

二氨基嘧啶类化合物或其水合物的固体形式及其制备方法和用途

5 发明领域

本发明涉及 5-((2-乙炔基-5-异丙基吡啶-4-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺(在下文中称作“化合物 A”)或其水合物的固体形式,制备所述固体形式的方法、包含所述固体形式的药物组合物,以及所述固体形式用于预防或治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病的用途。

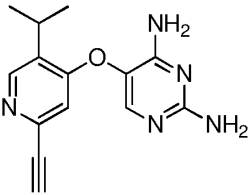
10 发明背景

嘌呤类化合物通过细胞表面嘌呤能受体发挥作用,其发挥着广泛的生理学和病理学作用。ATP (在更小的程度上腺苷)可以刺激感觉神经末梢产生强烈的疼痛以及显著增加的感觉神经放电。根据分子结构、转导机制和药理学特征,ATP 受体被分为两个主要家族,P2Y-和 P2X-嘌呤能受体。P2Y-嘌呤能受体为 G-蛋白偶联受体,而 P2X-嘌呤能受体为 ATP-门控阳离子通道家族。已知嘌呤能受体(特别是 P2X 受体)能够形成同源多聚体或异源多聚体。迄今为止,多种 P2X 受体亚型的 cDNA 已经被克隆,包括:六种同源性受体:P2X1、P2X2、P2X3、P2X4、P2X5 和 P2X7;三种异源性受体:P2X2/3、P2X4/6、P2X1/5。小鼠基因组 P2X3 受体亚基的结构和基因图谱也有报道。

研究表明 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂可用于治疗疼痛等疾病。本申请人已发现了一类二氨基嘧啶化合物,特别是 5-((2-乙炔基-5-异丙基吡啶-4-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺,其可用作有效的 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂(参见 PCT/CN2018/112829,将其整体通过援引加入本文)。

20 发明概述

在一个方面中,本发明提供如下所示的化合物 A (5-((2-乙炔基-5-异丙基吡啶-4-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺)或其水合物的晶型:



化合物 A。

本发明的优选晶型不仅在预防或治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病中具有优异的效果,还具有其它优点。例如,本发明的优选晶型具有优良的物理性质(包括溶解度、溶出率、耐光照性、低吸湿性、耐高温性、耐高湿性、流动性等),并且在诸如生物利用度、物理和/或化学稳定性及易于制备性等性质上,本发明的优选晶型可具有更优异的性质。本发明的优选晶型具有良好的粉体学性质,更适合和便于大量制造和用于形成制剂,可减少刺激性并提高吸收,解决了代谢速度方面的问题,显著降低了药物蓄积带来的毒性,提高了安全性,有效保证了药物产品的质量和效能。

在另一方面中,本发明提供制备本发明的晶型的方法。

在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包含本发明中的任意一种或多种晶型,以及一种或多种药学上可接受的载体。

在另一方面中,本发明提供本发明的晶型在制备用于治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病的药物中的用途。

附图简要说明

- 图 1 为化合物 A 无水合物的晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱。
- 图 2 为化合物 A 无水合物的晶型 I 的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。
- 图 3 为化合物 A 无水合物的晶型 I 的扫描电子显微镜照片。
- 图 4 为化合物 A 一水合物的晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱。
- 图 5 为化合物 A 一水合物的晶型 II 的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。
- 图 6 为化合物 A 半水合物的晶型 III 的 X 射线粉末衍射图谱。
- 图 7 为化合物 A 半水合物的晶型 III 的差示扫描量热(DSC)图谱。

图 8 为化合物 A 倍半水合物的晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 9 为化合物 A 倍半水合物的晶型 IV 的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。

图 10 为化合物 A 一水合物的晶型 V 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 11 为化合物 A 一水合物的晶型 V 的差示扫描量热(DSC)图谱。

5 图 12 为化合物 A 一水合物的晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 13 为化合物 A 一水合物的晶型 VI 的差示扫描量热(DSC)图谱。

图 14 为化合物 A 倍半水合物的晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 15 为化合物 A 倍半水合物的晶型 VII 的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。

图 16 为化合物 A 半水合物的晶型 VIII 的 X 射线粉末衍射图谱。

10 图 17 为化合物 A 半水合物的晶型 VIII 的差示扫描量热(DSC)图谱和热重分析(TGA)图谱。

图 18 为室温稳定性实验前后化合物 A 无水合物的晶型 I 的 XRPD 图谱对比。

图 19 为高温稳定性实验前后化合物 A 无水合物的晶型 I 的 XRPD 图谱对比。

图 20 为高湿稳定性实验前后化合物 A 无水合物的晶型 I 的 XRPD 图谱对比。

图 21 为物理研磨稳定性实验前后化合物 A 无水合物的晶型 I 的 XRPD 图谱对比。

15

发明详细描述

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

20

如本文中所使用的术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

25

如本文中所使用的词语“约”是指本领域的普通技术人员认为在所述值的可接受的标准误差内，例如 ± 0.05 、 ± 0.1 、 ± 0.2 、 ± 0.3 、 ± 1 、 ± 2 或 ± 3 等。

本发明所使用的术语“固体形式”包括化合物 A 或其任意水合物的所有固态形式，例如晶体形式或无定形形式。

30

如本文中所使用的术语“无定形”是指三维上无排序的任意固体物质。在一些情况中，无定形固体可通过已知技术表征，所述技术包括 XRPD 晶体学、固态核磁共振(ssNMR)波谱学、DSC 或这些技术的一些组合。如以下所说明，无定形固体产生弥散的 XRPD 图谱，其通常包括一个或两个宽峰(即具有约 $5^\circ 2\theta$ 或更大的基宽的峰)。

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

35

如本文中所使用的术语“X 射线粉末衍射图谱(XRPD 图谱)”是指实验观察的衍射图或源于其的参数。XRPD 图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。

40

如本文中所使用的术语“ 2θ ”是指基于 X 射线衍射实验的实验设置的以度数表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果当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体形式的特定 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)。例如，如本文所述，使用 Cu-K α (K $\alpha 1$ (Å): 1.540598 和 K $\alpha 2$ (Å): 1.544426)作为辐射源。

如本文中所使用，“I%”表示峰强度百分比。

如本文中所使用的术语“差示扫描量热(DSC)图谱”是指由差示扫描量热仪记录到的曲线。除非另外说明，在描述 DSC 图谱中特征峰时所提及的温度是指峰的起始温度。

45

如本文中所使用的术语“热重分析(TGA)图谱”是指由热重分析仪记录到的曲线。

如本文中所使用的，对于 X 射线衍射峰位的术语“基本上相同”意指将代表性峰位和强度变化考虑在内。例如，本领域技术人员会理解峰位(2θ)会显示一些变化，通常多达 0.1 - 0.2 度，并且用于测量衍射的仪器也会显示一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会显示仪器间的变化以及由于结晶性程度、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的变化。相似地，如本文中所使用，对于 DSC 图谱的“基本上相同”也意图涵盖本领域技术人员已知的与这些分析技术有关的变化。例如，对于边界清楚的峰，在差示扫描量热图谱通常会具有多达 $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 的变化，对于宽峰甚至更大(例如多达 $\pm 1^\circ\text{C}$)。

50

本申请中的液态核磁谱图优选在Bruker 400M核磁共振仪上采集, 除非另外说明, 以DMSO-d₆作为溶剂。

本申请中的偏光显微数据优选通过Polarizing Microscope ECLIPSE LV100POL (Nikon, JPN)进行采集。

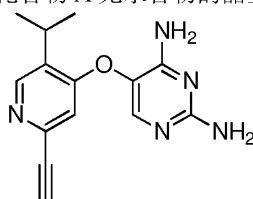
5 如本文中所使用的数值范围(如“1-10个”、“1-6个”、“2-10个”、“2-6个”、“3-10个”、“5-10个”、“3-6个”)等涵盖所述数值范围中的任意个(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个)。

可将制备的盐或其晶体形式通过包括倾析、离心、蒸发、重力过滤、抽滤或者在加压下或在减压下的任何其它用于固体回收的技术在内的方法进行回收。可将回收的固体任选地进行干燥。本发明中的“干燥”是在减压(优选真空)下进行直到残留溶剂的含量降低至International Conference on
10 Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (“ICH”)指南所给出的限度的范围内。残留溶剂含量取决于溶剂的类型, 但不超过约5000 ppm、或优选约4000 ppm、或更优选约3000 ppm。所述干燥可以在盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、锥形真空干燥器(cone vacuum dryer)、旋转式真空干燥器、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、快速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约100°C、低于约80°C、低于约60°C、低于约50°C、低于约30°C的温度或任何其它合适的温度下, 在大气压或减压(优选真空)下在能够实现期望的结果的任何期望的时间内(如约1、2、3、
15 5、10、15、20、24小时或者过夜)进行, 只要盐的品质不劣化。所述干燥可以进行任何期望的次数, 直到实现所需的产物品质。干燥的产物可以任选地经历粉碎操作, 以产生期望的粒度。可在产物的干燥前或干燥完成后进行研磨或微粉化。可用于减小粒度的技术包括但不限于球磨、辊磨和锤磨, 以及喷射研磨(jet milling)。

