

联嘧啶化合物的晶型及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及联嘧啶化合物的晶型及其制备方法和用途。

5

背景技术

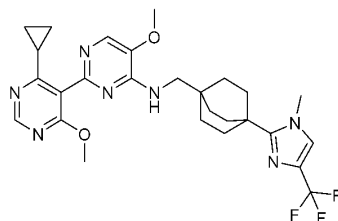
泛素化是一种动态、可逆的过程，涉及去泛素化酶（DUB）家族，人体存在约100种DUBs，可分为半胱氨酸蛋白酶家族和金属蛋白酶家族。其中，半胱氨酸蛋白酶家族主要包括泛素特异性蛋白酶（USPs）、泛素羧基末端水解酶（UCHs）、Machado-Josephin结构域蛋白酶（MJDs）、MINDY蛋白酶（MINDYs）以及卵巢癌结构域蛋白酶（OTUs）。USPs家族是已知的去泛素化酶中数量最多的家族，人类基因编码的有50余种，它通过调控底物蛋白酶，在细胞周期、信号转导、DNA损伤修复、染色体易位以及基因转录等多种生理学功能中发挥作用。

USP1属于DUB的USP亚家族，其本身并无显著活性，但是在与UAF1结合形成异二聚复合物（USP1/UAF1）后获得完全的酶促活性，调控与癌症有关的多个途径的细胞靶标。例如，USP1/UAF1复合物使跨损伤合成（TLS）过程中的一个关键蛋白单泛素化增殖细胞核抗原（PCNA）去泛素化以阻止其过度修复，以及使范可尼贫血症（FA）通路中的一个关键蛋白单泛素化范可尼贫血互补群D2（FAND2）去泛素化以阻断细胞进行不正当的TLS修复，进而保证基因组稳定性等。这两条DNA损伤响应（DDR）途径是修复由DNA交联剂（如顺铂、丝裂霉素和紫外线辐射）诱导的DNA损伤的关键途径。USP1也可与ID蛋白等相互作用，通过去泛素化作用，稳定ID蛋白等在细胞中的表达。例如，在骨肉瘤细胞中，USP1可以去泛素化ID1、ID2、ID3，促进细胞增殖，抑制USP1可以提高骨肉瘤细胞对化疗的敏感性。此外，研究证实USP1与多种肿瘤治疗药物耐药性的产生密切相关，例如，在具有顺铂耐药性的非小细胞肺癌（NSCLC）细胞中，USP1的表达量高，敲低USP1可以显著增强细胞对顺铂的敏感性；在乳腺癌细胞中，USP1高表达，促进乳腺癌细胞增殖并与乳腺癌预后差密切相关。文献（J. Med. Chem. 2014, 57, 8099–8110, Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of N-Benzyl-2-phenylpyrimidin-4-amine Derivatives as Potent USP1/UAF1 Deubiquitinase Inhibitors with Anticancer Activity against Nonsmall Cell Lung Cancer）报道，USP1抑制剂ML323等化合物可用于非小细胞肺癌；文献（Cui S-Z, Lei Z-Y, Guan T-P, et al. Targeting USP1-dependent KDM4A protein stability as a potential prostate cancer therapy. Cancer Sci. 2020;00:1 – 15.）报道，USP1抑制剂被用于前列腺癌的潜在治疗药物。综上所述，USP1有望成为治疗多种癌症和其它疾病的热门靶点。

35

CN202310473956.2 公开了一系列 USP1 抑制剂，特别是具有如下结构的化合

物 104: 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺。



然而, 现有技术中未见该化合物晶型的相关报道。

5

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺的晶型及其制备方法和用途。本发明人经过了大量的实验研究才发现了能够制得 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺的晶型的制备方法, 并对所得晶型进行了 X-射线粉末衍射检测, 结果发现了稳定性良好的晶型 I。

本发明通过以下技术方案解决上述技术问题:

本发明提供 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱包含位于 $6.378 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.521 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.721 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.379 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.981 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.560 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.080 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.200 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的特征峰。

在一些的实施方案中, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱进一步包含位于 $11.938 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.761 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.101 \pm 0.2^\circ$ 和 $28.700 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的至少一个特征峰。

在一些的实施方案中, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 $6.378 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.521 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.938 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.721 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.379 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.981 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.560 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.080 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.200 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.761 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.101 \pm 0.2^\circ$ 和 $28.700 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的特征峰。

在一些的实施方案中, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱更进一步包含位于 $10.239 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.400 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.882 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.420 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.980 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的至少一个特征峰。

在一些的实施方案中, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱包含位于 $6.378 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.521 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.239 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.938 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.400 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.882 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.721 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.379 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.981 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.560 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.080 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.420 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.200 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.761 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.101 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.980 \pm 0.2^\circ$ 和 $28.700 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的特征峰。

在一些的实施方案中, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示。

在一些的实施方案中,所述晶型 I 的 DSC 图谱显示在峰值 $219.25 \pm 2^\circ\text{C}$ 处的一个吸热峰。

在一些的实施方案中,所述晶型 I 的 TGA 图谱显示在 20°C 至 120°C 失重 0.10%, 在 120°C 至 250°C 失重 0.37%。

5 本发明还提供一种制备晶型 I 的方法,其包括:

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与有机溶剂混合,所得混悬液固液分离收集固体;

所述有机溶剂选自石油醚、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 醚和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 腈中的一种或多种。

10 在一些的实施方案中,所述的方法包括:

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与有机溶剂于 0 至 30°C 打浆 10 分钟至 2 小时,优选 25°C 打浆 30 分钟,所得混悬液固液分离收集固体,所述固体任选进一步干燥;

15 所述有机溶剂选自石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃和乙腈中的一种或多种,优选为石油醚和甲基叔丁基醚的混合物;

有利地,4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与有机溶剂的比例 (W/V) 为 1:5 至 1:1,优选为 1:3。

20 本发明还提供一种制备晶型 I 的方法,其包括:

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂混合,所得混悬液固液分离收集固体。

在一些的实施方案中,所述的方法包括以下任一方法:

方法(一)包括以下步骤:

25 将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂混合打浆,所得混悬液固液分离收集固体;

所述溶剂选自水、石油醚、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 烷、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 醚、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 酮、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 酯、甲苯和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 腈的一种或多种;

30 方法(二)包括以下步骤:

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与良溶剂混合溶解,之后与反溶剂混合,析晶得到所述晶型 I;

35 所述良溶剂选自 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 腈、甲醇、苯甲醇、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 酮、N-甲基吡咯烷酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃的一种或多种;

所述反溶剂选自石油醚、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 醚和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 醇的一种或多种;

方法（三）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂混合，冷却，析晶得到所述晶型 I；

所述溶剂选自 C₂-C₆ 腈、C₁-C₃ 醇、苯甲醇、C₃-C₆ 酮、N-甲基吡咯烷酮、C₃-C₈ 酯、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃、甲基四氢呋喃和 1,4-二氧六环的一种或多种。

在一些的实施方案中，所述的方法（一）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂于 0 至 50°C 打浆 10 分钟至 7 天，优选 25 至 30°C 打浆 30 分钟至 4 天，所得混悬液固液分离收集固体，所述固体任选进一步干燥；

所述溶剂选自水、甲醇、正庚烷、乙酸乙酯、乙二醇、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮、甲苯、石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃和乙腈中的一种或多种，

优选为石油醚和甲基叔丁基醚的混合物，水和乙醇的混合物，正庚烷和乙酸乙酯的混合，乙二醇和甲醇的混合物，乙酸异丙酯，甲基异丁基酮，或甲苯，

更优选石油醚和甲基叔丁基醚的体积比为 1:10~10:1，优选 1:1~10:1；水和乙醇的体积比为 5:1~30:1，优选 10:1~20:1；正庚烷和乙酸乙酯的体积比为 5:1~30:1，优选 10:1~20:1；乙二醇和甲醇的体积比为 5:1~30:1，优选 10:1~20:1，

有利地，4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂的比例(W/V)为 1 g:1 mL 至 1 g: 20 mL，优选为 1 g:3 mL 至 1 g:10 mL。

在一些的实施方案中，所述的方法（二）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺在 5 至 45°C，优选室温下与良溶剂混合溶解，之后与反溶剂混合，析晶得到所述晶型 I；

所述良溶剂选自甲醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、四氢呋喃、乙腈和苯甲醇的一种或多种；

所述反溶剂选自甲基叔丁基醚、异丙醇、1-丁醇和乙二醇的一种或多种；

有利地，所述反溶剂体积为所述良溶剂体积的 2 至 20 倍，优选 3 至 10 倍；

更有利地，4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与反溶剂的比例（W/V）为 50 mg:1 mL 至 1 mg:1 mL，优选为 50 mg:1 mL 至 5 mg:1 mL。

在一些的实施方案中，所述的方法（二）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺在 5 至 45°C，优选室温下与良溶剂混合溶解，得到饱和或近饱和溶液，任选地进行过滤，之后与反溶剂混合，优选在搅拌下与

反溶剂混合，析晶得到所述晶型 I。

在一些的实施方案中，所述的方法（三）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂混合，冷却，析晶得到所述晶型 I；

5 所述溶剂为良溶剂，优选地所述溶剂选自乙醇、甲基异丁基酮、乙酸异丙酯、甲基四氢呋喃和 1,4-二氧六环的一种或多种；

优选地，所述的方法（三）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与良溶剂混合，溶解，任选的进行过滤，先
10 初步冷却至有固体析出，之后进一步冷却，析晶得到所述晶型 I；

优选地，所述的方法（三）包括以下步骤：

将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与良溶剂在 25 至 60°C 下，优选在 30 至 50°C 下混合，溶解，任选的进行过滤，先冷却至 5 至 35°C，优选至室温，之后置于-5
15 至 5°C 环境中，优选置于 4°C 环境中，析晶得到所述晶型 I；

更优选地，4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与溶剂的比例（W/V）为 100 mg:1 mL 至 10 mg:1 mL，优选为 80 mg:1 mL 至 30 mg:1 mL。

