

一种激酶抑制剂的盐晶型和自由碱晶型

技术领域

本发明涉及药物化学领域，尤其涉及化合物的盐晶型和自由碱晶型及其制备方法。

5

背景技术

恶性肿瘤的发生、发展是一个复杂的过程，传统的治疗药物主要分烷化剂、抗代谢类药物、天然产物和抗生素等几类，这几类药物的缺点是疗效不明显，毒副作用大。目前小分子激酶抑制剂作为潜在的癌症疗法，是一个让人感兴趣的领域。蛋白激酶是一种10 催化剂，在细胞生物学和生物化学的几乎每个方面都发挥着关键作用。这些酶产生信号模块，调控细胞周期进展、增殖、程序性细胞死亡(凋亡)、细胞骨架功能、运动、分化、发育、转录和翻译。蛋白激酶的作用众多，对它们进行仔细的调控是至关重要的，因为异常的活动可能引发癌症、心血管疾病、炎症以及神经紊乱。蛋白激酶的失调、过表达和突变在人类疾病的发病机制中起着因果作用，因此这些酶是有吸引力的药物靶点。具有15 蛋白质酪氨酸激酶(PTKs)活性的生长因子受体被称为受体酪氨酸激酶。蛋白受体酪氨酸激酶是一类受到严格调控的酶，家族中不同成员的异常激活是癌症的标志之一。FLT3与KIT、FMS、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)等受体同属于受体酪氨酸激酶家族，这些受体在造血调节中发挥着重要作用。

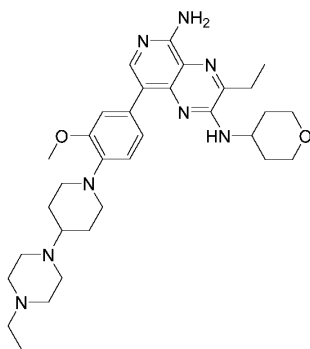
FLT3(FMS样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase-3))是表达在造血干细胞上的特20 异性细胞因子受体，具有调节造血干祖细胞生存及生长、树突状细胞成熟、维持调节性T细胞稳态等作用。FLT3突变的高发生率及不良预后提示其可作为AML治疗的重要靶点。

综上所述，本领域迫切需要开发新型的FLT3激酶抑制剂。

25 发明内容

本发明的目的是提供式I化合物的盐晶型和自由碱晶型，以满足药物研究和开发的需要。

本发明的第一方面，提供了一种式I化合物的晶型，



I

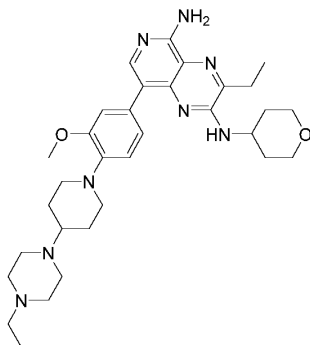
所述的晶型为自由碱晶型 Form T, 且所述的自由碱晶型 Form T 具有以下 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.644^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.233^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.479^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.867^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.091^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

在另一优选例中, 所述的自由碱晶型 Form T 还任选地具有一个或多个 (如 2 个、3 个、5 个、8 个或 10 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $15.505^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.036^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.457^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.223^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.043^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.205^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.143^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.843^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.973^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.944^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.921^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.858^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.69^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.069^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.867^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.428^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.403^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.675^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.788^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.412^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.533^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.211^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.856^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.351^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.321^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $40.066^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.91^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.079^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.878^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.087^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.559^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.598^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.468^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.168^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $34.799^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $40.437^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.249^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $33.551^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $34.06^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.753^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.809^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.509^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.988^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.487^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.282^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

在另一优选例中, 所述的自由碱晶型 Form T 的 DSC 图谱在  $90-95^{\circ}\text{C}$ 、 $115-120^{\circ}\text{C}$  和  $220-225^{\circ}\text{C}$  位置存在 3 个吸热峰。

在另一优选例中, 所述的自由碱晶型 Form T 的 DSC 图谱第一吸热峰热焓值  $50.223 \text{ J/g}$ ; 且所述的自由碱晶型 Form T 的 DSC 图谱第二吸热峰热焓值为  $51.492 \text{ J/g}$ ; 且所述的晶型的 DSC 图谱第三吸热峰热焓值为  $80.538 \text{ J/g}$ 。

在本发明的第二方面, 提供了一种式 I 化合物的晶型,



I

所述的晶型为自由碱晶型 Form B, 且所述的自由碱晶型 Form B 具有以下 X-射线粉末衍射特征峰:  $19.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.059^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.888^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.805^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.188^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

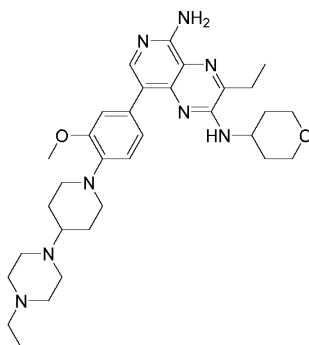
在另一优选例中, 所述的晶型为自由碱晶型 Form B, 且所述的自由碱晶型 Form B

