

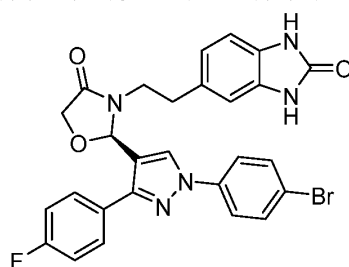
式 I 化合物的晶型及其制备和应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学领域，具体地涉及式 I 化合物的晶型及其制备和应用。

背景技术

式 I 所代表的化合物系列为乙肝病毒核衣壳抑制剂，由上海挚盟医药科技有限公司开发，是一类在临床实验阶段的新型乙型病毒性肝炎的药物。目前上市的乙
 10 肝药物可以有限控制乙肝病毒的复制，并延缓肝硬化的进展，但是很少可以治愈慢性乙肝。式 I 化合物通过抑制 HBV 核衣壳形成来提高慢性乙肝的功能性治愈率，临床前研究结果显示其具有很好的安全性和有效性。



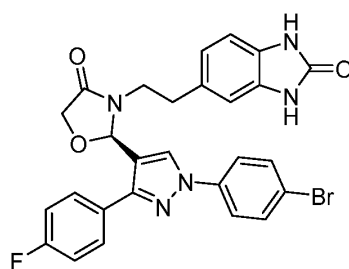
式 I

目前尚无关于上述式 I 化合物晶型的相关报道，为进一步优化该化合物的成药
 15 性、安全性和有效性等，本发明提供了式 I 化合物的晶型及其制备和应用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种纯度更高、成药更好的式 I 化合物的晶型及其制备
 20 和应用。

本发明的第一方面，提供了一种式 I 化合物的晶型，



式 I

所述晶型选自下组：

1) 晶型 A，所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
 25 $24.052 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.967 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.352 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.414 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.399 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.578 \pm 0.2^\circ$ 、

11.764±0.2°、19.16±0.2°、16.423±0.2°、22.67±0.2°、18.269±0.2°、32.318±0.2°、14.924±0.2°;

2)晶型 B,所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值:
23.947±0.2°、15.861±0.2°、17.109±0.2°、10.066±0.2°、18.738±0.2°、32.151±0.2°、
5 8.812±0.2°、4.645±0.2°;

3)晶型 D,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值:
24.324±0.2°、26.505±0.2°、21.737±0.2°、17.783±0.2°、16.018±0.2°、19.383±0.2°、
27.214±0.2°、13.234±0.2°、13.446±0.2°、20.4±0.2°;

4)晶型 E,所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值:
10 20.115±0.2°、18.287±0.2°、10.002±0.2°、18.969±0.2°、16.607±0.2°、9.132±0.2°、
28.238±0.2°、25.243±0.2°、23.626±0.2°、11.745±0.2°、24.022±0.2°、12.538±0.2°;

5)晶型 F,所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值:
11.228±0.2°、18.503±0.2°、21.753±0.2°、16.737±0.2°、20.331±0.2°、19.21±0.2°、
10.153±0.2°、22.536±0.2°、16.05±0.2°、10.749±0.2°、20.687±0.2°、11.851±0.2°、
15 12.692±0.2°、9.246±0.2°、17.255±0.2°;

6)晶型 G,所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值:
18.452±0.2°、22.004±0.2°、24.202±0.2°、26.664±0.2°、15.905±0.2°、20.186±0.2°、
23.922±0.2°、12.411±0.2°、14.045±0.2°、18.872±0.2°、29.075±0.2°、20.847±0.2°、
28.137±0.2°、23.682±0.2°、32.077±0.2°、30.333±0.2°。

20 在另一优选例中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2θ 值:24.052±0.2°、17.967±0.2°、17.352±0.2°、12.414±0.2°、24.399±0.2°、26.578±0.2°、11.764±0.2°、19.16±0.2°、16.423±0.2°、22.67±0.2°、18.269±0.2°、32.318±0.2°、14.924±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的
25 2θ 值:24.052±0.2°、17.967±0.2°、17.352±0.2°、12.414±0.2°、24.399±0.2°、
26.578±0.2°、11.764±0.2°、19.16±0.2°、16.423±0.2°、22.67±0.2°、18.269±0.2°、
32.318±0.2°、14.924±0.2°、18.54±0.2°、25.687±0.2°、27.68±0.2°、9.091±0.2°、
21.275±0.2°、28.291±0.2°、27.397±0.2°、35.136±0.2°、33.792±0.2°、23.702±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组
30 的 2θ 值:24.052±0.2°、17.967±0.2°、17.352±0.2°、12.414±0.2°、24.399±0.2°、
26.578±0.2°、11.764±0.2°、19.16±0.2°、16.423±0.2°、22.67±0.2°、18.269±0.2°、
32.318±0.2°、14.924±0.2°、18.54±0.2°、25.687±0.2°、27.68±0.2°、9.091±0.2°、
21.275±0.2°、28.291±0.2°、27.397±0.2°、35.136±0.2°、33.792±0.2°、23.702±0.2°、

23.19±0.2°、27.974±0.2°、31.068±0.2°、29.139±0.2°、31.535±0.2°、34.775±0.2°、
19.912±0.2°、36.58±0.2°、30.187±0.2°、33.534±0.2°、16.939±0.2°、16.688±0.2°、
38.988±0.2°、22.276±0.2°、34.067±0.2°、34.54±0.2°、35.551±0.2°、8.783±0.2°、
28.632±0.2°、37.874±0.2°、30.526±0.2°、33.098±0.2°。

- 5 在另一优选例中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值：24.052±0.2°、
17.967±0.2°、17.352±0.2°、12.414±0.2°、24.399±0.2°、26.578±0.2°、11.764±0.2°、
19.16±0.2°、16.423±0.2°、22.67±0.2°、18.269±0.2°、32.318±0.2°、14.924±0.2°、
18.54±0.2°、25.687±0.2°、27.68±0.2°、9.091±0.2°、21.275±0.2°、28.291±0.2°、
27.397±0.2°、35.136±0.2°、33.792±0.2°、23.702±0.2°、23.19±0.2°、27.974±0.2°、
10 31.068±0.2°、29.139±0.2°、31.535±0.2°、34.775±0.2°、19.912±0.2°、36.58±0.2°、
30.187±0.2°、33.534±0.2°、16.939±0.2°、16.688±0.2°、38.988±0.2°、22.276±0.2°、
34.067±0.2°、34.54±0.2°、35.551±0.2°、8.783±0.2°、28.632±0.2°、37.874±0.2°、
30.526±0.2°、33.098±0.2°。

- 在另一优选例中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值：24.052、17.967、
15 17.352、12.414、24.399、26.578、11.764、19.16、16.423、22.67、18.269、32.318、
14.924、18.54、25.687、27.68、9.091、21.275、28.291、27.397、35.136、33.792、
23.702、23.19、27.974、31.068、29.139、31.535、34.775、19.912、36.58、30.187、
33.534、16.939、16.688、38.988、22.276、34.067、34.54、35.551、8.783、28.632、
37.874、30.526、33.098。

- 20 在另一优选例中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本如图 1 所示。

在另一优选例中，所述晶型 A 为无水晶型。

在另一优选例中，所述晶型 A 的水含量≤0.5%，较佳地≤0.2%，更佳地≤0.1%。

在另一优选例中，所述晶型 A 在 244-248 °C 有一个吸热峰。

在另一优选例中，所述晶型 A 具有基本如图 3 所示的 TGA/DSC 图。

- 25 在另一优选例中，所述晶型 A 的纯度≥99.5%，较佳地≥99.7%，更佳地≥99.9%。

在另一优选例中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2 θ
 θ 值：23.947±0.2°、15.861±0.2°、17.109±0.2°、10.066±0.2°、18.738±0.2°、32.151±0.2°、
8.812±0.2°、4.645±0.2°。

在另一优选例中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值：23.947±0.2°、

15.861±0.2°、17.109±0.2°、10.066±0.2°、18.738±0.2°、32.151±0.2°、8.812±0.2°、4.645±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值:23.947、15.861、17.109、10.066、18.738、32.151、8.812、4.645。

5 在另一优选例中,所述晶型 B 的 XRPD 图谱基本如图 4 所示。

在另一优选例中,所述晶型 B 在 210 °C 前失重 4.7-8%。

在另一优选例中,所述晶型 B 在 150-165 °C 和 245-250 °C 各有一个吸热峰;和/或

所述晶型 B 在 182-192 °C 有一个放热峰。

10 在另一优选例中,所述晶型 B 具有基本如图 5 所示的 TGA/DSC 图。

在另一优选例中,所述晶型 B 为溶剂合物。

在另一优选例中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2 θ 值:24.324±0.2°、26.505±0.2°、21.737±0.2°、17.783±0.2°、16.018±0.2°、19.383±0.2°、27.214±0.2°、13.234±0.2°、13.446±0.2°、20.4±0.2°。

15 在另一优选例中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的 2 θ 值:24.324±0.2°、26.505±0.2°、21.737±0.2°、17.783±0.2°、16.018±0.2°、19.383±0.2°、27.214±0.2°、13.234±0.2°、13.446±0.2°、20.4±0.2°、14.049±0.2°、14.874±0.2°、24.833±0.2°、16.882±0.2°、23.296±0.2°、28.146±0.2°、19.888±0.2°、16.419±0.2°、32.839±0.2°。

20 在另一优选例中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的 2 θ 值:24.324±0.2°、26.505±0.2°、21.737±0.2°、17.783±0.2°、16.018±0.2°、19.383±0.2°、27.214±0.2°、13.234±0.2°、13.446±0.2°、20.4±0.2°、14.049±0.2°、14.874±0.2°、24.833±0.2°、16.882±0.2°、23.296±0.2°、28.146±0.2°、19.888±0.2°、16.419±0.2°、32.839±0.2°、29.031±0.2°、22.664±0.2°、10.817±0.2°、30.426±0.2°、25 34.905±0.2°、36.698±0.2°、29.52±0.2°、9.564±0.2°、25.225±0.2°、30.041±0.2°、32.097±0.2°、35.215±0.2°、37.977±0.2°、39.383±0.2°、36.192±0.2°、33.768±0.2°、39.129±0.2°、12.522±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值:24.324±0.2°、26.505±0.2°、21.737±0.2°、17.783±0.2°、16.018±0.2°、19.383±0.2°、27.214±0.2°、

30 13.234±0.2°、13.446±0.2°、20.4±0.2°、14.049±0.2°、14.874±0.2°、24.833±0.2°、16.882±0.2°、23.296±0.2°、28.146±0.2°、19.888±0.2°、16.419±0.2°、32.839±0.2°、29.031±0.2°、22.664±0.2°、10.817±0.2°、30.426±0.2°、34.905±0.2°、36.698±0.2°、29.52±0.2°、9.564±0.2°、25.225±0.2°、30.041±0.2°、32.097±0.2°、35.215±0.2°、

37.977±0.2°、39.383±0.2°、36.192±0.2°、33.768±0.2°、39.129±0.2°、12.522±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值:24.324、26.505、21.737、17.783、16.018、19.383、27.214、13.234、13.446、20.4、14.049、14.874、24.833、16.882、23.296、28.146、19.888、16.419、32.839、29.031、22.664、10.817、
5 30.426、34.905、36.698、29.52、9.564、25.225、30.041、32.097、35.215、37.977、39.383、36.192、33.768、39.129、12.522。