20 如本文中所使用的术语“无水合物”优选意指其中不含有水分子作为结构要素的晶型。

晶型及其制备方法

在一个实施方案中, 本发明提供化合物 A 无水合物的晶型 I:



化合物 A 无水合物

25

所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 11.9±0.2°、12.3±0.2°、13.9±0.2°、19.8±0.2°和 20.3±0.2°的衍射角(2θ)处的特征峰。

在优选的实施方案中, 所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 10.1±0.2°、11.9±0.2°、12.3±0.2°、13.9±0.2°、17.8±0.2°、18.6±0.2°、19.8±0.2°和 20.3±0.2°的衍射角(2θ)处的特征峰。

30

在更优选的实施方案中, 所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 6.2±0.2°、10.1±0.2°、11.9±0.2°、12.3±0.2°、13.9±0.2°、16.9±0.2°、17.8±0.2°、18.6±0.2°、19.8±0.2°、20.3±0.2°、21.8±0.2°、23.0±0.2°、23.6±0.2°、24.1±0.2°、26.2±0.2°、26.5±0.2°、27.8±0.2°、28.5±0.2°、29.3±0.2°和 30.6±0.2°的衍射角(2θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2θ)处的峰:

峰编号	2θ (°) ± 0.2°	I%	峰编号	2θ (°) ± 0.2°	I%	峰编号	2θ (°) ± 0.2°	I%
1	6.2°	19.7	15	19.8°	65.9	29	28.5°	13.8
2	9.4°	6.8	16	20.3°	100	30	29.3°	14.8
3	10.1°	40.9	17	20.7°	10.2	31	29.9°	7.0
4	11.9°	54.8	18	21.1°	10.5	32	30.6°	16.0
5	12.3°	54.7	19	21.8°	17.7	33	31.5°	9.0
6	13.9°	51.6	20	22.4°	7.9	34	32.0°	7.4
7	14.9°	8.1	21	23.0°	15.4	35	32.2°	6.0
8	15.2°	9.5	22	23.6°	22.5	36	33.3°	5.6
9	16.0°	5.6	23	24.1°	14.4	37	33.9°	6.0
10	16.9°	14.7	24	24.6°	7.0	38	35.2°	3.4
11	17.2°	10.8	25	26.2°	10.6	39	38.9°	5.7
12	17.8°	41.5	26	26.5°	13.4	40	39.6°	3.2

13	18.6°	27.9	27	27.3°	8.5			
14	18.9°	11.1	28	27.8°	15.6			

在更优选的实施方案中,所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括与图 1 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 I 的 XRPD 峰位与图 1 所示基本上相同。

在更优选的实施方案中,所述晶型 I 的 DSC 图谱包括在约 245/255°C 处的吸热/放热峰。

在更优选的实施方案中,在热重分析中,所述晶型 I 在加热至约 100-150°C 时有约 0.1% 的失重。

5 在更优选的实施方案中,所述晶型 I 的 DSC-TGA 图谱包括与图 2 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 I 的 DSC-TGA 图谱与图 2 所示基本上相同。

在更优选的实施方案中,所述晶型 I 的扫描电子显微镜照片与图 3 所示基本上相同。

在一些实施方案中,本发明提供制备晶型 I 的方法,其包括以下步骤:

10 1) 将化合物 A 加入水中,然后加入酸(例如有机酸(如乙酸或三氟乙酸)或无机酸(如盐酸或硫酸),优选盐酸),搅拌使化合物 A 溶解得到溶液,任选地将其过滤以得到滤液;

2) 向步骤 1) 中所得溶液或滤液中加入碱(如氢氧化钠、氢氧化钾或氨水),通过过滤收集析出的固体;以及

3) 将所得固体加入水中搅拌(例如 0.5-5 小时,优选 1-3 小时),通过过滤收集固体,任选地将其干燥,得到晶型 I。

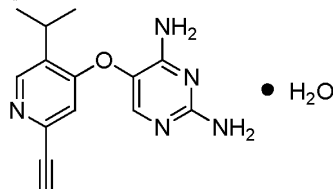
15 在一些实施方案中,本发明提供制备晶型 I 的方法,其包括将化合物 A 在良溶剂中溶解(可在室温或者加热条件(例如加热至 30-60°C,优选 50°C)下进行),形成溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液),然后向所述溶液中添加反溶剂,在搅拌(所述添加反溶剂和搅拌可在室温或者冷却条件(例如冷却至 0-10°C,优选 5°C)下进行)下析出固体,将其过滤得到晶体。

20 在一些实施方案中,所述良溶剂为具有 3-10 个碳原子的醚,优选为环状醚,例如呋喃类(包括四氢呋喃类)和二氧六环类,优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或二氧六环;所述反溶剂为具有 5-10 个碳原子的烃(其包括烷烃类、卤代烷烃类、烯烃类、炔烃类和芳烃类,具体包括但不限于二氯甲烷、三氯甲烷(氯仿)、正己烷、正庚烷和甲苯)或者具有 2-6 个碳原子的醚(优选为链状醚,例如乙醚、二异丙基醚或甲基叔丁基醚)。

25 在一些实施方案中,化合物 A 和良溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(30-120),优选约 1:40 或 1:100。

在一些实施方案中,所述良溶剂和反溶剂的体积比为约 1:1 至 1:5。

在另一实施方案中,本发明提供化合物 A 一水合物的晶型 II:



化合物 A 一水合物

30 所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 13.0 $\pm$ 0.2°、19.5 $\pm$ 0.2°和 19.9 $\pm$ 0.2°的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在优选的实施方案中,所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 9.6 $\pm$ 0.2°、13.0 $\pm$ 0.2°、19.5 $\pm$ 0.2°、19.9 $\pm$ 0.2°和 22.7 $\pm$ 0.2°的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中,所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 9.6 $\pm$ 0.2°、10.9 $\pm$ 0.2°、13.0 $\pm$ 0.2°、14.9 $\pm$ 0.2°、15.8 $\pm$ 0.2°、16.8 $\pm$ 0.2°、19.5 $\pm$ 0.2°、19.9 $\pm$ 0.2°、22.7 $\pm$ 0.2°、23.7 $\pm$ 0.2°、25.2 $\pm$ 0.2°、26.0 $\pm$ 0.2°、28.5 $\pm$ 0.2°、29.0 $\pm$ 0.2°、30.0 $\pm$ 0.2°和 32.5 $\pm$ 0.2°的衍射角(2 θ)处的特征峰。

35 在更优选的实施方案中,所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%
1	9.6°	27.3	11	21.2°	8.5	21	29.0°	23.7
2	10.9°	22.0	12	22.1°	7.8	22	30.0°	13.1
3	13.0°	100	13	22.7°	42.1	23	31.0°	4.2
4	13.3°	23.3	14	23.7°	16.1	24	32.5°	7.2
5	14.9°	14.8	15	24.5°	8.2	25	33.0°	5.3
6	15.8°	25.0	16	25.2°	15.4	26	33.6°	4.1
7	16.8°	18.1	17	25.6°	10.6	27	34.7°	3.6
8	17.7°	6.5	18	26.0°	13.0	28	35.6°	4.3

9	19.5°	70.8	19	26.8°	6.6	29	36.3°	3.7
10	19.9°	82.2	20	28.5°	17.1	30	37.1°	4.2

在更优选的实施方案中,所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括与图 4 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 II 的 XRPD 峰位与图 4 所示基本上相同。

在更优选的实施方案中,所述晶型 II 的 DSC 图谱包括在约 73.9°C 处的吸热峰以及约 245/255°C 处的吸热/放热峰。

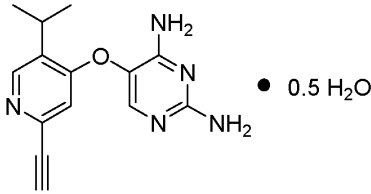
5 在更优选的实施方案中,在热重分析中,所述晶型 II 在加热至约 100°C 时有约 6.2% 的失重。

在更优选的实施方案中,所述晶型 II 的 DSC-TGA 图谱包括与图 5 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 II 的 DSC-TGA 图谱与图 5 所示基本上相同。