还任选地具有一个或多个（如 2 个、3 个、5 个、8 个或 10 个）选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰： $14.464^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.446^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.337^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.155^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.937^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.29^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.545^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.361^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.932^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.227^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.324^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.042^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.791^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.37^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.132^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.448^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、  
5  $27.831^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.599^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

在另一优选例中，所述的自由碱晶型 Form B 的 DSC 图谱在  $115-120^{\circ}\text{C}$  和  $225-230^{\circ}\text{C}$  位置存在 2 个吸热峰。

在另一优选例中，所述的自由碱晶型 Form B 的 DSC 图谱第一吸热峰热焓值为  $63.092\text{ J/g}$ ；且所述的晶型的 DSC 图谱第二吸热峰热焓值为  $76.592\text{ J/g}$ 。

10 在本发明的第三方面，提供了一种式 I 化合物的晶型：



I

所述的晶型选自下组：

式 I 化合物与对苯甲磺酸形成的盐晶型 I-A、I-B、I-C；

15 式 I 化合物与富马酸形成的盐晶型 II-A、II-B、II-C；

式 I 化合物与甲磺酸形成的盐晶型 III-A、III-B、III-C；

式 I 化合物与磷酸形成的盐晶型 IV-A；

式 I 化合物与马来酸形成的盐晶型 V-A、V-B；

式 I 化合物与柠檬酸形成的盐晶型 VI-A；

20 式 I 化合物与苹果酸形成的盐晶型 VII-A；

式 I 化合物与水杨酸形成的盐晶型 VIII-A、VIII-B、VIII-C；

式 I 化合物与盐酸形成的盐晶型 IX-A、IX-B、IX-C、IX-D、IX-E、IX-F；

或者所述的晶型为选自下组的自由碱晶型：Form A、Form C、Form D、Form E、Form F、Form G、Form H、Form I、Form J、Form K、Form L、Form M、Form N、Form O、Form P、Form Q、Form R、Form S。

25

在另一优选例中，所述的晶型为选自下组的晶型：

所述的晶型为盐晶型 I-A，且所述的盐晶型 I-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰： $22.558^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.153^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.365^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.62^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.392^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；

所述的晶型为盐晶型 I-B, 且所述的盐晶型 I-B 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $6.349^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.611^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.111^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.354^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.659^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

5 所述的晶型为盐晶型 I-C, 且所述的盐晶型 I-C 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $6.156^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.228^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.348^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.607^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.203^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 II-A, 且所述的盐晶型 II-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $7.068^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.629^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.298^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.108^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.312^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

10 所述的晶型为盐晶型 II-B, 且所述的盐晶型 II-B 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $22.639^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.057^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.303^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.666^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.977^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 II-C, 且所述的盐晶型 II-C 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $22.482^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.03^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
15  $7.668^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.149^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.162^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 III-A, 且所述的盐晶型 III-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $9.199^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.609^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.106^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.031^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.798^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

20 所述的晶型为盐晶型 III-B, 且所述的盐晶型 III-B 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $16.693^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.437^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.187^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.045^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.936^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 III-C, 且所述的盐晶型 III-C 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $19.533^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.465^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.496^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.057^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.74^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

25 所述的晶型为盐晶型 IV-A, 且所述的盐晶型 IV-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $21.594^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.749^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.759^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.944^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.501^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

30 所述的晶型为盐晶型 V-A, 且所述的盐晶型 V-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $19.511^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.538^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.084^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.999^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.284^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 V-B, 且所述的盐晶型 V-B 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $22.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.654^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.05^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.992^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

35 所述的晶型为盐晶型 VI-A, 且所述的盐晶型 VI-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $17.502^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.712^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.012^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.854^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.072^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 VII-A, 且所述的盐晶型 VII-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $22.102^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.149^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.246^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.119^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.613^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

5 所述的晶型为盐晶型 VIII-A, 且所述的盐晶型 VIII-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $3.834^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.282^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.593^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.198^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.946^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 VIII-B, 且所述的盐晶型 VIII-B 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $23.438^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.857^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.021^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.138^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.337^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

10 所述的晶型为盐晶型 VIII-C, 且所述的盐晶型 VIII-C 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $8.752^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.298^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.631^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.601^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.289^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 IX-A, 且所述的盐晶型 IX-A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $17.395^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
15  $21.697^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.43^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.765^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.166^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 IX-B, 且所述的盐晶型 IX-B 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.835^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.293^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.98^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.877^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.622^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

20 所述的晶型为盐晶型 IX-C, 且所述的盐晶型 IX-C 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.232^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.948^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.486^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.549^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.362^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 IX-D, 且所述的盐晶型 IX-D 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $18.88^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.356^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.398^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.954^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.411^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

25 所述的晶型为盐晶型 IX-E, 且所述的盐晶型 IX-E 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $22.072^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.415^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.438^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.002^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.596^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 IX-F, 且所述的盐晶型 IX-F 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $19.477^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
30  $23.233^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.372^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.063^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.02^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为自由碱晶型 Form A, 且所述的自由碱晶型 Form A 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.536^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.957^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.689^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.34^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.858^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

35 所述的晶型为自由碱晶型 Form C, 且所述的自由碱晶型 Form C 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.503^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.404^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.871^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.214^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为自由碱晶型 Form D, 且所述的自由碱晶型 Form D 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