本发明还提供一种药物组合物，所述药物组合物含有晶型 I 以及一种或多种药
20 学上可接受的载体。

本发明涉及晶型 I 或包含其的药物组合物在制备治疗或预防与泛素特异性蛋白酶 1（USP1）的抑制相关的疾病或病症的药物中的用途。

本发明还涉及晶型 I 或包含其的药物组合物在制备治疗或预防癌症的药物中的用途。

25 本发明还涉及晶型 I 或包含其的药物组合物，其用于治疗或预防与泛素特异性蛋白酶 1（USP1）的抑制相关的疾病或病症。

本发明还涉及晶型 I 或包含其的药物组合物，其用于治疗或预防癌症。

本发明还涉及一种用于治疗或预防与泛素特异性蛋白酶 1（USP1）的抑制相关的疾病或病症的方法，其包括向需要其的患者施用有效量的晶型 I 或包含其的药物
30 组合物。

本发明还涉及一种用于治疗或预防治疗或预防癌症的方法，其包括向需要其的患者施用有效量的晶型 I 或包含其的药物组合物。

在一些实施方案中，所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌（NSCLC）、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。

35 本公开所述的“药学上可接受的”是其有助于制备通常是安全、既无生物学上的毒性又无其它不需要的毒性的，并且对于兽医使用和人类药物使用是可接受的药

物组合物。

本公开所述的“载体”是指与化合物一起施用的稀释剂、佐剂或赋形剂，包括但不限于填充剂、崩解剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、基质等。本发明的组合物可以通过利用本领域任何已知方法制成，以使病人用药后能提供快速、持久或缓慢释放的活性成分。

附图说明

图 1 为晶型 I 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

图 2 为晶型 I 的差示扫描量热法 (DSC) 图谱。

10 图 3 为晶型 I 的热重分析 (TGA) 图谱。

图 4 为晶型 I 的 PLM 照片 (10X10X)。

图 5 为晶型 I 的 PLM 照片 (10X40X)。

图 6 为晶型 I 的 DVS 结果。

15 图 7 为晶型 I 测试 DVS 前后的 XRPD 图。图中从上到下依次为 DVS 后的 XRPD 图谱、DVS 前的 XRPD 图谱。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地阐述本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

20 纯度分析方法如下：采用 Kinetex EVO C18 (50×4.6 mm, 5μm, 100Å) 色谱柱，乙腈-水为流动相进行梯度洗脱，流速为 1.5mL/min，检测波长为 220nm。

MS 的测定用 LC (Agilent 1260 Infinity II) /MS (G6125B 单四级杆) 质谱仪 (生产商：安捷伦) (Photodiode Array Detector)。

化合物的结构通过氢谱确定，设备型号为 WNMN-I-400MHz。

25 制备液相色谱法使用 Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪 (生产商：安捷伦)。色谱柱为 Daisogel C18 10 μm 100A (30 mm×250 mm)，流动相：乙腈/水。

薄层色谱法 (TLC) 使用青岛海洋化工 GF254 硅胶板，反应监测用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是 0.20 mm-0.25 mm，分离纯化用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是 0.5 mm。

30 硅胶柱层析色谱法使用青岛海洋硅胶 100~200 目、200~300 目和 300~400 目硅胶为载体。

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，或可购买自网化商城、北京偶合、Sigma、百灵威、易世明、上海书亚、上海伊诺凯、安耐吉化学、上海毕得等公司。

35 实施例中无特殊说明，反应均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积氮气气球。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

本发明中所描述的化学反应一般在常压下进行。实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

如无特殊说明，不同溶剂的混合比例均为体积比例。

X-射线粉末衍射 (XRPD) 方法

10 仪器为 Shimadzu XRD-6000，按以下参数扫描样品：
射线源为 Cu~Kα 靶(1.54056 Å)。
光管的最小操作电压与电流分别为 40kV 和 30mA，
样品扫描范围的 2θ 值从 2° 到 40°。扫描速度为 4°/min。