在另一优选例中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱基本如图 10 所示。

在另一优选例中,所述晶型 D 在 180 °C 前失重 16.81%。

在另一优选例中,所述晶型 D 在 111-115 °C 有一个吸热峰。

10 在另一优选例中,所述晶型 D 在 243-250 °C 有一个吸热峰。

在另一优选例中,所述晶型 D 具有基本如图 11 所示的 TGA/DSC 图。

在另一优选例中,所述晶型 D 为溶剂合物。

在另一优选例中,所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2 θ 值:20.115±0.2°、18.287±0.2°、10.002±0.2°、18.969±0.2°、16.607±0.2°、9.132±0.2°、
15 28.238±0.2°、25.243±0.2°、23.626±0.2°、11.745±0.2°、24.022±0.2°、12.538±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的 2 θ 值:20.115±0.2°、18.287±0.2°、10.002±0.2°、18.969±0.2°、16.607±0.2°、9.132±0.2°、28.238±0.2°、25.243±0.2°、23.626±0.2°、11.745±0.2°、24.022±0.2°、12.538±0.2°、21.701±0.2°、14.006±0.2°、30.392±0.2°、29.151±0.2°、27.509±0.2°、
20 16.057±0.2°、21.085±0.2°、19.39±0.2°、22.872±0.2°、22.327±0.2°、6.984±0.2°、26.431±0.2°、12.824±0.2°、26.802±0.2°、15.066±0.2°、33.301±0.2°、38.968±0.2°、10.597±0.2°、31.95±0.2°、32.261±0.2°、30.738±0.2°、33.682±0.2°、15.721±0.2°、37.098±0.2°、25.834±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值:20.115±0.2°、
25 18.287±0.2°、10.002±0.2°、18.969±0.2°、16.607±0.2°、9.132±0.2°、28.238±0.2°、25.243±0.2°、23.626±0.2°、11.745±0.2°、24.022±0.2°、12.538±0.2°、21.701±0.2°、14.006±0.2°、30.392±0.2°、29.151±0.2°、27.509±0.2°、16.057±0.2°、21.085±0.2°、19.39±0.2°、22.872±0.2°、22.327±0.2°、6.984±0.2°、26.431±0.2°、12.824±0.2°、26.802±0.2°、15.066±0.2°、33.301±0.2°、38.968±0.2°、10.597±0.2°、31.95±0.2°、
30 32.261±0.2°、30.738±0.2°、33.682±0.2°、15.721±0.2°、37.098±0.2°、25.834±0.2°。

在另一优选例中,所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有下组的 2 θ 值:20.115、18.287、10.002、18.969、16.607、9.132、28.238、25.243、23.626、11.745、24.022、12.538、21.701、14.006、30.392、29.151、27.509、16.057、21.085、19.39、22.872、22.327、6.984、26.431、12.824、26.802、15.066、33.301、38.968、10.597、31.95、32.261、
35 30.738、33.682、15.721、37.098、25.834。

在另一优选例中,所述晶型 E 的 XRPD 图谱基本如图 14 所示。

在另一优选例中,所述晶型 E 在 210 °C 前失重 4.69%。

在另一优选例中,所述晶型 E 在 110-130 °C 和 140-155 °C 处有吸热峰。

在另一优选例中,所述晶型 E 在 170-188°C 有放热峰。

在另一优选例中,所述晶型 E 在 240-250 °C 有一个吸热峰。

5 在另一优选例中,所述晶型 E 的 TGA/DSC 图基本如图 15 所示。

在另一优选例中,所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2θ 值: $11.228\pm0.2^\circ$ 、 $18.503\pm0.2^\circ$ 、 $21.753\pm0.2^\circ$ 、 $16.737\pm0.2^\circ$ 、 $20.331\pm0.2^\circ$ 、 $19.21\pm0.2^\circ$ 、 $10.153\pm0.2^\circ$ 、 $22.536\pm0.2^\circ$ 、 $16.05\pm0.2^\circ$ 、 $10.749\pm0.2^\circ$ 、 $20.687\pm0.2^\circ$ 、 $11.851\pm0.2^\circ$ 、 $12.692\pm0.2^\circ$ 、 $9.246\pm0.2^\circ$ 、 $17.255\pm0.2^\circ$ 。

10 在另一优选例中,所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的 2θ 值: $11.228\pm0.2^\circ$ 、 $18.503\pm0.2^\circ$ 、 $21.753\pm0.2^\circ$ 、 $16.737\pm0.2^\circ$ 、 $20.331\pm0.2^\circ$ 、 $19.21\pm0.2^\circ$ 、 $10.153\pm0.2^\circ$ 、 $22.536\pm0.2^\circ$ 、 $16.05\pm0.2^\circ$ 、 $10.749\pm0.2^\circ$ 、 $20.687\pm0.2^\circ$ 、 $11.851\pm0.2^\circ$ 、 $12.692\pm0.2^\circ$ 、 $9.246\pm0.2^\circ$ 、 $17.255\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的 2θ 值: $11.228\pm0.2^\circ$ 、 $18.503\pm0.2^\circ$ 、 $21.753\pm0.2^\circ$ 、 $16.737\pm0.2^\circ$ 、 $20.331\pm0.2^\circ$ 、 $19.21\pm0.2^\circ$ 、 $10.153\pm0.2^\circ$ 、 $22.536\pm0.2^\circ$ 、 $16.05\pm0.2^\circ$ 、 $10.749\pm0.2^\circ$ 、 $20.687\pm0.2^\circ$ 、 $11.851\pm0.2^\circ$ 、 $12.692\pm0.2^\circ$ 、 $9.246\pm0.2^\circ$ 、 $17.255\pm0.2^\circ$ 、 $15.057\pm0.2^\circ$ 、 $23.846\pm0.2^\circ$ 、 $14.252\pm0.2^\circ$ 、 $7.498\pm0.2^\circ$ 、 $5.193\pm0.2^\circ$ 、 $13.804\pm0.2^\circ$ 、 $25.474\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有下组的 2θ 值: $11.228\pm0.2^\circ$ 、 $18.503\pm0.2^\circ$ 、 $21.753\pm0.2^\circ$ 、 $16.737\pm0.2^\circ$ 、 $20.331\pm0.2^\circ$ 、 $19.21\pm0.2^\circ$ 、 $10.153\pm0.2^\circ$ 、 $22.536\pm0.2^\circ$ 、 $16.05\pm0.2^\circ$ 、 $10.749\pm0.2^\circ$ 、 $20.687\pm0.2^\circ$ 、 $11.851\pm0.2^\circ$ 、 $12.692\pm0.2^\circ$ 、 $9.246\pm0.2^\circ$ 、 $17.255\pm0.2^\circ$ 、 $15.057\pm0.2^\circ$ 、 $23.846\pm0.2^\circ$ 、 $14.252\pm0.2^\circ$ 、 $7.498\pm0.2^\circ$ 、 $5.193\pm0.2^\circ$ 、 $13.804\pm0.2^\circ$ 、 $25.474\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有下组的 2θ 值: 11.228 、 18.503 、 21.753 、 16.737 、 20.331 、 19.21 、 10.153 、 22.536 、 16.05 、 10.749 、 20.687 、 11.851 、 12.692 、 9.246 、 17.255 、 15.057 、 23.846 、 14.252 、 7.498 、 5.193 、 13.804 、 25.474 。

在另一优选例中,所述晶型 F 在 210 °C 之前存在 2.695%的失重。

在另一优选例中,所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2θ 值: $18.452\pm0.2^\circ$ 、 $22.004\pm0.2^\circ$ 、 $24.202\pm0.2^\circ$ 、 $26.664\pm0.2^\circ$ 、 $15.905\pm0.2^\circ$ 、 $20.186\pm0.2^\circ$ 、 $23.922\pm0.2^\circ$ 、 $12.411\pm0.2^\circ$ 、 $14.045\pm0.2^\circ$ 、 $18.872\pm0.2^\circ$ 、 $29.075\pm0.2^\circ$ 、 $20.847\pm0.2^\circ$ 、 $28.137\pm0.2^\circ$ 、 $23.682\pm0.2^\circ$ 、 $32.077\pm0.2^\circ$ 、 $30.333\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组的 2θ 值: $18.452\pm0.2^\circ$ 、 $22.004\pm0.2^\circ$ 、 $24.202\pm0.2^\circ$ 、 $26.664\pm0.2^\circ$ 、 $15.905\pm0.2^\circ$ 、 $20.186\pm0.2^\circ$ 、 $23.922\pm0.2^\circ$ 、 $12.411\pm0.2^\circ$ 、 $14.045\pm0.2^\circ$ 、 $18.872\pm0.2^\circ$ 、 $29.075\pm0.2^\circ$ 、 $20.847\pm0.2^\circ$ 、 $28.137\pm0.2^\circ$ 、 $23.682\pm0.2^\circ$ 、 $32.077\pm0.2^\circ$ 、 $30.333\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中,所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有 10 个或 10 个以上选自下组

的 2θ 值: $18.452\pm0.2^\circ$ 、 $22.004\pm0.2^\circ$ 、 $24.202\pm0.2^\circ$ 、 $26.664\pm0.2^\circ$ 、 $15.905\pm0.2^\circ$ 、 $20.186\pm0.2^\circ$ 、 $23.922\pm0.2^\circ$ 、 $12.411\pm0.2^\circ$ 、 $14.045\pm0.2^\circ$ 、 $18.872\pm0.2^\circ$ 、 $29.075\pm0.2^\circ$ 、 $20.847\pm0.2^\circ$ 、 $28.137\pm0.2^\circ$ 、 $23.682\pm0.2^\circ$ 、 $32.077\pm0.2^\circ$ 、 $30.333\pm0.2^\circ$ 、 $13.815\pm0.2^\circ$ 、 $24.935\pm0.2^\circ$ 、 $27.652\pm0.2^\circ$ 、 $21.088\pm0.2^\circ$ 、 $26.177\pm0.2^\circ$ 、 $17.534\pm0.2^\circ$ 、 $30.889\pm0.2^\circ$ 、
5 $35.293\pm0.2^\circ$ 、 $33.922\pm0.2^\circ$ 、 $29.875\pm0.2^\circ$ 、 $16.334\pm0.2^\circ$ 、 $38.674\pm0.2^\circ$ 、 $38.538\pm0.2^\circ$ 、 $14.587\pm0.2^\circ$ 、 $7.041\pm0.2^\circ$ 、 $10.559\pm0.2^\circ$ 、 $5.489\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中, 所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有下组的 2θ 值: $18.452\pm0.2^\circ$ 、 $22.004\pm0.2^\circ$ 、 $24.202\pm0.2^\circ$ 、 $26.664\pm0.2^\circ$ 、 $15.905\pm0.2^\circ$ 、 $20.186\pm0.2^\circ$ 、 $23.922\pm0.2^\circ$ 、 $12.411\pm0.2^\circ$ 、 $14.045\pm0.2^\circ$ 、 $18.872\pm0.2^\circ$ 、 $29.075\pm0.2^\circ$ 、 $20.847\pm0.2^\circ$ 、 $28.137\pm0.2^\circ$ 、
10 $23.682\pm0.2^\circ$ 、 $32.077\pm0.2^\circ$ 、 $30.333\pm0.2^\circ$ 、 $13.815\pm0.2^\circ$ 、 $24.935\pm0.2^\circ$ 、 $27.652\pm0.2^\circ$ 、 $21.088\pm0.2^\circ$ 、 $26.177\pm0.2^\circ$ 、 $17.534\pm0.2^\circ$ 、 $30.889\pm0.2^\circ$ 、 $35.293\pm0.2^\circ$ 、 $33.922\pm0.2^\circ$ 、 $29.875\pm0.2^\circ$ 、 $16.334\pm0.2^\circ$ 、 $38.674\pm0.2^\circ$ 、 $38.538\pm0.2^\circ$ 、 $14.587\pm0.2^\circ$ 、 $7.041\pm0.2^\circ$ 、 $10.559\pm0.2^\circ$ 、 $5.489\pm0.2^\circ$ 。

