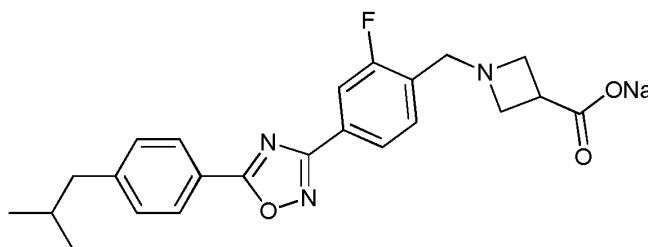


## 权 利 要 求

1、式 A 所示化合物的钠盐，结构如下式所示：



5

2、根据权利要求 1 所述的钠盐，其特征在于，其基本为晶态，优选为无水物、水合物或者非溶剂化物。

3、权利要求 1 或 2 所述的钠盐的晶型，其特征在于，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，所述晶型以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：  
10  $4.4\pm 0.2^\circ$ 、 $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$  和  $17.2\pm 0.2^\circ$ 。

4、根据权利要求 3 所述的晶型，其特征在于，所述晶型以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及其相对强度：

| $2\theta$           | 相对强度% |
|---------------------|-------|
| $4.4\pm 0.2^\circ$  | 100   |
| $6.6\pm 0.2^\circ$  | 80.8  |
| $14.7\pm 0.2^\circ$ | 11.5  |
| $15.4\pm 0.2^\circ$ | 2.6   |
| $17.2\pm 0.2^\circ$ | 8.6;  |

优选地，所述晶型的 X-射线粉末衍射图如图 2 所示。

5、根据权利要求 3 或 4 所述的晶型，其特征在于，所述晶型的傅里叶  
15 红外光谱在波数为  $1560\text{cm}^{-1}$ 、 $1505\text{cm}^{-1}$ 、 $1476\text{cm}^{-1}$ 、 $1417\text{cm}^{-1}$ 、 $1365\text{cm}^{-1}$ 、 $1276\text{cm}^{-1}$ 、 $885\text{cm}^{-1}$ 、 $849\text{cm}^{-1}$  和  $756\text{cm}^{-1}$  处具有特征峰。

6、权利要求 1 至 5 中任一项所述的钠盐或其晶型的制备方法，所述制备方法包括如下步骤：

在选自  $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  醇、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$  酮、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$  醚、水、乙腈或其混合物的溶剂中，  
20 将摩尔比为 1:1~1:5 的式 A 所示化合物和氢氧化钠混合并反应，反应完成后除去溶剂，干燥；

优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙醚、水、乙腈或其混合物；

优选地，所述式 A 所示化合物和氢氧化钠的摩尔比为 1:1.0~1:1.3；

优选地，所述反应在  $10\sim 60^\circ\text{C}$  下、更优选在室温下进行；优选地，所述

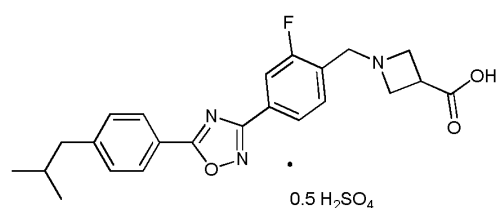
反应在搅拌下进行, 搅拌的时间为 1~48 小时, 更优选为 3~24 小时;

优选地, 所述干燥在真空下进行, 所述干燥的温度为 10~60℃, 更优选为 10~40℃;

优选地, 所述干燥的时间为 1~48 小时, 更优选为 1~24 小时;

5 优选地, 所述制备方法中式 A 所示化合物与溶剂的质量体积比为 1mg:1mL~50mg:1mL, 更优选为 2.5mg:1mL~41mg:1mL。

7、式 A 所示化合物的硫酸盐, 结构如下式所示:



10 8、根据权利要求 7 所述的硫酸盐, 其特征在于, 其基本为晶态, 优选为无水物、水合物或者非溶剂化物。

9、权利要求 7 或 8 所述硫酸盐的晶型, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 所述晶型以 2 $\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰: 5.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