热重分析 (TGA) 方法

15 仪器为 PerkinElmer Pyris 1 TGA。20℃至 350℃，升温速率为 10℃/min，350℃保持 1min。

差示扫描量热 (DSC) 方法

20 仪器为 METTLER DSC3。30℃至 300℃进行差示热量扫描，300℃保持 1 分钟。
升温速率为 10℃/min。

偏光显微镜 (PLM) 方法

PLM的测试仪器为上海长方光学仪器有限公司XPV-203E。
25 样品使用10X目镜、10X或40X物镜观察样品，用照相机计算机系统记录图像。

动态水分吸附仪(DVS)方法

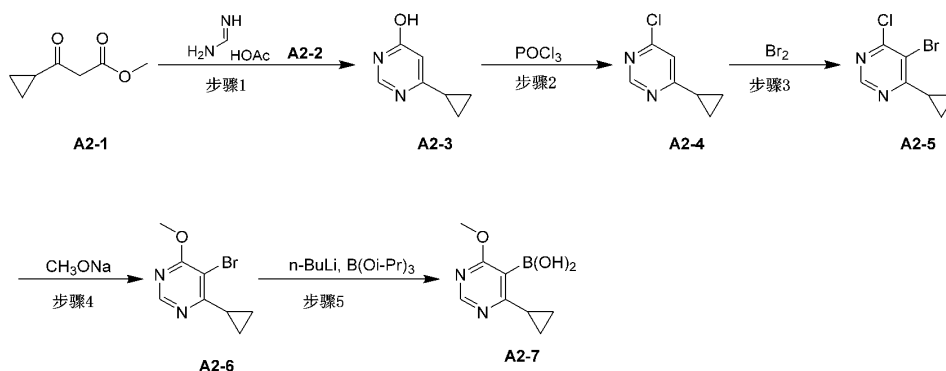
DVS的测试仪器为SMS DVS Intrinsic。
在0%~90%~0%相对湿度(RH)循环下， 25℃条件下进行水环境下的吸湿/解吸
30 特性测试。

HPLC 方法

溶解度、稳定性的 HPLC 方法采用 Phenomenex Luna C18 (2), 3 μm, 2X50 mm
色谱柱。

35 实施例 1: 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)
双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺的合成

1.1 通用中间体A2-7 ((4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸)的合成



步骤1: 化合物A2-3 (6-环丙基嘧啶-4-醇)的合成

将化合物A2-1 (200.0 g, 1.4 mol, 1.00 eq) 和化合物A2-2 (292.0 g, 2.81 mol, 2.00 eq) 加入到甲醇 (1.2 L) 中, 0 °C 下加入甲醇钠甲醇溶液 (5.4 M, 1.3 L, 5.00 eq), 加完后升温至20 °C 搅拌反应, 0 °C 下加入冰醋酸调节pH至7~8, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得化合物A2-3 (90.3 g)。LC-MS: $m/z = 137.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤2: 化合物A2-4 (4-氯-6-环丙基嘧啶)的合成

将化合物A2-3 (40.0 g, 293.0 mmol, 1.00 eq) 加入到三氯氧磷 (180.0 mL) 中, 升温至60 °C 搅拌反应, 真空浓缩得粗品, 粗品溶于乙酸乙酯 (400.0 mL) 和水 (400.0 mL) 中, 用乙酸乙酯 (400.0 mL) 萃取、干燥, 过滤, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 20/1 - 1/1) 纯化得到化合物A2-4 (11.0 g)。LC-MS: $m/z = 155.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤3: 化合物A2-5 (5-溴-4-氯-6-环丙基嘧啶)的合成

将化合物A2-4 (11.0 g, 71.1 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (150.0 mL), -60 °C 下加入溴素 (34.1 g, 213.0 mmol, 3.00 eq), 升温至20 °C 搅拌反应。然后, 在0 °C 下加入饱和碳酸氢钠溶液 (200.0 mL) 和水 (100.0 mL), 二氯甲烷 (200.0 mL) 萃取3次, 经水洗干燥、过滤, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1) 纯化得化合物A2-5 (7.8 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 2.56 - 2.62 (m, 1H), 1.23 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.21 (m, 2H); LC-MS: $m/z = 232.9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤4: 化合物A2-6 (5-溴-4-环丙基-6-甲氧基嘧啶)的合成

将化合物A2-5 (7.8 g, 33.4 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (240.0 mL), 0 °C 下加入甲醇钠 (18.0 g, 100.0 mmol, 3.00 eq), 升温至30 °C 搅拌反应, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 - 5/1) 纯化得化合物A2-6 (7.3 g)。LC-MS: $m/z = 228.9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

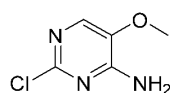
步骤5: 化合物A2-7 ((4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸)的合成

将化合物A2-6 (10.3 g, 44.9 mmol, 1.00 eq) 和硼酸三异丙酯 (11.8 g, 62.9 mmol,

- 1.40 eq) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL) 和甲苯 (90.0 mL) 中, -70 °C 下滴加正丁基锂 (2.5 M, 25.1 mL, 1.40 eq), -70 °C 搅拌反应。然后, -70 °C 下滴加 1N 盐酸溶液 (50.0 mL), 升温至 20 °C 搅拌反应, 后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7~8, 乙酸乙酯 (100.0 mL) 萃取 3 次, 经水洗干燥、过滤, 真空浓缩得化合物 **A2-7** (6.9 g)。
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.88 - 1.92 (m, 2H), 0.93 - 1.01 (m, 4H)。

