四氢异喹啉基化合物的晶型及其应用

本申请要求申请日为 2024 年 2 月 8 日的中国专利申请 2024101777213 和申请日为 2025 年 1 月 2 日的中国专利申请 2025100079558 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

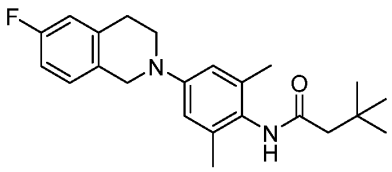
本发明涉及药物化学领域，具体地涉及式 I 化合物：*N*-(4-(6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1-氢)-基)-2,6-二甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺[英文化学名：*N*-(4-(6-fluoro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-2,6-dimethylphenyl)-3,3-dimethylbutanamide]的对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐，以及对甲苯磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E、甲磺酸盐晶型 A 及其应用。

背景技术

电压门控钾（Kv）通道是各种生理过程中最重要、最关键的通道之一。KCNQ 家族（Kv7 通道）由五个成员（KCNQ1–5）组成.Kv7 蛋白包括六个跨膜片段，S1-S4 形成电压敏感域（VSD），S5-S6 形成孔域（PD），细胞内还存在一个短的 N 端和一个长的 C 端。在整个机体中，Kv7 通道不是均匀表达的，如在许多啮齿动物和人类动脉的血管平滑肌细胞以及心脏组织中检测到 Kv7.1 的表达；在中枢、外周和感觉神经元中，Kv7.2/7.3 通道高度表达，是 M 电流的基础，KCNQ2 或 KCNQ3 基因突变将导致神经元过度兴奋，从而引起癫痫；Kv7.4 在耳蜗中表达，对正常听力至关重要，许多先天性耳聋是由于 KCNQ4 的突变所致，此外，Kv7.4 是许多平滑肌组织的主要功能调节因子；Kv7.5 表达于神经元，主要参与延迟后超极化，也位于骨骼肌以及血管和平滑肌，在动脉平滑肌中 Kv7.5 蛋白与 Kv7.4 蛋白构成复合物。

N-(4-(6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1-氢)-基)-2,6-二甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺（结构见下图，后简称为式 I 化合物）是一种在临床实验阶段的选择性 KCNQ 钾离子通道开放剂。相关的适应症包括癫痫、重度抑郁症（MDD）和潜在的其他神经系统疾病。已完成的研究表明，式 I 化合物的活性较同为 KCNQ2/3 开放剂的瑞替加滨有约 20 倍的提升。式 I 化合物同样具有较好的 KCNQ2/3 和 KCNQ 4/5 选择性、较好的安全性。此外，临床前体外及体内数据显示，式 I 化合物能以剂量依赖的方式预防 MES 诱导的 ICR 小鼠癫痫发作行为和 6-Hz 诱导的 C57BL/6 小鼠癫痫发作。

同一种化合物可以形成不同的盐，且不同的盐也会有一种或多种晶型。药物分子的各种盐型和晶型会展现出特殊的物理化学属性，包括并不限于熔点、溶解度、溶出速率、光学和机械属性、引湿性、微粒形态、密度和流动性。这些属性对于药物分子的加工和制造能力具有直接影响。晶体形态的不同也会表现出不同的固态稳定性、化学稳定性和生物利用度。这些因素对于药物的药效和毒理会有明显的影响。在药物开发阶段，发明者会综合评估各种盐型及晶型的固态稳定性、化学稳定性、溶解度和体内暴露量，选择最适合的盐型和对应的晶型。



I

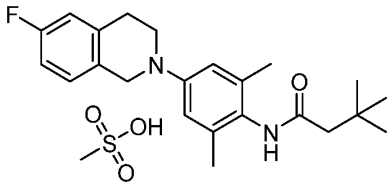
对式 I 化合物的盐型和晶型的发明，对于多类神经类疾病的治疗有着重要意义。目前尚无关于上述式 I 化合物盐型及其盐的晶型的相关报道，本发明提供了式 I 化合物的盐型及对应晶型应用，可以进一步优化该化合物的成药性、安全性和有效性。

发明内容

针对现有的式 I 化合物游离碱在溶解性和成药性方面的缺陷，本发明提供一种式 I 化合物的晶型及其应用。本发明的晶型具有良好的结晶度、固态稳定性、良好的溶解度以及药代动力学性能。

本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

本发明提供了一种式 I 化合物的甲磺酸盐晶型 A，



式 I 化合物甲磺酸盐结构式

所述甲磺酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：5.60°±0.2°、12.31°±0.2°、15.40°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、17.57°±0.2°、19.15°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、12.31°±0.2°、15.40°±0.2°、17.57°±0.2°、19.15°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：14.86°±0.2°、17.12°±0.2°、18.33°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、12.31°±0.2°、14.86°±0.2°、15.40°±0.2°、17.12°±0.2°、17.57°±0.2°、18.33°±0.2°、19.15°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰： 7.35°±0.2°、11.36°±0.2°、19.66°±0.2°、20.10°±0.2°、21.78°±0.2°、26.69°±0.2°、28.95°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：

5.60°±0.2°、7.35°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、11.36°±0.2°、12.31°±0.2°、14.86°±0.2°、15.40°±0.2°、17.12°±0.2°、17.57°±0.2°、18.33°±0.2°、19.15°±0.2°、19.66°±0.2°、20.10°±0.2°、21.78°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°、26.69°±0.2°、28.95°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、7.35°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、11.36°±0.2°、12.31°±0.2°、13.48°±0.2°、14.02°±0.2°、14.86°±0.2°、15.40°±0.2°、16.45°±0.2°、17.12°±0.2°、17.57°±0.2°、18.33°±0.2°、19.15°±0.2°、19.66°±0.2°、20.10°±0.2°、20.66°±0.2°、21.78°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°、23.44°±0.2°、26.69°±0.2°、27.18°±0.2°、28.95°±0.2°、34.31°±0.2°、36.14°±0.2°。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角 [°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.60	15.76	100.00
7.35	12.02	5.52
9.47	9.34	15.75
10.99	8.05	15.18
11.36	7.78	5.25
12.31	7.18	30.38
13.48	6.56	2.22
14.02	6.31	2.03
14.86	5.96	7.19
15.40	5.75	42.13
16.45	5.39	2.22
17.12	5.18	6.96
17.57	5.04	12.61
18.33	4.84	8.44
19.15	4.63	13.26
19.66	4.51	4.53
20.10	4.41	5.51
20.66	4.29	2.95
21.78	4.08	3.66
22.42	3.96	9.95
22.94	3.87	7.28
23.44	3.79	2.46
26.69	3.34	3.46
27.18	3.28	2.42
28.95	3.08	3.45

34.31	2.61	2.69
36.14	2.48	1.33

。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 3 所示。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得 X 射线粉末衍射图；

型号	马尔文帕纳科 Aeris 型
X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å）
X-射线发射器设定	X-射线发射器功率为 300 W，电压为 40 kV，电流为 7.5 mA。测试范围 3~40° (2θ)，扫描速度为 0.14°/s，步长为 0.02° (2θ)。

。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 213.85℃±3℃峰值处有一个吸热峰。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 213.85℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 66.99J/g。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图如图 2 所示。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 的热重分析图在升温至 180℃处有 0.85%的重量损失。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 的热重分析图基本如图 2 所示。

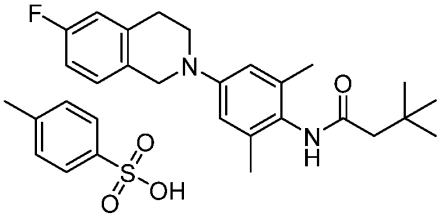
在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

参数	TGA	DSC
仪器	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 °C	RT~350 °C
扫描速率（℃/min）	10 ℃/min	10 ℃/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

在某一方案中，所述甲磺酸盐晶型 A 为单盐的无水晶型。

本发明提供了一种式 I 化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A;



式 I 化合物对甲苯磺酸盐结构式

所述对甲苯磺酸盐晶型 A 使用 Cu−Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍

射峰：5.17°±0.2°、10.40°±0.2°、18.34°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：8.55°±0.2°、14.19°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、14.19°±0.2°、18.34°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：7.04°±0.2°、17.56°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、7.04°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、14.19°±0.2°、17.56°±0.2°、18.34°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：11.16°±0.2°、14.61°±0.2°、15.14°±0.2°、19.85°±0.2°、21.01°±0.2°、22.21°±0.2°、22.58°±0.2°、24.65°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、7.04°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、11.16°±0.2°、14.19°±0.2°、14.61°±0.2°、15.14°±0.2°、17.56°±0.2°、18.34°±0.2°、19.85°±0.2°、21.01°±0.2°、22.21°±0.2°、22.58°±0.2°、24.65°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、7.04°±0.2°、7.98°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、11.16°±0.2°、11.51°±0.2°、13.15°±0.2°、14.19°±0.2°、14.61°±0.2°、15.14°±0.2°、16.15°±0.2°、17.56°±0.2°、18.34°±0.2°、19.52°±0.2°、19.85°±0.2°、20.44°±0.2°、21.01°±0.2°、21.56°±0.2°、22.21°±0.2°、22.58°±0.2°、23.75°±0.2°、24.65°±0.2°、25.38°±0.2°、26.45°±0.2°、26.96°±0.2°、28.82°±0.2°、30.53°±0.2°、31.81°±0.2°、35.27°±0.2°、37.51°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角 [°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.17	17.09	100.00
7.04	12.55	10.07
7.98	11.07	1.98
8.55	10.33	11.39
10.40	8.50	43.38
11.16	7.92	6.91
11.51	7.68	4.54
13.15	6.73	3.62
14.19	6.24	14.11
14.61	6.06	6.71
15.14	5.85	8.26
16.15	5.48	3.28
17.56	5.05	10.38

18.34	4.83	14.19
19.52	4.54	4.23
19.85	4.47	7.91
20.44	4.34	4.30
21.01	4.23	5.89
21.56	4.12	4.54
22.21	4.00	5.03
22.58	3.93	9.09
23.75	3.74	4.57
24.65	3.61	5.23
25.38	3.51	4.15
26.45	3.37	3.28
26.96	3.30	2.68
28.82	3.10	1.43
30.53	2.93	1.03
31.81	2.81	0.89
35.27	2.54	0.63
37.51	2.40	0.23

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 6 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得晶体形式的 XRPD 图案；

型号	Rigaku Smartlab SE 型号
X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.544414 Å /1.540593 Å）
X-射线发射器设定	功率为 1600 kW，电压为 40 kV，电流为 40 mA，入射狭缝为 0.5°，接收狭缝为 20.0 mm，测试范围为 3~40°（2θ），步速为 8°/min，步长为 0.01°（2θ）

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 223.99℃±3℃峰值处有一个吸热峰。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 223.99℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 68.20 J/g。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图如图 5 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的热重分析图基本如图 5 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