10 在一些实施方案中,本发明提供制备晶型 II 的方法,其包括将化合物 A 在含水的醇类溶剂(优选具有 1-6 个碳原子的醇,其包括但不限于甲醇、乙醇、1-丙醇(正丙醇)、2-丙醇(异丙醇)、1-丁醇、2-丁醇和叔丁醇)中悬浮并(例如在室温下)搅拌(例如 1-5 天,如 3 天),过滤得到晶体。

在一些实施方案中,化合物 A 和所述含水的醇类溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(30-100),优选约 1:50。

在另一实施方案中,本发明提供化合物 A 半水合物的晶型 III:



化合物 A 半水合物

15

所述晶型 III 的 XRPD 图谱包括在约 10.8 $\pm$ 0.2° 和 20.5 $\pm$ 0.2° 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在优选的实施方案中,所述晶型 III 的 XRPD 图谱包括在约 10.8 $\pm$ 0.2°、19.3 $\pm$ 0.2°、20.5 $\pm$ 0.2°、21.7 $\pm$ 0.2° 和 26.9 $\pm$ 0.2° 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

20 在更优选的实施方案中,所述晶型 III 的 XRPD 图谱包括在约 10.8 $\pm$ 0.2°、13.0 $\pm$ 0.2°、15.0 $\pm$ 0.2°、15.4 $\pm$ 0.2°、16.5 $\pm$ 0.2°、17.3 $\pm$ 0.2°、19.3 $\pm$ 0.2°、19.9 $\pm$ 0.2°、20.5 $\pm$ 0.2°、21.7 $\pm$ 0.2°、23.3 $\pm$ 0.2°、25.1 $\pm$ 0.2°、26.5 $\pm$ 0.2°、26.9 $\pm$ 0.2°、28.7 $\pm$ 0.2° 和 32.2 $\pm$ 0.2° 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中,所述晶型 III 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%
1	8.4°	6.5	11	20.5°	86.6	21	26.9°	30.9
2	10.8°	100	12	21.7°	40.6	22	28.7°	11.8
3	13.0°	10.9	13	23.0°	9.7	23	29.6°	7.2
4	15.0°	19.3	14	23.3°	11.7	24	30.8°	4.9
5	15.4°	9.7	15	23.7°	6.7	25	31.5°	4.1
6	16.5°	19.7	16	24.4°	6.2	26	32.2°	10.4
7	16.8°	7.0	17	25.1°	10.9	27	32.6°	6.4
8	17.3°	10.3	18	25.7°	6.6	28	34.1°	5.6
9	19.3°	27.9	19	26.2°	9.3	29	35.0°	5.8
10	19.9°	16.8	20	26.5°	18.4			

在更优选的实施方案中,所述晶型 III 的 XRPD 图谱包括与图 6 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 III 的 XRPD 峰位与图 6 所示基本上相同。

25 在更优选的实施方案中,所述晶型 III 的 DSC 图谱包括在约 62.2°C 处的吸热峰和约 245/255°C 处的吸热/放热峰。

在更优选的实施方案中,在热重分析中,所述晶型 III 在加热至约 80°C 时有约 3.6% 的失重。

在更优选的实施方案中,所述晶型 III 的 DSC 图谱包括与图 7 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 III 的 DSC 图谱与图 7 所示基本上相同。

30 在一些实施方案中,本发明提供制备晶型 III 的方法,其包括将化合物 A 在良溶剂中溶解(例如在室温下进行),形成溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液),然后向所述溶液中添加反溶剂,在搅拌(所述添加反溶剂和搅拌例如在室温下进行)下析出固体,将其过滤得到晶体。

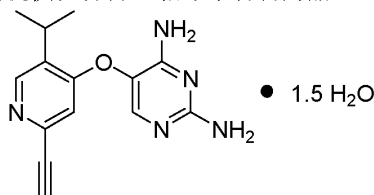
在一些实施方案中,所述良溶剂为具有 2-10 个碳原子的砜或亚砜,其包括但不限于二甲亚砜;

所述反溶剂优选为水。

在一些实施方案中, 化合物 A 和良溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(1-20), 优选约 1:12.5。

在一些实施方案中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为约 1:1 至 1:3。

在另一实施方案中, 本发明提供化合物 A 倍半水合物的晶型 IV:



化合物 A 倍半水合物

所述晶型 IV 的 XRPD 图谱包括在约 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 XRPD 图谱包括在约 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.9 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 XRPD 图谱包括在约 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $31.7 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%	峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%	峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%
1	7.4 $^\circ$	9.4	15	20.0 $^\circ$	32.1	29	28.5 $^\circ$	7.1
2	10.0 $^\circ$	9.1	16	20.2 $^\circ$	16.5	30	28.8 $^\circ$	8.5
3	11.9 $^\circ$	8.0	17	20.6 $^\circ$	33.4	31	30.0 $^\circ$	8.6
4	12.3 $^\circ$	100	18	21.3 $^\circ$	50.6	32	31.2 $^\circ$	18.0
5	12.6 $^\circ$	42.7	19	22.0 $^\circ$	8.5	33	31.7 $^\circ$	17.7
6	13.9 $^\circ$	8.5	20	23.2 $^\circ$	18.7	34	32.9 $^\circ$	7.4
7	14.3 $^\circ$	16.3	21	23.8 $^\circ$	36.1	35	33.2 $^\circ$	10.7
8	14.9 $^\circ$	6.3	22	24.1 $^\circ$	57.5	36	33.6 $^\circ$	9.4
9	16.6 $^\circ$	6.9	23	25.0 $^\circ$	30.2	37	34.2 $^\circ$	5.3
10	17.2 $^\circ$	37.1	24	25.7 $^\circ$	18.9	38	35.6 $^\circ$	5.4
11	17.8 $^\circ$	11.0	25	26.1 $^\circ$	13.9	39	36.6 $^\circ$	5.9
12	18.0 $^\circ$	8.4	26	26.4 $^\circ$	9.6	40	37.1 $^\circ$	6.2
13	18.5 $^\circ$	8.5	27	27.4 $^\circ$	11.6	41	38.1 $^\circ$	5.2
14	18.8 $^\circ$	5.3	28	27.9 $^\circ$	40.3			

在更优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 XRPD 图谱包括与图 8 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 XRPD 峰位与图 8 所示基本上相同。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 DSC 图谱包括在约 42.6 $^\circ\text{C}$ 处的吸热峰、在约 66.9 $^\circ\text{C}$ 处的吸热峰以及约 245/255 $^\circ\text{C}$ 处的吸热/放热峰。

在更优选的实施方案中, 在热重分析中, 所述晶型 IV 在加热至约 100 $^\circ\text{C}$ 时有约 9.4% 的失重。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 DSC-TGA 图谱包括与图 9 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中, 所述晶型 IV 的 DSC-TGA 图谱与图 9 所示基本上相同。

在一些实施方案中, 本发明提供制备晶型 IV 的方法, 其包括将化合物 A 在水中搅拌(例如在室温下进行, 例如持续 1-5 天, 优选 2-4 天), 过滤得到晶体。

在一些实施方案中, 化合物 A 和水的重量体积比(g/mL)为约 1:(30-100), 优选约 1:50。

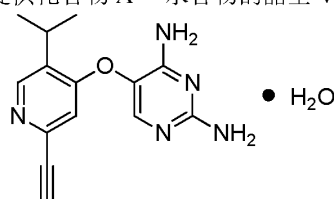
在一些实施方案中, 本发明提供制备晶型 IV 的方法, 其包括将化合物 A 在良溶剂中溶解(例如在室温下进行), 形成溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液), 然后向所述溶液中添加反溶剂, 在搅拌(所述添加反溶剂和搅拌例如在室温下进行)下析出固体, 将其过滤得到晶体。

在一些实施方案中, 所述良溶剂为具有 3-10 个碳原子的醚, 优选为环状醚, 例如呋喃类(包括四氢呋喃类)和二氧六环类, 优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或二氧六环; 所述反溶剂优选为水。

在一些实施方案中, 化合物 A 和良溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(50-120), 优选约 1:100。

在一些实施方案中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为约 1:1 至 1:5。

在另一实施方案中, 本发明提供化合物 A 一水合物的晶型 V:



化合物 A 一水合物

所述晶型 V 的 XRPD 图谱包括在约 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.6 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