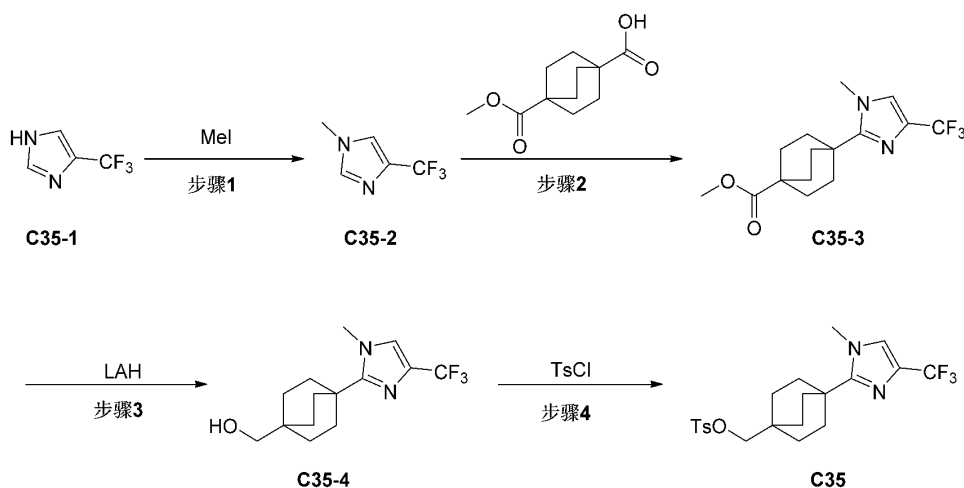
1.2 通用中间体 **BB2** (2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺)

中间体 **BB2** 购买于乐研试剂。



BB2

- 10 **1.3 通用中间体 **C35** ((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基-4-甲基苯磺酸盐) 的合成**



步骤1: 化合物 **C35-2** (1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑) 的合成

- 15 将化合物4-(三氟甲基)-1H-咪唑 (化合物 **C35-1**, 26g, 0.19mol), 碳酸钾 (105.5 g, 0.76 mol, 4.0 eq) 加入乙腈 (390 mL) 中, 0 °C 下滴加碘甲烷 (32.6g, 0.23mol, 1.2eq), 室温搅拌反应。然后, 真空浓缩得粗品, 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取 3 次, 经水洗干燥、抽滤, 真空浓缩得化合物 **C35-2** (26g, 粗品)。LC-MS: m/z = 151.0 (M+H)⁺。

- 20 步骤2: 化合物 **C35-3** (4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯) 的合成

将化合物 **C35-2** (14.75g, 98.3mmol) 和二环[2,2,2]辛烷-1,4-环己二羧酸单甲酯 (25g, 117.9mmol, 1.2eq) 溶于二氯甲烷 (295mL) 和水 (295mL) 中, 再加入硝酸银 (6.0g, 35.4mmol, 0.3eq) 和过硫酸铵 (44.9g, 78.7mmol, 2.0eq), 25 °C 搅拌反应, 加硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (200mL) 萃取 3 次, 经水洗干燥、抽滤得滤

液，真空浓缩得黄色油状化合物**C35-3**（35.2g，粗品）。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.09 - 7.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.93 - 1.89 (m, 6H); LC-MS: m/z = 317.2 (M+H)⁺。

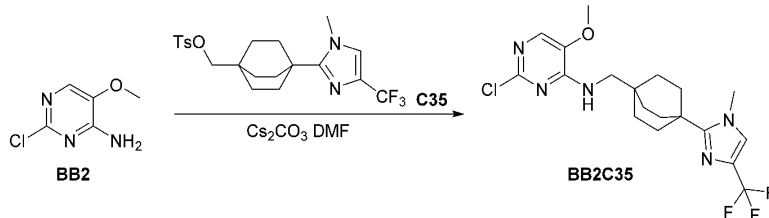
步骤3：化合物**C35-4**（(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基) 甲醇）的合成

将化合物**C35-3**（35.2g，111.4mmol）溶于四氢呋喃（180.0 mL）中，0 °C下加入四氢铝锂（2.5M, 111.4mL, 278.5mmol, 2.5eq），升温至20 °C搅拌。然后，0 °C下加入冰水（50.0 mL），乙酸乙酯（500.0 mL）萃取3次，干燥、过滤得滤液，真空浓缩得黄色油状化合物**C35-4**（25.1 g，粗品）。LC-MS: m/z = 289.1 (M+H)⁺。

步骤4：化合物**C35**的合成

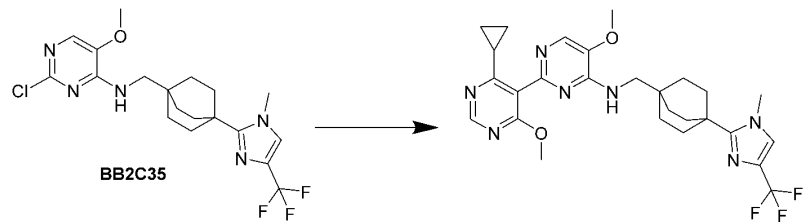
依次将化合物**C35-4**（25.1g，87.2mmol），对甲苯磺酰氯（33.2g，174.4mmol, 2.0eq）和4-二甲氨基吡啶（32.0g，261.6mmol, 3.0eq）加入二氯甲烷（251mL）中，25 °C搅拌反应，经水洗干燥，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷= 1/0 - 0/1）纯化得白色固体中间体**C35**（10.0g）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 6H), 1.49 - 1.37 (m, 6H); LC-MS: m/z = 443.3 (M+H)⁺。