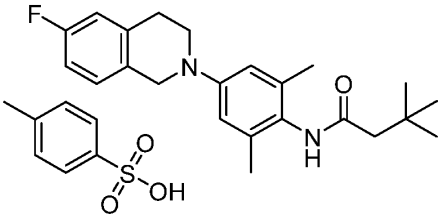
参数	TGA	DSC
方法	TA Discovery 系列的热重仪	TA Discovery 系列的差式扫描量

	TGA550	热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 °C	RT~350 °C
扫描速率（℃/min）	10 ℃/min	10 ℃/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 为单盐的无水晶型。

本发明提供了一种式 I 化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B;



式 I 化合物对甲苯磺酸盐结构式

所述对甲苯磺酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：13.44°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：5.64°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.64°±0.2°、13.44°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：7.84°±0.2°、10.11°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.60°±0.2°、18.58°±0.2°、23.97°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.64°±0.2°、7.84°±0.2°、10.11°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.44°±0.2°、13.60°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、18.58°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°、23.97°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：5.09°±0.2°、9.22°±0.2°、10.87°±0.2°、16.21°±0.2°、19.55°±0.2°、22.89°±0.2°、25.03°±0.2°、27.08°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.09°±0.2°、5.64°±0.2°、7.84°±0.2°、9.22°±0.2°、10.11°±0.2°、10.87°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.44°±0.2°、13.60°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、16.21°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、18.58°±0.2°、19.55°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°、22.89°±0.2°、23.97°±0.2°、25.03°±0.2°、27.08°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射

峰：5.09°±0.2°、5.64°±0.2°、7.06°±0.2°、7.84°±0.2°、9.22°±0.2°、10.11°±0.2°、10.87°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.44°±0.2°、13.60°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、16.21°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、18.58°±0.2°、19.55°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°、22.89°±0.2°、23.97°±0.2°、25.03°±0.2°、27.08°±0.2°、29.19°±0.2°、30.07°±0.2°、30.73°±0.2°、31.60°±0.2°、35.97°±0.2°、37.84°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角[°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.09	17.34	12.68
5.64	15.66	41.63
7.06	12.51	5.42
7.84	11.26	20.64
9.22	9.59	12.32
10.11	8.74	20.58
10.87	8.13	15.17
11.36	7.78	29.85
12.03	7.35	19.43
13.44	6.58	52.29
13.60	6.51	39.59
14.49	6.11	50.60
15.13	5.85	47.76
16.21	5.46	9.92
17.28	5.13	100.00
17.38	5.10	92.84
18.58	4.77	21.10
19.55	4.54	16.10
20.45	4.34	43.73
21.15	4.20	40.38
22.15	4.01	51.56
22.89	3.88	17.76
23.97	3.71	38.67
25.03	3.56	16.06
27.08	3.29	15.22
29.19	3.06	7.76
30.07	2.97	3.42
30.73	2.91	2.25
31.60	2.83	3.03
35.97	2.49	2.34

37.84	2.38	2.90

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 9 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 通过以下参数获得晶体形式的 XRPD 图案；

型号	布鲁克 D2 型号
X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å）
X-射线发射器设定	功率为 300 W，电压为 30 kV，电流为 10 mA，发散狭缝为 0.6 mm，索拉狭缝为 4.0°，步速为 0.15 s/步，步长为 0.02°（2θ），总步数为 1837 步

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热图在 222.98℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 54.52 J/g。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热图如图 8 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的热重分析图基本如图 8 所示。

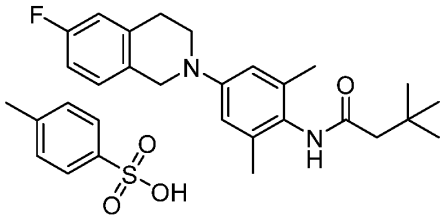
在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

参数	TGA	DSC
方法	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 °C	RT~350 °C
扫描速率（℃/min）	10 ℃/min	10 ℃/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 为单盐的无水晶型。

本发明提供了一种式 I 化合物的对甲苯磺酸盐晶型 E;



式 I 化合物对甲苯磺酸盐结构式

所述对甲苯磺酸盐晶型 E 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、17.33°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一

个或多个位置有衍射峰：11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、19.88°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、17.33°±0.2°、19.88°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、18.83°±0.2°、20.23°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、17.33°±0.2°、18.83°±0.2°、19.88°±0.2°、20.23°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：14.15°±0.2°、16.12°±0.2°、17.88°±0.2°、22.33°±0.2°、25.51°±0.2°、27.23°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、14.15°±0.2°、16.12°±0.2°、17.33°±0.2°、17.88°±0.2°、18.83°±0.2°、19.88°±0.2°、20.23°±0.2°、22.33°±0.2°、25.51°±0.2°、27.23°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：3.34°±0.2°、16.43°±0.2°、21.72°±0.2°、22.87°±0.2°、23.17°±0.2°、23.99°±0.2°、24.51°±0.2°、30.48°±0.2°、33.75°±0.2°、34.38°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：3.34°±0.2°、5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、14.15°±0.2°、16.12°±0.2°、16.43°±0.2°、17.33°±0.2°、17.88°±0.2°、18.83°±0.2°、19.88°±0.2°、20.23°±0.2°、21.72°±0.2°、22.33°±0.2°、22.87°±0.2°、23.17°±0.2°、23.99°±0.2°、24.51°±0.2°、25.51°±0.2°、27.23°±0.2°、30.48°±0.2°、33.75°±0.2°、34.38°±0.2°。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角[°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
3.34	26.40	1.94
5.60	15.78	61.93
8.15	10.84	77.26
9.85	8.97	16.17
10.02	8.82	8.84
11.31	7.81	20.19
13.89	6.37	27.76
14.15	6.25	5.07
16.12	5.50	5.27
16.43	5.39	2.65
17.33	5.11	100.00
17.88	4.96	6.26

18.83	4.71	16.74
19.88	4.46	21.55
20.23	4.39	11.05
21.72	4.09	2.05
22.33	3.98	5.81
22.87	3.89	3.11
23.17	3.84	3.37
23.99	3.71	2.46
24.51	3.63	2.21
25.51	3.49	5.10
27.23	3.27	7.40
30.48	2.93	1.21
33.75	2.65	3.76
34.38	2.61	2.48

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 10 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 通过以下参数获得晶体形式的 XRPD 图案；

型号	马尔文帕纳科 Aeris 型号
X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å）
X-射线发射器设定	功率为 300 W，电压为 40 kV，电流为 7.5 mA。测试范围 3~40º（2θ），扫描速度为 0.14º/s，步长为 0.02º（2θ）

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的差示扫描量热图分别在 180.26℃±3℃和 224.05℃±3℃峰值处有两个吸热峰。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的差示扫描量热图在 180.26℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 26.13 J/g；在 224.05℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 59.89 J/g。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的差示扫描量热图如图 11 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的热重分析图基本如图 11 所示。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

参数	TGA	DSC
方法	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 ℃	RT~350 ℃
扫描速率（℃/min）	10 ℃/min	10 ℃/min
保护气体	N_2	N_2

气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

在某一方案中，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 为单盐的无水晶型。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述的甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 A 或对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 和药用辅料。

本发明还提供了上述的甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗和/或预防受电压门控钾通道影响的疾病或病症。

本发明还提供了上述的甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗和/或预防癫痫。

本发明还提供了上述的甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗和/或预防肌萎缩侧索硬化。

本发明还提供了上述的甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗和/或预防抑郁症。

本发明还提供了上述的甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗和/或预防疼痛。

本发明的积极进步效果在于：

（1）本发明的晶型具有纯度高、稳定性强、溶解度高、可重复制备且性能优良等优点。

（2）本发明的晶型在水、空腹状态模拟肠液、模拟胃液中的溶解度均显著高于游离碱的溶解度。

（3）在大鼠体内的药代动力学研究中，本发明晶型的系统暴露量显著优于游离碱，整体药代性质有意想不到的提高。

综上，本发明盐型和晶型具有更优的溶解性能和更好的体内暴露量，显著提高了成药性。

附图说明

图 1 为式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 2 为式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 的 TGA/DSC 图；

图 3 为式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图；

图 4 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 A 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 5 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 A 的 TGA/DSC 图；

图 6 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图；

图 7 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 B 核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 8 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 B 的 TGA/DSC 图；

图 9 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 B 的 XRPD 图；

图 10 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 E 的 XRPD 图；

图 11 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 E 的 TGA/DSC 图；

图 12 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 E 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 13 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 C 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 14 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 C 的 TGA/DSC 图；

图 15 为式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 C 的 XRPD 图；

图 16 为式 I 化合物盐酸盐晶型 B 核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 17 为式 I 化合物盐酸盐晶型 B 的 XRPD 图；

图 18 为式 I 化合物盐酸盐晶型 B 的 TGA/DSC 图；

图 19 为式 I 化合物硫酸盐晶型 A 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 20 为式 I 化合物硫酸盐晶型 A 的 TGA/DSC 图；

图 21 为式 I 化合物硫酸盐晶型 A 的 XRPD 谱图；

图 22 为式 I 化合物苯磺酸盐晶型 A 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 23 为式 I 化合物苯磺酸盐晶型 A 的 TGA/DSC 图；

图 24 为式 I 化合物苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 谱图；

图 25 为式 I 化合物苯磺酸盐晶型 B 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 26 为式 I 化合物苯磺酸盐晶型 B 的 TGA/DSC 图；

图 27 为式 I 化合物苯磺酸盐晶型 B 的 XRPD 谱图；

图 28 为苯磺酸盐晶型 B 加热至 120 ℃的 XRPD 图；

图 29 为苯磺酸盐晶型 B 加热至 120 ℃的 TGA/DSC 图；

图 30 为苯磺酸盐晶型 B 加热至 120 ℃的核磁氢谱；

图 31 为式 I 化合物萘酸盐晶型 B 的 XRPD 谱图；

图 32 为式 I 化合物马来酸盐晶型 A 的核磁氢谱（氘代 DMSO、400MHz）；

图 33 为式 I 化合物马来酸盐晶型 A 的 TGA/DSC 图；

图 34 为式 I 化合物马来酸盐晶型 A 的 XRPD 谱图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

仪器及分析方法

X-射线粉末衍射（XRPD）

本发明中涉及的 X 射线粉末衍射（XRPD）方法如下：

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。取约 2 mg 样品，平铺在高纯硅样品台上，隔称量纸用载玻片压平，进样进行检测。X-射线管采用 Cu 靶（Kα），Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å），X-射线发射器功率为 300 W，电压为 30 kV，电流为 10 mA。发散狭缝为 0.6 mm，索拉狭缝为 4.0°。步速为 0.15 s/步，步长为 0.02°（2θ），总步数为 1837 步。

使用 Rigaku Smartlab SE 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。取~2 mg 样品，平铺在高纯硅样品台上，隔称量纸用载玻片压平，进样进行检测。X-射线管采用