20.722°±0.2°、14.963°±0.2°、6.586°±0.2°、12.967°±0.2°、17.286°±0.2°;

5 所述的晶型为自由碱晶型 Form E, 且所述的自由碱晶型 Form E 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰: 8.559°±0.2°、13.753°±0.2°、20.533°±0.2°、12.913°±0.2°、6.776°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form F, 且所述的自由碱晶型 Form F 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

19.324°±0.2°、25.949°±0.2°、12.82°±0.2°、8.952°±0.2°、6.36°±0.2°;

10 所述的晶型为自由碱晶型 Form G, 且所述的自由碱晶型 Form G 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

8.228°±0.2°、19.529°±0.2°、16.987°±0.2°、5.253°±0.2°、24.365°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form H, 且所述的自由碱晶型 Form H 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

15 19.327°±0.2°、23.084°±0.2°、25.903°±0.2°、12.823°±0.2°、19.18°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form I, 且所述的自由碱晶型 Form I 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

22.011°±0.2°、20.226°±0.2°、20.986°±0.2°、13.416°±0.2°、13.033°±0.2°;

20 所述的晶型为自由碱晶型 Form J, 且所述的自由碱晶型 Form J 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰: 6.403°±0.2°、21.406°±0.2°、11.755°±0.2°、21.045°±0.2°、17.314°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form K, 且所述的自由碱晶型 Form K 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

19.314°±0.2°、23.064°±0.2°、5.637°±0.2°、11.396°±0.2°、17.197°±0.2°;

25 所述的晶型为自由碱晶型 Form L, 且所述的自由碱晶型 Form L 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

21.963°±0.2°、22.518°±0.2°、20.943°±0.2°、19.12°±0.2°、16.382°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form M, 且所述的自由碱晶型 Form M 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

30 20.09°±0.2°、15.616°±0.2°、20.566°±0.2°、9.241°±0.2°、16.989°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form N, 且所述的自由碱晶型 Form N 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

20.569°±0.2°、16.952°±0.2°、19.507°±0.2°、16.069°±0.2°、7.91°±0.2°;

35 所述的晶型为自由碱晶型 Form O, 且所述的自由碱晶型 Form O 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上 (3 个、4 个或 5 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:

21.72°±0.2°、18.877°±0.2°、17.769°±0.2°、16.511°±0.2°、20.049°±0.2°;

所述的晶型为自由碱晶型 Form P, 且所述的自由碱晶型 Form P 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $8.249^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.791^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.796^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.798^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.14^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为自由碱晶型 Form Q, 且所述的自由碱晶型 Form Q 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  
5  $8.114^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.767^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.837^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.949^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.397^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为自由碱晶型 Form R, 且所述的自由碱晶型 Form R 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  
10  $22.248^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.339^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.597^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.748^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.034^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为自由碱晶型 Form S, 且所述的自由碱晶型 Form S 的 X-射线粉末衍射图包括 2 个或 2 个以上(3 个、4 个或 5 个)选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  
15  $5.388^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.299^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.892^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.589^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.774^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

在另一优选例中, 所述的晶型为选自下组的晶型(其中, “具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰”指所述的晶型具有 5 个或 5 个以上, 如 6、7、8、9、10、12、  
15 15 或 20 个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰):

所述的晶型为盐晶型 I-A, 且所述的盐晶型 I-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $24.186^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.235^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.135^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.848^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
12.786 $^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.743^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.992^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.375^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.584^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
10.978 $^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.829^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.451^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.034^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.832^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 I-B, 且所述的盐晶型 I-B 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $24.741^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.702^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.493^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.931^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.012^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
20  $23.206^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.482^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.009^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.085^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
 $12.002^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.106^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.379^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.064^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.71^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.653^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
 $24.151^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.967^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.06^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.675^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.886^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
25  $15.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.381^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.579^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.902^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.863^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
 $22.001^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.463^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.746^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.347^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.995^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 I-C, 且所述的盐晶型 I-C 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $12.443^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.553^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.588^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.764^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.357^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
10.93 $^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.126^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.219^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.114^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
30  $17.146^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.033^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.797^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.531^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.676^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.128^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
 $21.078^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.292^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.716^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 II-A, 且所述的盐晶型 II-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.504^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.404^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.168^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.809^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
8.079 $^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.049^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.599^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.156^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.701^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.947^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
35  $25.28^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.973^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.494^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.411^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.643^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.741^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
 $12.804^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.311^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.183^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 II-B, 且所述的盐晶型 II-B 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.904^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.02^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.963^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.106^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.159^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.093^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

5 所述的晶型为盐晶型 II-C, 且所述的盐晶型 II-C 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $11.704^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.564^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.665^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.939^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.791^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.587^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.603^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.285^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.911^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.336^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.563^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.158^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.711^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.703^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.442^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.203^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.92^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.336^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.62^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

10 所述的晶型为盐晶型 III-A, 且所述的盐晶型 III-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $16.97^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.427^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.243^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.545^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.124^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.289^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.368^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.954^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.976^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.329^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.621^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.253^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.03^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.555^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.261^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.953^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.523^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.063^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.784^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.627^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $41.318^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