1.4 中间体BB2C35（2-氯-5-甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



依次将化合物**BB2**（1.0 g, 6.29 mmol, 1.00 eq），化合物**C35**（2.78 g, 6.29 mmol, 1.0 eq）和碳酸铯（10.2 g, 31.45 mmol, 5.0 eq）加入N,N-二甲基甲酰胺（20.0 mL）中，130 °C搅拌反应，冷却至25 °C，加入二氯甲烷（100.0 mL），抽滤得滤液，经水洗干燥，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷= 1/0 - 0/1）纯化得白色固体中间体**BB2C35**（1.03 g, 2.41 mmol, 38.3%产率）。LC-MS: m/z = 430.1 (M+H)⁺。

1.5 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺的合成



依次将化合物 BB2C35(85.8g, 0.2mol)、化合物 A2-7(48.5g, 0.25mol, 1.25eq.)、配体 XPhos (37.4g, 0.08mol, 0.4eq.)、磷酸钾 (169.8g, 0.8mol, 4eq.)、催化剂 XPhos-Pd-G2 (31.5g, 0.04mol, 0.2eq.)加入 1,4-二氧六环 (1026mL)/ 水 (171.6mL) 中, 氮气保护, 升温至 85℃ 搅拌反应, 减压浓缩, 降温至 25℃, 加水溶解, 然后用乙酸乙酯(1026mL)萃取、干燥, 减压浓缩后得约 200g 粗品标题化合物。

其中: XPhos 为 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯; XPhos-Pd-G2 为氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钯(II)。

10 实施例 2: 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联咪唑]-4-胺的晶型 I 的制备

约 200g 实施例 1 获得的粗品 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联咪唑]-4-胺, 用 1L (5V) 乙酸乙酯溶解, 然后加入硅胶真空浓缩干至粉末状, 经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=100: 5), 得约 91g 淡黄色固体, 再用 275ml 溶剂(石油醚: 甲基叔丁基醚= 10:1) 25℃打浆 30min, 过滤, 50℃真空干燥得到 85.0g 白色粉末固体, 收率 78%, 纯度 99.2%。

LC-MS: m/z =544.3 (M+H)⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (m, 6H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 0.92 – 0.85 (m, 2H)。

经 X 射线粉末衍射检测, 该晶型被定义为晶型 I, X 射线粉末衍射数据如表 1 所示, X 射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

晶型 I 的 DSC 图谱见图 2, 其显示在 219.25±2℃处有一个明显的吸热峰。

25 晶型 I 的 TGA 图谱见图 3, 其显示在 20℃至 120℃失重 0.10%, 在 120℃至 250℃失重 0.37%。

晶型 I 的 PLM 结果见图 4-图 5。

晶型 I 的 DVS 结果见图 6, 其显示从 0 %RH 到 95 %RH 的吸水率为 0.02%, 晶型 I 无引湿性, 且 DVS 测试后晶型的 XRPD 图谱见图 7, 其显示晶型在 DVS 测试后无变化。

表 1

峰号	2θ	d 值	峰高	峰高%	面积	面积%
1	6.378	13.8461	727	28.6	10849	16.5

2	9.521	9.2814	781	30.7	14097	21.4
3	10.239	8.6325	280	11.0	5181	7.9
4	11.938	7.4071	422	16.6	8586	13.0
5	12.400	7.1320	297	11.7	7386	11.2
6	14.882	5.9479	235	9.3	2901	4.4
7	15.721	5.6325	2179	85.8	42619	64.8
8	16.379	5.4075	862	33.9	29552	44.9
9	16.981	5.2170	885	34.8	30384	46.2
10	17.560	5.0463	1631	64.2	27167	41.3
11	19.080	4.6476	2134	84.0	51778	78.7
12	20.420	4.3456	287	11.3	6517	9.9
13	20.860	4.2550	103	4.1	1535	2.3
14	22.200	4.0010	2540	100.0	65794	100.0
15	22.759	3.9040	232	9.1	6731	10.2
16	23.301	3.8144	267	10.5	12603	19.2
17	23.761	3.7416	987	38.9	36476	55.4
18	25.101	3.5448	693	27.3	22011	33.5
19	25.980	3.4267	206	8.1	5352	8.1
20	27.000	3.2996	104	4.1	804	1.2
21	27.680	3.2201	111	4.4	4070	6.2
22	28.018	3.1820	169	6.7	4128	6.3
23	28.700	3.1080	603	23.7	15095	22.9
24	29.540	3.0214	87	3.4	513	0.8
25	30.539	2.9249	112	4.4	2525	3.8
26	32.100	2.7861	215	8.5	6467	9.8
27	33.718	2.6560	108	4.3	2547	3.9
28	35.360	2.5363	114	4.5	1797	2.7
29	36.221	2.4780	89	3.5	3082	4.7
30	36.599	2.4533	102	4.0	3070	4.7
31	38.998	2.3077	154	6.1	3381	5.1

实施例 3-实施例 10：晶型 I 的制备（反溶剂法）

称取大约 50 mg 的晶型 I，在常温下加入适当体积的表 2 所示良溶剂溶解得到饱和或近饱和溶液，过滤，在磁力搅拌下缓慢加入 3 到 10 倍良溶剂体积的表 2 所示反溶剂，搅拌至有足够多的固体析出则取样离心收集固体。减压真空干燥（40℃）得到固体。