5 在优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 XRPD 图谱包括在约 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.6 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 XRPD 图谱包括在约 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.6 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%	峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%	峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%
1	5.9 $^\circ$	6.4	19	19.4 $^\circ$	9.5	37	27.4 $^\circ$	6.5
2	8.7 $^\circ$	27.0	20	19.9 $^\circ$	24.1	38	27.8 $^\circ$	9.2
3	9.4 $^\circ$	23.4	21	20.6 $^\circ$	29.1	39	28.1 $^\circ$	7.7
4	9.9 $^\circ$	6.6	22	21.0 $^\circ$	100	40	28.5 $^\circ$	7.7
5	10.3 $^\circ$	6.8	23	21.4 $^\circ$	12.8	41	28.8 $^\circ$	6.5
6	11.6 $^\circ$	20.7	24	22.1 $^\circ$	9.6	42	29.6 $^\circ$	46.4
7	11.9 $^\circ$	32.7	25	22.5 $^\circ$	22.5	43	30.1 $^\circ$	8.0
8	12.4 $^\circ$	11.4	26	23.0 $^\circ$	14.4	44	31.1 $^\circ$	4.1
9	12.8 $^\circ$	7.1	27	23.4 $^\circ$	11.3	45	31.7 $^\circ$	6.0
10	13.4 $^\circ$	4.6	28	23.6 $^\circ$	19.9	46	32.6 $^\circ$	6.2
11	14.1 $^\circ$	60.9	29	23.9 $^\circ$	11.9	47	32.9 $^\circ$	7.0
12	14.5 $^\circ$	10.4	30	24.4 $^\circ$	18.5	48	33.1 $^\circ$	6.3
13	15.8 $^\circ$	25.3	31	24.7 $^\circ$	14.3	49	34.0 $^\circ$	4.3
14	16.2 $^\circ$	16.5	32	25.2 $^\circ$	16.2	50	34.7 $^\circ$	4.5
15	16.8 $^\circ$	22.5	33	25.6 $^\circ$	6.5	51	37.0 $^\circ$	3.5
16	17.6 $^\circ$	16.8	34	26.4 $^\circ$	8.7	52	38.5 $^\circ$	5.1
17	18.2 $^\circ$	13.7	35	26.6 $^\circ$	8.0	53	39.7 $^\circ$	3.9
18	18.9 $^\circ$	29.5	36	27.0 $^\circ$	16.7			

在更优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 XRPD 图谱包括与图 10 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 XRPD 峰位与图 10 所示基本上相同。

15 在更优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 DSC 图谱包括在约 52.6°C 处的吸热峰和约 $245/255^\circ\text{C}$ 处的吸热/放热峰。

在更优选的实施方案中, 在热重分析中, 所述晶型 V 在加热至约 80°C 时有约 6.8% 的失重。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 DSC 图谱包括与图 11 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中, 所述晶型 V 的 DSC 图谱与图 11 所示基本上相同。

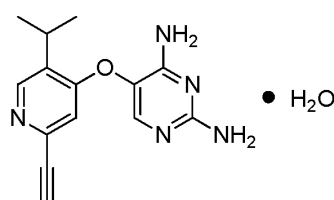
20 在一些实施方案中, 本发明提供制备晶型 V 的方法, 其包括将化合物 A 在良溶剂中溶解(例如在室温下进行), 形成溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液), 然后向所述溶液中添加反溶剂, 在搅拌(所述添加反溶剂和搅拌例如在室温下进行)下析出固体, 将其过滤得到晶体。

25 在一些实施方案中, 所述良溶剂为具有 2-10 个碳原子的酮或亚砜, 其包括但不限于二甲基亚砜; 所述反溶剂优选为含水的醇类溶剂(优选具有 1-6 个碳原子的醇, 其包括但不限于甲醇、乙醇、1-丙醇(正丙醇)、2-丙醇(异丙醇)、1-丁醇、2-丁醇和叔丁醇)。

在一些实施方案中, 化合物 A 和良溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(1-20), 优选约 1:12.5。

在一些实施方案中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为约 1:1 至 1:3。

在另一实施方案中, 本发明提供化合物 A 一水合物的晶型 VI:



化合物 A 一水合物

所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

5 在优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $30.4 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%	峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%	峰编号	2 θ ($^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	I%
1	8.7°	31.8	10	20.7°	100	19	30.4°	18.1
2	10.4°	51.1	11	21.2°	44.8	20	31.6°	9.9
3	12.1°	63.0	12	22.1°	16.2	21	32.1°	10.0
4	13.4°	14.9	13	22.8°	53.3	22	33.9°	7.2
5	14.7°	15.4	14	23.6°	24.7	23	34.7°	8.4
6	15.4°	29.8	15	26.0°	23.4	24	35.9°	7.7
7	16.6°	61.9	16	27.3°	53.2	25	36.8°	6.8
8	17.4°	14.5	17	28.0°	20.9	26	38.8°	6.1
9	19.5°	49.5	18	28.6°	8.4			

在更优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括与图 12 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 XRPD 峰位与图 12 所示基本上相同。

15 在更优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 DSC 图谱包括在约 51.6°C 处的吸热峰、在约 77.5°C 处的吸热峰以及约 $245/255^\circ\text{C}$ 处的吸热/放热峰。

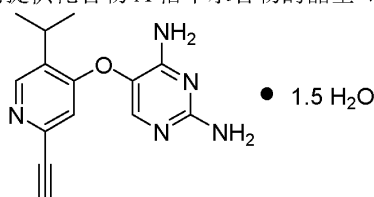
在更优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 DSC 图谱包括与图 13 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中, 所述晶型 VI 的 DSC 图谱与图 13 所示基本上相同。

20 在一些实施方案中, 本发明提供制备晶型 VI 的方法, 其包括将化合物 A 在酮类溶剂(例如具有 3-6 个碳原子的酮, 其包括但不限于丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮和二乙基酮)和水的混合溶剂中(例如在室温下)搅拌(例如 1-5 天), 过滤后得到晶体。

在一些实施方案中, 所述酮类溶剂和水的体积比为约 10:1 至 1:1, 优选为约 5:1 至 2:1。

在一些实施方案中, 化合物 A 和混合溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(1-30), 优选约 1:20。

在另一实施方案中, 本发明提供化合物 A 倍半水合物的晶型 VII:



化合物 A 倍半水合物

25 所述晶型 VII 的 XRPD 图谱包括在约 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在优选的实施方案中, 所述晶型 VII 的 XRPD 图谱包括在约 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

30 在更优选的实施方案中, 所述晶型 VII 的 XRPD 图谱包括在约 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中, 所述晶型 VII 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%
1	9.4°	14.9	14	19.9°	31.0	27	29.5°	4.3
2	9.9°	3.7	15	20.2°	100	28	31.5°	2.1
3	10.8°	7.9	16	20.7°	2.9	29	32.5°	4.4
4	12.8°	6.7	17	21.8°	6.3	30	33.0°	6.1
5	13.1°	61.2	18	22.2°	15.9	31	33.6°	1.2
6	14.3°	5.4	19	23.2°	15.1	32	34.4°	1.5
7	15.0°	2.9	20	23.8°	2.0	33	34.7°	1.8
8	15.4°	10.6	21	24.1°	5.7	34	35.2°	1.6
9	15.8°	3.8	22	24.9°	20.4	35	35.5°	1.3
10	16.9°	17.3	23	25.8°	2.2	36	36.5°	2.2
11	17.4°	4.7	24	26.4°	9.5	37	37.8°	1.2
12	18.8°	10.8	25	28.1°	2.3	38	38.2°	1.6
13	19.5°	3.4	26	28.8°	22.3	39	38.5°	1.4

在更优选的实施方案中,所述晶型 VII 的 XRPD 图谱包括与图 14 所示基本上相同的衍射角(2 θ)处的峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 VII 的 XRPD 峰位与图 14 所示基本上相同。

在更优选的实施方案中,所述晶型 VII 的 DSC 图谱包括在约 54.8°C 处的吸热峰以及约 245/255°C 处的吸热/放热峰。

5 在更优选的实施方案中,在热重分析中,所述晶型 VII 在加热至约 75°C 时有约 9.5% 的失重。

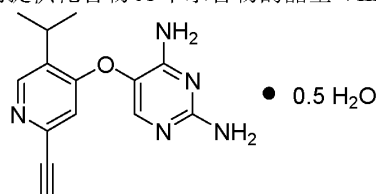
在更优选的实施方案中,所述晶型 VII 的 DSC-TGA 图谱包括与图 15 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 VII 的 DSC-TGA 图谱与图 15 所示基本上相同。

10 在一些实施方案中,本发明提供制备晶型 VII 的方法,其包括将化合物 A 在醇类溶剂(例如具有 1-6 个碳原子的醇,其包括但不限于甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇(异丙醇)、1-丁醇、2-丁醇和叔丁醇)和水的混合溶剂中在加热条件下(例如加热至 30-60°C,优选 50°C)搅拌以得到溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液),将溶液冷却(例如冷却至 0-10°C,优选 5°C)以析出固体,将其过滤以得到晶体。