15 所述的晶型为盐晶型 III-B, 且所述的盐晶型 III-B 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $20.243^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.628^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.494^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.827^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.705^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.096^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.151^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.191^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.507^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.076^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.053^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.258^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.239^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.442^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.562^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.847^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.435^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.474^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.342^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.309^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.778^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.626^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.331^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

20 所述的晶型为盐晶型 III-C, 且所述的盐晶型 III-C 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $21.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.371^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.275^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.74^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.615^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.332^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.507^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.485^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.935^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.759^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.746^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.926^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.932^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.125^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.807^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.727^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $34.512^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.866^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.415^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.639^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.286^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
25  $11.223^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.33^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.619^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 IV-A, 且所述的盐晶型 IV-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $22.271^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.681^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.389^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.866^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.339^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.842^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.546^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.184^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.168^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.892^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.538^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.625^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.014^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.816^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.09^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.137^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
30  $30.574^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 V-A, 且所述的盐晶型 V-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $17.104^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.374^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.939^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.51^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.319^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.728^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.524^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.089^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.924^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.693^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.084^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.535^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.051^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.103^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.847^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、  
35  $20.158^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.538^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.432^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

所述的晶型为盐晶型 V-B, 且所述的盐晶型 V-B 还具有一个或多个选自下组的 X-

射线粉末衍射特征峰：11.711°±0.2°、18.356°±0.2°、15.916°±0.2°、9.279°±0.2°、26.763°±0.2°、8.67°±0.2°、13.883°±0.2°、8.292°±0.2°、12.729°±0.2°、26.159°±0.2°、20.643°±0.2°、14.695°±0.2°、21.578°±0.2°、23.761°±0.2°、32.047°±0.2°、25.1°±0.2°、4.659°±0.2°、15.563°±0.2°、29.532°±0.2°；

- 5 所述的晶型为盐晶型 VI-A，且所述的盐晶型 VI-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：8.39°±0.2°、14.974°±0.2°、16.728°±0.2°、4.667°±0.2°、4.884°±0.2°、8.937°±0.2°、25.416°±0.2°、14.393°±0.2°、10.9°±0.2°、22.593°±0.2°、18.275°±0.2°、9.346°±0.2°、26.405°±0.2°、18.928°±0.2°、26.006°±0.2°、22.013°±0.2°；

- 所述的晶型为盐晶型 VII-A，且所述的盐晶型 VII-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：11.58°±0.2°、14.468°±0.2°、20.398°±0.2°、13.667°±0.2°、25.16°±0.2°、18.032°±0.2°、21.293°±0.2°、20.145°±0.2°、14.952°±0.2°、12.439°±0.2°、13.387°±0.2°、23.299°±0.2°、25.584°±0.2°、9.577°±0.2°、21.067°±0.2°、26.73°±0.2°、27.7°±0.2°、18.511°±0.2°、7.514°±0.2°、28.217°±0.2°、16.773°±0.2°、19.824°±0.2°、33.282°±0.2°、39.237°±0.2°、15.864°±0.2°、34.927°±0.2°、37.048°±0.2°、30.018°±0.2°、29.501°±0.2°；

- 所述的晶型为盐晶型 VIII-A，且所述的盐晶型 VIII-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：3.834°±0.2°、4.282°±0.2°、7.593°±0.2°、21.198°±0.2°、16.946°±0.2°、25.302°±0.2°、8.451°±0.2°、11.334°±0.2°、17.526°±0.2°、19.847°±0.2°、15.123°±0.2°、23.412°±0.2°、24.234°±0.2°、12.73°±0.2°、19.367°±0.2°、27.174°±0.2°、10.128°±0.2°、13.942°±0.2°、28.858°±0.2°、14.369°±0.2°；

- 所述的晶型为盐晶型 VIII-B，且所述的盐晶型 VIII-B 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：9.887°±0.2°、14.008°±0.2°、18.024°±0.2°、14.638°±0.2°、7.013°±0.2°、26.786°±0.2°、7.43°±0.2°、11.851°±0.2°、9.133°±0.2°、19.462°±0.2°、9.364°±0.2°、22.721°±0.2°、16.517°±0.2°、22.23°±0.2°、6.089°±0.2°、20.958°±0.2°、24.636°±0.2°、17.356°±0.2°、15.702°±0.2°、26.053°±0.2°、18.609°±0.2°、33.042°±0.2°、12.943°±0.2°、13.338°±0.2°、19.81°±0.2°、12.564°±0.2°；

- 所述的晶型为盐晶型 VIII-C，且所述的盐晶型 VIII-C 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：4.296°±0.2°、16.981°±0.2°、21.325°±0.2°、19.842°±0.2°、13.995°±0.2°、8.468°±0.2°、12.953°±0.2°、23.516°±0.2°、26.44°±0.2°、12.733°±0.2°、24.186°±0.2°、21.759°±0.2°、14.942°±0.2°、3.343°±0.2°、27.226°±0.2°、22.526°±0.2°、10.151°±0.2°、28.815°±0.2°、11.717°±0.2°、7.66°±0.2°、6.606°±0.2°、14.69°±0.2°、28.114°±0.2°、10.855°±0.2°；