15 10、根据权利要求 9 所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型以 2 $\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰: 5.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 26.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ;

20 优选地, 所述晶型以 2 $\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及其相对强度:

| 2 $\theta$              | 相对强度% |
|-------------------------|-------|
| 5.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$  | 62.3  |
| 8.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$  | 47.3  |
| 10.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 9.9   |
| 14.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 100   |
| 15.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 12.5  |
| 16.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 58.6  |
| 18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 18.2  |
| 19.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 15.5  |
| 20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ | 10.1  |

|           |       |
|-----------|-------|
| 21.0±0.2° | 17.4  |
| 22.0±0.2° | 18.1  |
| 22.9±0.2° | 39.3  |
| 25.2±0.2° | 37.4  |
| 26.3±0.2° | 36.5; |

更优选地, 所述晶型的 X-射线粉末衍射图如图 6 所示。

11、根据权利要求 9 或 10 所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型的傅里叶红外光谱在波数为 1733cm<sup>-1</sup>、1438cm<sup>-1</sup>、1346cm<sup>-1</sup>、1230cm<sup>-1</sup>、1184 cm<sup>-1</sup>、1109 cm<sup>-1</sup>、1063 cm<sup>-1</sup>、1009 cm<sup>-1</sup>、885 cm<sup>-1</sup>、854 cm<sup>-1</sup> 和 758cm<sup>-1</sup> 处具有特征峰。

12、权利要求 7 至 11 中任一项所述的硫酸盐或其晶型的制备方法, 所述制备方法包括如下步骤:

在选自 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 醇、C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub> 酮、环醚、乙腈、水或其混合物的溶剂中, 将摩尔比为 1:0.4~1:10 的式 A 所示化合物和硫酸各自形成混悬液或溶液后混合并反应, 反应完成后除去溶剂, 干燥;

优选地, 所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、丙酮、四氢呋喃、水、乙腈或其混合物;

优选地, 所述式 A 所示化合物和硫酸的摩尔比为 1:0.4~1:7.9;

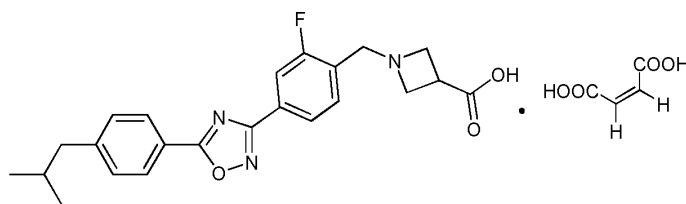
15 优选地, 所述反应在 -10~60℃ 下、更优选在 10~40℃ 下进行; 优选地, 所述反应在搅拌下进行, 搅拌的时间为 1~72 小时, 更优选为 1~24 小时;

优选地, 所述干燥的温度为 10~60℃, 更优选为 10~40℃;

优选地, 所述干燥的时间为 1~48 小时, 更优选为 1~24 小时;

优选地, 所述制备方法中式 A 所示化合物与溶剂的质量体积比为 1mg:1mL~50mg:1mL, 更优选为 4mg:1mL~35mg:1mL。

20 13、式 A 所示化合物的马来酸盐, 结构如下式所示:



14、根据权利要求 13 所述的马来酸盐, 其特征在于, 其基本为晶态, 优选为无水物、水合物或者非溶剂化物。

25 15、权利要求 13 或 14 所述马来酸盐的晶型, 其特征在于, 使用 Cu-Kα 辐射, 所述晶型以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰:

10.6±0.2°、16.3±0.2°、19.5±0.2°、21.5±0.2°和 26.9±0.2°。

16、根据权利要求 15 所述的晶型，其特征在于，所述晶型以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：7.0±0.2°、10.6±0.2°、13.6±0.2°、16.3±0.2°、19.5±0.2°、20.1±0.2°、21.5±0.2°、24.5±0.2°和 26.9±0.2°；