Cu 靶（Kα），Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.544414 Å /1.540593 Å），X-射线发射器功率为 1600 kW，电压为 40 kV，电流为 40 mA。入射狭缝为 0.5°，接收狭缝为 20.0 mm。测试范围为 3~40º（2θ），步速为 8°/min，步长为 0.01°（2θ）。

使用马尔文帕纳科 Aeris 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。取数毫克样品，平铺在零背景硅样品盘上，隔称量纸用载玻片压平，进行检测。X-射线管采用 Cu 靶（Kα），Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å），X-射线发射器功率为 300 W，电压为 40 kV，电流为 7.5 mA。测试范围 3~40º （2θ），扫描速度为 0.14º/s，步长为 0.02º（2θ）。

热重分析仪（TGA）

本发明中涉及的热重分析曲线（TGA）是使用 TA Discovery 系列的热重仪 TGA550 收集样品的热重数据，具体如下：

取几毫克样品放入 Tzero 铝盘中（测试时仪器自动称量），在 N_2 保护下从室温加热到目标温度，N_2 流速为 60 mL/min，加热速率为 10 ℃/min。

差示扫描量热仪（DSC）

本发明中涉及的差示扫描量热曲线（DSC）是使用 TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500 收集样品的热数据，具体如下：

称量几毫克样品在 Tzero 铝盘中，用 Tzero 密封盖密封。在 N_2 保护下加热至目标温度（分解温度前），N_2 流速为 50 mL/min，加热速率为 10 ℃/min。

核磁共振氢谱 (1H NMR)

本发明中涉及的核磁共振谱图(NMR)是使用 Bruker AVANCE NEO 400 MHz 核磁共振仪采集，DMSO-d6 作为核磁测试溶剂。

高效液相色谱（HPLC）

本发明中涉及的样品的纯度/含量是通过高效液相色谱在安捷伦 1260II 型号或等同效果的高效液相色谱仪上采集。具体仪器和测试参数如下：

项目	参数
仪器	Agilent 1260 II HPLC 或等效
色谱柱	ACE Excel 3 C18-PFP 150×4.6 mm, 3 μm (PN: EXL-1110-1546U)
流动相	A: 0.01 mol/L 磷酸二氢钾(pH=3.0)（如：准确称取 1.36 g 磷酸二氢钾于 1000 mL 超纯水中，用磷酸调 pH 至 3.0） B: 乙腈:甲醇=85:15 (v/v)
探测器	UV 240 nm (如果 DAD, 波宽 4 nm；参比-关)
色谱柱温度	30 ℃
样品室温度	室温
流速	1.0 mL/min
进样体积	5 μL

项目	参数		
洗针溶剂	ACN		
稀释液	50% ACN		
运行时间	51 min		
样品纯度测试 洗脱程序	时间 (min)	%A	%B
	0	75	25
	3	65	35
	13	55	45
	20	55	45
	32	35	65
	37	15	85
	44	15	85
	44.1	75	25
	51	75	25

。

离子色谱测试 (IC)

本发明中涉及的氯离子和硫酸根的含量，使用离子色谱测试(IC)，测试方法具体仪器和测试参数如下：

氯离子含量测试方法：

仪器型号	DIONEX ICS-6000^{+} DP
色谱柱	Dionex IonPac AS11-HC (4×250 mm，P/N: 052960)
保护柱	Dionex IonPac AG11-HC (4×50 mm，P/N: 052962)
抑制器	Dionex ADRS 600 4 mm P/N: 088666
检测器	电导率检测器
流动相 A	A：超纯水 等度：20 mM KOH
洗针溶剂	水
淋洗液发生器	EGC 500 KOH，PN: 075778
运行时间	25 分钟
柱温	30 ℃
样品池温度	35.0 ℃
自动进样器温度	室温
流速	1.0 mL/min
进样体积	25 μL

<table>
<tr><td>仪器型号</td><td>DIONEX ICS-6000$^+$ DP</td></tr>
<tr><td>洗脱程序</td><td><table><tr><td>Time (min)</td><td>Concentration (mM)</td></tr><tr><td>0.0</td><td>20</td></tr><tr><td>10.5</td><td>20</td></tr><tr><td>12.5</td><td>40</td></tr><tr><td>18.5</td><td>40</td></tr><tr><td>20.5</td><td>20</td></tr><tr><td>25.0</td><td>20</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>溶剂</td><td>4-甲基-2-戊酮，纯化水</td></tr>
<tr><td>标准溶液
(0.010 mg/mL，Cl^-)</td><td>移取 0.1 mL 1000 μg/mL 氯离子标准溶液于已加入 10 mL MIBK 的 25 mL 容量瓶中，再加入 9.9 mL 纯化水，振荡 30 s，静置 5 min 取下层水相。</td></tr>
<tr><td>样品溶液
(0.1 mg/mL)</td><td>称取约 2 mg (精确至 0.01 mg)样品置于 50 mL 容量瓶中，加入 20 mL MIBK 超声辅助溶解，再加入 20 mL 纯化水，振荡 30 s，静置 5min 取下层水相。</td></tr>
<tr><td>计算</td><td>使用 STD 的公式计算每一次注入 SPL1 和 SPL2 的氯离子含量(%)。
$$RF = \frac{A_{RS}}{C_{RS}}$$
$$Assay(\%) = \frac{A_{SPL}}{C_{SPL} \times RF} \times 100$$
其中:
RF: 对照品溶液中氯离子的响应因子；
C_{RS}: 对照品溶液中氯离子的浓度；
A_{RS}: 对照品溶液中氯离子峰面积的平均值；
A_{SPL}: 样品溶液中氯离子的峰面积。
C_{SPL}: 样品溶液浓度，mg/mL；
Assay(%): 样品溶液中氯离子的含量；
结果判断: 检测结果都在标准规定范围内的，以平行两份结果的平均值进行结果报告；
备注: 扣除空白积分。</td></tr>
</table>

硫酸根含量测试方法：

仪器型号	DIONEX ICS-6000$^+$ DP
色谱柱	Dionex IonPac AS11-HC (4×250 mm，P/N: 052960)
保护柱	Dionex IonPac AG11-HC (4×50 mm，P/N: 052962)
抑制器	Dionex ADRS 600 4 mm P/N: 088666
检测器	电导率检测器
流动相 A	A：超纯水 等度：20 mM KOH

<table>
<tr><td>仪器型号</td><td>DIONEX ICS-6000^{+} DP</td></tr>
<tr><td>洗针溶剂</td><td>水</td></tr>
<tr><td>淋洗液发生器</td><td>EGC 500 KOH，PN: 075778</td></tr>
<tr><td>运行时间</td><td>25 分钟</td></tr>
<tr><td>柱温</td><td>30 ℃</td></tr>
<tr><td>样品池温度</td><td>35.0 ℃</td></tr>
<tr><td>自动进样器温度</td><td>室温</td></tr>
<tr><td>流速</td><td>1.0 mL/min</td></tr>
<tr><td>进样体积</td><td>25 μL</td></tr>
<tr><td>洗脱程序</td><td><table><tr><td>Time (min)</td><td>Concentration (mM)</td></tr><tr><td>0.0</td><td>20</td></tr><tr><td>10.5</td><td>20</td></tr><tr><td>12.5</td><td>40</td></tr><tr><td>18.5</td><td>40</td></tr><tr><td>20.5</td><td>20</td></tr><tr><td>25.0</td><td>20</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>溶剂</td><td>4-甲基-2-戊酮，纯化水</td></tr>
<tr><td>标准溶液
(0.020 mg/mL，
硫酸根)</td><td>移取 0.2mL 1000 μg/mL 硫酸根标准溶液于已加入 10mL MIBK 的 25mL 容量瓶中，再加入 9.8mL 纯化水，振荡 30s，静置 5min 取下层水相。</td></tr>
<tr><td>样品溶液
(0.1 mg/mL)</td><td>称取约 2mg (精确至 0.01mg)样品置于 50mL 容量瓶中，加入 20mL MIBK 超声辅助溶解，再加入 20mL 纯化水，振荡 30s，静置 5min 取下层水相。</td></tr>
<tr><td>计算</td><td>使用 STD 的公式计算每一次注入 SPL1 和 SPL2 的硫酸根含量(%)。
$$\mathrm{RF} = \frac{A_{RS}}{C_{RS}}$$
$$\mathrm{Assay}(\%) = \frac{A_{SPL}}{C_{SPL} \times RF} \times 100$$
其中:
RF: 对照品溶液中硫酸根的响应因子；
C_{RS}: 对照品溶液中硫酸根的浓度；
A_{RS}: 对照品溶液中硫酸根峰面积的平均值；
A_{SPL}: 样品溶液中硫酸根的峰面积；
C_{SPL}: 样品溶液浓度，mg/mL；
Assay(%): 样品溶液中硫酸根的含量；
结果判断: 检测结果都在标准规定范围内的，以平行两份结果的平均值进行结果报告；</td></tr>
</table>

仪器型号	DIONEX ICS-6000^{+} DP
	备注: 扣除空白积分。

动态溶解度评估（水、SGF、FaSSIF）

在样品中分别加入生物溶媒（SGF、FaSSIF）或水（投料浓度 1 mg/mL，以式 I 化合物游离碱计），振荡或超声约 2 mins 后浑浊样品转移至摇床（37 ℃，100 rpm/min），振荡相应时间后用滤膜（尼龙膜，膜孔径 0.22 μm）过滤，测试滤液的溶解度，其中 SGF 体系振荡 1 h， 水与 FaSSIF 体系振荡 4 h。

用于评估样品动态溶解度的生物溶媒的具体配制过程见下表：

生物溶媒	制备方法
模拟胃液 SGF	1. 500 ml 烧杯中称取 1005.90 mg NaCl，加入 450 ml 去离子水溶解； 2. 用 1N HCl 调节 pH 至 1.660；用去离子水定容至 500 ml，得到 SGF 溶解液； 3. 取上述 80ml 缓冲液于 100ml 的容量瓶，称取 6 mg SIF 粉加入上述 SGF 溶解液，搅拌至完全溶解；用 SGF 溶解液定容至 100 ml，制得 SGF 溶媒； 4. 使用前室温静置 2 小时。
模拟禁食肠液 FaSSIF	1. 在 500 ml 烧杯中称取 210.01 mg NaOH、2248.38 mg $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 和 3103.28 mg NaCl，加入 450 ml 去离子水溶解； 2. 用 1N HCl 调节 pH 至 6.560；用去离子水定容至 500 ml，得到 FaSSIF 溶解液； 3. 取上述 80ml 缓冲液于 100ml 的容量瓶，称取 224.47 mg SIF 粉加入上述 FaSSIF 溶解液，搅拌至完全溶解；用 FaSSIF 溶解液定容至 100 ml，制得 FaSSIF 溶媒； 4. 使用前室温静置 2 小时。

本发明中涉及的溶剂的英文/缩写的中文对照表如下：

英文/缩写	中文名
1,4-Dioxane	1,4-二氧六环
2-Butanol	仲丁醇
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
Acetone	丙酮
ACN	乙腈
AUC	药时曲线下面积
℃	摄氏度
$CHCl_3$	三氯甲烷
Cmax	药峰浓度
CPME	环戊基甲醚
DCM	二氯甲烷

DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
DSC	差示扫描量热法
eq.	当量
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小时
H_2O	水
HPLC	高效液相色谱
IC	离子色谱
IPA	异丙醇
IPAC	醋酸异丙酯
kg	公斤
KOH	氢氧化钾
L	升
Me	甲基
MEK	丁酮
MeOH	甲醇
mg	毫克
MIBK	甲基异丁基酮
min	分钟
mL	毫升
mM	毫摩尔
mol	摩尔
MTBE	甲基叔丁基醚
NaOH	氢氧化钠
n-Heptane	正庚烷
TGA	热重分析法
THF	四氢呋喃
Toluene	甲苯
XRPD	X 射线粉末衍射
μg	微克
$Pd_2(dba)_3$	三二亚苄基丙酮二钯
DavePhos	2-二环己膦基-2′-(N,N-二甲胺)联苯
mpk	毫克每公斤体重
HPMC E5	羟丙甲纤维素 E5

。

原料制备例

合成式 I 化合物游离碱 1 参考专利 CN 115190874A 中实施例 6.2.1 A.化合物 A 晶型 1 的制备方法获得。

合成式 I 化合物游离碱 4 参考专利 CN 115190874A 中实施例 6.2.4 D. 化合物 A 晶型 4 的制备方法获得。

下述实施例、效果实施例和对比例中，除实施例 4 外，其余“游离碱”均指游离碱 1。

盐型制备例

实施例 1 式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 的制备和表征

称量 602.46 mg 式 I 化合物游离碱到 20 mL 玻璃瓶中并加入 7 mL MTBE 得到悬浮液，使用 2.5 mL MTBE 将 151.55 mg 甲磺酸稀释后缓慢加入到游离碱的悬浮液中，残留液体酸溶液使用 4 mL MTBE 润洗后加入悬浮液中，反应投料摩尔比为 1/1 (配体/游离碱)，于 5 ℃条件下采用铝箔纸包裹避光进行磁力搅拌。

磁力搅拌 2 天后，样品分离固体于 30 ℃抽真空干燥。将干燥得到的样品转移到 20 mL 玻璃瓶中并加入 5 mL Toluene 进行打浆，室温条件下采用铝箔纸包裹避光打浆 1 h 后，离心分离固体放置于 30 ℃抽真空干燥 7 h，得到 550.88 mg 式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 样品，呈类白色固体，产率为 71%，纯度 97.7%。

对式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 1；DSC/TGA 请见附图 2；XRPD 请见附图 3。

式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A 的 ^{1}H NMR 结果显示酸碱摩尔比为 1.0。其 TGA/DSC 谱图显示，在 180 ℃前的失重较小，有 0.85%的失重；在约 174.14 ℃（峰值）有微小的吸热峰，在 213.85 ℃（峰值）有尖锐的吸热峰，热焓值为 66.99 J/g。相关表征数据显示甲磺酸盐晶型 A 为单盐的无水晶型。

XRPD（马尔文帕纳科 Aeris 型）的特征峰数据如下表所示：

衍射角 [°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.60	15.76	100.00
7.35	12.02	5.52
9.47	9.34	15.75
10.99	8.05	15.18
11.36	7.78	5.25
12.31	7.18	30.38
13.48	6.56	2.22
14.02	6.31	2.03
14.86	5.96	7.19
15.40	5.75	42.13
16.45	5.39	2.22
17.12	5.18	6.96

17.57	5.04	12.61
18.33	4.84	8.44
19.15	4.63	13.26
19.66	4.51	4.53
20.10	4.41	5.51
20.66	4.29	2.95
21.78	4.08	3.66
22.42	3.96	9.95
22.94	3.87	7.28
23.44	3.79	2.46
26.69	3.34	3.46
27.18	3.28	2.42
28.95	3.08	3.45
34.31	2.61	2.69
36.14	2.48	1.33

实施例 2 式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 A 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 20 mg 式 I 化合物游离碱，再加入 0.3 mL EtOAc 和等摩尔比的对甲苯磺酸，于室温下磁力搅拌。室温（约 20 ℃）磁力搅拌 2~3 天后，离心分离。30 ℃真空干燥 5 h 后，得式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 A，HPLC 纯度 92.7%。

对式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 A 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 4，DSC/TGA 请见附图 5，XRPD 请见附图 6。

TGA 结果显示样品分解前无明显失重。DSC 结果显示样品在 113.26℃和 178.05℃（峰值）存在较小的吸热峰，在 223.99℃（峰值）处有一个吸热峰，熔化热为 68.20 J/g。^{1}H NMR 结果显示含 1.0 当量对甲苯磺酸。对甲苯磺酸盐晶型 A 为单对甲苯磺酸盐的无水晶型。

XRPD（Rigaku Smartlab SE 型号）的特征峰数据如下表所示：

衍射角 [°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.17	17.09	100.00
7.04	12.55	10.07
7.98	11.07	1.98
8.55	10.33	11.39
10.40	8.50	43.38
11.16	7.92	6.91
11.51	7.68	4.54
13.15	6.73	3.62
14.19	6.24	14.11
14.61	6.06	6.71

15.14	5.85	8.26
16.15	5.48	3.28
17.56	5.05	10.38
18.34	4.83	14.19
19.52	4.54	4.23
19.85	4.47	7.91
20.44	4.34	4.30
21.01	4.23	5.89
21.56	4.12	4.54
22.21	4.00	5.03
22.58	3.93	9.09
23.75	3.74	4.57
24.65	3.61	5.23
25.38	3.51	4.15
26.45	3.37	3.28
26.96	3.30	2.68
28.82	3.10	1.43
30.53	2.93	1.03
31.81	2.81	0.89
35.27	2.54	0.63
37.51	2.40	0.23

实施例 3 式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 B 的制备和表征

称量 500.3 mg 式 I 化合物游离碱到 20-mL 玻璃瓶中并加入 7.5 mL 甲苯得到悬浮液，称量 253.71 mg 对甲苯磺酸一水合物加入悬浮液中，反应投料摩尔比为 1/1 (配体/游离碱)，再加入少量晶种，在室温条件下进行磁力搅拌。搅拌一段时间后，补加 1 mL 甲苯。体系于室温条件下继续进行磁力搅拌 2 天后，变为淡黄色悬浮液。离心分离得到固体。将所得固体于 30 ℃真空干燥过夜后得到 601.8 mg 样品，产率约为 79.3%。

取上述 30 ℃真空干燥样品 100 mg，于 2 mL 2-MeTHF 中进行室温避光打浆。过夜后取小样抽滤得到滤饼。将该滤饼室温真空干燥过夜后，于烘箱中继续室温真空干燥过夜后，得到 437.3 mg 对甲苯磺酸盐晶型 B，HPLC 纯度为 96.8%。

晶种制备方法：在 HPLC 小瓶中称量 100.57 mg 式 I 化合物游离碱，加入 1.5 mL Toluene 得到悬浮液后加入 50.69 mg 对甲苯磺酸单水合物（酸碱投料比为 1/1），室温避光磁力搅拌过夜后离心分离固体于 30 ℃真空干燥过夜得到晶种。

对式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 B 采用 ^{1}H NMR、XRPD、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 7，TGA/DSC 请见附图 8，XRPD 请见附图 9。

^{1}H NMR 结果显示式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 B 含 1.0 当量对甲苯磺酸。TGA 结果显示样品分解前无明显失重。DSC 结果显示样品在 180.9 和 223.0 ℃（峰值）有吸热峰，在 223.0 ℃处吸热峰的

熔化热为 54.52 J/g。相关表征数据表明对甲苯磺酸盐晶型 B 为单对甲苯磺酸盐的无水晶型。

对甲苯磺酸盐晶型 B（布鲁克 D2 型号）的 XRPD 的特征峰数据如下表所示：

衍射角[°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.09	17.34	12.68
5.64	15.66	41.63
7.06	12.51	5.42
7.84	11.26	20.64
9.22	9.59	12.32
10.11	8.74	20.58
10.87	8.13	15.17
11.36	7.78	29.85
12.03	7.35	19.43
13.44	6.58	52.29
13.60	6.51	39.59
14.49	6.11	50.60
15.13	5.85	47.76
16.21	5.46	9.92
17.28	5.13	100.00
17.38	5.10	92.84
18.58	4.77	21.10
19.55	4.54	16.10
20.45	4.34	43.73
21.15	4.20	40.38
22.15	4.01	51.56
22.89	3.88	17.76
23.97	3.71	38.67
25.03	3.56	16.06
27.08	3.29	15.22
29.19	3.06	7.76
30.07	2.97	3.42
30.73	2.91	2.25
31.60	2.83	3.03
35.97	2.49	2.34
37.84	2.38	2.90

实施例 4 式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 E 的制备和表征

制备方法：在 20 mL 瓶中称量 499.94 mg 式 I 化合物游离碱 4 (游离碱晶型 4,)，加入 7.5 mL 乙酸乙酯和等摩尔比的 (254.19 mg)对甲苯磺酸一水合物 (酸碱投料比为 1/1)，在室温条件下进行避光磁

力搅拌过夜。过夜搅拌后离心分离固体于 30 ℃真空干燥 4h 得式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 E，纯度 98.6%。

对式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 E 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。XRPD 请见附图 10，TGA/ DSC 请见附图 11，^{1}H NMR 请见附图 12。

TGA 结果显示样品分解前无明显失重。DSC 结果显示样品在 180.26℃存在一个吸热峰，熔化热为 26.13 J/g；在 224.05℃（峰值）处有一个吸热峰，熔化热为 59.89 J/g。^{1}H NMR 结果显示含 1.0 当量对甲苯磺酸。相关表征数据表明对甲苯磺酸盐晶型 E 为单对甲苯磺酸盐的无水晶型。XRPD (马尔文帕纳科 Aeris 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos.[°2θ]	Height[cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
3.3440	32.24	0.4330	26.40016	1.94
5.5976	1027.33	0.0866	15.77559	61.93
8.1505	1281.59	0.0866	10.83911	77.26
9.8512	268.16	0.0866	8.97135	16.17
10.0185	146.62	0.0649	8.82191	8.84
11.3137	334.85	0.1082	7.81471	20.19
13.8880	460.50	0.1082	6.37143	27.76
14.1506	84.07	0.0866	6.25376	5.07
16.1162	87.36	0.1299	5.49518	5.27
16.4309	43.89	0.1299	5.39062	2.65
17.3320	1658.75	0.1299	5.11234	100.00
17.8765	103.81	0.1732	4.95783	6.26
18.8287	277.66	0.1082	4.70920	16.74
19.8833	357.46	0.1082	4.46176	21.55
20.2254	183.24	0.0866	4.38704	11.05
21.7187	34.01	0.1732	4.08867	2.05
22.3279	96.34	0.1082	3.97847	5.81
22.8657	51.57	0.0866	3.88609	3.11
23.1659	55.92	0.1732	3.83642	3.37
23.9893	40.80	0.5196	3.70656	2.46
24.5103	36.67	0.1299	3.62894	2.21
25.5081	84.56	0.1299	3.48920	5.10
27.2253	122.82	0.1082	3.27289	7.40
30.4799	20.01	0.5196	2.93043	1.21
33.7537	62.39	0.0866	2.65331	3.76
34.3805	41.11	0.1299	2.60636	2.48