- 所述的晶型为盐晶型 IX-A，且所述的盐晶型 IX-A 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：18.824°±0.2°、9.694°±0.2°、7.013°±0.2°、27.369°±0.2°、20.086°±0.2°、22.964°±0.2°、16.176°±0.2°、24.522°±0.2°、12.558°±0.2°、21.268°±0.2°、24.93°±0.2°、11.528°±0.2°、18.08°±0.2°、28.083°±0.2°、16.532°±0.2°、28.307°±0.2°、

20.459°±0.2°、40.496°±0.2°、25.827°±0.2°、35.1°±0.2°、32.649°±0.2°；

所述的晶型为盐晶型 IX-B，且所述的盐晶型 IX-B 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：11.265°±0.2°、24.592°±0.2°、14.698°±0.2°、6.767°±0.2°、

6.283°±0.2°、24.307°±0.2°、12.566°±0.2°、17.252°±0.2°、21.169°±0.2°、22.434°±0.2°、

5 15.562°±0.2°、8.826°±0.2°、19.852°±0.2°、26.598°±0.2°、25.069°±0.2°、22.904°±0.2°、

14.075°±0.2°、14.285°±0.2°、20.468°±0.2°、25.677°±0.2°、27.967°±0.2°、10.209°±0.2°、

16.935°±0.2°、27.314°±0.2°、13.651°±0.2°、19.027°±0.2°、9.608°±0.2°、16.506°±0.2°、

31.547°±0.2°、26.026°±0.2°、28.35°±0.2°、29.367°±0.2°、34.221°±0.2°；

所述的晶型为盐晶型 IX-C，且所述的盐晶型 IX-C 还具有一个或多个选自下组的

10 X-射线粉末衍射特征峰：10.123°±0.2°、9.772°±0.2°、24.632°±0.2°、15.856°±0.2°、

7.962°±0.2°、18.366°±0.2°、6.476°±0.2°、12.023°±0.2°、24.033°±0.2°、13.145°±0.2°、

27.497°±0.2°、16.832°±0.2°、26.629°±0.2°、12.631°±0.2°、21.536°±0.2°、6.052°±0.2°、

24.943°±0.2°、14.943°±0.2°、25.899°±0.2°、6.984°±0.2°、16.419°±0.2°、14.218°±0.2°、

22.661°±0.2°、13.743°±0.2°、11.453°±0.2°、28.746°±0.2°；

15 所述的晶型为盐晶型 IX-D，且所述的盐晶型 IX-D 还具有一个或多个选自下组的

X-射线粉末衍射特征峰：19.966°±0.2°、14.067°±0.2°、24.809°±0.2°、25.866°±0.2°、

8.338°±0.2°、17.595°±0.2°、28.502°±0.2°、27.737°±0.2°、13.596°±0.2°、11.512°±0.2°；

所述的晶型为盐晶型 IX-E，且所述的盐晶型 IX-E 还具有一个或多个选自下组的

X-射线粉末衍射特征峰：23.237°±0.2°、25.721°±0.2°、16.1°±0.2°、9.191°±0.2°、8.322°±0.2°、

20 24.92°±0.2°、27.119°±0.2°、13.894°±0.2°、19.383°±0.2°、22.862°±0.2°、24.401°±0.2°、

29.059°±0.2°、16.686°±0.2°、9.99°±0.2°、12.063°±0.2°、26.392°±0.2°、28.021°±0.2°、

15.79°±0.2°、12.411°±0.2°、32.014°±0.2°、13.014°±0.2°、14.366°±0.2°、14.94°±0.2°、

29.918°±0.2°；

所述的晶型为盐晶型 IX-F，且所述的盐晶型 IX-F 还具有一个或多个选自下组的 X-

25 射线粉末衍射特征峰：22.74°±0.2°、10.901°±0.2°、15.633°±0.2°、17.35°±0.2°、12.98°±0.2°、

21.762°±0.2°、23.625°±0.2°、14.101°±0.2°、24.702°±0.2°、24.398°±0.2°、7.543°±0.2°、

13.187°±0.2°、14.686°±0.2°、29.425°±0.2°、8.95°±0.2°、16.965°±0.2°、5.441°±0.2°、

19.89°±0.2°、9.46°±0.2°、28.127°±0.2°、27.504°±0.2°、29.188°±0.2°、18.622°±0.2°、

11.528°±0.2°、28.477°±0.2°、12.672°±0.2°、15.141°±0.2°、39.475°±0.2°、32.522°±0.2°；

30 所述的晶型为自由碱晶型 Form A，且所述的自由碱晶型 Form A 还具有一个或多个

选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：11.738°±0.2°、15.33°±0.2°、16.072°±0.2°、

19.858°±0.2°、14.126°±0.2°、8.676°±0.2°、23.15°±0.2°、12.77°±0.2°、14.805°±0.2°、

25.859°±0.2°、18.855°±0.2°、5.29°±0.2°、18.263°±0.2°、8.445°±0.2°、10.682°±0.2°、

21.863°±0.2°、26.213°±0.2°、24.796°±0.2°、12.323°±0.2°、28.899°±0.2°、26.538°±0.2°、

35 31.755°±0.2°、7.602°±0.2°、32.581°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form C，且所述的自由碱晶型 Form C 还具有一个或多个