在另一优选例中, 所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有下组的 2θ 值: 18.452 、 22.004 、
15 24.202 、 26.664 、 15.905 、 20.186 、 23.922 、 12.411 、 14.045 、 18.872 、 29.075 、 20.847 、 28.137 、 23.682 、 32.077 、 30.333 、 13.815 、 24.935 、 27.652 、 21.088 、 26.177 、 17.534 、 30.889 、 35.293 、 33.922 、 29.875 、 16.334 、 38.674 、 38.538 、 14.587 、 7.041 、 10.559 、 5.489 。

在另一优选例中, 所述晶型 G 的 XRPD 图谱基本如图 19 所示。

20 在另一优选例中, 所述晶型 G 在 $218-222^\circ\text{C}$ 和 $245-250^\circ\text{C}$ 处有吸热峰; 和/或所述晶型 G 在 $220-224^\circ\text{C}$ 有一个尖锐的放热峰。

在另一优选例中, 所述晶型 G 的 TGA/DSC 图基本如图 20 所示。

在另一优选例中, 所述晶型 G 为无水晶型。

25 本发明的第二方面, 提供了一种药物组合物, 包含:

- 1) 本发明第一方面所述的一种或多种晶型; 和
- 2) 药学上可接受的载体或赋形剂。

30 本发明的第三方面, 提供了一种本发明第一方面所述晶型的用途, 用于制备抗乙型肝炎病毒的药物。

在另一优选例中, 所述药物用于治疗哺乳动物的乙型肝炎病毒感染。

应理解, 在本发明范围内中, 本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合, 从而构成新的或优选的技术方案。

限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

- 图 1 是实施例 1 所得晶型 A 的 XRPD 图谱。
- 5 图 2 是晶型 A 的 PLM 图 (200×)。
- 图 3 为晶型 A 的 TGA/DSC 图。
- 图 4 是晶型 B 的 XRPD 图谱。
- 图 5 是晶型 B (D220-PS-03-A6) 的 TGA/DSC 图。
- 图 6 是晶型 B (D220-PS-03-A6) 加热前后的 XRPD 对比图。
- 10 图 7 为晶型 B (D220-PS-03-A6) 的 H-NMR 图。
- 图 8 为晶型 B (D220-PS-05-A1) 的 TGA/DSC 图。
- 图 9 为晶型 B (D220-PS-05-A1) 的 H-NMR 图。
- 图 10 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 的 XRPD 图。
- 图 11 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 的 TGA/DSC 图。
- 15 图 12 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 加热前后的 XRPD 对比图。
- 图 13 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 的 H-NMR 图。
- 图 14 为晶型 E (D220-PS-06-A1) 的 XRPD 图。
- 图 15 为晶型 E (D220-PS-06-A1) 的 TGA/DSC 图。
- 图 16 和图 17 为晶型 E (D220-PS-06-A1) 加热前后的 XRPD 对比图 (I/II)。
- 20 图 18 为晶型 F (D220-PS-06-A1 AFT130) 室温放置前后的 XRPD 对比图。
- 图 19 为晶型 G 的 XRPD 图。
- 图 20 为晶型 G 的 TGA/DSC 图。
- 图 21 为晶型 F (D220-PS-06-A1 AFT130) 室温放置转成晶型 E 的 TGA 图。
- 图 22 是晶型 A/B/D/E/F/G 的 XRPD 对比图。
- 25 图 23 是晶型 A/G 混悬竞争实验的 XRPD 对比图。
- 图 24 和图 25 是室温关键水活度实验所得固体的 XRPD 图。
- 图 26 为晶型 A 的 DVS 图。
- 图 27 为晶型 A DVS 测试前后的 XRPD 对比图。
- 图 28 为晶型 A 一周稳定性的 XRPD 对比图。
- 30 图 29 为晶型 A 两周稳定性的 XRPD 对比图。
- 图 30 为式 I 化合物的六种晶型转化关系图。
- 图 31 为 W02017173999 A1 实施例 3 所得化合物 I 的 XRPD 图。

具体实施方式

- 35 本发明人经过长期而深入的研究，通过大量筛选、工艺优化获得了一种纯度更

高、成药性能更优的式 I 化合物的晶型。在此基础上，发明人完成了本发明。

如本文所用，术语“n 个或 n 个以上选自下组的 2θ 值”指包括 n 以及大于 n 的任意正整数(例如 n、n+1、...), 其中上限 N_{up} 为该组中所有 2θ 峰值的个数。

5 例如“1 个或 1 个以上”不仅包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、...上限 N_{up} 各个正整数，还包括“2 个或 2 个以上”、“3 个或 3 个以上”、“4 个或 4 个以上”、“5 个或 5 个以上”、“6 个或 6 个以上”、“7 个或 7 个以上”、“8 个或 8 个以上”、“9 个或 9 个以上”、“10 个或 10 个以上”等范围。例如“3 个或 3 个以上”不仅包括 3、4、5、6、7、
10 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、...上限 N_{up} 各个正整数，还包括“4 个或 4 个以上”、“5 个或 5 个以上”、“6 个或 6 个以上”、“7 个或 7 个以上”、“8 个或 8 个以上”、“9 个或 9 个以上”、“10 个或 10 个以上”等范围。

15 与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

(1) 相比 WO2017173999 A1 公开的化合物，本发明的晶型为最稳定的晶型；同时，本发明公布的结晶和纯化方法成本更低，更利于放大生产的操作过程；

(2) 相比 WO2017173999 A1，本发明通过优化工艺获得了一种纯度高、收率高、且杂质含量显著降低的晶型；

20 (3) 相比 WO2017173999 A1，其获得的无定形产品在放置过程中会有析晶的风险，固态稳定性较差。通过本发明获得的晶型，其固态稳定性更高，更利于长期储存。数据同时显示该晶型化学稳定性能很好，期间产生的杂质少，且具有统计学意义，使得原料药的储存期更长。

25 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

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。
文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

通用测试方法

5 X-射线粉末衍射 (XRPD)

使用布鲁克 D2 型号 X-射线粉末衍射仪，在环境条件下收集样品的 X-射线粉末衍射数据，X-射线发射器功率为 300W。样品台无背景信号，步速为 0.15 s/步，总步数为 1837 步，步长为 $2\theta = 0.02^\circ$ ，电压为 30 kV，电流为 10 mA。X-射线管采用 Cu 靶 ($K\alpha$)， $K\alpha 2/K\alpha 1$ 强度比为 0.50 (1.54439 Å/1.5406 Å)。

10 高效液相色谱 (HPLC)

使用安捷伦 1260 型号高效液相色谱仪 (配有 DAD 探测器) 收集样品的纯度和溶解度数据。测试方法见表 A。

表 A HPLC 测试样品纯度和溶解度的方法总结

项目	参数		
仪器	安捷伦 1200 型号高效液相色谱仪或其他相当系统		
色谱柱	Waters XBridge Phenyl 250×4.6 mm, 5 μ m (PN: 186003353) 或其他相当色谱柱		
流动相	A: H ₂ O	B: ACN/MeOH (80:20, v/v)	
探测器	UV, 278 nm		
色谱柱温度	30 °C		
流速	1.0 mL/min		
进样体积	10 μL		
洗针溶剂	ACN/H ₂ O (9:1, v/v)		
稀释液	ACN/H ₂ O (9:1, v/v)		
样品纯度测试 洗脱程序	时间 (min)	%A	%B
	0.0	55	45
	3.0	55	45
	20.0	40	60
	35.0	10	90
	50.0	10	90
	50.1	55	45
	57.0	55	45

偏光显微镜 (PLM)

使用 Olympus 生产的 BX53M 型号偏光显微镜在室温条件下收集样品的显微照片。

热重 (TGA)

- 使用 TA Discovery 系列的热重仪 (TGA) 收集样品的热重数据。取几毫克样品放入 Tzero 铝盘中, 在 N₂ 保护下从室温加热到 400 °C, N₂ 流速为 25 mL/分钟, 加热速率为 10 °C/分钟。

差示扫描量热仪 (DSC)

使用 TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 (DSC) 收集样品的热数据。称量几毫克样品在 Tzero 铝盘中, 用 Tzero 密封盖密封。在 N₂ 保护下加热, N₂ 流速为 50 mL/分钟, 加热速率为 10 °C/分钟。

- 10 动态气相吸附仪 (DVS)

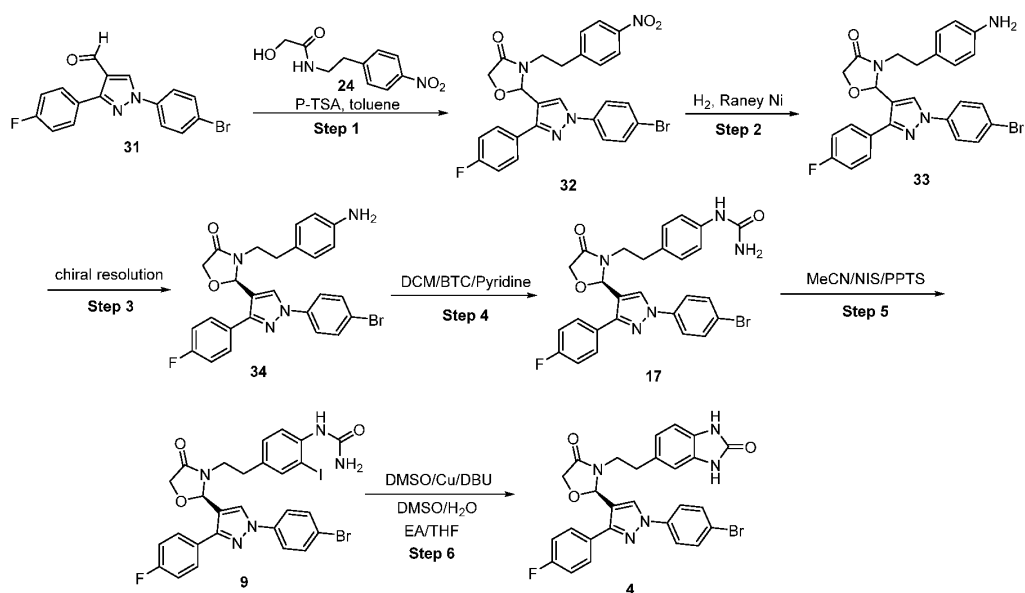
使用 ADVENTURE 系列动态气相吸附仪 (DVS) 在 N₂ 保护下收集样品的吸湿性数据。样品用量~30 mg。无水晶型的测试方法如下:

1) 相对湿度增加过程: 0%RH 至 90%RH, 速率为 10%RH/阶段; 90%RH 至 95%RH, 速率为 5%RH/阶段;

- 15 2) 相对湿度降低过程: 95%RH 至 90%RH, 速率为 5%RH/阶段; 90%RH 至 5%RH, 速率为 10%RH/阶段。

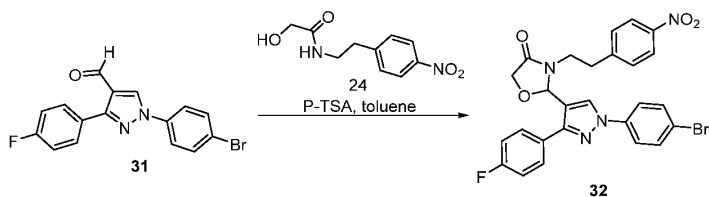
核磁共振氢谱 (H-NMR)