实施例 5 式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 C 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 20 mg 式 I 化合物游离碱，再加入 0.3 mL MTBE 和等摩尔比的对甲苯磺酸，于室温下磁力搅拌。室温（约 20 ℃）磁力搅拌 2~3 天后，离心分离。30 ℃真空干燥 5 h 后，得式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 C，HPLC 纯度 95.9%。

对式 I 化合物对甲苯磺酸盐晶型 C 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 13，TGA/ DSC 请见附图 14，XRPD 请见附图 15。

TGA 结果显示样品在 150 ℃前失重为 4.973%。DSC 结果显示样品在 128.1 和 224.2 ℃（峰值）有吸热峰，224.2 ℃处吸热峰的热焓值为 60.17 J/g，在 143.0 ℃（峰值）有放热峰，^{1}H NMR 结果显示含 1.0 当量对甲苯磺酸。对甲苯磺酸盐晶型 C 为单对甲苯磺酸盐的水合物。

XRPD (Rigaku Smartlab SE 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.9196	3013.62	0.0689	17.94808	100.00
7.6211	56.49	0.0787	11.59076	1.87
8.7276	17.54	0.2362	10.12370	0.58
9.8818	111.90	0.2362	8.94366	3.71
10.3286	37.67	0.1181	8.55772	1.25
12.2660	27.38	0.2362	7.21006	0.91
14.6923	81.70	0.1378	6.02440	2.71
16.8544	99.30	0.1378	5.25613	3.29
17.7818	85.12	0.1378	4.98404	2.82
18.8413	58.81	0.3149	4.70609	1.95
20.2883	22.66	0.3936	4.37358	0.75
21.4070	49.90	0.1968	4.14749	1.66
21.8678	54.50	0.1574	4.06113	1.81
23.0371	27.95	0.3149	3.85756	0.93

实施例 6 式 I 化合物盐酸盐晶型 B 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 19.99 mg 起始游离碱，加入 0.3 mL MTBE 得到悬浮液，将 4.4 μL 盐酸 (酸碱投料比 1/1)加入游离碱的悬浮液中并于室温 (17~21 ℃)条件下进行磁力搅拌，反应刚开始时补加 0.2 mL MTBE，继续室温磁力搅拌 2 天后体系为白色悬浮液，离心分离固体，30 ℃真空干燥 5 h 后，得式 I 化合物盐酸盐晶型 B，HPLC 纯度 93.6%。

对式 I 化合物盐酸晶型 B 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 16，XRPD 请见附图 17，TGA/DSC 请见附图 18。

TGA 结果显示样品在 120℃前失重 0.2099 %，120~190℃之间失重 8.859 %。DSC 结果显示样品在 173.0 ℃和 197.7 ℃（峰值）有吸热峰。

采用上述方法在避光条件下重新制备并于 40 ℃真空干燥 4 h 后，得到 HPLC 纯度为 94.6%的样品，用于收集摩尔比数据。其中 HPLC 测得游离碱含量为 85.5%，采用 IC 测得 Cl-含量为 5.8%，对应计算得到酸碱摩尔比为 0.7。盐酸盐晶型 B 为无水晶型。

XRPD (布鲁克 D2 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.7481	514.07	0.1181	15.36288	100.00
10.1230	74.29	0.2755	8.73108	14.45
11.4009	208.24	0.1968	7.75515	40.51
13.1890	44.92	0.2362	6.70748	8.74
14.6758	114.27	0.1181	6.03112	22.23
15.5483	57.25	0.2362	5.69459	11.14
17.8756	93.52	0.3149	4.95808	18.19
19.8665	69.82	0.3149	4.46549	13.58
22.0152	50.56	0.4723	4.03426	9.83
23.1468	47.34	0.3936	3.83954	9.21
31.2174	12.61	0.9446	2.86286	2.45

实施例 7 式 I 化合物硫酸盐晶型 A 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 20 mg 式 I 化合物游离碱，再加入 0.3 mL IPA 和等摩尔比的硫酸，于室温下磁力搅拌。室温（约 20 ℃）磁力搅拌 2~3 天后，离心分离。30 ℃真空干燥 5 h 后，得式 I 化合物硫酸盐晶型 A，HPLC 纯度 98.2%。

对式 I 化合物硫酸晶型 A 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 19，TGA/ DSC 请见附图 20，XRPD 请见附图 21。

TGA 结果显示样品在 170 ℃前失重 10.82%。DSC 结果显示样品在 139.0 ℃（峰值）有吸热峰，热焓值为 114.9 J/g。

采用上述方法在避光条件下重新制备并于 40 ℃真空干燥 4 h 后，得到 HPLC 纯度为 98.4%的样品，用于收集摩尔比数据。采用 HPLC 测得游离碱含量为 85.5%，采用 IC 测得硫酸根含量为 17.0%，对应计算得到酸碱摩尔比为 1.0。硫酸盐晶型 A 为单硫酸盐的水合物晶型。

XRPD (Rigaku Smartlab SE 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.4511	1789.24	0.0590	16.19901	100.00
8.4856	46.16	0.1574	10.41181	2.58
10.1354	10.10	0.3936	8.72045	0.56
10.9300	27.73	0.1181	8.08821	1.55
11.6459	88.09	0.0984	7.59252	4.92
12.3506	109.78	0.1181	7.16087	6.14
13.3414	20.50	0.1574	6.63122	1.15
14.0532	126.26	0.0984	6.29690	7.06
14.5162	46.96	0.1181	6.09706	2.62
15.0232	52.60	0.0984	5.89241	2.94
17.3767	21.28	0.2362	5.09931	1.19
18.0539	103.76	0.0984	4.90953	5.80

20.0113	57.83	0.1968	4.43349	3.23
20.5813	162.35	0.1181	4.31198	9.07
21.3848	56.52	0.1181	4.15174	3.16
21.7914	137.38	0.1181	4.07519	7.68
22.0613	105.40	0.1181	4.02595	5.89

实施例 8 式 I 化合物苯磺酸盐晶型 A 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 29.91 mg 起始游离碱和 12.39 mg 苯磺酸 (酸碱投料比 1/1)，加入 0.65 mL MTBE 并于室温 (14~23 ℃)条件下进行避光磁力搅拌，反应刚开始时体系凝固，补加 0.2 mL MTBE，继续室温磁力搅拌过夜后体系为白色悬浮液，反应 3 天后离心分离固体，40 ℃真空干燥 4 h 后，得式 I 化合物苯磺酸盐晶型 A，HPLC 纯度 96.0%。

对式 I 化合物苯磺酸盐晶型 A 采用 1H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 22，TGA/ DSC 请见附图 23，XRPD 请见附图 24。

TGA 结果显示样品在分解前无失重，DSC 结果显示样品在 207.7 ℃（峰值）有吸热峰，热焓值为 58.34 J/g。^{1}H NMR 结果含 1.0 当量苯磺酸。苯磺酸盐晶型 A 为单苯磺酸盐的无水晶型。

XRPD (布鲁克 D2 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.1602	129.91	0.2755	17.11178	69.60
8.4602	96.58	0.1574	10.44307	51.74
9.5232	53.39	0.2362	9.27961	28.60
10.4003	186.66	0.3149	8.49888	100.00
12.3995	57.93	0.1574	7.13271	31.03
14.6948	113.92	0.2362	6.02337	61.03
15.7166	62.44	0.3936	5.63397	33.45
16.9731	60.54	0.4723	5.21964	32.43
17.8415	144.20	0.2362	4.96750	77.25
18.4888	129.35	0.2755	4.79501	69.30
19.2929	33.39	0.2362	4.59693	17.89
21.0141	44.01	0.3149	4.22414	23.58
22.5264	122.97	0.1574	3.94386	65.88
23.2543	86.45	0.3149	3.82202	46.32
29.2833	10.32	0.9446	3.04740	5.53

实施例 9 式 I 化合物苯磺酸盐晶型 B 的制备和表征

在 4 mL 玻璃瓶中称量 100.32 mg 起始游离碱和 62.14 mg 苯磺酸 (酸碱投料比 1/1)，加入 2 mL MTBE 并于室温 (约 15 ℃)条件下进行避光磁力搅拌，反应开始时加~2 mg 苯磺酸盐晶型 A 晶种，室温反应 2 天后离心分离固体，30 ℃真空干燥过夜后，得式 I 化合物苯磺酸盐晶型 B，HPLC 纯度 97.7%。

其中晶种制备方法：在 HPLC 小瓶中称量 29.91 mg 式 I 化合物游离碱并加入 0.65 mL MTBE 得到悬浮液，加入 12.39 mg 苯磺酸（酸碱投料比为 1/1）后体系凝固，补加 0.2 mL 溶剂得到白色悬浮液，

室温避光磁力搅拌~3 天后离心分离固体于 40 ℃真空干燥 4h 得到。

对式 I 化合物苯酸盐晶型 B 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 25，TGA/ DSC 请见附图 26，XRPD 请见附图 27。

TGA 结果显示样品 120 ℃之前失重为 1.3%，DSC 结果显示样品在 86.0 和 200.7 ℃（峰值）有吸热峰。^{1}H NMR 结果显示含 1.2 当量苯磺酸。

将样品加热至 120 ℃并回至室温测试 XRPD 显示样品晶型不变但部分峰发生偏移（附图 28），TGA/DSC 结果显示样品 120 ℃之前失重为 0.4%，DSC 结果显示样品在 71.0 和 204.3 ℃（峰值）有吸热峰（附图 29），^{1}H NMR 结果显示含 1.2 当量苯磺酸（附图 30）。上述数据表明苯磺酸盐晶型 B 为单苯磺酸盐的水合物。

XRPD (布鲁克 D2 型号)的特征峰数据（加热前）如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
3.3325	0.13	0.6298	26.49159	0.03
5.0341	183.96	0.1574	17.54000	41.16
5.2552	216.24	0.1181	16.80258	48.39
8.3379	243.98	0.1968	10.59596	54.59
9.6912	169.97	0.2362	9.11912	38.03
10.2742	402.44	0.1771	8.60288	90.05
10.6773	222.47	0.0984	8.27906	49.78
12.1113	307.61	0.0984	7.30180	68.83
12.3157	286.43	0.1181	7.18105	64.09
13.2997	313.24	0.1181	6.65190	70.09
14.4162	193.23	0.1968	6.13912	43.24
15.0588	128.24	0.2362	5.87858	28.70
16.9198	302.50	0.1574	5.23596	67.69
17.4980	343.11	0.1574	5.06423	76.77
19.6233	364.45	0.1181	4.52027	81.55
20.0526	144.89	0.1574	4.42446	32.42
20.6290	169.55	0.1574	4.30211	37.94
21.6014	446.90	0.0984	4.11059	100.00
24.6140	59.63	0.1574	3.61389	13.34
29.0273	52.83	0.4723	3.07369	11.82
31.5213	21.26	0.4723	2.83595	4.76
34.5722	28.06	0.4723	2.59235	6.28