选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：11.736°±0.2°、15.654°±0.2°、22.017°±0.2°、19.347°±0.2°、22.166°±0.2°、8.954°±0.2°、9.835°±0.2°、19.874°±0.2°、18.853°±0.2°、23.06°±0.2°、25.8°±0.2°、18.129°±0.2°、14.094°±0.2°、28.368°±0.2°、14.724°±0.2°、8.601°±0.2°、15.353°±0.2°、12.754°±0.2°、24.977°±0.2°、11.035°±0.2°、24.57°±0.2°、5 5.254°±0.2°、8.395°±0.2°、14.996°±0.2°、12.273°±0.2°、27.18°±0.2°、40.473°±0.2°、23.782°±0.2°、32.539°±0.2°、41.542°±0.2°、31.819°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form D，且所述的自由碱晶型 Form D 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：10.025°±0.2°、25.554°±0.2°、19.364°±0.2°、8.401°±0.2°、11.974°±0.2°、19.86°±0.2°、8.191°±0.2°、13.312°±0.2°、14.52°±0.2°、10 25.035°±0.2°、24.033°±0.2°、26.213°±0.2°、16.529°±0.2°、23.323°±0.2°、26.933°±0.2°、15.982°±0.2°、18.898°±0.2°、17.711°±0.2°、7.882°±0.2°、21.949°±0.2°、32.042°±0.2°、22.526°±0.2°、33.893°±0.2°、27.981°±0.2°、32.821°±0.2°、41.062°±0.2°、11.008°±0.2°、27.218°±0.2°、33.206°±0.2°、39.812°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form E，且所述的自由碱晶型 Form E 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：18.511°±0.2°、13.521°±0.2°、15.128°±0.2°、11.724°±0.2°、4.23°±0.2°、24.687°±0.2°、21.235°±0.2°、16.27°±0.2°、17.677°±0.2°、23.693°±0.2°、20.014°±0.2°、15.483°±0.2°、16.887°±0.2°、7.482°±0.2°、22.342°±0.2°、24.031°±0.2°、9.838°±0.2°、18.137°±0.2°、22.826°±0.2°、19.427°±0.2°、35.733°±0.2°、41.301°±0.2°、39.689°±0.2°、30.603°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form F，且所述的自由碱晶型 Form F 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：39.352°±0.2°、23.083°±0.2°、17.224°±0.2°、16.746°±0.2°、20.632°±0.2°、9.31°±0.2°、18.407°±0.2°、17.04°±0.2°、14.49°±0.2°、16.186°±0.2°、32.354°±0.2°、33.337°±0.2°、35.404°±0.2°、10.229°±0.2°、18.753°±0.2°、30.373°±0.2°、36.679°±0.2°、8.413°±0.2°、15.142°±0.2°、17.446°±0.2°、17.87°±0.2°、25 18.054°±0.2°、23.348°±0.2°、23.658°±0.2°、24.109°±0.2°、25.216°±0.2°、26.831°±0.2°、28.946°±0.2°、29.351°±0.2°、32.555°±0.2°、33.903°±0.2°、38.715°±0.2°、38.9°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form G，且所述的自由碱晶型 Form G 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：21.414°±0.2°、22.713°±0.2°、15.917°±0.2°、8.418°±0.2°、18.689°±0.2°、19.376°±0.2°、23.137°±0.2°、23.553°±0.2°、9.86°±0.2°、30 15.116°±0.2°、20.615°±0.2°、22.229°±0.2°、15.462°±0.2°、11.505°±0.2°、28.21°±0.2°、12.367°±0.2°、25.112°±0.2°、24.068°±0.2°、13.687°±0.2°、25.59°±0.2°、10.954°±0.2°、29.506°±0.2°、27.964°±0.2°、13.981°±0.2°、26.905°±0.2°、33.657°±0.2°、34.776°±0.2°、26.667°±0.2°、14.35°±0.2°、36.659°±0.2°、17.671°±0.2°、30.615°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form H，且所述的自由碱晶型 Form H 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：20.628°±0.2°、17.222°±0.2°、14.497°±0.2°、16.169°±0.2°、8.961°±0.2°、17.01°±0.2°、18.425°±0.2°、9.229°±0.2°、5.278°±0.2°、