使用 Agilent VNMR 400MR 收集样品的核磁共振氢谱数据。取几毫克样品, 在 DMSO-*d*₆ 试剂中溶清, 通过仪器进行检测。



原料制备例

实施例 A-1 合成化合物 32

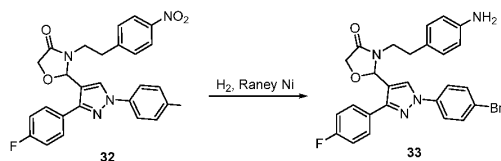


5

室温下，反应釜中依次加入甲苯(303 kg)、化合物 31 (35 kg) 和对甲苯磺酸 (7 kg)，升温至 105~115℃，搅拌分水 1 小时。降温至 60~80℃，将化合物 24(28.33 kg) 加入反应釜，升温至 110~120℃，回流分水反应 12 个小时。降温至 78~80℃，加入额外的对甲苯磺酸 (180 g) 和化合物 24(505 g) 继续加热回流分水 7-8 h，HPLC 中控表明化合物 31 转化为完全；反应体系降温至 50-55℃，加入甲醇 (35.4 kg) 并搅拌 2 小时，降温后过滤，所得滤饼用少量甲苯/甲醇溶液淋洗。滤饼干燥后得到 40.5 kg 化合物 32，收率 72.5%，HPLC 纯度 98%。

MS: [M+H]⁺=551.4/553.4

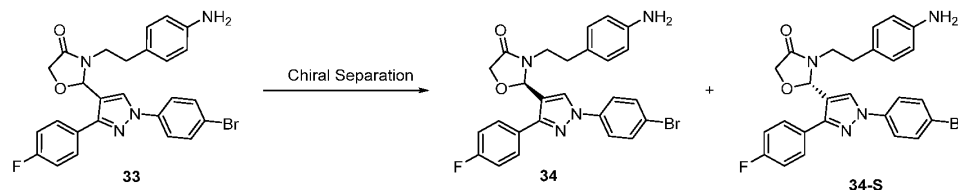
15 实施例 A-2 合成化合物 33



室温下，在反应瓶中加入乙酸乙酯（8 L，44.8V）、化合物 32（178.3 g，1.0 eq.）、三乙胺（80 mL，0.45V）和雷尼镍（48 g，27%）。反应体系用氢气置换三次，室温反应 8 h，HPLC 中控表明化合物 32 转化完全。过滤，滤液浓缩得到 160.4 g 的化合物 33。收率 95.1%，HPLC 纯度 98.2%。MS: $[M+H]^+ = 521.5/523.5$

5

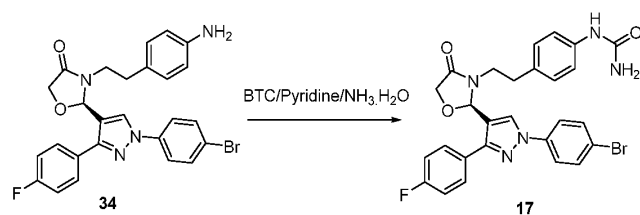
实施例 A-3 拆分化合物 33



取 5 g 消旋的化合物 33，使用手性色谱柱拆分，以甲醇为主要流动相。经过手性拆分得到 1.3 g 化合物 34 ($ee > 99\%$) 和 1.78 g 化合物 34-S。

10

实施例 A-4 化合物 17 的合成

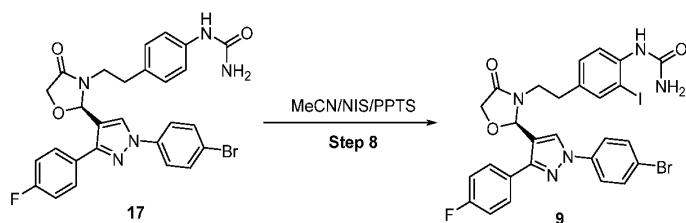


将二氯甲烷 (6 L) 加到反应釜中，降温到 -10°C 左右。向其中加三光气 (BTC) (170.75 g，0.58 mol)。将化合物 34 (600 g，1.15 mol) 的二氯甲烷 (4.8 L) 溶液，缓慢滴加到上述三光气的二氯甲烷溶液中。搅拌 30 分钟。保持 -5°C 以下，滴加吡啶 (273.07 g，3.45 mol) 的二氯甲烷 (1.2 L) 溶液，加完保持搅拌 20 分钟以上。保持 -5°C 以下，滴加氨水 (0.9 L)，继续保持反应不少于 30 分钟。

HPLC 监控反应完成后，用水洗涤两遍后浓缩。所得产物用乙酸乙酯溶解后加入正庚烷打浆。收集滤饼，烘干得到 590 g 化合物 17，收率：90.86%，纯度：98.45%。

20 MS: $[M+H]^+ = 563.01/565.02$

实施例 A-5 化合物 9 的合成



将化合物 17 (190 g, 0.337 mol) 溶解在乙腈 (1.3 L) 中, 加入 PPTS (即吡啶对
 甲苯磺酸盐) (42.3 g, 0.168 mol), NIS (即 N-碘代丁二酰亚胺) (90.88 g, 0.4
 mol)。56℃ 反应过夜后有大量固体析出。HPLC 检测合格后, 降温到 20-30℃, 向
 5 其中加 5% 的亚硫酸钠溶液洗涤。抽滤收集固体, 所得固体用 MTBE (甲基叔丁醚)
 洗涤。烘干得到 202 g 化合物 9 (即化合物 II), 收率: 86.9%, 纯度: 98.75%。
 MS: $[M+H]^+ = 689.84 / 691.84$

关于化合物制备的更多细节, 请参见本发明同日提交的如下申请:

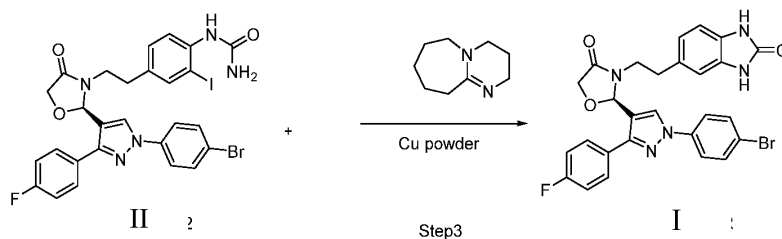
发明名称: 一种乙肝病毒核衣壳抑制剂的制备方法

10 申请日: 2021 年 07 月 23 日

申请人: 上海挚盟医药科技有限公司

晶型制备例

实施例 1 晶型 A 的制备和表征



15

20

向反应釜中加入 DMSO (二甲亚砜) 25.760 kg, 氮气保护, 开启搅拌。保持
 40℃ 以下向反应釜中加入 2.9 kg 化合物 II, 保持搅拌。向同一反应釜中加入 DBU
 0.74 kg。向同一反应釜中加入铜粉 0.27 kg。加完开始升温到 70℃ 反应 8 小时以上。
 检测化合物 II 转化完全后, 降温到 30℃ 以下, 向反应釜中加活性炭 0.3 kg, 搅拌
 30 分钟后过滤, 除去活性炭和铜粉。用少量二甲亚砜洗涤滤饼。将滤液合并, 并
 向滤液中加入 10% 醋酸水溶液 32 kg。加完保持 40℃ 以内搅拌 1 小时后过滤。用
 少量饮用水洗涤滤饼后收集滤饼。所得滤饼使用 66 kg 乙酸乙酯: 四氢呋喃 (4:
 1) 混合溶剂打浆后过滤, 并用少量四氢呋喃洗涤滤饼。将滤液转移到反应釜中。
 所得溶液分别用 10% 醋酸水溶液 16.4 kg、1% 碳酸钾水溶液 15 kg 和 5% 氯化钠水

溶液 15.6 kg 洗涤。将有机用无水硫酸钠干燥后过滤。收集滤液，减压浓缩除去有机溶剂，直到无溶剂流出。称取丙酮 6.8 kg，带蒸溶剂，直到无溶剂流出。称取 4.6 kg 丙酮加到残余物中，加热回流 1 小时。降温到 5-10℃。搅拌 1 小时后过滤。用少量丙酮洗涤滤饼。将所得固体湿品干燥至水分≤1%。得到化合物 I 粗品 1.655

5 Kg，呈灰黄色至淡黄色固体粉末。收率 70.3%，纯度 99.68%。

向反应瓶中加入醋酸 6.2 Kg 和 1.655 Kg 化合物 I 粗品，加热到 80±5℃至溶清。不低于 50℃过滤后，降温到 25℃过滤。用少量水洗涤滤饼。将所得固体湿品烘干，得化合物 I（一精）1.538 Kg，呈淡黄色至类白色固体粉末，收率 **93.1%**，**纯度：99.9%**。

10 向反应釜中加入丙酮 2.432 Kg 和化合物 I（一精）1.538 Kg。开始升温到回流。保持回流搅拌 1 小时以上。降温过滤。用少量丙酮洗涤滤饼。将所得固体湿品烘干得到化合物 I 晶型 A 成品 1.458 Kg，呈类白色固体粉末，**收率：94.8%**，**纯度：99.90%**。

15 结果

1) 在固态性质方面，经重复，W02017173999 A1 实施例 3 中经手性拆分得到的化合物 I 白色固体为无定形（其 XRPD 结果请参见本发明图 31）。

具体地，W02017173999 A1 实施例 3 中制得的化合物 I 白色固体为无定形，未能得到单一性状稳定的晶型，其固态稳定性较差。此类方法制备的原料药存在固
20 态稳定性的不确定性，长期放置也存在进一步析晶的风险。对应样品的溶解度和生物利用度存在不确定性，成药性较差。

2) 在化学纯度方面，W02017173999 A1 实施例 3 中报道的产品纯度仅为 98.47%。与本发明实施例 1 中得到的产品纯度 99.90%相比，纯度差距较大。鉴于
W02017173999 A1 实施例 3 的合成中最后三个化学步骤的中间体 3-(4-乙酰氨基
25 -3-硝基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮、
3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑
烷-4-酮、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙
基)噁唑啉-4-酮在 AMES 实验中均显示为阳性，存在潜在风险。在原料药中这三种
杂质的残留会严重影响原料药的质量。而本发明公开的晶型 A 及其制备和纯化有
30 效避免了相关中间体的使用，同时纯度普遍在 99.5%以上，更优的可以达到 99.90%，

有效减少了各种有害杂质在原料药中的残留。

表 M-1 显示了实施例 1 所得晶型 A 的测试结果。

表 M-1

	批号 R191043
外观	类白色粉末
水分(KF)	0.09%
炽灼残渣(ROI)	0.02%
比旋度[α] _D ²⁰ (c=0.25，四氢呋喃)	+50.4°
杂质总量	0.10%
对映异构体（HPLC）	未检出
含量（HPLC）(按无水物计)	99.3%

5

表M-2 实施例1晶型A影响因素试验结果（高温、高湿条件）

批号：R191042 批量：1.206 kg 规格：原料药（裸样）

试验时间： 2019.08.09-2019.09.09			批号：R191042						
序号	检测项目	质量标准	高温（60℃）				高湿（25℃，90%±5%）		
			0天	5天	10天	30天	5天	10天	30天
1	外观	白色、类白色至淡黄色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
2	水分（KF）	不得过 1.0%	0.11%	0.09%	0.09%	0.09%	0.21%	0.23%	0.10%
3	有关物质（HPLC）								
	化合物 II	不得过 0.2%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	其他单个杂质	不得过 0.3%	RRT~1.10: 0.14% RRT~1.23: 0.03% RRT~1.44: 0.03% RRT~1.53: 0.03% RRT~1.87: 0.03%	RRT~1.10: 0.13% RRT~1.24: 0.04% RRT~1.48: 0.03% RRT~1.59: 0.03% RRT~1.92: 0.03% RRT~1.97: 0.03%	RRT~1.10: 0.14% RRT~1.24: 0.03% RRT~1.46: 0.03% RRT~1.56: 0.03% RRT~1.93: 0.03%	RRT~1.10: 0.14% RRT~1.24: 0.03% RRT~1.48: 0.03% RRT~1.58: 0.03% RRT~1.92: 0.03% RRT~1.97: 0.03%	RRT~1.10: 0.14% RRT~1.24: 0.04% RRT~1.48: 0.03% RRT~1.59: 0.03% RRT~1.92: 0.03% RRT~1.97: 0.03%	RRT~1.10: 0.13% RRT~1.24: 0.03% RRT~1.46: 0.03% RRT~1.56: 0.03% RRT~1.88: 0.03% RRT~1.93: 0.03%	RRT~1.10: 0.15% RRT~1.24: 0.03% RRT~1.48: 0.03% RRT~1.59: 0.03% RRT~1.92: 0.03% RRT~1.97: 0.03%
	杂质总量	不得过 1.5%	0.26%	0.29%	0.26%	0.29%	0.30%	0.28%	0.30%
4	对映异构体（HPLC）	不得过 1.0%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
5	含量（HPLC，按无水物计）	98.0%~102.0%	99.2%	99.1%	99.8%	100.9%	99.4%	99.7%	101.3%