表 2

良溶剂/体积(mL)	反溶剂/体积(mL)
甲醇/1.2	甲基叔丁基醚/9
丙酮/0.8	甲基叔丁基醚/6
乙酸乙酯/2.0	异丙醇/10
二氯甲烷/0.2	1-丁醇/3
N,N-二甲基甲酰胺/0.3	异丙醇/4

良溶剂/体积(mL)	反溶剂/体积(mL)
N-甲基吡咯烷酮/0.3	1-丁醇/4
二甲亚砜/1.0	异丙醇/8
四氢呋喃/0.4	甲基叔丁基醚/4
乙腈/2.4	乙二醇/12
苯甲醇/0.3	甲基叔丁基醚/3

经 X 射线粉末衍射检测，实施例 3-实施例 10 得到的晶型均为晶型 I。

实施例 11-实施例 16：晶型 I 的制备（混悬打浆法）

称取约 50 mg 的晶型 I，加入适量体积的表 3 所示溶剂，在 50℃下磁力搅拌
5 （转速 400 rpm） 4 天后，离心收集固体。

表 3

溶剂	体积(mL)
水/甲醇（v:v=95:5）	0.5
正庚烷/乙酸乙酯（v:v=95:5）	0.5
乙二醇/甲醇（v:v=95:5）	0.5
乙酸异丙酯	0.3
甲基异丁基酮	0.3
甲苯	0.3

经 X 射线粉末衍射检测，实施例 11-实施例 16 得到晶型均为晶型 I。

实施例 17-实施例 21：晶型 I 的制备（降温法）

称取大约 50 mg 的晶型 I，加入适当体积的表 4 所示的良溶剂在 50℃使其溶解，
10 过滤，放冷至室温至有固体析出后放到 4℃冰箱。有足够多的固体析出时将固体过
滤后减压真空干燥（40℃）得到固体。

表 4

溶剂	体积(mL)
乙醇	2.0
甲基异丁基酮	1.8
乙酸异丙酯	2.5
甲基四氢呋喃	0.8
1,4-二氧六环	0.7

经 X 射线粉末衍射检测，实施例 17-实施例 21 得到晶型均为晶型 I。

15

实施例 22：晶型 I 的研磨研究

采用表 5 所示条件，对约 50 mg 晶型 I 用研钵手动研磨后测试 XRPD，考察研磨后固体的晶型。

表 5

序号	时间	溶剂
1	1 min	//
2	3 min	//
3	1 min	水
4	3 min	水
5	1 min	乙醇
6	3 min	乙醇

结果显示，经以上研磨研究得到的晶型均为晶型 I。晶型 I 具有良好研磨稳定性。

实施例 23：晶型 I 的溶解度研究

取 2 mg 晶型 I，逐步加入 50 μL 或 100 μL 的表 6 所示的溶媒，手摇或涡旋或超声，低于 1 mg/mL 的浓度，不再继续添加溶媒。依据样品量和加入的溶媒总量，计算溶解度结果。结果见表 6。

表 6

序号	溶媒	溶解度 mg/mL
1	甲醇	>19.2
2	乙腈	14.2~28.4
3	丙酮	>34.4
4	乙酸乙酯	14.9~29.8
5	甲醇-水 1:1	<0.895
6	甲醇-水 9:1	>33.4
7	乙腈-水 9:1	>32.4
8	pH1.2 盐酸溶液	8.45~16.9
9	pH7.4 磷酸缓冲液 (37°C24h)	0.31*

备注：*为晶型 I 在 pH7.4 磷酸缓冲液中，37°C24h 的溶解度结果。

结果显示，晶型 I 在有机溶剂中溶解性较好；低 pH 溶液中（pH 1.2）溶解性好，为 8.45~16.9 mg/mL；高 pH 缓冲液（pH 7.4 磷酸缓冲液）中溶解性弱，37°C 24h 的溶解度为 0.31 mg/mL。

实施例 24：晶型 I 的稳定性研究

（1）强制降解稳定性

称取 3 mg 晶型 I、3 mL 90%乙腈，制备 1 mg/mL 的储备液。进行氧化破坏（3%H₂O₂ 于 40°C破坏 1.5 h）、碱破坏（0.1N NaOH 于 40°C破坏 2h）的稳定性研

究。

结果显示,晶型 I 在 0.1NaOH 40℃温浴 2h 和 3%H₂O₂ 40℃温浴 1.5h 仅有微弱的降解,稳定性良好。

(2) 温湿度稳定性

5 称取 1~3 mg 晶型 1 固体粉末,在 60℃和 60℃/75%RH 条件下,放置 30 天,取样进行 LC 检测和分析结果。

结果显示,晶型 I 在 60℃、60℃75%RH 条件下,主成分含量变化小于 0.2%,30 天相对稳定。

10 另外,称取适量晶型 1 固体粉末,在稳定性条件(40℃/75%RH、60℃/75%RH)下分别放置 30 天取样,进行 XRPD 检测。

结果显示,晶型 1 在 40℃/75%RH 和 60℃/75%RH 条件下放置 30 天,未发生晶型改变。

(3) 光照稳定性

15 称取适量晶型 1 固体粉末,放置光照稳定箱中,采用 ICH 光照强度条件(至少大于 1.2*10⁶ Lux*h,照度 4500±500 Lux,以及 200w*hr/m² 强度)进行照射。取样进行 LC 检测和结果分析。