- 16.826°±0.2°、29.316°±0.2°、10.67°±0.2°、23.972°±0.2°、15.318°±0.2°、15.698°±0.2°、  
23.639°±0.2°、26.846°±0.2°、6.353°±0.2°、14.113°±0.2°、15.054°±0.2°、9.854°±0.2°、  
11.773°±0.2°、24.476°±0.2°、24.963°±0.2°、10.241°±0.2°、13.111°±0.2°、8.699°±0.2°、  
39.333°±0.2°、19.862°±0.2°、21.147°±0.2°、25.584°±0.2°、26.519°±0.2°、32.396°±0.2°、  
5 26.134°±0.2°、27.909°±0.2°、14.765°±0.2°、18.846°±0.2°、21.522°±0.2°、3.68°±0.2°、  
24.769°±0.2°、28.977°±0.2°、30.354°±0.2°、25.208°±0.2°、30.091°±0.2°、38.922°±0.2°、  
27.214°±0.2°、20.272°±0.2°、21.902°±0.2°、35.705°±0.2°、36.765°±0.2°、38.715°±0.2°、  
37.543°±0.2°、8.435°±0.2°、28.386°±0.2°、7.593°±0.2°、17.851°±0.2°、31.755°±0.2°、  
30.955°±0.2°、31.366°±0.2°、34.492°±0.2°、34.827°±0.2°、40.054°±0.2°、40.438°±0.2°；
- 10 所述的晶型为自由碱晶型 Form I，且所述的自由碱晶型 Form I 还具有一个或多个  
选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：17.029°±0.2°、14.962°±0.2°、19.141°±0.2°、  
22.563°±0.2°、22.769°±0.2°、11.299°±0.2°、16.466°±0.2°、5.593°±0.2°、26.548°±0.2°、  
8.231°±0.2°、25.139°±0.2°、6.617°±0.2°、15.768°±0.2°、23.72°±0.2°、15.292°±0.2°、  
23.975°±0.2°、18.006°±0.2°、21.324°±0.2°、24.849°±0.2°、24.623°±0.2°、40.591°±0.2°、  
15 26.263°±0.2°、27.121°±0.2°、27.369°±0.2°、18.441°±0.2°、19.907°±0.2°、10.011°±0.2°、  
14.558°±0.2°、28.997°±0.2°、23.286°±0.2°、9.288°±0.2°、14.109°±0.2°、29.31°±0.2°、  
32.007°±0.2°、30.722°±0.2°；
- 所述的晶型为自由碱晶型 Form J，且所述的自由碱晶型 Form J 还具有一个或多个  
选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：9.63°±0.2°、9.118°±0.2°、5.655°±0.2°、8.351°±0.2°、  
20 16.869°±0.2°、15.439°±0.2°、9.895°±0.2°、16.151°±0.2°、19.388°±0.2°、12.415°±0.2°、  
19.789°±0.2°、25.318°±0.2°、13.448°±0.2°、10.481°±0.2°、18.763°±0.2°、11.187°±0.2°、  
14.2°±0.2°；
- 所述的晶型为自由碱晶型 Form K，且所述的自由碱晶型 Form K 还具有一个或多个  
选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：20.625°±0.2°、22.089°±0.2°、14.482°±0.2°、  
25 25.895°±0.2°、18.418°±0.2°、12.808°±0.2°、9.272°±0.2°、8.948°±0.2°、16.154°±0.2°、  
21.14°±0.2°、20.21°±0.2°、16.539°±0.2°、22.61°±0.2°、18.109°±0.2°、29.288°±0.2°、  
7.931°±0.2°、23.92°±0.2°、19.98°±0.2°、15.512°±0.2°、8.35°±0.2°、26.836°±0.2°、  
15.867°±0.2°、23.606°±0.2°、26.668°±0.2°、24.888°±0.2°、32.296°±0.2°、29.096°±0.2°、  
10.215°±0.2°、11.757°±0.2°、24.467°±0.2°、15.029°±0.2°、39.238°±0.2°、28.325°±0.2°、  
30 27.845°±0.2°、40.494°±0.2°；
- 所述的晶型为自由碱晶型 Form L，且所述的自由碱晶型 Form L 还具有一个或多个  
选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：16.978°±0.2°、15.741°±0.2°、20.074°±0.2°、  
11.225°±0.2°、22.736°±0.2°、15.252°±0.2°、17.989°±0.2°、5.574°±0.2°、26.461°±0.2°、  
8.088°±0.2°、18.437°±0.2°、21.277°±0.2°、18.632°±0.2°、23.539°±0.2°、10.961°±0.2°、  
35 24.576°±0.2°、16.091°±0.2°、20.459°±0.2°、25.703°±0.2°、9.279°±0.2°、23.91°±0.2°、  
14.018°±0.2°、28.958°±0.2°、24.86°±0.2°、32.879°±0.2°、27.314°±0.2°、35.773°±0.2°、

33.542°±0.2°、29.252°±0.2°、40.574°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form M，且所述的自由碱晶型 Form M 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：21.173°±0.2°、9.041°±0.2°、8.828°±0.2°、

15.34°±0.2°、16.449°±0.2°、26.113°±0.2°、16.099°±0.2°、19.436°±0.2°、26.406°±0.2°、

5 9.717°±0.2°、5.282°±0.2°、21.946°±0.2°、14.107°±0.2°、23.263°±0.2°、10.669°±0.2°、

24.735°±0.2°、11.76°±0.2°、18.278°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form N，且所述的自由碱晶型 Form N 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：19.353°±0.2°、15.677°±0.2°、18.461°±0.2°、

23.017°±0.2°、18.837°±0.2°、23.23°±0.2°、9.851°±0.2°、10.726°±0.2°、24.261°±0.2°、

10 21.615°±0.2°、25.889°±0.2°、26.902°±0.2°、18.255°±0.2°、23.903°±0.2°、15.371°±0.2°、