表M-3 实施例1晶型A影响因素试验结果（高温高湿、光照条件）

批号：R191042 批量：1.206 kg 规格：原料药（裸样）

试验时间： 2019.08.09-2019.09.09		批号：R191042							
--------------------------------	--	------------	--	--	--	--	--	--	--

序号	检测项目	质量标准	高温高湿（60℃，75%±5%）				光照（25℃，4500Lx±500Lx，近紫外0.9w/m ² ），裸样		
			0天	5天	10天	30天	5天	10天	30天
1	外观	白色、类白色至淡黄色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
2	水分（KF）	不得过 1.0%	0.11%	0.12%	0.14%	0.14%	0.10%	0.10%	0.10%
3	有关物质（HPLC）								
	化合物 II	不得过 0.2%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	其他单个杂质	不得过 0.3%	RRT~1.10 : 0.13% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.46 : 0.03% RRT~1.48 : 0.03% RRT~1.58 : 0.03% RRT~1.97 : 0.03%	RRT~1.10 : 0.14% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.46 : 0.03% RRT~1.56 : 0.03% RRT~1.88 : 0.03% RRT~1.93 : 0.03%	RRT~1.10 : 0.14% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.48 : 0.03% RRT~1.59 : 0.03% RRT~1.97 : 0.03%	RRT~1.10 : 0.14% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.48 : 0.03% RRT~1.58 : 0.03% RRT~1.96 : 0.03%	RRT~1.10 : 0.14% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.46 : 0.03% RRT~1.56 : 0.03% RRT~1.93 : 0.03%	RRT~1.10 : 0.14% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.48 : 0.03% RRT~1.59 : 0.03% RRT~1.97 : 0.03%	RRT~1.10 : 0.13% RRT~1.24 : 0.03% RRT~1.48 : 0.03% RRT~1.58 : 0.03% RRT~1.97 : 0.03%
	杂质总量	不得过 1.5%	0.25%	0.29%	0.26%	0.26%	0.26%	0.26%	0.25%
4	对映异构体（HPLC）	不得过 1.0%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
5	含量（HPLC，按无水物计）	98.0%~102.0%	99.8%	99.6%	101.3%	99.3%	99.6%	100.7%	99.8%

根据以上影响因素实验的对比数据可以看出，对比 W02017173999 A1 实施例 3 中得到的化合物 I 样品 98.47%的纯度，晶型 A 的起始纯度（99.75%）更高。同时，在高温高湿条件下晶型 A 均呈现了较好的化学稳定性，成药性好。

图 1 是实施例 1 所得晶型 A 的 XRPD 图谱。

5

表 1-1 列出了晶型 A 的 XRPD 数据汇总，2 θ 值误差范围为±0.2°。

表 1-1 晶型 A 的 XRPD 数据汇总

No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度
1	8.783	1.90%	13	19.16	15.30%	25	27.68	8.20%	37	33.792	5.20%
2	9.091	7.50%	14	19.912	3.60%	26	27.974	4.50%	38	34.067	2.10%
3	11.764	18.10%	15	21.275	7.10%	27	28.291	6.20%	39	34.54	2.00%
4	12.414	31.50%	16	22.276	2.40%	28	28.632	1.90%	40	34.775	3.80%
5	14.924	10.20%	17	22.67	12.30%	29	29.139	3.80%	41	35.136	5.40%
6	16.423	13.10%	18	23.19	4.50%	30	30.187	3.40%	42	35.551	2.00%
7	16.688	2.70%	19	23.702	5.10%	31	30.526	1.20%	43	36.58	3.50%
8	16.939	2.80%	20	24.052	100.0%	32	31.068	4.30%	44	37.874	1.70%
9	17.352	41.50%	21	24.399	21.80%	33	31.535	3.80%	45	38.988	2.50%

10	17.967	41.90%	22	25.687	8.30%	34	32.318	11.00%			
11	18.269	11.50%	23	26.578	20.20%	35	33.098	1.00%			
12	18.54	8.70%	24	27.397	5.90%	36	33.534	2.90%			

图 2 是晶型 A 的 PLM 图（200×）。

从图 2 可知：晶型 A 为微小颗粒状。

图 3 为晶型 A 的 TGA/DSC 图。

从图 3 可知：样品在分解前几乎无失重，在 246.2 °C（起始温度）有一个尖锐的熔融峰。

以上结果表明，晶型 A 为无水晶型。

实施例 2 更多晶型筛选结果讨论

多晶型筛选

10 根据化合物 I 的相关性质，考虑溶剂种类和温度等条件，共设置了 65 个晶型筛选实验。方法包括反溶剂添加、气固扩散、气液扩散、缓慢挥发、高聚物诱导、室温/50 °C 搅拌和缓慢降温。具体方法描述见下文。

应理解，如下晶型筛选所用化合物 I 均为通过本发明所示制备方法制得的化合物 I。

15 反溶剂添加法

称取~15 mg 化合物 I 样品，加入下表 2 中的正溶剂，室温搅拌实验得到澄清的储备液。将储备液分装在 20 mL 玻璃瓶中，在磁力搅拌条件下，向玻璃瓶中逐步加入 0.2~0.5 mL 相应的反溶剂直至出现固体或溶剂总体积达到 15.0 mL。结果表明（表 1），反溶剂添加法中得到晶型 A、晶型 B、晶型 A 和 B 的混合，以及晶型 E 和 A 的混合。

表 1 反溶剂添加实验结果

试验编号	正溶剂	反溶剂	所得晶型
D220-PS-03-A1 [#]	MeOH	IPAc	晶型 B
D220-PS-03-A2		H ₂ O	晶型 A
D220-PS-03-A3	Acetone	n-Heptane	晶型 A
D220-PS-03-A4		H ₂ O	晶型 A
D220-PS-03-A5 [#]		CPME	晶型 A + B
D220-PS-03-A6	THF	Toluene	晶型 B
D220-PS-03-A7		n-Heptane	晶型 A

试验编号	正溶剂	反溶剂	所得晶型
D220-PS-03-A8 [#]		MIBK	晶型 A
D220-PS-03-A9	1, 4-Dioxane	H ₂ O	晶型 A
D220-PS-03-A10 [#]		EtOAc	晶型 A
D220-PS-03-A11 [#]	DMSO	Toluene	晶型 A
D220-PS-03-A12		H ₂ O	晶型 E + A
D220-PS-03-A13 [#]	DMF	MTBE	晶型 A
D220-PS-03-A14 [#]		ACN	晶型 A

[#]: 反溶剂添加/5 °C/-20 °C 后澄清, 固体为室温挥发得到。

气固扩散法

在 4 mL 玻璃瓶中称量~12 mg 化合物 I 晶型 A 样品, 并将其放入装有 3 mL 易挥发溶剂的 20 mL 玻璃瓶中。将 20 mL 玻璃瓶盖紧, 在室温条件下放置约两周, 用 XRPD 表征所得固体。结果表明 (表 2), 气固扩散法中得到晶型 A 和 D。

表 2 气固扩散实验结果

试验编号	溶剂	所得晶型
D220-PS-04-A1	EtOH	晶型 A
D220-PS-04-A2	MEK	晶型 A
D220-PS-04-A3	2-MeTHF	晶型 A
D220-PS-04-A4	EtOAc	晶型 A
D220-PS-04-A5	CHCl ₃	晶型 A
D220-PS-04-A6	DMSO	晶型 A
D220-PS-04-A7	DMF	晶型 A
D220-PS-04-A8	CH ₃ COOH	晶型 D

气液扩散法

在 4 mL 玻璃瓶中称量~15 mg 化合物 I 样品, 加入下表 4 中相应的溶剂溶清样品, 并将其放入装有 4 mL 反溶剂的 20 mL 玻璃瓶中。将 20 mL 玻璃瓶盖紧, 放置在室温条件下, 直至有固体析出。对所得固体进行 XRPD 表征。结果表明 (表 3), 气液扩散法中得到晶型 A 和 B。

表 3 气液扩散实验结果

试验编号	溶剂	反溶剂	所得晶型
------	----	-----	------

试验编号	溶剂	反溶剂	所得晶型
D220-PS-05-A1	1,4-Dioxane	n-Heptane	晶型 B
D220-PS-05-A2*	DMSO	MTBE	晶型 A
D220-PS-05-A3		H ₂ O	晶型 A
D220-PS-05-A4*	DMF	IPAc	晶型 A
D220-PS-05-A5*		DCM	晶型 A

*: 21 天后样品澄清, 固体为室温挥发得到。

室温缓慢挥发法

在 4 mL 玻璃瓶中称量~15 mg 化合物 I 样品, 加入下表 5 中相应的溶剂使其溶
5 清。用封口膜封口, 并扎 4~6 个针孔, 在室温条件下缓慢挥发。对最终得到的固
体进行 XRPD 表征。结果表明 (表 4), 室温缓慢挥发法得到三种晶型, 分别为晶
型 A/B/E。

表 4 室温缓慢挥发实验结果

试验编号	溶剂	所得晶型
D220-PS-06-A1	MeOH	晶型 E
D220-PS-06-A2	Acetone	晶型 A
D220-PS-06-A3	2-MeTHF	晶型 B

10 高聚物诱导法

在 4 mL 玻璃瓶中称量 8-15 mg 化合物 I 晶型 A 样品, 加入相应的溶剂使其溶
解。若不能溶清, 则对悬浊液进行膜过滤处理 (尼龙膜, 膜孔径 0.22 μm)。向
滤液中加入 1-2 mg 高聚物 (PVC/PVP 1:1, w/w)。用封口膜密封 4 mL 玻璃瓶,
并在封口膜上留 4~6 个针孔, 在室温条件下缓慢挥发。对最终得到的固体进行 XRPD

15 表征。结果表明 (表 5), 高聚物诱导法仅得到晶型 A。

表 5 高聚物诱导实验结果

试验编号	溶剂	所得晶型
D220-PS-07-A1	EtOH	晶型 A
D220-PS-07-A2	MEK	晶型 A
D220-PS-07-A3	THF	晶型 A

室温搅拌法

在 HPLC 小瓶中称量~15 mg 化合物 I 晶型 A 样品，加入 0.4 mL 相应溶剂，并在室温条件下进行磁力搅拌，得到悬浊液。约一周后分离固体进行 XRPD 表征。结果表明（表 6），室温搅拌法得到两种晶型，分别为晶型 A 和 D。