实施例 10 式 I 化合物萘酸盐晶型 B 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 29.75 mg 起始游离碱和 21.29 mg 2-萘磺酸 (酸碱投料比 1.3/1)，加入 0.45 mL EtOAc 并于室温 (14~23 ℃)条件下进行避光磁力搅拌，反应 3 天后离心分离固体，40 ℃真空干燥 4 h 后，得式 I 化合物萘酸盐晶型 B，HPLC 纯度 80.0%。

对式 I 化合物萘酸晶型 B 采用 XRPD 进行了表征。XRPD 谱图请见附图 31。

XRPD (布鲁克 D2 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.4768	129.03	0.1574	19.72199	55.90
4.9816	78.95	0.1574	17.72471	34.20
9.2819	203.22	0.1574	9.52025	88.04
10.1017	115.13	0.1968	8.74947	49.88
10.9215	121.27	0.1574	8.09443	52.54
13.7421	124.67	0.1574	6.43874	54.01
14.6486	76.17	0.1574	6.04226	33.00
15.1605	66.39	0.1574	5.83938	28.76
17.3033	118.97	0.1968	5.12076	51.54
18.4536	230.83	0.0984	4.80408	100.00
19.5296	84.04	0.1181	4.54175	36.41
20.3946	74.31	0.3936	4.35103	32.19
21.4420	89.37	0.4723	4.14080	38.72
23.1624	114.29	0.0787	3.83699	49.51

实施例 11 式 I 化合物马来酸盐晶型 A 的制备和表征

在 HPLC 小瓶中称量 29.99 mg 起始游离碱和 9.14 mg 马来酸 (酸碱投料比 1/1)，加入 0.65 mL MTBE 并于室温 (14~23 ℃)条件下进行避光磁力搅拌，反应刚开始时体系凝固，补加 0.2 mL MTBE，继续室温磁力搅拌过夜后体系为白色悬浮液，离心分离固体，30 ℃真空干燥过夜后，得式 I 化合物马来酸盐晶型 A，HPLC 纯度 96.9%。

对式 I 化合物马来酸盐晶型 A 采用 ^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA 分别进行了表征。^{1}H NMR 请见附图 32，TGA/ DSC 请见附图 33，XRPD 请见附图 34。

TGA 结果显示样品在 120 ℃前失重为 0.5%，DSC 结果显示样品在 127.8 ℃（峰值）有吸热峰，热焓值为 73.43 J/g，^{1}H NMR 结果含 1.0 当量马来酸。马来酸盐晶型 A 为单马来酸盐的无水晶型。

XRPD (布鲁克 D2 型号)的特征峰数据如下表所示：

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.0525	24.18	0.2362	17.47616	1.81
8.1617	319.21	0.2362	10.82430	23.85
9.6419	80.22	0.1574	9.16562	5.99
10.1913	138.27	0.1378	8.67268	10.33
10.9507	95.14	0.2362	8.07294	7.11
12.3188	1274.10	0.1574	7.17926	95.21
14.7302	143.40	0.2362	6.00897	10.72
15.9526	226.97	0.1574	5.55118	16.96
16.4790	436.62	0.1378	5.37502	32.63

17.6825	167.81	0.1968	5.01178	12.54
18.5818	102.34	0.2362	4.77121	7.65
19.1817	170.54	0.1574	4.62333	12.74
20.6530	1338.26	0.1968	4.29718	100.00
22.6499	181.50	0.2362	3.92263	13.56
23.7438	86.00	0.2362	3.74433	6.43
24.8556	364.81	0.1968	3.57930	27.26
26.4115	112.21	0.1574	3.37187	8.38
27.2460	159.54	0.2362	3.27046	11.92
29.0556	196.89	0.2362	3.07075	14.71
31.2983	60.50	0.1574	2.85565	4.52
33.4219	80.96	0.1968	2.67889	6.05
36.6501	19.10	0.4723	2.45000	1.43
38.7310	31.39	0.4723	2.32302	2.35

效果实施例 1 式 I 化合物较高纯度盐型样品溶解度测试

对如下 4 种盐型的样品进行生物溶媒和水中的溶解度测试，分别为：对甲苯磺酸盐晶型 A/B/E、甲磺酸盐晶型 A。具体步骤为：在样品中分别加入水和生物溶媒（投料浓度 1 mg/mL，以式 I 化合物游离碱计），振荡或超声约 2 mins 后浑浊样品转移至摇床（37 ℃，100 rpm/min），振荡相应时间后用滤膜（尼龙膜，膜孔径 0.22 μm）过滤，测试滤液的溶解度，其中 SGF 体系振荡 1 h， 水/FaSSIF 体系振荡 4 h。

结果显示，相比游离碱，所有盐型在水/FaSSIF/SGF 中的溶解度（mg/mL）均有一定提高，分别为 0.008~0.05 vs. <LOQ ，0.002~0.004 vs. 0.001，0.22~0.24 vs. 0.11。在模拟胃液（SGF）中的溶解度为游离碱的 2~2.18 倍，在空腹状态模拟肠液（FaSSIF）中的溶解度为游离碱的 2~4 倍，在水中的溶解度分别为游离碱的 100~800 倍以上。

表 1 4 个盐型和游离碱的溶解度汇总表

盐型	H_2O (RT/4h) mg/ml	FaSSIF (37 ℃/4h) mg/ml	SGF(37 ℃/1h) mg/ml
对甲苯磺酸盐晶型 A	0.008	0.002	0.23
对甲苯磺酸盐晶型 B	0.009	0.002	0.22
对甲苯磺酸盐晶型 E	0.0498	0.004	0.24
甲磺酸盐晶型 A	0.012	0.003	0.22
游离碱	<LOD	0.001	0.11

溶解度单位（以游离碱计）：mg/mL；LOD=0.06 μg/mL、LOQ=0.18 μg/mL。

效果实施例 2 式 I 化合物较高纯度盐型样品固态稳定性评估

对以下六个样品做了评估：硫酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E、甲磺酸盐晶型 A、苯磺酸盐晶型 B 和马来酸盐晶型 A。具体为，称取 4~11 mg 样品在棕色 HPLC 小瓶中，敞

口置于 1） 25 ℃/60RH%，2） 40 ℃/75RH%，3） 60 ℃三种条件下，对起始样品、储存 1/2 周的样品进行纯度测试（HPLC）和晶型检测（XRPD）。

实验结果见下表。1）晶型方面：对甲苯磺酸盐晶型 B/甲磺酸盐晶型 A/对甲苯磺酸盐晶型 E 在各条件放置两周晶型均不变；其余盐型放置后发生潮解或结晶度下降；2）纯度方面：放置 2 周，甲磺酸盐晶型 A 在 25 ℃/60%RH 和 60 ℃条件下以及对甲苯磺酸盐晶型 B 在 25 ℃/60%RH 条件下纯度基本不变或略微降低；对甲苯磺酸盐晶型 E 在三个考察条件下纯度基本不变或略微降低。其他样品在不同条件下均存在纯度降低明显的情况。

表 2 六种盐型和游离碱晶型 A 的 2 周固态稳定性研究数据汇总

起始样品 (批号)		**条件**	**1周**		**2周**	
盐型	**纯度 (Area%)**		**纯度 (Area%)**	**晶型变化**	**纯度 (Area%)**	**晶型变化**
硫酸盐晶型A	97.9	25 ℃/60RH%	98.0^	结晶度变低	96.0*	结晶度变低
		40 ℃/75RH%	NA	潮解	NA	潮解
		60 ℃	95.7	基本无定形	87.7	基本无定形
对甲苯磺酸盐晶型B	97.2	25 ℃/60RH%	97.1^	不变	96.2*	不变
		40 ℃/75RH%	92.0^		72.4	
		60 ℃	95.5		93.6	
对甲苯磺酸盐晶型E	97.7	25 ℃/60RH%	97.6	不变	97.0	不变
		40 ℃/75RH%	97.4		96.7	
		60 ℃	97.3		96.8	
甲磺酸盐晶型A	97.8	25 ℃/60RH%	97.5^	不变	97.2*	不变
		40 ℃/75RH%	97.3		95.8	
		60 ℃	97.5		97.3	
苯磺酸盐晶型B	97.7	25 ℃/60RH%	83.8^	不变	67.6*	不变
		40 ℃/75RH%	NA	潮解	NA	潮解
		60 ℃	97.6	不变	96.8	不变
马来酸盐晶型A	96.5	25 ℃/60RH%	96.0^	不变	94.7*	不变
		40 ℃/75RH%	84.5		60.7	有新峰，结晶度变低
		60 ℃	90.4		87.0	

样品均为现配现进。NA：样品潮解未进行分析；

^：带标注样品为6天取样测试，其他为1周取样测试；

*：带标注样品为13天取样测试，其他为2周取样测试。

效果实施例 3 式 I 化合物甲磺酸盐晶型 A、对甲苯磺酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 与游离碱的大鼠体内药代动力学性能比较

1）研究目的：为了获得式 I 化合物游离碱、对甲苯酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E、甲磺酸盐晶型 A 在雄性 SD 大鼠体内的药代动力学特征

2）实验内容

分别取健康雄性 SD 大鼠，3 只/组，禁食 12 小时以上，按 10 毫克每公斤体重给药，于给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h 经颈静脉采血，采集约 0.2 mL 全血至 EDTA-K2 抗凝管，并于采集后 1 小时内，离心取血浆，-80℃冻存备用。所得血浆样品采用 LC-MS/MS 方法检测血药浓度。

实验结果：根据所得血药浓度数据，采用 WinNonlin® 7.0 软件（美国 Pharsight 公司）的非房室模型计算给药后的药代动力学参数。

表3式 I 化合物游离碱、对甲苯酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 和甲磺酸盐晶型 A 在雄性 SD 大鼠单次给药 PK 参数（10 mg/kg）

参数	单位		血浆		
		游离碱	对甲苯磺酸盐晶型 B	对甲苯磺酸盐晶型 E	甲磺酸盐晶型 A
$T_{1/2}$	h	4.56	5.71	5.29	4.70
T_{max}	h	2.00	2.67	2.75	3.33
C_{max}	ng/mL	331.25	647.78	835.77	938.72
AUC_{last}	hr*ng/mL	3500.00	7543.52	10296.17	8569.96
AUC_{Inf}	hr*ng/mL	3604.19	7962.79	10800.66	8831.15