5 优选地，所述晶型以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及其相对强度：

| 2θ         | 相对强度% |
|------------|-------|
| 5.3 ±0.2°  | 3.4   |
| 7.0 ±0.2°  | 5.8   |
| 10.6 ±0.2° | 100   |
| 13.6 ±0.2° | 6.6   |
| 14.5 ±0.2° | 3.2   |
| 16.3 ±0.2° | 12.2  |
| 19.5 ±0.2° | 37.7  |
| 20.1 ±0.2° | 8.6   |
| 20.7 ±0.2° | 2.8   |
| 21.5 ±0.2° | 18.3  |
| 24.5 ±0.2° | 11.4  |
| 24.7 ±0.2° | 9.6   |
| 25.3 ±0.2° | 1.8   |
| 26.1 ±0.2° | 1.9   |
| 26.9 ±0.2° | 34.5  |
| 28.7 ±0.2° | 2.2;  |

更优选地，所述晶型的 X-射线粉末衍射图如图 10 所示。

17、根据权利要求 15 或 16 所述的晶型，其特征在于，所述晶型的傅里叶红外光谱在波数为 1734 cm<sup>-1</sup>、1574 cm<sup>-1</sup>、1485 cm<sup>-1</sup>、1439 cm<sup>-1</sup>、1364 cm<sup>-1</sup>、10 1346 cm<sup>-1</sup>、1080 cm<sup>-1</sup>、1003 cm<sup>-1</sup>、893 cm<sup>-1</sup>、871cm<sup>-1</sup>、757 cm<sup>-1</sup>和 729 cm<sup>-1</sup>处具有特征峰。

18、权利要求 13 至 17 中任一项所述的马来酸盐或其晶型的制备方法，所述制备方法包括如下步骤：

15 在选自 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 醇、C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub> 酮、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub> 醚、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub> 酯、水或其混合物的溶剂中，将摩尔比为 1:1~1:5 的式 A 所示化合物和马来酸各自形成混悬液或溶液后混合并反应，反应完成后除去溶剂，干燥；

优选地，所述溶剂选自乙醇、丙酮、乙醚、水、乙酸乙酯、1,4-二氧六

环或其混合物;

优选地, 所述式 A 所示化合物和马来酸的摩尔比为 1:1.0~1:2.6;

优选地, 所述反应在-10~60℃下、更优选在 10℃~40℃下进行; 优选地, 所述反应在搅拌下进行, 搅拌的时间为 10~72 小时, 更优选为 10~24 小时;

5 优选地, 所述干燥的温度为 10~60℃, 更优选为 10~40℃;

优选地, 所述干燥的时间为 1~48 小时, 更优选为 1~24 小时;

优选地, 所述制备方法中式 A 所示化合物与溶剂的质量体积比为 1mg:1mL~50mg:1mL, 更优选为 4mg:1mL~26mg:1mL。

10 19、一种药物组合物, 其包含治疗和/或预防有效量的一种或多种的选自权利要求 1 至 4 中任一项所述的钠盐或其晶型、权利要求 6 至 11 中任一项所述的硫酸盐或其晶型、权利要求 13 至 17 中任一项所述的马来酸盐或其晶型, 以及任选的至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

15 20、权利要求 1 至 4 中任一项所述的钠盐或其晶型、权利要求 6 至 11 中任一项所述的硫酸盐或其晶型、权利要求 13 至 17 中任一项所述的马来酸盐或其晶型在制备治疗和/或预防由 SIP1 受体介导的疾病或病症的药物中的用途。

21、一种用于治疗 and/或预防由 SIP1 受体介导的疾病或病症的方法, 所述方法包括给有此需要的受试者施用权利要求 1 至 4 中任一项所述的钠盐或其晶型、权利要求 6 至 11 中任一项所述的硫酸盐或其晶型、权利要求 13 至 17 中任一项所述的马来酸盐或其晶型或者权利要求 19 所述的药物组合物;

20 优选地, 所述受试者为哺乳类动物; 更优选地, 所述受试者为人。