表 6 室温搅拌实验结果

试验编号	溶剂 (v:v)	所得晶型
D220-PS-08-A1	MeOH	晶型 A
D220-PS-08-A2	EtOH	晶型 A
D220-PS-08-A3	MEK	晶型 A
D220-PS-08-A4	EtOAc	晶型 A
D220-PS-08-A5	THF/n-Heptane (1:3)	晶型 A
D220-PS-08-A6	1,4-Dioxane/H ₂ O (1:1)	晶型 A
D220-PS-08-A7	MTBE	晶型 A
D220-PS-08-A8	ACN	晶型 A
D220-PS-08-A9	DCM	晶型 A
D220-PS-08-A10	Toluene	晶型 A
D220-PS-08-A11	Acetone	晶型 A
D220-PS-08-A12	Acetone/H ₂ O (984:16, v/v, a _w = 0.2)	晶型 A
D220-PS-08-A13	Acetone/H ₂ O (948:52, v/v, a _w = 0.4)	晶型 A
D220-PS-08-A14	Acetone/H ₂ O (857:143, v/v, a _w = 0.6)	晶型 A
D220-PS-08-A15	Acetone/H ₂ O (604:396, v/v, a _w = 0.8)	晶型 A
D220-PS-08-A16	H ₂ O	晶型 A
D220-PS-08-A17	CH ₃ COOH	晶型 D

5

50℃ 搅拌法

在 HPLC 玻璃瓶中称量~15 mg 化合物 I 晶型 A 样品，加入 0.4 mL 相应的溶剂，并在 50 °C 条件下进行磁力搅拌，得到悬浊液。3 天后对悬浊液中的固体进行 XRPD 表征。结果表明（表 7），50 °C 搅拌法仅得到晶型 A。

10

表 7 50 °C 搅拌实验结果

试验编号	溶剂 (v:v)	所得晶型
D220-PS-09-A1	MeOH/H ₂ O (1:1)	晶型 A
D220-PS-09-A2	IPA	晶型 A
D220-PS-09-A3	MIBK	晶型 A
D220-PS-09-A4	IPAc	晶型 A

试验编号	溶剂 (v:v)	所得晶型
D220-PS-09-A5	2-MeTHF/n-Heptane (1:3)	晶型 A
D220-PS-09-A6	CPME	晶型 A
D220-PS-09-A7	ACN	晶型 A
D220-PS-09-A8	CHCl ₃	晶型 A
D220-PS-09-A9	Acetone/H ₂ O (1:3)	晶型 A
D220-PS-09-A10	Toluene	晶型 A

缓慢降温法

在 4 mL 玻璃瓶中称量~20 mg 化合物 I 晶型 A 样品，加入 0.6~0.8 mL 相应的溶剂，在 50 °C 条件下磁力搅拌 3 小时得到悬浊液。对悬浊液进行膜过滤处理（尼龙膜，膜孔径 0.22 μm）。将滤液从 50 °C 缓慢降温冷却到 5 °C，冷却速率为 0.1 °C/min。样品在 5 °C 条件下储存~2 天后，转入-20 °C 诱导析晶。样品在-20 °C 条件下储存~5 天后，进行室温挥发。最终将得到的固体进行 XRPD 表征。实验结果表明（表 8），通过缓慢降温法筛选得到晶型 A、B 和 E。

表 8 缓慢降温实验结果

试验编号	溶剂 (v:v)	所得晶型
D220-PS-10-A1	IPA	晶型 A
D220-PS-10-A2	EtOAc/1,4-Dioxane (1:1)	晶型 B
D220-PS-10-A3	ACN	晶型 A
D220-PS-10-A4	CHCl ₃ /Acetone (1:1)	晶型 A
D220-PS-10-A5	MEK	晶型 E

所有样品在缓慢降温至-20 °C 后均澄清，固体为室温挥发得到。

溶剂名称中英文对照见表 B。

表 B 溶剂名称中英文对照表

英文名	中文名	英文名	中文名
MeOH	甲醇	MTBE	甲基叔丁基醚
EtOH	乙醇	CPME	环戊基甲醚
IPA	异丙醇	CHCl ₃	三氯甲烷
CH ₃ COOH	乙酸	DCM	二氯甲烷
Acetone	丙酮	n-Heptane	正庚烷
MEK	丁酮	Toluene	甲苯

英文名	中文名	英文名	中文名
MIBK	甲基异丁基酮	DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯	DMF	N, N-二甲基甲酰胺
IPAc	醋酸异丙酯	ACN	乙腈
THF	四氢呋喃	1, 4-Dioxane	1, 4-二氧六环
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃	H ₂ O	水

结果表明，化合物 I 共有六种晶型，包括晶型筛选实验中发现的四种（命名为晶型 A/B/D/E）和后续晶型鉴定中发现的两种（命名为晶型 F/G）。其中，无水晶型有三种（晶型 A/F/G），水合物有一种（晶型 E），溶剂合物有两种（晶型 B/D）。

- 5 筛选实验结果总结见表 10。六种晶型的表征数据汇总见表 11，XRPD 对比图见图 22。

表 10 式 I 化合物的晶型筛选实验结果汇总

结晶方法	实验数目	晶型
反溶剂添加	14	晶型 A/B/A + E
气固扩散	8	晶型 A/D
气液扩散	5	晶型 A/B
缓慢挥发	3	晶型 A/B/E
高聚物诱导	3	晶型 A
室温搅拌	17	晶型 A/D
50 °C 搅拌	10	晶型 A
缓慢降温	5	晶型 A/B/E
总计	65	晶型 A/B/D/E

表 11 式 I 化合物的六种晶型表征数据汇总

晶型类型	晶型 (批号)	制备条件	TGA 失重 (%, [°C])	DSC 信号 (起始温度, °C)	加热后晶型 ([°C])
无水晶型	晶型 A (01-A)	起始样品	分解前几乎无失重	246.2	NA
	晶型 F [*] (06-A1 AFT130)	加热晶型 E 至 130 °C	--	--	晶型 E [室温]

晶型类型	晶型 (批号)	制备条件	TGA 失重 (%, [°C])	DSC 信号 (起始温度, °C)	加热后晶型 ([°C])
	晶型 G (11-A1 AFT210)	加热晶型 E 至 210 °C	分解前几乎 无失重	220.3 [#] /222.0 [#] */246.1	晶型 A [230] ^{&}
水合物	晶型 E (06-A1)	室温挥发 MeOH	4.7% [210] H-NMR 无 甲醇	115.1/145.6/172.9 [#] */ 220.3/222.3 [#] */245.4	晶型 F [130] 弱结晶度 [170] 晶型 A + G [210] 晶型 A [230]
溶剂合物 (类质同 晶)	晶型 B (03-A6)	反溶剂添加 THF/Toluene	4.9% [210] H-NMR 中 4.3%甲苯	151.1/185.3 [#] */245.8	无定形 [170] 晶型 A [210]
乙酸 溶剂合物	晶型 D (08-A17)	室温搅拌 CH ₃ COOH	16.8% [180] H-NMR 中 16.6%乙 酸	113.1/245.9	晶型 A [150]

批号前缀：D220-PS-；[]：终点温度；
[®]：样品为晶型 E + F 的混合；--：晶型 F 室温下不稳定，未作进一步表征；
*：为放热信号；#：峰值温度；&：数据来源于晶型 E（D220-PS-06-A1）加热实验。

5 晶型 B

图 4 是晶型 B 的 XRPD 图谱。

表 1-2 示出了晶型 B 的 XRPD 数据，2 θ 值误差范围为±0.2°。

表 1-2 晶型 B 的 XRPD 数据汇总

2 θ (°)	强度
4.645	1.60%
8.812	2.70%
10.066	13.80%
15.861	17.70%
17.109	16.10%
18.738	13.10%
23.947	100.00%
32.151	4.20%

图 5 是晶型 B（D220-PS-03-A6）的 TGA/DSC 图。

从图 5 可知：样品在 210 °C 前失重 4.9%，在 151.1 °C 和 245.8 °C（起点）处

有吸热峰，在 185.3 °C（起点）处有一个放热峰。

图 6 是晶型 B（D220-PS-03-A6）加热前后的 XRPD 对比图。

从图 6 可知：N₂ 保护下，加热晶型 B（D220-PS-03-A6）至 170 °C 冷却至室温，
5 转变为无定形；加热至 210 °C 冷却至室温，转变为晶型 A，表明 DSC 上第一个吸热峰为脱水或脱溶剂，放热信号为无定形重结晶，第二个吸热峰为晶型 A 的熔点。

图 7 为晶型 B（D220-PS-03-A6）的 H-NMR 图。

从图 7 可知：样品（D220-PS-03-A6）中存在 4.3% 的 Toluene，与 TGA 失重接近，表明晶型 B 为溶剂合物。

10 图 8 为晶型 B（D220-PS-05-A1）的 TGA/DSC 图。

从图 8 可知：样品在 210 °C 前失重 7.9%，在 153.4 °C（起点）处有一个吸热峰，结合 TGA 失重，推测为脱水或脱溶剂；在 246.3 °C（起点）有一个尖锐的吸热峰，推测为熔化。

图 9 为晶型 B（D220-PS-05-A1）的 H-NMR 图。

15 从图 9 可知：样品（D220-PS-05-A1）中存在 6.5 wt% 的 1,4-Dioxane，与 TGA 失重接近，表明晶型 B 为溶剂合物。

根据以上数据，晶型 B 为溶剂合物，且存在类质同晶现象。

晶型 D

20 图 10 为晶型 D（D220-PS-08-A17）的 XRPD 图。

表 1-3 示出了晶型 D 的 XRPD 数据，2 θ 值误差范围为 ±0.2°。

表 1-3 晶型 D 的 XRPD 数据

No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度
1	9.564	4.40%	14	20.4	15.00%	27	30.426	6.20%
2	10.817	7.20%	15	21.737	44.90%	28	32.097	3.40%
3	12.522	2.10%	16	22.664	8.60%	29	32.839	10.30%
4	13.234	21.40%	17	23.296	12.40%	30	33.768	2.20%
5	13.446	20.20%	18	24.324	100.00%	31	34.905	5.50%
6	14.049	14.10%	19	24.833	12.70%	32	35.215	3.40%
7	14.874	14.10%	20	25.225	3.50%	33	36.192	2.70%
8	16.018	29.30%	21	26.505	91.10%	34	36.698	4.70%
9	16.419	10.50%	22	27.214	25.90%	35	37.977	3.10%
10	16.882	12.60%	23	28.146	12.20%	36	39.129	2.20%
11	17.783	36.10%	24	29.031	9.70%	37	39.383	2.80%

12	19.383	27.00%	25	29.52	4.50%			
13	19.888	11.50%	26	30.041	3.50%			

图 11 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 的 TGA/DSC 图。

从图 11 可知：样品在 180 °C 前失重 16.8%，在 113.1 °C (起点) 处有吸热峰，结合 TGA 失重，推测为脱水或脱溶剂；在 245.9 °C (起点) 有一个尖锐的吸热峰，推测为熔化。