从上表可知：本发明所涉及的对甲苯酸盐晶型 B、对甲苯磺酸盐晶型 E 和甲磺酸盐晶型 A，较游离碱在 PK 性质上均有显著提升。

对甲苯磺酸盐晶型 B 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$（0-24 小时）分别为 647.78 ng/mL 和 7543.52 h*ng/ml,相对于游离碱的 331.25 ng/mL 和 3500.00 h*ng/ml，两项指标均有接近一倍的提升，性能显著提升。

对甲苯磺酸盐晶型 E 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$（0-24 小时）分别为 835.77 ng/mL 和 10296.17 h*ng/ml，相对于游离碱的 C_{max} 有接近 2.5 倍的提升，$AUC_{(0-t)}$（0-24 小时）有 2.9 倍的提升，性能优异。

甲磺酸盐晶型 A 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$（0-24 小时）分别为 938.72 ng/mL 和 8569.96 h*ng/ml，相对于游离碱的 C_{max} 有接近 2.8 倍的提升，$AUC_{(0-t)}$（0-24 小时）有 2.4 倍的提升，同样性能优异。

对比例 多种盐型非避光条件制备结果汇总

根据式 I 化合物游离碱的 pKa（酸性：14.6 和碱性：5.6；由软件 ACD Labs 计算获得），10 种酸在 5 种溶剂体系中设置 50 个盐型/共晶实验，采用常规实验操作，不进行避光，且均以酸碱等摩尔比进行投料。具体实验步骤为：在 HPLC 小瓶中称量约 20 mg 经由原料制备例合成的游离碱和等摩尔比的配体，再加入 0.3 mL 对应溶剂（液体配体添加顺序为：先称游离碱，加入溶剂后再加配体），于室温下磁力搅拌。室温（约 20 ℃）磁力搅拌 2~3 天后，澄清或固体较少样品先后转至 5 ℃搅拌/~20 ℃放置，若依旧澄清，进行室温敞口挥发或者反溶剂添加尝试，离心分离，30 ℃真空干燥 5 h 后用于表征。

相关试验结果显示，相对稳定且纯度较高的式 I 化合物盐型不易获得。

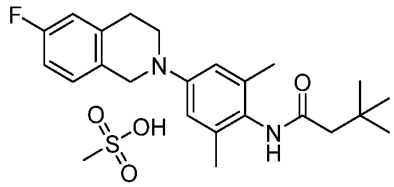
表 4 式I化合物盐型制备结果汇总

溶剂 / 结果 / 配体		IPA A	Toluene B	EtOAc C	MTBE D	ACN/H_2O (9/1, v/v) E
0	空白	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱
1	磷酸	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱 +多峰	游离碱
2	草酸	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱
3	龙胆酸	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱
4	L-酒石酸	游离碱	游离碱 +配体	游离碱	游离碱 +配体	游离碱
5	柠檬酸	游离碱	游离碱 +配体	游离碱 +配体	游离碱 +配体	游离碱
6	L-焦谷氨酸	游离碱	游离碱 +配体	游离碱+配体	游离碱 +配体	游离碱+配体
7	L-苹果酸	游离碱	游离碱	胶	游离碱	游离碱
8	马尿酸	游离碱+配体	游离碱+配体	游离碱 +配体	游离碱 +配体	游离碱
9	富马酸	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱 +配体	游离碱+配体
10	丙酮酸	游离碱	胶	游离碱	游离碱	游离碱

胶：室温反应2~3天成胶；根据XRPD结果，若检测到含有参与该实验的酸配体的衍射峰，则标记为“游离碱+配体”，若仅观察到游离碱的衍射峰，则登记为“游离碱”。

权利要求

1. 一种式 I 化合物的甲磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述甲磺酸盐晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：5.60°±0.2°、12.31°±0.2°、15.40°±0.2°；



式 I 化合物甲磺酸盐结构式。

2. 如权利要求 1 所述的甲磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、17.57°±0.2°、19.15°±0.2°；

优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：14.86°±0.2°、17.12°±0.2°、18.33°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°；

再优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：7.35°±0.2°、11.36°±0.2°、19.66°±0.2°、20.10°±0.2°、21.78°±0.2°、26.69°±0.2°、28.95°±0.2°。

3. 如权利要求 1 所述的甲磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、12.31°±0.2°、15.40°±0.2°、17.57°±0.2°、19.15°±0.2°；

优选地，在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、12.31°±0.2°、14.86°±0.2°、15.40°±0.2°、17.12°±0.2°、17.57°±0.2°、18.33°±0.2°、19.15°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°；

再优选地，在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、7.35°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、11.36°±0.2°、12.31°±0.2°、14.86°±0.2°、15.40°±0.2°、17.12°±0.2°、17.57°±0.2°、18.33°±0.2°、19.15°±0.2°、19.66°±0.2°、20.10°±0.2°、21.78°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°、26.69°±0.2°、28.95°±0.2°；

进一步优选地，在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、7.35°±0.2°、9.47°±0.2°、10.99°±0.2°、11.36°±0.2°、12.31°±0.2°、13.48°±0.2°、14.02°±0.2°、14.86°±0.2°、15.40°±0.2°、16.45°±0.2°、17.12°±0.2°、17.57°±0.2°、18.33°±0.2°、19.15°±0.2°、19.66°±0.2°、20.10°±0.2°、20.66°±0.2°、21.78°±0.2°、22.42°±0.2°、22.94°±0.2°、23.44°±0.2°、26.69°±0.2°、27.18°±0.2°、28.95°±0.2°、34.31°±0.2°、36.14°±0.2°。

4. 如权利要求 3 所述的甲磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角 [°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.60	15.76	100.00
7.35	12.02	5.52
9.47	9.34	15.75
10.99	8.05	15.18

11.36	7.78	5.25
12.31	7.18	30.38
13.48	6.56	2.22
14.02	6.31	2.03
14.86	5.96	7.19
15.40	5.75	42.13
16.45	5.39	2.22
17.12	5.18	6.96
17.57	5.04	12.61
18.33	4.84	8.44
19.15	4.63	13.26
19.66	4.51	4.53
20.10	4.41	5.51
20.66	4.29	2.95
21.78	4.08	3.66
22.42	3.96	9.95
22.94	3.87	7.28
23.44	3.79	2.46
26.69	3.34	3.46
27.18	3.28	2.42
28.95	3.08	3.45
34.31	2.61	2.69
36.14	2.48	1.33

；

优选地，所述甲磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 3 所示。

5. 如权利要求 1~4 任一项所述的甲磺酸盐晶型 A，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 213.85℃±3℃峰值处有一个吸热峰；

优选地，所述甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 213.85℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 66.99J/g；

更优选地，所述甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图基本上如图 2 所示；

（2）所述甲磺酸盐晶型 A 的热重分析图在升温至 180℃处有 0.85%的重量损失；

优选地，所述甲磺酸盐晶型 A 的热重分析图基本上如图 2 所示；

（3）所述甲磺酸盐晶型 A 为单甲磺酸盐的无水晶型。

6. 如权利要求 5 所述的甲磺酸盐晶型 A，其特征在于，其满足以下条件的一个或多个：

（1）所述甲磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得 X 射线粉末衍射图：

型号	马尔文帕纳科 Aeris 型
X-射线	Cu 靶（Kα）

X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å）
X-射线发射器设定	X-射线发射器功率为 300 W，电压为 40 kV，电流为 7.5 mA；测试范围 3~40º (2θ)，扫描速度为 0.14º/s，步长为 0.02º (2θ)

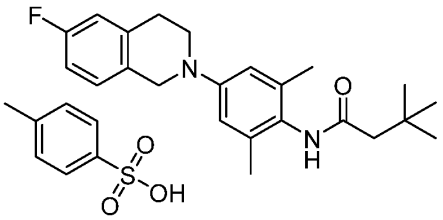
；

（2）所述甲磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案：

参数	TGA	DSC
仪器	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 °C	RT~350 °C
扫描速率（°C/min）	10 °C/min	10 °C/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

7. 一种式 I 化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 使用 Cu−Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：5.17°±0.2°、10.40°±0.2°、18.34°±0.2°；



式 I 化合物对甲苯磺酸盐结构式。

8. 如权利要求 7 所述的对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：8.55°±0.2°、14.19°±0.2°；

优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：7.04°±0.2°、17.56°±0.2°；

再优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：11.16°±0.2°、14.61°±0.2°、15.14°±0.2°、19.85°±0.2°、21.01°±0.2°、22.21°±0.2°、22.58°±0.2°、24.65°±0.2°。

9. 如权利要求 7 所述的对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、14.19°±0.2°、18.34°±0.2°；

优选地，在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、7.04°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、14.19°±0.2°、17.56°±0.2°、18.34°±0.2°；

再优选地，在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、7.04°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、11.16°±0.2°、14.19°±0.2°、14.61°±0.2°、15.14°±0.2°、17.56°±0.2°、18.34°±0.2°、19.85°±0.2°、21.01°±0.2°、22.21°±0.2°、22.58°±0.2°、24.65°±0.2°；

进一步优选地，在下述的位置有衍射峰：5.17°±0.2°、7.04°±0.2°、7.98°±0.2°、8.55°±0.2°、10.40°±0.2°、

11.16°±0.2°、11.51°±0.2°、13.15°±0.2°、14.19°±0.2°、14.61°±0.2°、15.14°±0.2°、16.15°±0.2°、17.56°±0.2°、18.34°±0.2°、19.52°±0.2°、19.85°±0.2°、20.44°±0.2°、21.01°±0.2°、21.56°±0.2°、22.21°±0.2°、22.58°±0.2°、23.75°±0.2°、24.65°±0.2°、25.38°±0.2°、26.45°±0.2°、26.96°±0.2°、28.82°±0.2°、30.53°±0.2°、31.81°±0.2°、35.27°±0.2°、37.51°±0.2°。

10. 如权利要求 9 所述的对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角 [°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.17	17.09	100.00
7.04	12.55	10.07
7.98	11.07	1.98
8.55	10.33	11.39
10.40	8.50	43.38
11.16	7.92	6.91
11.51	7.68	4.54
13.15	6.73	3.62
14.19	6.24	14.11
14.61	6.06	6.71
15.14	5.85	8.26
16.15	5.48	3.28
17.56	5.05	10.38
18.34	4.83	14.19
19.52	4.54	4.23
19.85	4.47	7.91
20.44	4.34	4.30
21.01	4.23	5.89
21.56	4.12	4.54
22.21	4.00	5.03
22.58	3.93	9.09
23.75	3.74	4.57
24.65	3.61	5.23
25.38	3.51	4.15
26.45	3.37	3.28
26.96	3.30	2.68
28.82	3.10	1.43
30.53	2.93	1.03
31.81	2.81	0.89
35.27	2.54	0.63

37.51	2.40	0.23

；

优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 6 所示。

11. 如权利要求 7~10 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 223.99℃±3℃峰值处有一个吸热峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图在 223.99℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 68.20 J/g；

进一步优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热图基本上如图 5 所示；

（2）所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的热重分析图基本上如图 5 所示；

（3）所述对甲苯磺酸盐晶型 A 为单对甲苯磺酸盐的无水晶型。

12. 如权利要求 11 所述的对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述对甲苯磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得晶体形式的 XRPD 图案；