在一些实施方案中,所述醇类溶剂和水的体积比为约 5:1 至 0.5:1,优选为约 3:1 至 1:1。

在一些实施方案中,化合物 A 和混合溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(20-80),优选约 1:50。

15 在另一实施方案中,本发明提供化合物 A 半水合物的晶型 VIII:



化合物 A 半水合物

所述晶型 VIII 的 XRPD 图谱包括在约 13.0 $\pm$ 0.2°、16.8 $\pm$ 0.2°、19.4 $\pm$ 0.2°、21.7 $\pm$ 0.2°、22.9 $\pm$ 0.2°和 27.4 $\pm$ 0.2°的衍射角(2 θ)处的特征峰。

20 在优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 XRPD 图谱包括在约 10.3 $\pm$ 0.2°、13.0 $\pm$ 0.2°、16.8 $\pm$ 0.2°、19.1 $\pm$ 0.2°、19.4 $\pm$ 0.2°、21.1 $\pm$ 0.2°、21.7 $\pm$ 0.2°、22.9 $\pm$ 0.2°、25.8 $\pm$ 0.2°和 27.4 $\pm$ 0.2°的衍射角(2 θ)处的特征峰。

25 在更优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 XRPD 图谱包括在约 8.7 $\pm$ 0.2°、10.3 $\pm$ 0.2°、10.8 $\pm$ 0.2°、13.0 $\pm$ 0.2°、14.1 $\pm$ 0.2°、14.8 $\pm$ 0.2°、16.8 $\pm$ 0.2°、17.5 $\pm$ 0.2°、19.1 $\pm$ 0.2°、19.4 $\pm$ 0.2°、21.1 $\pm$ 0.2°、21.7 $\pm$ 0.2°、22.3 $\pm$ 0.2°、22.9 $\pm$ 0.2°、25.8 $\pm$ 0.2°、27.4 $\pm$ 0.2°、27.8 $\pm$ 0.2°、30.4 $\pm$ 0.2°和 31.6 $\pm$ 0.2°的衍射角(2 θ)处的特征峰。

在更优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 XRPD 图谱包括在以下衍射角(2 θ)处的峰:

峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%	峰编号	2 θ (°) $\pm$ 0.2°	I%
1	8.7°	21.7	15	21.1°	24.4	29	31.6°	14.2
2	10.3°	47.6	16	21.7°	100	30	32.0°	10.8
3	10.8°	16.5	17	22.3°	19.5	31	32.8°	7.7
4	12.2°	12.2	18	22.9°	56.4	32	33.5°	8.7
5	13.0°	50.1	19	23.8°	11.9	33	33.9°	7.5

6	14.1°	13.9	20	24.1°	14.3	34	34.3°	6.8
7	14.8°	19.7	21	24.5°	13.5	35	35.3°	9.9
8	15.5°	7.7	22	25.0°	11.4	36	35.9°	10.0
9	16.4°	20.3	23	25.3°	11.1	37	36.5°	6.3
10	16.8°	72.4	24	25.8°	25.3	38	37.4°	6.4
11	17.5°	17.7	25	26.3°	12.0	39	37.9°	5.9
12	19.1°	30.0	26	27.4°	94.8			
13	19.4°	88.1	27	27.8°	22.3			
14	20.7°	16.3	28	30.4°	13.7			

在更优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 XRPD 图谱包括与图 16 所示基本上相同的衍射角(2θ)处的峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 XRPD 峰位与图 16 所示基本上相同。

在更优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 DSC 图谱包括在约 50.9°C 处的吸热峰、在约 79.1°C 处的吸热峰、在约 124.9°C 处的放热峰以及约 245/255°C 处的吸热/放热峰。

在更优选的实施方案中,在热重分析中,所述晶型 VIII 在加热至约 105°C 时有约 3.6% 的失重。

在更优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 DSC-TGA 图谱包括与图 17 所示基本上相同的特征峰。在最优选的实施方案中,所述晶型 VIII 的 DSC-TGA 图谱与图 17 所示基本上相同。

在一些实施方案中,本发明提供制备晶型 VIII 的方法,其包括将化合物 A 在酮类溶剂(例如具有 3-6 个碳原子的酮,其包括但不限于丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮和二乙基酮)和水的混合溶剂中在加热条件下(例如加热至 30-60°C,优选 50°C)搅拌以得到溶液(视需要可将混合物进行过滤以得到溶液),将溶液冷却(例如冷却至 0-10°C,优选 5°C)以析出固体,将其过滤以得到晶体。

在一些实施方案中,所述醇类溶剂和水的体积比为约 5:1 至 0.5:1,优选为约 3:1 至 1:1。

在一些实施方案中,化合物 A 和混合溶剂的重量体积比(g/mL)为约 1:(20-80),优选约 1:50。

药物组合物、治疗方法和用途

在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含本发明的晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 中的任意一种或多种,以及一种或多种药学上可接受的载体。

在一些实施方案中,本发明提供本发明的晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 在制备用于预防或治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病的药物中的用途。

在一些实施方案中,本发明提供本发明的晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII,其用于预防或治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病。

在一些实施方案中,本发明提供预防或治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病的方法,其包括向需要其的个体(优选哺乳动物)给药预防或治疗有效量的本发明的晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 中的任意一种或多种。

在优选实施方案中,所述 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病选自泌尿道疾病,所述泌尿道疾病选自膀胱容量减少、尿频、急迫性尿失禁、压力性尿失禁、膀胱活动过度、良性前列腺肥大、前列腺炎、逼尿肌反射亢进、夜尿、尿急、骨盆过度敏感、尿道炎、骨盆疼痛综合征、前列腺痛、膀胱炎和特发性膀胱过敏;疼痛疾病,所述疼痛疾病选自炎性痛、手术痛、内脏痛、牙痛、经前痛、中枢痛、烧伤痛、偏头痛和丛集性头痛;神经损伤、神经炎、神经痛、中毒、局部缺血损伤、间质性膀胱炎、癌症痛、病毒,寄生虫或细菌感染、创伤后损伤以及与肠易激综合征有关的疼痛;心血管系统疾病,所述心血管系统疾病优选为高血压;呼吸道疾病,所述呼吸道疾病选自慢性阻塞性肺病、哮喘和支气管痉挛;胃肠道疾病,所述胃肠道疾病选自肠易激综合征(优选为腹泻型肠易激综合征)、炎症性肠病、胆绞痛、肾绞痛,以及与胃肠道扩张有关的疼痛。

如本文中所使用的术语“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物,并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体,例如水和油,包括那些石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时,水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体,特别是用于注射液。适合的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物还可以视需要包含少量的湿润剂、乳化剂或 pH 缓冲剂。口服制剂可以包含标准载体,如

药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药学上可接受的载体的实例如在Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

本发明的组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药，例如通过注射、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或经皮给药；或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的组合物。

所述剂型可为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂，具体包括但不限于片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、混悬剂、酏剂、糖浆剂。

本发明所述的药物组合物可以通过本领域熟知的任何方法来制备，例如通过混合、溶解、制粒、糖包衣、碾磨、乳化、冻干等处理来制备。

如本文中所使用的术语“治疗有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg，例如约0.01至约10 mg/kg/日(单次或分次给药)。对70 kg的人而言，这会计为约0.007 mg/日至约3500 mg/日，例如约0.7 mg/日至约700 mg/日。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约0.01 mg至约1000 mg，适合地是0.1-500 mg，优选0.5-300 mg，更优选1-150 mg，特别优选1-50 mg，例如1.5 mg、2 mg、4 mg、10 mg和25 mg等。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

本发明晶型的有益效果：

1) 本发明的优选晶型具有良好的稳定性，在常温下长时间贮存(例如贮存 180 天)后，其颜色、性状未发生变化。此外，本发明的优选晶型在高温或高湿条件下也具有良好的稳定性，例如将晶型 I 在高温条件(如 60°C)下保存 30 天，其晶型无变化。

2) 本发明的优选晶型流动性好，易于粉碎，便于制备药物组合物。

3) 本发明的优选晶型的制备方法简洁、易于实施，反应条件温和。此外，其不需要多次纯化，操作安全环保，有利于晶型的工业化生产。

实施例

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非用于限定本发明的范围，本领域技术人员可进行一些非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

以下实施例中使用的检测仪器及条件如下：

(1) X-射线粉末衍射(XRPD)

仪器型号：Bruker D8 advance，配备 LynxEye 检测器

测试条件：阳极靶材料为铜，光管设定为(40KV 40mA)，样品的 2θ 扫描角度从 3°到 40°，扫描步长为 0.02°。

(2) 差示扫描量热分析(DSC)

仪器型号: TA Discovery DSC 250 (TA Instruments, US)

测试条件: 升温速率为 10°C/min, 干燥氮气用作吹扫气体。

(3) 热重分析(TGA)