5 图 12 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 加热前后的 XRPD 对比图。

从图 12 可知：N₂ 保护下，加热晶型 D (D220-PS-08-17) 至 150 °C 冷却至室温，转变为晶型 A，表明晶型 D 是水合物或溶剂合物。

图 13 为晶型 D (D220-PS-08-A17) 的 H-NMR 图。

从图 13 可知：样品中存在 16.6 wt% 的 CH₃COOH，与 TGA 结果相近，由此表明晶型 D 为乙酸溶剂合物。

10

晶型 E

图 14 为晶型 E (D220-PS-06-A1) 的 XRPD 图。

表 1-4 示出了晶型 E 的 XRPD 数据，2 θ 值误差范围为 ±0.2° 。

15

表 1-4 晶型 E 的 XRPD 数据

No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度
1	6.984	3.20%	14	18.969	41.90%	27	27.509	6.40%
2	9.132	20.40%	15	19.39	5.10%	28	28.238	18.80%
3	10.002	59.70%	16	20.115	100.00%	29	29.151	7.10%
4	10.597	1.50%	17	21.085	5.70%	30	30.392	7.80%
5	11.745	13.70%	18	21.701	8.70%	31	30.738	1.20%
6	12.538	11.70%	19	22.327	3.80%	32	31.95	1.30%
7	12.824	2.20%	20	22.872	4.30%	33	32.261	1.30%
8	14.006	8.00%	21	23.626	13.80%	34	33.301	1.80%
9	15.066	1.80%	22	24.022	12.50%	35	33.682	1.00%
10	15.721	0.90%	23	25.243	14.40%	36	37.098	0.80%
11	16.057	5.70%	24	25.834	0.70%	37	38.968	1.60%
12	16.607	33.40%	25	26.431	3.20%			
13	18.287	59.90%	26	26.802	2.10%			

图 15 为晶型 E (D220-PS-06-A1) 的 TGA/DSC 图。

从图 15 可知：样品在 210 °C 前失重 4.7%，在 115.1 °C 和 145.6 °C (起点) 处有吸热峰，结合 TGA 失重，推测为分步脱水或脱溶剂；172.9 °C (起点) 处有放热峰，推测为无定形重结晶；在 220.3 °C/222.3 °C (峰值) 处分别有吸热峰/

放热峰，推测为固相转变；在 245.4 °C（起点）有一个尖锐的吸热峰，推测为熔点。

图 16 和图 17 为晶型 E（D220-PS-06-A1）加热前后的 XRPD 对比图（I/II）。

从图 16 和图 17 可知：在 N₂ 保护下，加热至 130 °C，部分转为新晶型 F，表明晶型 E 为水或溶剂合物；加热至 170 °C，样品为弱结晶度；加热至 210 °C，样品大部分转变为晶型 A，同时观察到新的衍射峰命名为晶型 G；加热至 230 °C，转变为晶型 A。

晶型 F

晶型 F 可通过水合物晶型 E 脱水得到，未从溶液法中得到。N₂ 保护下，加热晶型 E（D220-PS-06-A1）到 130 °C 冷却至室温后观察到新的衍射峰，命名为晶型 F，推测为无水晶型。

晶型 F（D220-PS-06-A1 AFT130）室温（18~20 °C/45~75%RH）放置约 3 天转变为晶型 E（图 18），表明该晶型在室温条件下不稳定。

图 21 为晶型 F（D220-PS-06-A1 AFT130）室温放置转成晶型 E 的 TGA 图。

从图 21 可知：在 210 °C 之前存在 2.7% 的失重，由此表明晶型 E 是水合物。

表 1-5 示出了晶型 F 的 XRPD 数据，2 θ 值误差范围为 ±0.2°。

表 1-5 晶型 F 的 XRPD 数据

No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度
1	5.193	9.10%	12	16.05	40.40%
2	7.498	10.00%	13	16.737	69.00%
3	9.246	26.20%	14	17.255	22.20%
4	10.153	41.10%	15	18.503	96.80%
5	10.749	36.40%	16	19.21	41.70%
6	11.228	100.00%	17	20.331	63.60%
7	11.851	31.70%	18	20.687	35.00%
8	12.692	30.10%	19	21.753	76.70%
9	13.804	8.60%	20	22.536	41.00%
10	14.252	13.00%	21	23.846	14.00%
11	15.057	18.30%	22	25.474	7.50%

晶型 G

晶型 G 可通过水合物晶型 E 脱水后固相转晶得到，未从溶液法中得到。N₂ 保护下，加热水合物晶型 E 到 210 °C 冷却至室温后得到新晶型 G，XRPD 结果见图 19。

表 1-6 示出了晶型 G 的 XRPD 数据，2 θ 值误差范围为 ±0.2°。

表 1-6 晶型 G 的 XRPD 数据

No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度	No.	2 θ (°)	强度
1	5.489	1.80%	12	18.872	27.00%	23	27.652	18.40%
2	7.041	3.40%	13	20.186	41.80%	24	28.137	23.70%
3	10.559	3.40%	14	20.847	23.70%	25	29.075	26.20%

4	12.411	36.80%	15	21.088	12.10%	26	29.875	5.10%
5	13.815	19.80%	16	22.004	82.00%	27	30.333	20.10%
6	14.045	31.10%	17	23.682	22.90%	28	30.889	6.10%
7	14.587	3.60%	18	23.922	37.50%	29	32.077	21.10%
8	15.905	47.90%	19	24.202	75.90%	30	33.922	5.40%
9	16.334	5.00%	20	24.935	18.90%	31	35.293	5.90%
10	17.534	6.70%	21	26.177	8.00%	32	38.538	4.50%
11	18.452	100.00%	22	26.664	75.90%	33	38.674	5.00%

图 20 为晶型 G 的 TGA/DSC 图。

从图 20 可知：分解前几乎无失重，在 220.3 °C 和 222.0 °C（峰值）处分别有吸热峰/放热峰，在 246.1 °C（起点）有一个尖锐的吸热峰。

5 结合图 17，表明晶型 G 为无水晶型。

图 22 是晶型 A/B/D/E/F/G 的 XRPD 对比图。

从图 22 可知：化合物 I 共有六种晶型，包括晶型筛选实验中发现的四种（命名为晶型 A/B/D/E）和后续晶型鉴定中发现的两种（命名为晶型 F/G）。其中，无水晶型有三种（晶型 A/F/G），水合物有一种（晶型 E），溶剂合物有两种（晶型 B/D）。

10

实施例 3 晶型关系研究

无水晶型关系研究

15 晶型研究中共发现三种无水晶型，其中晶型 F 室温条件下不稳定，放置后转成水合物晶型 E。为了研究其余无水晶型间（晶型 A/G）的稳定性关系，在室温和 60 °C 条件下选择 ACN 和 EtOAc 为溶剂设置了混悬竞争实验。具体操作为：称量 4 份过量晶型 A 到 4 个 HPLC 小瓶中，2 份加入 0.5 mL ACN，另 2 份加入 0.5 mL EtOAc，分别放置在室温和 60 °C 磁力搅拌~2 小时，用预热的尼龙膜（孔径 0.22 μm）过
20 滤得到饱和溶液；向饱和滤液中加入化合物 I 无水晶型 A/G 各~4 mg，在室温和 60 °C 磁力搅拌~2 天，离心分离固体用于 XRPD 测试。

结果（表 1-7）表明，室温和 60 °C 条件下两种溶剂中所得固体均为晶型 A，结合晶型 G 熔化后重结晶转为晶型 A，说明晶型 A 比晶型 G 热力学更稳定，XRPD 结果见图 23。

表 1-7 室温和 60 °C 条件下化合物 I 无水晶型 A/G 混悬竞争结果

试验编号	起始晶型	溶剂	温度 (°C)	所得晶型
D220-PS-14-A1	晶型 A/G	ACN	室温 (~18)	晶型 A
D220-PS-14-A2		EtOAc		晶型 A
D220-PS-14-A3		ACN	60	晶型 A
D220-PS-14-A4		EtOAc		晶型 A

关键水活度研究

无水晶型关系研究表明化合物 I 无水晶型 A 室温下最稳定, 因此选择晶型 A 与水合物晶型 E 进行关键水活度研究。具体为, 室温条件下配制目标水活度 (a_w 为 0/0.2/0.4/0.6/0.8/1.0) 的 Acetone/H₂O 混合溶剂待用, Acetone/H₂O 体积比对应的体系水活度见表 1-8; 分别称~20 mg 晶型 A 样品到对应溶剂中, 室温搅拌~2 小时后得到悬浊液, 用尼龙膜 (孔径 0.22 μm) 过滤; 称取~4 mg 水合物晶型 E 和化合物 I 无水晶型 A 到 HPLC 小瓶中, 对应加入上述滤液, 室温搅拌 3~13 天收集 XRPD 数据。

实验结果 (表 1-8 和图 24/图 25) 显示, 水活度 (a_w) 为 0~0.8 时, 所得固体为化合物 I 无水晶型 A; 水活度为 1.0 时, 所得固体为水合物晶型 E。由此说明室温下水活度为 0~0.8 时, 化合物 I 无水晶型 A 更稳定, 水活度为 1.0 时, 水合物晶型 E 更稳定, 化合物 I 无水晶型 A 和水合物晶型 E 的关键水活度为 0.8~1.0。

表 1-8 化合物 I 无水晶型 A 和水合物晶型 E 的室温关键水活度实验结果

试验编号	水活度 (a_w)	Acetone/H ₂ O, v/v	所得晶型
D220-PS-15-A1	0	1000:0	晶型 A
D220-PS-15-A2	0.2	984:16	晶型 A
D220-PS-15-A3	0.4	948:52	晶型 A
D220-PS-15-A4	0.6	857:143	晶型 A
D220-PS-15-A5	0.8	604:396	晶型 A
D220-PS-15-A6	1.0	0:1000	晶型 E

实施例 4 成药性能研究

吸湿性

采用 DVS 在 25 °C 下对化合物 I 无水晶型 A 进行吸湿性评估。评估前, 化合物 I 无水晶型 A 在 0%RH 条件下平衡, 以脱去吸附在表面的水或溶剂。

由图 26 可知，化合物 I 无水晶型 A 在 80%RH 时增重为 0.14%，表明样品几乎不吸湿，测试后样品的晶型不变（图 27），表明具有良好的晶型稳定性。

固态稳定性

为评估优选晶型（化合物 I 无水晶型 A）的固态稳定性，称取~20 mg 样品在 HPLC 小瓶中，敞口置于 1) 25 °C/60%RH，2) 40 °C/75%RH，3) 60 °C 三种条件下。对起始样品、储存一周和两周的样品进行纯度测试（HPLC）和晶型检测（XRPD）。

结果显示，晶型 A 在所选条件下放置一周和两周后晶型均不变（图 28 和图 29），纯度无明显变化（表 1-9），表明晶型 A 具有良好的固态稳定性。

表 1-9 晶型 A 的两周稳定性数据汇总

起始样品			1 周		2 周	
晶型	纯度 (Area%)	条件	纯度 (Area%)	晶型 变化	纯度 (Area%)	晶型 变化
晶型 A	99.12	25 °C/60%RH	99.08		99.12	
		40 °C/75%RH	99.07	不变	99.14	不变
		60 °C	99.09		99.13	

结果显示：

1) 化合物 I 无水晶型 A 几乎不吸湿，且 DVS 测试前后晶型不变，证明具有良好的晶型稳定性；

2) 晶型 A 在 25 °C/60%RH、40 °C/75%RH 和 60 °C 敞口放置两周后，晶型和纯度均无明显变化，表现出良好的固态稳定性。

溶解性

室温下，测试化合物 I 晶型 A（D220-PS-01-A）在以下 21 种溶剂中的粗略溶解度。具体为，在 HPLC 小瓶中称量~2 mg 起始物料，逐次（50/50/200/700 μL）加入下表中的溶剂，直至固体完全溶解或总体积达到 1.0 mL。所得数据汇总于表 1-10。

表 1-10 化合物 I 晶型 A 在室温下的粗略溶解度

溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
DMSO	S>40.4	EtOAc	S<2.1
DMF	S>41.2	DCM	S<2.1
THF	S>40.4	ACN	S<2.1
CH ₃ COOH	S>41.8	H ₂ O	S<2.1
2-MeTHF	6.9<S<20.7	Toluene	S<2.0

溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
Acetone	6.8<S<20.3	MTBE	S<2.0
1,4-Dioxane	6.9<S<20.7	CPME	S<2.0
MeOH	2.0<S<6.6	IPAc	S<2.0
EtOH	2.0<S<6.7	n-Heptane	S<2.0
MEK	2.0<S<6.6	MIBK	S<2.0
IPA	S<2.1	--	--