结果显示,晶型 I 的主成分含量变化小于 0.2%,对光稳定。

实施例 25: 口服灌胃混悬液的药代动力学研究

20 将晶型 I 用于大鼠药代动力学研究。雄性 SD 大鼠 12 只,给药前动物称重,使用常规饲养方式。动物将被饲养在标准笼盒内。整个实验动物自由采食和饮水。大鼠口服灌胃给晶型 I 的混悬液,在每个采样点收集 40ul 血液,放置于含 EDTA 的抗凝管中,离心后取得 20ul 血浆。所有样本在采集后直接放入-80 度冰箱中冻存。

25 结果显示,口服灌胃晶型 I 的混悬液在 SD 大鼠体内血药浓度高,暴露量高,生物利用度高,具有明显的药代动力学优势。

权利要求书

1. 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环
[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射
5 图谱包含位于 $6.378\pm0.2^\circ$ 、 $9.521\pm0.2^\circ$ 、 $15.721\pm0.2^\circ$ 、 $16.379\pm0.2^\circ$ 、 $16.981\pm0.2^\circ$ 、 $17.560\pm0.2^\circ$ 、 $19.080\pm0.2^\circ$ 和 $22.200\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的特征峰。

2. 根据权利要求 1 所述的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱进一步
包含位于 $11.938\pm0.2^\circ$ 、 $23.761\pm0.2^\circ$ 、 $25.101\pm0.2^\circ$ 和 $28.700\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处
10 的至少一个特征峰。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱包
含位于 $6.378\pm0.2^\circ$ 、 $9.521\pm0.2^\circ$ 、 $11.938\pm0.2^\circ$ 、 $15.721\pm0.2^\circ$ 、 $16.379\pm0.2^\circ$ 、 $16.981\pm0.2^\circ$ 、 $17.560\pm0.2^\circ$ 、 $19.080\pm0.2^\circ$ 、 $22.200\pm0.2^\circ$ 、 $23.761\pm0.2^\circ$ 、 $25.101\pm0.2^\circ$ 和 $28.700\pm0.2^\circ$
15 的衍射角 (2θ) 处的特征峰。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射
图谱更进一步包含位于 $10.239\pm0.2^\circ$ 、 $12.400\pm0.2^\circ$ 、 $14.882\pm0.2^\circ$ 、 $20.420\pm0.2^\circ$ 和
20 $25.980\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的至少一个特征峰。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射
图谱包含位于 $6.378\pm0.2^\circ$ 、 $9.521\pm0.2^\circ$ 、 $10.239\pm0.2^\circ$ 、 $11.938\pm0.2^\circ$ 、 $12.400\pm0.2^\circ$ 、 $14.882\pm0.2^\circ$ 、 $15.721\pm0.2^\circ$ 、 $16.379\pm0.2^\circ$ 、 $16.981\pm0.2^\circ$ 、 $17.560\pm0.2^\circ$ 、 $19.080\pm0.2^\circ$ 、 $20.420\pm0.2^\circ$ 、 $22.200\pm0.2^\circ$ 、 $23.761\pm0.2^\circ$ 、 $25.101\pm0.2^\circ$ 、 $25.980\pm0.2^\circ$ 和 $28.700\pm0.2^\circ$
25 的衍射角 (2θ) 处的特征峰。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的晶型 I, 其特征在于, 其 DSC 图谱显示在
 $219.25\pm2^\circ\text{C}$ 处的一个吸热峰。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的晶型 I, 其特征在于, 其 TGA 图谱显示
30 在 20°C 至 120°C 失重 0.10%, 在 120°C 至 250°C 失重 0.37%。

8. 一种制备根据权利要求 1-7 中任一项所述的晶型 I 的方法, 其包括:
将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环
35 [2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与有机溶剂混合, 所得混悬液固液分离收集
固体;

所述有机溶剂选自石油醚、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 醚和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 腈中的一种或多种。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其包括：

5 将 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与有机溶剂于 0 至 30°C 打浆 10 分钟至 2 小时，优选 25°C 打浆 30 分钟，所得混悬液固液分离收集固体，所述固体任选进一步干燥；

所述有机溶剂选自石油醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃和乙腈中的一种或多种，为石油醚和甲基叔丁基醚的混合物；

10 有利地，4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺与有机溶剂的比例（W/V）为 1:5 至 1:1，优选为 1:3。

10. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求1-7中任一项所述的晶型I以及一种或多种药学上可接受的辅料。

15

11. 根据权利要求1-7中任一项所述的晶型I或根据权利要求10所述的药物组合物在制备治疗或预防与泛素特异性蛋白酶1（USP1）的抑制相关的疾病或病症的药物中的用途。

20 12. 根据权利要求1-7中任一项所述的晶型I或根据权利要求10所述的药物组合物在制备治疗或预防癌症的药物中的用途，

特别地，所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌（NSCLC）、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。