSC/TGA 结果列于图 7 和 8，结果显示样品加热至 150 ℃ 时有 4.5% 的失重，并在 103.5、113.4 和 183.0 ℃ (峰值温度)有 3 个吸热峰。将其加热至 120 ℃ 并冷却至室温后测试 XRPD，结果显示晶型 C 在加热后转为晶型 B。由于样品加热后转晶，结合 TGA 台阶式失重，推测晶型 C 为一水合物。

5 **实施例 6 化合物 1 晶型 D 的制备**

称取实施例 1 制得的化合物 200mg，加入 20mg 甲醇中。升温至回流，趁热过滤。缓慢降温至室温，析晶，过滤，干燥。通过 XRPD 表征，描述该晶型为晶型 D。

其 XRPD 图如图 9 所示，XRPD 衍射峰出峰列于表 6。

表 6

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.49	144.92	0.0502	19.66	8.96
8.68	1524.04	0.0502	10.19	94.18
8.99	238.85	0.0502	9.84	14.76
11.74	480.36	0.0502	7.54	29.69
13.51	250.83	0.0502	6.56	15.50
13.64	1618.17	0.0502	6.49	100.00
14.80	54.46	0.1004	5.99	3.37
15.59	91.61	0.0669	5.68	5.66
17.40	729.45	0.0836	5.10	45.08
18.23	392.36	0.0669	4.87	24.25
20.12	408.80	0.0669	4.41	25.26
22.82	54.82	0.1004	3.90	3.39
23.60	102.97	0.0836	3.77	6.36
24.08	100.02	0.1338	3.70	6.18
26.21	397.75	0.0502	3.40	24.58
27.49	221.83	0.0502	3.24	13.71
28.57	45.61	0.1004	3.12	2.82
32.19	335.63	0.0502	2.78	20.74
32.97	275.04	0.0502	2.72	17.00
36.98	28.34	0.1673	2.43	1.75

10 **晶型评估试验**

1、晶型转化

为研究水合物晶型 C 和无水晶型 B 之间的转化关系，对其进行混悬竞争试验。称

取一定量的游离碱，加入对应溶剂在室温下混悬搅拌约 2 小时后，用 0.45μ m PTFE 滤膜过滤得到饱和溶液。称取 5~7 mg 游离碱晶型 B 和晶型 C 样品至 HPLC 小瓶中，加入 1.0 mL 饱和溶液，置于室温混悬搅拌后测试固体 XRPD。结果汇总于表 7，结果显示，在水活度 0~0.2 体系中得到游离碱晶型 B，在水活度 0.4~1 体系中得到晶型 C。

5

表 7

起始晶型	溶剂(v/v)	溶剂(v/v)	温度	时间	结果
晶型 B+C	EtOH	EtOH(aw~0)	室温	2 天	晶型 B
	EtOH/H2O	EtOH/H2O(97:3,aw~0.2)	室温	2 天	晶型 B
	EtOH/H2O	EtOH/H2O(93:7,aw~0.4)	室温	2 天	晶型 C
	EtOH/H2O	EtOH/H2O(86:14,aw~0.6)	室温	2 天	晶型 C
	EtOH/H2O	EtOH/H2O(70:30,aw~0.8)	室温	2 天	晶型 C
	H2O	H2O(aw~1.0)	室温	2 天	晶型 C

2、PLM

对晶型 B 和晶型 C 进行 PLM 表征,结果(图 10 至图 11)显示各样品的粒径均小于 20 μm。

3、引湿性

10

通过动态水分吸附仪(DVS)对晶型 B 和 C 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 12 和 13 所示，结果显示晶型 B 和晶型 C 在 25 ℃/80%RH 时水分吸附分别为 0.19%和 0.97%，所有样品在 DVS 测试后晶型均未改变。

15

说明本发明晶型引湿性低，对药品包装和贮存条件要求低。

4、固体稳定性

本实验所用化合物中，晶型 B 来自实施例 3，晶型 C 来自实施例 5

将晶型 B 和 C 在 25 ℃/60%RH 和在 40 ℃/75%RH 条件下裸放后，分别通过 XRPD 和 UPLC 测试其物理和化学稳定性。结果汇总于表 8。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。

20

表 8

起始样品	条件	时间点	纯度	晶型变化
------	----	-----	----	------

晶型 B	起始	-	99.86	-
	25 ℃/60%RH	1 周	99.74	否
		3 周	99.74	N/A
		1 月	99.76	否
	40 ℃/75%RH	1 周	99.65	否
		3 周	99.57	N/A
		1 月	99.63	否
	晶型 C	起始	99.87	-
	25 ℃/60%RH	1 周	99.70	否
	40 ℃/75%RH	1 周	99.71	否

5、 稳定性数据

本实验所用化合物来自实施例 4。

5.1 加速试验

考察条件：40℃±2℃，75%RH±5% RH。

5 包装：内包材为双层药用低密度聚乙烯袋，外包材为聚酯/铝/聚乙烯药用复合袋。

表 9 加速试验结果

考察项目	时间点（月）				
	0	1	2	3	6
晶型	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B
水分	0.2%	0.3%	0.2%	0.2%	0.2%
纯度	99.93%	99.87%	99.88%	99.87%	99.88 %
含量	100.5%	100.4%	101.1%	100.1%	101.3%