化合物 I 晶型 A 在水中的溶解度较低，易溶于 DMSO、DMF、THF 和乙酸。所以针对晶型 A 的提纯重结晶工艺，选择在醋酸中进行。化合物 I 晶型 A 在丙酮中的溶解度中等，所以选择在丙酮中打浆进一步提纯，以去除结构类似的杂质以及相关中间体。

5

结论

通过对化合物 I 进行的一系列晶型筛选实验，共发现六种晶型，包括三种无水晶型（晶型 A/F/G）、一种水合物晶型 E 和两种溶剂合物（晶型 B/D）。无水晶型间的关系通过熟化/加热和混悬竞争进行研究，结果表明化合物 I 无水晶型 A 在室温（~18 °C）/60 °C 最为稳定。化合物 I 无水晶型 A 和水合物晶型 E 的稳定性关系在不同水活度下进行研究，结果表明，室温下水活度 0~0.8 时，化合物 I 无水晶型 A 更稳定；水活度 1.0 时，水合物晶型 E 更稳定，表明化合物 I 无水晶型 A 和水合物晶型 E 的关键水活度为 0.8~1.0。化合物 I 无水晶型 A 的吸湿性评估表明，晶型 A 几乎不吸湿，DVS 测试前后晶型不变；同时化合物 I 无水晶型 A 的固态稳定性评估表明，在 25 °C/60%RH、40 °C/75%RH 和 60 °C 下敞口放置两周后晶型和纯度均无明显变化，表现出较好的固态稳定性。

晶型 F 和 G 未从溶液法中获得，晶型 F 在室温（18~20 °C，45%~75%RH）放置 3 天转为水合物晶型 E，表明室温下不稳定；晶型 G 熔融后重结晶可转成晶型 A。对晶型 A 和 G 进行混悬竞争，结果表明，在室温和 60 °C 下 ACN 和 EtOAc 中晶型 G 均能转成晶型 A，表明晶型 A 相比晶型 G 热力学更稳定。

各晶型间的相互转化关系可参考图 30，条件说明见表 1-11。

表 1-11

编号	说明	编号	说明
(1)	CH ₃ COOH 中室温打浆/气固扩散	(2)	脱水/溶剂

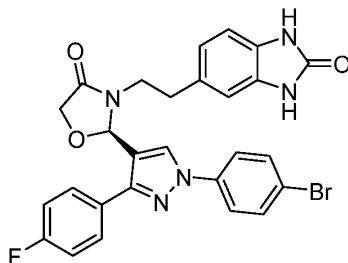
(3)	室温打浆，水活度 0~0.8	(4)	室温打浆，水活度 1.0
(5)	室温/60 °C 打浆；熔融后重结晶	(6)	室温放置 3 天，(18~20 °C，45%~75%RH)

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附

5 权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1、一种式 I 化合物的晶型，其特征在于，



式 I

5 所述晶型选自下组：

- 1) 晶型 A, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
 $24.052\pm 0.2^\circ$ 、 $17.967\pm 0.2^\circ$ 、 $17.352\pm 0.2^\circ$ 、 $12.414\pm 0.2^\circ$ 、 $24.399\pm 0.2^\circ$ 、 $26.578\pm 0.2^\circ$ 、
 $11.764\pm 0.2^\circ$ 、 $19.16\pm 0.2^\circ$ 、 $16.423\pm 0.2^\circ$ 、 $22.67\pm 0.2^\circ$ 、 $18.269\pm 0.2^\circ$ 、 $32.318\pm 0.2^\circ$ 、
 $14.924\pm 0.2^\circ$ ；
- 10 2) 晶型 B, 所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
 $23.947\pm 0.2^\circ$ 、 $15.861\pm 0.2^\circ$ 、 $17.109\pm 0.2^\circ$ 、 $10.066\pm 0.2^\circ$ 、 $18.738\pm 0.2^\circ$ 、 $32.151\pm 0.2^\circ$ 、
 $8.812\pm 0.2^\circ$ 、 $4.645\pm 0.2^\circ$ ；
- 3) 晶型 D, 所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
 $24.324\pm 0.2^\circ$ 、 $26.505\pm 0.2^\circ$ 、 $21.737\pm 0.2^\circ$ 、 $17.783\pm 0.2^\circ$ 、 $16.018\pm 0.2^\circ$ 、 $19.383\pm 0.2^\circ$ 、
15 $27.214\pm 0.2^\circ$ 、 $13.234\pm 0.2^\circ$ 、 $13.446\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ ；
- 4) 晶型 E, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
 $20.115\pm 0.2^\circ$ 、 $18.287\pm 0.2^\circ$ 、 $10.002\pm 0.2^\circ$ 、 $18.969\pm 0.2^\circ$ 、 $16.607\pm 0.2^\circ$ 、 $9.132\pm 0.2^\circ$ 、
 $28.238\pm 0.2^\circ$ 、 $25.243\pm 0.2^\circ$ 、 $23.626\pm 0.2^\circ$ 、 $11.745\pm 0.2^\circ$ 、 $24.022\pm 0.2^\circ$ 、 $12.538\pm 0.2^\circ$ ；
- 5) 晶型 F, 所述晶型 F 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
20 $11.228\pm 0.2^\circ$ 、 $18.503\pm 0.2^\circ$ 、 $21.753\pm 0.2^\circ$ 、 $16.737\pm 0.2^\circ$ 、 $20.331\pm 0.2^\circ$ 、 $19.21\pm 0.2^\circ$ 、
 $10.153\pm 0.2^\circ$ 、 $22.536\pm 0.2^\circ$ 、 $16.05\pm 0.2^\circ$ 、 $10.749\pm 0.2^\circ$ 、 $20.687\pm 0.2^\circ$ 、 $11.851\pm 0.2^\circ$ 、
 $12.692\pm 0.2^\circ$ 、 $9.246\pm 0.2^\circ$ 、 $17.255\pm 0.2^\circ$ ；
- 6) 晶型 G, 所述晶型 G 的 XRPD 图谱具有 3 个或 3 个以上选自下组的 2θ 值：
 $18.452\pm 0.2^\circ$ 、 $22.004\pm 0.2^\circ$ 、 $24.202\pm 0.2^\circ$ 、 $26.664\pm 0.2^\circ$ 、 $15.905\pm 0.2^\circ$ 、 $20.186\pm 0.2^\circ$ 、
25 $23.922\pm 0.2^\circ$ 、 $12.411\pm 0.2^\circ$ 、 $14.045\pm 0.2^\circ$ 、 $18.872\pm 0.2^\circ$ 、 $29.075\pm 0.2^\circ$ 、 $20.847\pm 0.2^\circ$ 、
 $28.137\pm 0.2^\circ$ 、 $23.682\pm 0.2^\circ$ 、 $32.077\pm 0.2^\circ$ 、 $30.333\pm 0.2^\circ$ 。

2、如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有 6 个或 6 个以上选自下组的 2θ 值： $24.052\pm 0.2^\circ$ 、 $17.967\pm 0.2^\circ$ 、 $17.352\pm 0.2^\circ$ 、 $12.414\pm 0.2^\circ$ 、
 $24.399\pm 0.2^\circ$ 、 $26.578\pm 0.2^\circ$ 、 $11.764\pm 0.2^\circ$ 、 $19.16\pm 0.2^\circ$ 、 $16.423\pm 0.2^\circ$ 、 $22.67\pm 0.2^\circ$ 、
30 $18.269\pm 0.2^\circ$ 、 $32.318\pm 0.2^\circ$ 、 $14.924\pm 0.2^\circ$ 。

3、如权利要求1所述的晶型，其特征在于，所述晶型B的XRPD图谱具有6个或6个以上选自下组的 2θ 值： $23.947\pm 0.2^\circ$ 、 $15.861\pm 0.2^\circ$ 、 $17.109\pm 0.2^\circ$ 、 $10.066\pm 0.2^\circ$ 、 $18.738\pm 0.2^\circ$ 、 $32.151\pm 0.2^\circ$ 、 $8.812\pm 0.2^\circ$ 、 $4.645\pm 0.2^\circ$ 。

5 4、如权利要求1所述的晶型，其特征在于，所述晶型D的XRPD图谱具有6个或6个以上选自下组的 2θ 值： $24.324\pm 0.2^\circ$ 、 $26.505\pm 0.2^\circ$ 、 $21.737\pm 0.2^\circ$ 、 $17.783\pm 0.2^\circ$ 、 $16.018\pm 0.2^\circ$ 、 $19.383\pm 0.2^\circ$ 、 $27.214\pm 0.2^\circ$ 、 $13.234\pm 0.2^\circ$ 、 $13.446\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 。

10 5、如权利要求1所述的晶型，其特征在于，所述晶型E的XRPD图谱具有6个或6个以上选自下组的 2θ 值： $20.115\pm 0.2^\circ$ 、 $18.287\pm 0.2^\circ$ 、 $10.002\pm 0.2^\circ$ 、 $18.969\pm 0.2^\circ$ 、 $16.607\pm 0.2^\circ$ 、 $9.132\pm 0.2^\circ$ 、 $28.238\pm 0.2^\circ$ 、 $25.243\pm 0.2^\circ$ 、 $23.626\pm 0.2^\circ$ 、 $11.745\pm 0.2^\circ$ 、 $24.022\pm 0.2^\circ$ 、 $12.538\pm 0.2^\circ$ 。

15 6、如权利要求1所述晶型，其特征在于，所述晶型F的XRPD图谱具有6个或6个以上选自下组的 2θ 值： $11.228\pm 0.2^\circ$ 、 $18.503\pm 0.2^\circ$ 、 $21.753\pm 0.2^\circ$ 、 $16.737\pm 0.2^\circ$ 、 $20.331\pm 0.2^\circ$ 、 $19.21\pm 0.2^\circ$ 、 $10.153\pm 0.2^\circ$ 、 $22.536\pm 0.2^\circ$ 、 $16.05\pm 0.2^\circ$ 、 $10.749\pm 0.2^\circ$ 、 $20.687\pm 0.2^\circ$ 、 $11.851\pm 0.2^\circ$ 、 $12.692\pm 0.2^\circ$ 、 $9.246\pm 0.2^\circ$ 、 $17.255\pm 0.2^\circ$ 。

20 7、如权利要求1所述的晶型，其特征在于，所述晶型G的XRPD图谱具有6个或6个以上选自下组的 2θ 值： $18.452\pm 0.2^\circ$ 、 $22.004\pm 0.2^\circ$ 、 $24.202\pm 0.2^\circ$ 、 $26.664\pm 0.2^\circ$ 、 $15.905\pm 0.2^\circ$ 、 $20.186\pm 0.2^\circ$ 、 $23.922\pm 0.2^\circ$ 、 $12.411\pm 0.2^\circ$ 、 $14.045\pm 0.2^\circ$ 、 $18.872\pm 0.2^\circ$ 、 $29.075\pm 0.2^\circ$ 、 $20.847\pm 0.2^\circ$ 、 $28.137\pm 0.2^\circ$ 、 $23.682\pm 0.2^\circ$ 、 $32.077\pm 0.2^\circ$ 、 $30.333\pm 0.2^\circ$ 。

8、一种药物组合物，其特征在于，包含：

- 1) 权利要求1所述的一种或多种晶型；和
- 2) 药学上可接受的载体或赋形剂。

25 9、一种权利要求1所述晶型的用途，其特征在于，用于制备抗乙型肝炎病毒的药物。

10、如权利要求9所述的用途，其特征在于，所述药物用于治疗哺乳动物的乙型肝炎病毒感染。