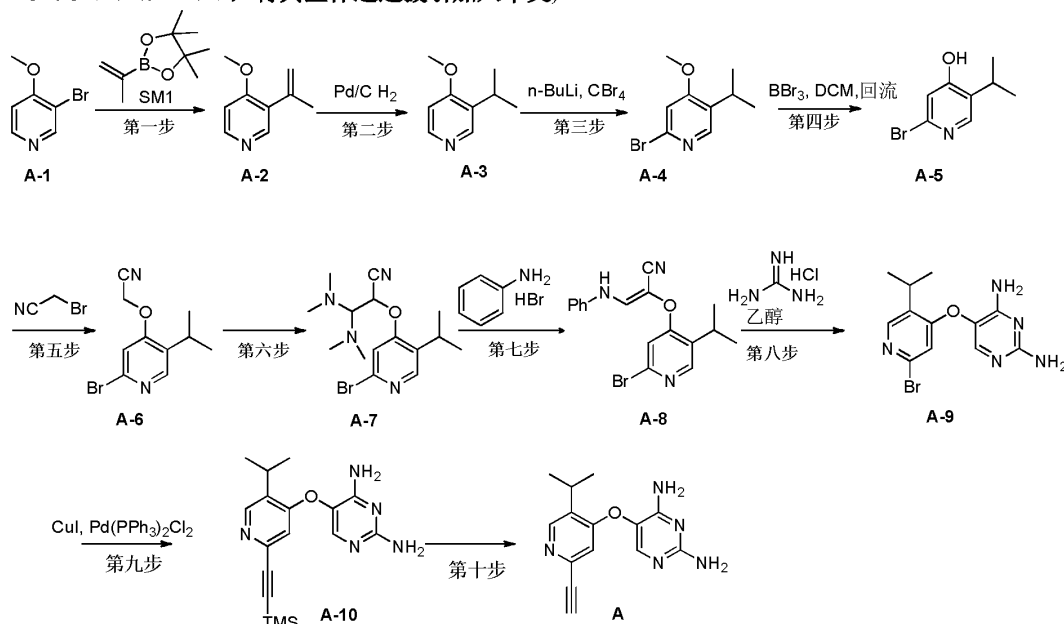
仪器型号: Discovery TGA 55 (TA Instruments, US)

测试条件: 加热炉内自动称量, 升温速率为 10°C/min, 干燥氮气用作吹扫气体。

(4) 偏光显微镜分析(PLM)

仪器型号: Polarizing Microscope ECLIPSE LV100POL (Nikon, JPN)

实施例 1: 5-((2-乙炔基-5-异丙基吡啶-4-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺(化合物 A)的制备(参照 PCT/CN2018/112829, 将其整体通过援引加入本文)



第一步:

将化合物 A-1 (100 g, 0.54 mol)溶于 1,4-二氧六环(700 mL)中, 将原料 SM1 (136 g, 0.81 mol)、 K_2CO_3 (149 g, 1.08 mol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (6.2 g, 5.4 mmol)依次加入, 然后加入纯水(35 mL), 氮气置换 3 次。氮气的保护下, 反应液在 100°C 反应 18 小时。LC-MS 检测原料基本反应完全。将反应液冷却至室温, 过滤, 将滤饼用 1,4-二氧六环(200 mL)洗涤, 将滤液减压浓缩移除 1,4-二氧六环, 然后加入纯水(200 mL), 用乙酸乙酯(400 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠(100 g)干燥 30 min, 过滤, 减压浓缩得粗品, 将粗品用硅胶柱色谱法分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1), 得到化合物 A-2 (79 g, 黄色油状物, 产率: 99.75%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); MS m/z (ESI): 150.0 $[M+H]^+$ 。

第二步:

将化合物 A-2 (79 g, 0.53 mol)溶于无水甲醇(700 mL)中, 加入 10%的钯/碳(16 g), 反应液在氢气(0.4 MPa)下室温反应 18 小时, LC-MS 检测, 仍有少量原料剩余, 补加钯/碳(4 g), 继续在氢气(0.4 MPa)下室温反应 18 小时, LC-MS 检测, 原料反应完全。将反应液过滤, 将滤饼用甲醇(100 mL)洗涤, 滤液减压浓缩得到粗品化合物 A-3 (80 g, 橘黄色油状液体, 产率: 99.96%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 152.1 $[M+H]^+$ 。

第三步:

将化合物 N,N-二甲基乙醇胺(46.3 g, 0.52 mol)溶于正己烷(400 mL)中, 在氮气保护下, 降温至 -15°C~-20°C, 缓慢滴入 2.4 M/L 的正丁基锂(434 mL, 1.04 mol), 滴加完毕, 保温 30 分钟, 然后在 -15°C~-20°C 缓慢滴入化合物 A-3 (40 g, 0.26 mol)的甲苯溶液(200 mL), 滴加完毕后, 保温 30 分钟,

将反应液降温至-70℃,缓慢滴加四溴化碳(172.4 g, 0.52 mol)的甲苯(500 mL)溶液,控制温度在-70℃~-75℃,滴加完毕,保温 1 小时,LC-MS 检测原料反应完毕,加入水(500 mL)淬灭,并用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(500 mL)洗涤一次,之后用无水硫酸钠(400 g)干燥半小时,过滤,浓缩,粗品用硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=200:1~50:1)分离得到化合物 **A-4** (25 g, 浅黄色油状液体, 产率: 41.81%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 229.9 [M+H]⁺。

第四步:

将化合物 **A-4** (25 g, 0.11 mol)溶于二氯甲烷(300 mL)中,在氮气保护的条件下,降温至 0℃~5℃,缓慢加入三溴化硼溶液(140.3 g, 0.55 mol),加毕,将反应液升温至回流,反应 18 小时,LC-MS 检测,原料反应完毕。将反应液降至室温,缓慢滴入到 500 g 冰中,滴加完毕,滴加饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH=7~8,过滤,将滤饼用乙酸乙酯(400 mL)泡洗三次,滤液进行分液,水相再次用乙酸乙酯(400 mL × 3)萃取,合并所有有机相,加入无水硫酸钠(500 g)干燥半小时,过滤,将滤液减压浓缩得到化合物 **A-5** (20 g, 浅黄色固体, 产率: 84.17%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 215.9 [M+H]⁺。

第五步:

将化合物 **A-5** (10 g, 0.047 mol)溶于 DMF (50 mL)中,在氮气保护的条件下依次加入碳酸钾(12.8 g, 0.093 mol)和溴乙腈(8.4 g, 0.07 mol),室温条件下搅拌 2 小时,LC-MS 检测原料反应完毕。加水(50 mL)淬灭,用乙酸乙酯(50 mL × 4)萃取,将合并的有机相用饱和食盐水(50 mL × 3)洗涤,向有机相加入无水硫酸钠,干燥半小时,过滤,滤液减压浓缩,粗品用硅胶柱色谱法分离(石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1)得到化合物 **A-6** (4 g, 浅黄色固体, 产率: 33.38%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 254.8 [M+H]⁺。

第六步:

将化合物 **A-6** (4 g, 0.016 mol)溶于 DMF (50 mL)中,在氮气保护的条件下,加入叔丁氧基二(二甲基氨基)甲烷(8.2 g, 0.048 mol),加热至 100℃,搅拌 2 小时,LC-MS 检测原料反应完毕。反应液冷却到室温,加入水(50 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取,有机相再用饱和食盐水(50 mL × 3)洗涤,向有机相加入无水硫酸钠干燥半小时,过滤,滤液减压浓缩,粗品用硅胶柱色谱法分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1~5:1)得到化合物 **A-7** (3.8 g, 浅黄色固体, 产率: 66.90%)。MS *m/z* (ESI): 309.7 [M-45+H]⁺。

第七步:

将化合物 **A-7** (3.54 g, 0.01 mol)溶于 DMF (25 mL)中,在氮气保护的条件下加入苯胺氢溴酸盐(2.08 g, 0.012 mol),加热至 100℃,搅拌 2 小时,LC-MS 检测原料反应完毕。反应液冷却到室温,加入水(25 mL)淬灭,用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取,有机相再用饱和食盐水(20 mL × 3)洗涤,加入无水硫酸钠干燥半小时,过滤,滤液减压浓缩,粗品用硅胶柱色谱法分离(石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1)得到化合物 **A-8** (3.1 g, 浅黄色固体, 产率: 86.59%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 357.7 [M+H]⁺。

第八步:

将盐酸胍(2.4 g, 25.2 mmol)加入到无水乙醇(50 mL)中,在氮气保护的条件下加入甲醇钠(2.4 g, 25.2 mmol),室温条件下搅拌半小时,然后加入化合物 **A-8** (3 g, 8.4 mmol),加毕,将反应液加热至回流,反应 18 小时,LC-MS 检测原料反应完毕。将反应液降温至室温,过滤,滤液减压浓缩,粗品用硅胶柱色谱法分离(DCM:MeOH=50:1~20:1)得到化合物 **A-9** (900 mg, 浅黄色固体, 产率: 33.17%, 化合物 2)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 323.7 [M+H]⁺。

第九步:

将化合物 **A-9** (3 g, 9.29 mmol)溶于 1,4-二氧六环(40 mL)中,将三甲基硅烷基乙炔(9 g, 92.9 mmol)、DIEA (12 g, 92.9 mmol)、CuI (0.6 g)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.6 g)依次加入,氮气置换 3 次,氮气的保护下,反应液在 50 °C 反应 2 小时。LC-MS 检测原料基本反应完全。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用 1,4-二氧六环(10 mL)洗涤,滤液减压浓缩蒸去二氧六环,然后加入纯水(100 mL),用乙

酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠(20 g)干燥 30 min, 过滤, 减压浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法分离(石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1)纯化得到化合物 A-10 (2 g, 产率 63.1%)。MS m/z (ESI): 341.9 [M+H]⁺。

第十步:

- 5 将化合物 A-10 (2 g, 5.87 mmol)溶于 THF (20 mL)中, 加入 TBAF (1.53 g, 5.87 mmol)。室温反应 10 分钟, LC-MS 检测原料反应完全。将反应液旋干得油状残留物。该残留物用硅胶柱色谱法分离(石油醚:乙酸乙酯=1:3)纯化得到化合物 A (0.7 g, 黄色固体, 产率 44.6%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。MS m/z (ESI): 269.8 [M+H]⁺。

10

实施例 2: 化合物 A 无水合物的晶型 I 的制备(方法一)

将 10.0 g 化合物 A 加入到 100 mL 水中, 在 0°C 下滴加 6M 盐酸直至固体完全溶解, 室温下搅拌 1h。将溶液过滤后收集滤液, 在 0°C 下向滤液中滴加 1M NaOH 水溶液至 pH 为 12, 有白色固体析出。过滤后收集固体。将所得固体用 100 mL 水搅拌 2h, 过滤收集固体。将固体在 50°C 下真空干燥 6h, 得到的固体即为目标晶型。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱如图 1 所示; 经 DSC 和 TGA 分析, 其 DSC 和 TGA 图谱如图 2 所示; 样品在扫描电子显微镜下观察, 晶体形貌如图 3 所示。

15

热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-150°C 之间质量减重 0.1%, 表明该晶型不含结晶水。

实施例 3: 化合物 A 无水合物的晶型 I 的制备(方法二)

- 20 将 1.3 g 化合物 A 加入到 100 mL 四氢呋喃中, 室温下搅拌至完全溶解, 将所得溶液过滤并收集滤液。向滤液中缓慢滴加 300 ml 正庚烷, 室温下搅拌过夜, 析出固体, 过滤悬浮液, 得到晶型。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱与图 1 相同。

实施例 4: 化合物 A 无水合物的晶型 I 的制备(方法三)

- 25 将 2.0 g 化合物 A 加入到 80 mL 四氢呋喃中, 在 50°C 下搅拌至完全溶解, 趁热过滤。将滤液冷却至 5°C, 向其中缓慢滴加 100 ml 甲基叔丁基醚, 在 5°C 下搅拌 30 min, 析出固体, 过滤悬浮液, 得到晶型。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱与图 1 相同。

实施例 5: 化合物 A 一水合物的晶型 II 的制备

- 30 将 2.0 g 化合物 A 悬浮于 100 mL 甲醇(含 1 wt.%水)中, 在室温下搅拌 3 天, 过滤收集固体。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱如图 4 所示; 经 DSC 和 TGA 分析, 其 DSC 和 TGA 图谱如图 5 所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-100°C 之间质量减重 6.2%, 而含有 1 个结晶水的样品理论含水量为 6.27%, 表明该晶型含有 1 分子的结晶水。

- 35 实施例 6: 化合物 A 半水合物的晶型 III 的制备

将 4.0 g 化合物 A 加入到 50 mL 二甲亚砜中, 在室温下搅拌至完全溶解。将所得溶液过滤并收集滤液。向滤液中缓慢滴加 100 ml 水, 将所得混合物在室温下搅拌过夜, 析出固体。过滤悬浮液, 得到晶型。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱如图 6 所示; 经 DSC 和 TGA 分析, 其 DSC 和 TGA 图谱如图 7 所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-80°C 之间质量减重 3.6%, 而含有 0.5 个结晶水的样品理论含水量为 3.24%, 表明该晶型含有 0.5 分子的结晶水。

40

实施例 7: 化合物 A 倍半水合物的晶型 IV 的制备(方法一)

将 2.0 g 化合物 A 悬浮于 100 mL 水中, 在室温下搅拌 3 天, 过滤收集固体。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱如图 8 所示, 经 DSC 和 TGA 分析, 其 DSC 和 TGA 图谱如图 9 所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-100°C 之间质量减重 9.4%, 而含有 1.5 个结晶水的样品理论含水量为 9.12%, 表明该晶型含有 1.5 分子的结晶水。

45

实施例 8: 化合物 A 倍半水合物的晶型 IV 的制备(方法二)

将 1.3 g 化合物 A 加入到 100 mL 四氢呋喃中, 在室温下搅拌至完全溶解。将所得溶液过滤并收集滤液。向滤液中缓慢滴加 300 ml 水, 室温下搅拌过夜, 析出固体。过滤悬浮液, 得到晶型。经 X-射线粉末衍射检测, 其 XRPD 图谱与图 8 所示相同。

50

实施例 9：化合物 A 一水合物的晶型 V 的制备

将 4.0 g 化合物 A 加入到 50 mL 二甲基亚砜中，室温下搅拌至完全溶解，过滤后收集滤液。向滤液中缓慢滴加 100 ml 甲醇(含 1 wt.%水)，室温下搅拌过夜，析出固体，过滤悬浮液，得到晶型。经 X-射线粉末衍射检测，其 XRPD 图谱如图 10 所示；经 DSC 和 TGA 分析，其 DSC 和 TGA 图谱如图 11 所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-80℃之间质量减重 6.8%，而含有 1 个结晶水的样品理论含水量为 6.27%，表明该晶型含有 1 分子的结晶水。

实施例 10：化合物 A 一水合物的晶型 VI 的制备

将 5.0 g 化合物 A 加入到 100 mL 丙酮和水的混合溶剂(4/1)中形成悬浮液，将其在室温下搅拌 3 天，过滤收集固体。经 X-射线粉末衍射检测，其 XRPD 图谱如图 12 所示；经 DSC 和 TGA 分析，其 DSC 和 TGA 图谱如图 13 所示。

采用 V20 卡尔费休水分测定仪测定含水量 6.3%，而含有 1 个结晶水的样品理论含水量为 6.27%，表明该晶型含有 1 分子的结晶水。

实施例 11：化合物 A 倍半水合物的晶型 VII 的制备

将 2.0 g 化合物 A 加入到 100 mL 乙醇和水的混合溶剂(1/1)中，在 50℃下搅拌至完全溶解，趁热过滤。将滤液缓慢冷却至 5℃，过滤收集固体。经 X-射线粉末衍射检测，其 XRPD 图谱如图 14 所示；经 DSC 和 TGA 分析，其 DSC 和 TGA 图谱如图 15 所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-75℃之间质量减重 9.5%，而含有 1.5 个结晶水的样品理论含水量为 9.12%，表明该晶型含有 1.5 分子的结晶水。

实施例 12：化合物 A 半水合物的晶型 VIII 的制备

将 2.0 g 化合物 A 加入到 100 mL 丙酮和水的混合溶剂(1/1)中，在 50℃下搅拌至完全溶解，趁热过滤。将滤液缓慢冷却至 5℃，过滤收集固体。经 X-射线粉末衍射检测，其 XRPD 图谱如图 16 所示；经 DSC 和 TGA 分析，其 DSC 和 TGA 图谱如图 17 所示。热重分析(TGA)显示该晶型样品在 25-105℃之间质量减重 3.6%，而含有 0.5 个结晶水的样品理论含水量为 3.24%，表明该晶型含有 0.5 分子的结晶水。