5.2 长期试验 1

考察条件：25℃±2℃，60%RH±5% RH。

包装：内包材为双层药用低密度聚乙烯袋，外包材为聚酯/铝/聚乙烯药用复合袋。

10 表 10 长期试验 1 结果

考察项目	时间点（月）				
	0	3	6	9	12
晶型	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B

水分	0.2%	0.3%	0.2%	0.1%	0.2%
纯度	99.93%	99.87%	99.90%	99.89%	99.88%
含量	100.5%	100.6%	100.7%	101.6%	99.5%

5.3 长期试验 2

考察条件：30℃±2℃，65%RH±5%RH。

包装：内包材为双层药用低密度聚乙烯袋，外包材为聚酯/铝/聚乙烯药用复合袋。

表 11 长期试验 2 结果

考察项目	时间点（月）				
	0	3	6	9	12
晶型	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B
水分	0.2%	0.3%	0.2%	0.1%	0.2%
纯度	99.93%	99.87%	99.90%	99.90%	99.89%
含量	100.5%	100.6%	101.6%	100.7%	99.2%

5 5.4 长期试验 3

考察条件：2-8℃。

包装：内包材为双层药用低密度聚乙烯袋，外包材为聚酯/铝/聚乙烯药用复合袋。

表 12 长期试验 3 结果

考察项目	时间点（月）				
	0	3	6	9	12
晶型	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B	晶型 B
水分	0.2%	0.3%	0.3%	0.2%	0.2%
纯度	99.93%	99.87%	99.89%	99.89%	99.89%
含量	100.5%	100.5 %	100.0%	101.6%	101.0%

其中纯度的分析方法如下：

高效液相色谱仪（HPLC）		
仪器	型号	HPLC 1260infinity
参数和方法	色谱柱	Hypersil GOLD™ C18,4.6mm×250mm,5μm
	捕集柱	Ghost-Sniper Column 4.6mm×50 mm
	柱温	30℃
	流速	1.0 mL/min
	检测波长	226 nm

	进样量	10 μL		
	运行时间	31 min		
	流动相	流动相 A: 0.02 mol/L 磷酸二氢铵溶液（磷酸调节 pH 至 4.0）；流动相 B: 甲醇：乙腈（50：50）		
	运行梯度	时间（min）	A（%）	B（%）
		0	60	40
		5	60	40
		10	40	60
		20	20	80
		25	20	80
		26	60	40
		31	60	40

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
5 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 13 DPP1 抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM
化合物 I	1.6

10 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。

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
15 12~14h，给药后 4h 给食。

表 14 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。

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 15 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	2.08	0.738	8396	-
化合物 1	(1 mg/kg)	1.66	0.753	9503	-
INS1007	灌胃	-	-	22201	88.1
化合物 1	(3 mg/kg)	-	-	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。

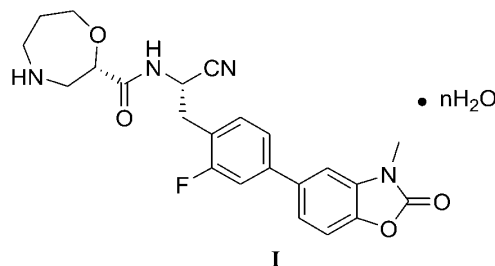
3. 大鼠 14 天口服重复给药毒性试验测试

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、血清生化和大体解剖检测。

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 化合物的多晶型物：



其中，n 为 0 或 1。

5 2. 根据权利要求 1 所述的多晶型物，其中，n 为 0，所述多晶型物为晶型 B，采用 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：12.32 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 14.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 15.43 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 16.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 18.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的多晶型物，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：17.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 18.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 18.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 19.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 20.79 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 21.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 22.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 22.97 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 23.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 24.25 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 25.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的多晶型物，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示。

5. 根据权利要求 2 或 3 所述的多晶型物，所述晶型 B 具有图 2 的 DSC 图和/或图 3 的 TGA 图。

6. 根据权利要求 1 所述的多晶型物，其中，n 为 1，所述多晶型物为晶型 C，采用
15 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：8.93 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 12.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 14.14 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 20.38 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 23.86 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 25.07 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

7. 根据权利要求 6 所述的多晶型物，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：15.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 15.92 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 16.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 17.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 17.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 18.90 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 19.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 20.81 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 24.33 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

20 8. 根据权利要求 6 或 7 所述的多晶型物，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6 所示。

9. 根据权利要求 6 或 7 所述的多晶型物，所述晶型 C 具有图 7 的 DSC 图和/或图 8 的 TGA 图。

10. 根据权利要求 1 所述的多晶型物，其中，n 为 0，所述多晶型物为晶型 D，采用

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: $8.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.40 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.21 \pm 0.2^\circ$ 。

11. 根据权利要求 10 所述的多晶型物, 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: $8.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.49 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.97 \pm 0.2^\circ$ 。

5 12. 根据权利要求 10 或 11 所述的多晶型物, 其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 9 所示。

13. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的权利要求 1~12 中任意一项所述的多晶型物, 以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

14. 权利要求 1~12 中任意一项所述的多晶型物或者权利要求 13 所述的药物组合物
10 在制备治疗 DPP1 介导的疾病的药物中的用途。

15. 根据权利要求 14 所述的用途, 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。