型号	Rigaku Smartlab SE 型号
X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.544414 Å /1.540593 Å）
X-射线发射器设定	功率为 1600 kW，电压为 40 kV，电流为 40 mA，入射狭缝为 0.5°，接收狭缝为 20.0 mm，测试范围为 3~40°（2θ），步速为 8°/min，步长为 0.01°（2θ）

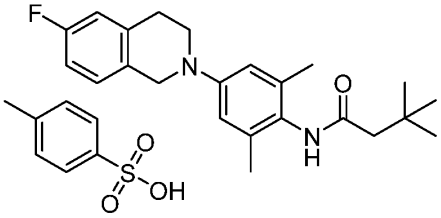
；

（2）所述对甲苯磺酸盐晶型 A 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

参数	TGA	DSC
方法	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 °C	RT~350 °C
扫描速率（℃/min）	10 °C/min	10 °C/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

13. 一种式 I 化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：13.44°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°；



式 I 化合物对甲苯磺酸盐结构式。

14. 如权利要求 13 所述的对甲苯磺酸盐晶型 B，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：5.64°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°；

优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：7.84°±0.2°、10.11°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.60°±0.2°、18.58°±0.2°、23.97°±0.2°；

再优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：5.09°±0.2°、9.22°±0.2°、10.87°±0.2°、16.21°±0.2°、19.55°±0.2°、22.89°±0.2°、25.03°±0.2°、27.08°±0.2°。

15. 如权利要求 13 所述的对甲苯磺酸盐晶型 B，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.64°±0.2°、13.44°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°；

优选地，5.64°±0.2°、7.84°±0.2°、10.11°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.44°±0.2°、13.60°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、18.58°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°、23.97°±0.2°；

再优选地，在下述的位置有衍射峰：5.09°±0.2°、5.64°±0.2°、7.84°±0.2°、9.22°±0.2°、10.11°±0.2°、10.87°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.44°±0.2°、13.60°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、16.21°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、18.58°±0.2°、19.55°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°、22.89°±0.2°、23.97°±0.2°、25.03°±0.2°、27.08°±0.2°；

进一步优选地，在下述的位置有衍射峰：5.09°±0.2°、5.64°±0.2°、7.06°±0.2°、7.84°±0.2°、9.22°±0.2°、10.11°±0.2°、10.87°±0.2°、11.36°±0.2°、12.03°±0.2°、13.44°±0.2°、13.60°±0.2°、14.49°±0.2°、15.13°±0.2°、16.21°±0.2°、17.28°±0.2°、17.38°±0.2°、18.58°±0.2°、19.55°±0.2°、20.45°±0.2°、21.15°±0.2°、22.15°±0.2°、22.89°±0.2°、23.97°±0.2°、25.03°±0.2°、27.08°±0.2°、29.19°±0.2°、30.07°±0.2°、30.73°±0.2°、31.60°±0.2°、35.97°±0.2°、37.84°±0.2°。

16. 如权利要求 15 所述的对甲苯磺酸盐晶型 B，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角[°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
5.09	17.34	12.68
5.64	15.66	41.63
7.06	12.51	5.42
7.84	11.26	20.64
9.22	9.59	12.32

10.11	8.74	20.58
10.87	8.13	15.17
11.36	7.78	29.85
12.03	7.35	19.43
13.44	6.58	52.29
13.60	6.51	39.59
14.49	6.11	50.60
15.13	5.85	47.76
16.21	5.46	9.92
17.28	5.13	100.00
17.38	5.10	92.84
18.58	4.77	21.10
19.55	4.54	16.10
20.45	4.34	43.73
21.15	4.20	40.38
22.15	4.01	51.56
22.89	3.88	17.76
23.97	3.71	38.67
25.03	3.56	16.06
27.08	3.29	15.22
29.19	3.06	7.76
30.07	2.97	3.42
30.73	2.91	2.25
31.60	2.83	3.03
35.97	2.49	2.34
37.84	2.38	2.90

；

优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 9 所示。

17. 如权利要求 13 所述的对甲苯磺酸盐晶型 B，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热图在 222.98℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 54.52 J/g；

优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热图基本上如图 8 所示；

（2）所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的热重分析图基本上如图 8 所示；

（3）所述对甲苯磺酸盐晶型 B 为单盐的无水晶型。

18. 如权利要求 17 所述的对甲苯磺酸盐晶型 B，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述对甲苯磺酸盐晶型 B 通过以下参数获得晶体形式的 XRPD 图案；

型号	布鲁克 D2 型号

X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å）
X-射线发射器设定	功率为 300 W，电压为 30 kV，电流为 10 mA，发散狭缝为 0.6 mm，索拉狭缝为 4.0°，步速为 0.15 s/步，步长为 0.02°（2θ），总步数为 1837 步

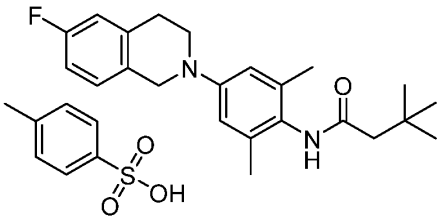
；

（2）所述对甲苯磺酸盐晶型 B 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

参数	TGA	DSC
方法	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 °C	RT~350 °C
扫描速率（℃/min）	10 ℃/min	10 ℃/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

19. 一种式 I 化合物的对甲苯磺酸盐晶型 E，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、17.33°±0.2°；



式 I 化合物对甲苯磺酸盐结构式。

20. 如权利要求 19 所述的对甲苯磺酸盐晶型 E，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、19.88°±0.2°；

优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、18.83°±0.2°、20.23°±0.2°；

再优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：14.15°±0.2°、16.12°±0.2°、17.88°±0.2°、22.33°±0.2°、25.51°±0.2°、27.23°±0.2°；

进一步优选地，还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：3.34°±0.2°、16.43°±0.2°、21.72°±0.2°、22.87°±0.2°、23.17°±0.2°、23.99°±0.2°、24.51°±0.2°、30.48°±0.2°、33.75°±0.2°、34.38°±0.2°。

21. 如权利要求 19 所述的对甲苯磺酸盐晶型 E，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、

17.33°±0.2°、19.88°±0.2°；

优选地，在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、17.33°±0.2°、18.83°±0.2°、19.88°±0.2°、20.23°±0.2°；

再优选地，在下述的位置有衍射峰：5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、14.15°±0.2°、16.12°±0.2°、17.33°±0.2°、17.88°±0.2°、18.83°±0.2°、19.88°±0.2°、20.23°±0.2°、22.33°±0.2°、25.51°±0.2°、27.23°±0.2°；

进一步优选地，在下述的位置有衍射峰：3.34°±0.2°、5.60°±0.2°、8.15°±0.2°、9.85°±0.2°、10.02°±0.2°、11.31°±0.2°、13.89°±0.2°、14.15°±0.2°、16.12°±0.2°、16.43°±0.2°、17.33°±0.2°、17.88°±0.2°、18.83°±0.2°、19.88°±0.2°、20.23°±0.2°、21.72°±0.2°、22.33°±0.2°、22.87°±0.2°、23.17°±0.2°、23.99°±0.2°、24.51°±0.2°、25.51°±0.2°、27.23°±0.2°、30.48°±0.2°、33.75°±0.2°、34.38°±0.2°。

22. 如权利要求 21 所述的对甲苯磺酸盐晶型 E，其特征在于，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角[°2θ]	面间距 [Å]	相对强度 [%]
3.34	26.40	1.94
5.60	15.78	61.93
8.15	10.84	77.26
9.85	8.97	16.17
10.02	8.82	8.84
11.31	7.81	20.19
13.89	6.37	27.76
14.15	6.25	5.07
16.12	5.50	5.27
16.43	5.39	2.65
17.33	5.11	100.00
17.88	4.96	6.26
18.83	4.71	16.74
19.88	4.46	21.55
20.23	4.39	11.05
21.72	4.09	2.05
22.33	3.98	5.81
22.87	3.89	3.11
23.17	3.84	3.37
23.99	3.71	2.46
24.51	3.63	2.21
25.51	3.49	5.10
27.23	3.27	7.40

30.48	2.93	1.21
33.75	2.65	3.76
34.38	2.61	2.48

；

优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 10 所示。

23. 如权利要求 19~22 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 E，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的差示扫描量热图分别在 180.26℃±3℃和 224.05℃±3℃峰值处有两个吸热峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的差示扫描量热图在 180.26℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 26.13 J/g；在 224.05℃±3℃峰值处有一个吸热峰，熔化热为 59.89 J/g；

进一步优选地，所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的差示扫描量热图基本上如图 11 所示；

（2）所述对甲苯磺酸盐晶型 E 的热重分析图基本上如图 11 所示；

（3）所述对甲苯磺酸盐晶型 E 为单盐的无水晶型。

24. 如权利要求 23 所述的对甲苯磺酸盐晶型 E，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

（1）所述对甲苯磺酸盐晶型 E 通过以下参数获得晶体形式的 XRPD 图案：

型号	马尔文帕纳科 Aeris 型号
X-射线	Cu 靶（Kα）
X-射线光管设定	Kα2/Kα1 强度比为 0.50（1.54439 Å/1.5406 Å）
X-射线发射器设定	功率为 300 W，电压为 40 kV，电流为 7.5 mA；测试范围 3~40º（2θ），扫描速度为 0.14º/s，步长为 0.02º（2θ）

；

（2）所述对甲苯磺酸盐晶型 E 通过以下参数获得晶体形式的 TGA 和/或 DSC 图案；

参数	TGA	DSC
方法	TA Discovery 系列的热重仪 TGA550	TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500
样品盘	Tzero 铝盘	Tzero 铝盘
温度范围	RT~350 ℃	RT~350 ℃
扫描速率（℃/min）	10 ℃/min	10 ℃/min
保护气体	N_2	N_2
气体流速	60 mL/min	50 mL/min

。

25. 一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1~6 任一项所述的甲磺酸盐晶型 A、如权利要求 7~12 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 A、如权利要求 13~18 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 B 或如权利要求 19~24 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 E，

以及药用辅料。

26. 如权利要求 1~6 任一项所述的甲磺酸盐晶型 A、如权利要求 7~12 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 A、如权利要求 13~18 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 B、如权利要求 19~24 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 E 或如权利要求 25 所述的药物组合物在制备药物中的应用，

所述的药物用于治疗和/或预防受电压门控钾通道影响的疾病或病症。

27. 如权利要求 1~6 任一项所述的甲磺酸盐晶型 A、如权利要求 7~12 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 A、如权利要求 13~18 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 B、如权利要求 19~24 任一项所述的对甲苯磺酸盐晶型 E 或如权利要求 25 所述的药物组合物在制备药物中的应用，

所述的药物用于治疗和/或预防下述疾病或病症中的一种或多种：癫痫、肌萎缩侧索硬化、抑郁症和疼痛。