实验例**实验例 1：室温稳定性实验**

将实施例 2 制备得到的晶型 I、实施例 5 制备得到的晶型 II、实施例 6 制备得到的晶型 III、实施例 7 制备得到的晶型 IV、实施例 9 制备得到的晶型 V、实施例 10 制备得到的晶型 VI、实施例 11 制备得到的晶型 VII 以及实施例 12 制备得到的晶型 VIII 分别放置在药用低密度聚乙烯袋中，密封，在室温下放置 180 天后，用 Bruker D8 advance X 射线粉末衍射仪分别测定 XRPD，结果显示晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII 和 VIII 的样品在 180 天后的晶型均无变化，稳定性良好。晶型 I 在室温放置 180 天前后的 X 射线粉末衍射图谱对比见图 18。

实验例 2：高温稳定性实验

将实施例 2 制备得到的晶型 I 在 60℃下进行稳定性考察，用 Bruker D8 advance X 射线粉末衍射仪测定 XRPD 图谱(见图 19)，结果显示晶型 I 的样品在 5、10 和 30 天后的晶型均无变化，稳定性优异。

实验例 3：高湿稳定性实验

将实施例 2 制备得到的晶型 I 在 92.5% RH/25℃条件下进行稳定性考察，用 Bruker D8 advance X 射线粉末衍射仪测定 XRPD 图谱(见图 20)，结果显示晶型 I 的样品在 5、10 和 30 天后的晶型均无变化，稳定性优异。

实验例 4：物理研磨稳定性实验

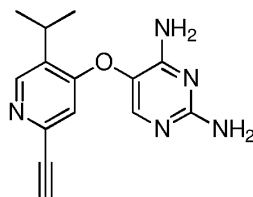
将实施例 2 制备得到的晶型 I 经物理研磨 2 min 后，用 Bruker D8 advance X 射线粉末衍射仪测定 XRPD 图谱(见图 21)，结果显示晶型 I 的样品晶型无变化，稳定性优异。

除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易

见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

1. 化合物 A 无水合物的晶型 I:



化合物 A 无水合物

所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 和 $20.3\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 和 $20.3\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6\pm 0.2^\circ$ 、 $24.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $27.8\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.3\pm 0.2^\circ$ 和 $30.6\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

2. 制备权利要求 1 的化合物 A 无水合物的晶型 I 的方法, 所述方法包括以下步骤:

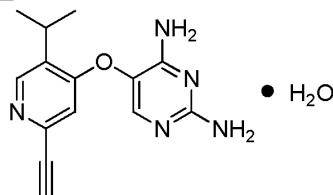
1) 将化合物 A 加入水中, 然后加入酸, 搅拌使化合物 A 溶解得到溶液, 任选地将其过滤以得到滤液;

2) 向步骤 1) 中所得溶液或滤液中加入碱, 通过过滤收集析出的固体; 以及

3) 将所得固体加入水中搅拌, 通过过滤收集固体, 任选地将其干燥, 得到晶型 I;

或者, 所述方法包括将化合物 A 在良溶剂中溶解, 形成溶液, 然后向所述溶液中添加反溶剂, 在搅拌下析出固体, 将其过滤得到晶体。

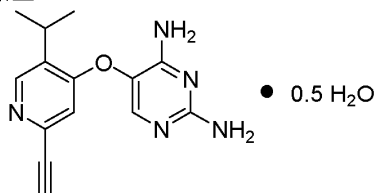
3. 化合物 A 一水合物的晶型 II:



化合物 A 一水合物

所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 和 $19.9\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 和 $22.7\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.0\pm 0.2^\circ$ 、 $30.0\pm 0.2^\circ$ 和 $32.5\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

4. 化合物 A 半水合物的晶型 III:

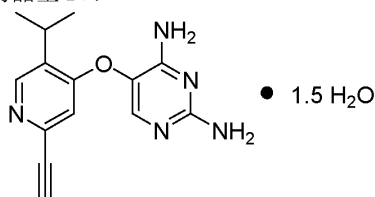


化合物 A 半水合物

所述晶型 III 的 XRPD 图谱包括在约 $10.8\pm 0.2^\circ$ 和 $20.5\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 和 $26.9\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $26.9\pm 0.2^\circ$ 、 $28.7\pm 0.2^\circ$ 和 $32.2\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

峰。

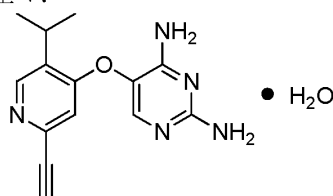
5. 化合物 A 倍半水合物的晶型 IV:



化合物 A 倍半水合物

所述晶型 IV 的 XRPD 图谱包括在约 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.3\pm 0.2^\circ$ 和 $24.1\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.1\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 和 $27.9\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.1\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.7\pm 0.2^\circ$ 、 $27.9\pm 0.2^\circ$ 、 $31.2\pm 0.2^\circ$ 和 $31.7\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

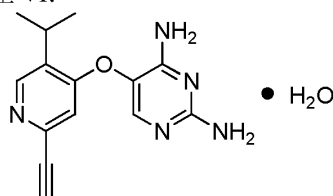
6. 化合物 A 一水合物的晶型 V:



化合物 A 一水合物

所述晶型 V 的 XRPD 图谱包括在约 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $29.6\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.5\pm 0.2^\circ$ 和 $29.6\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.6\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、 $27.0\pm 0.2^\circ$ 和 $29.6\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

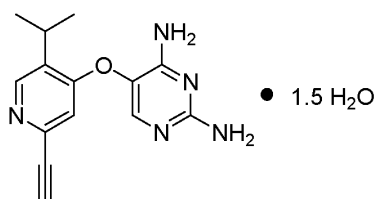
7. 化合物 A 一水合物的晶型 VI:



化合物 A 一水合物

所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 和 $27.3\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 和 $27.3\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $27.3\pm 0.2^\circ$ 、 $28.0\pm 0.2^\circ$ 和 $30.4\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

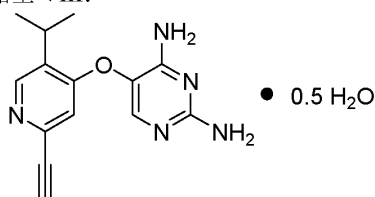
8. 化合物 A 倍半水合物的晶型 VII:



化合物 A 倍半水合物

所述晶型 VII 的 XRPD 图谱包括在约 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 和 $20.2\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9\pm 0.2^\circ$ 和 $28.8\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $9.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 和 $28.8\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

9. 化合物 A 半水合物的晶型 VIII:



化合物 A 半水合物

所述晶型 VIII 的 XRPD 图谱包括在约 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 和 $27.4\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 优选包括在约 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.8\pm 0.2^\circ$ 和 $27.4\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰, 最优选包括在约 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.8\pm 0.2^\circ$ 、 $27.4\pm 0.2^\circ$ 、 $27.8\pm 0.2^\circ$ 、 $30.4\pm 0.2^\circ$ 和 $31.6\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的特征峰。

10. 药物组合物, 其包含权利要求 1 的晶型 I、权利要求 3 的晶型 II、权利要求 4 的晶型 III、权利要求 5 的晶型 IV、权利要求 6 的晶型 V、权利要求 7 的晶型 VI、权利要求 8 的晶型 VII 或者权利要求 9 的晶型 VIII, 以及一种或多种药学上可接受的载体。

11、权利要求 1 的晶型 I、权利要求 3 的晶型 II、权利要求 4 的晶型 III、权利要求 5 的晶型 IV、权利要求 6 的晶型 V、权利要求 7 的晶型 VI、权利要求 8 的晶型 VII 或者权利要求 9 的晶型 VIII 在制备用于预防或治疗 P2X3 和/或 P2X2/3 受体拮抗剂调节的疾病的药物中的用途; 优选地, 所述疾病选自泌尿道疾病, 所述泌尿道疾病选自膀胱容量减少、尿频、急迫性尿失禁、压力性尿失禁、膀胱活动过度、良性前列腺肥大、前列腺炎、逼尿肌反射亢进、夜尿、尿急、骨盆过度敏感、尿道炎、骨盆疼痛综合征、前列腺痛、膀胱炎和特发性膀胱过敏; 疼痛疾病, 所述疼痛疾病选自炎性痛、手术痛、内脏痛、牙痛、经前痛、中枢痛、烧灼痛、偏头痛和丛集性头痛; 神经损伤、神经炎、神经痛、中毒、局部缺血损伤、间质性膀胱炎、癌症痛、病毒, 寄生虫或细菌感染、创伤后损伤以及与肠易激综合征有关的疼痛; 心血管系统疾病, 所述心血管系统疾病优选为高血压; 呼吸道疾病, 所述呼吸道疾病选自慢性阻塞性肺病、哮喘和支气管痉挛; 胃肠道疾病, 所述胃肠道疾病选自肠易激综合征(优选为腹泻型肠易激综合征)、炎症性肠病、胆绞痛、肾绞痛, 以及与胃肠道扩张有关的疼痛。