22.713°±0.2°、19.864°±0.2°、25.661°±0.2°、14.112°±0.2°、14.798°±0.2°、12.769°±0.2°、

29.013°±0.2°、12.46°±0.2°、24.799°±0.2°、26.464°±0.2°、11.751°±0.2°、13.143°±0.2°、

5.108°±0.2°、30.667°±0.2°、34.665°±0.2°、33.332°±0.2°、28.357°±0.2°、8.608°±0.2°、

39.721°±0.2°；

15 所述的晶型为自由碱晶型 Form O，且所述的自由碱晶型 Form O 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：9.294°±0.2°、22.47°±0.2°、11.139°±0.2°、22.635°±0.2°、

15.11°±0.2°、19.334°±0.2°、20.676°±0.2°、16.21°±0.2°、26.024°±0.2°、18.318°±0.2°、

8.19°±0.2°、13.891°±0.2°、22.05°±0.2°、23.086°±0.2°、5.499°±0.2°、15.632°±0.2°、

16.053°±0.2°、24.463°±0.2°、8.501°±0.2°、12.827°±0.2°、28.113°±0.2°、28.729°±0.2°、

20 17.216°±0.2°、28.978°±0.2°、20.921°±0.2°、10.828°±0.2°、14.485°±0.2°、30.779°±0.2°、

27.64°±0.2°、29.609°±0.2°、23.81°±0.2°、32.367°±0.2°、23.654°±0.2°、33.6°±0.2°、

31.634°±0.2°、25.085°±0.2°、37.002°±0.2°、11.83°±0.2°、36.126°±0.2°、40.712°±0.2°、

41.521°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form P，且所述的自由碱晶型 Form P 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：24.844°±0.2°、22.643°±0.2°、23.927°±0.2°、

25 15.998°±0.2°、5.413°±0.2°、11.243°±0.2°、19.109°±0.2°、15.204°±0.2°、26.032°±0.2°、

20.313°±0.2°、23.474°±0.2°、18.855°±0.2°、11.485°±0.2°、19.5°±0.2°、27.044°±0.2°、

30.158°±0.2°、10.949°±0.2°、25.584°±0.2°、35.902°±0.2°、28.805°±0.2°、26.693°±0.2°、

27.751°±0.2°、35.669°±0.2°、9.756°±0.2°、12.331°±0.2°、34.452°±0.2°、14.013°±0.2°、

30 32.583°±0.2°、33.313°±0.2°、39.326°±0.2°、13.376°±0.2°、31.555°±0.2°、17.643°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form Q，且所述的自由碱晶型 Form Q 还具有一个或多个选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：19.354°±0.2°、18.995°±0.2°、11.472°±0.2°、

8.367°±0.2°、18.593°±0.2°、16.688°±0.2°、9.591°±0.2°、8.825°±0.2°、26.164°±0.2°、

26.574°±0.2°、17.931°±0.2°、24.918°±0.2°、11.864°±0.2°、17.354°±0.2°、5.679°±0.2°、

35 17.66°±0.2°、20.677°±0.2°、15.589°±0.2°、32.45°±0.2°、27.084°±0.2°、11.151°±0.2°、

31.897°±0.2°、23.703°±0.2°、35.188°±0.2°、14.914°±0.2°、15.758°±0.2°、30.14°±0.2°、

27.238°±0.2°、6.581°±0.2°、23.209°±0.2°、28.785°±0.2°、34.05°±0.2°、7.724°±0.2°、  
14.273°±0.2°、28.179°±0.2°、29.984°±0.2°、35.767°±0.2°、24.539°±0.2°、25.337°±0.2°、  
39.77°±0.2°、29.683°±0.2°、31.355°±0.2°、32.727°±0.2°、38.588°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form R，且所述的自由碱晶型 Form R 还具有一个或多个  
5 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：6.579°±0.2°、17.62°±0.2°、13.831°±0.2°、25.901°±0.2°、  
24.013°±0.2°、9.447°±0.2°、28.991°±0.2°、8.241°±0.2°、13.556°±0.2°、23.343°±0.2°、  
20.822°±0.2°、13.345°±0.2°、16.664°±0.2°、20.571°±0.2°、19.406°±0.2°、24.358°±0.2°、  
24.919°±0.2°、8.897°±0.2°、39.905°±0.2°、15.257°±0.2°、28.601°±0.2°、20.063°±0.2°、  
10 30.27°±0.2°、33.741°±0.2°、32.489°±0.2°、31.21°±0.2°、26.826°±0.2°、34.552°±0.2°、  
12.777°±0.2°、18.963°±0.2°、31.607°±0.2°；

所述的晶型为自由碱晶型 Form S，且所述的自由碱晶型 Form S 还具有一个或多个  
选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：18.103°±0.2°、15.674°±0.2°、7.917°±0.2°、  
17.512°±0.2°、21.377°±0.2°、19.485°±0.2°、16.025°±0.2°、11.055°±0.2°、18.622°±0.2°、  
15 20.009°±0.2°、23.269°±0.2°、17.015°±0.2°、12.162°±0.2°、15.002°±0.2°、8.735°±0.2°、  
27.664°±0.2°、8.239°±0.2°、19.758°±0.2°、24.248°±0.2°、36.703°±0.2°、25.547°±0.2°、  
12.903°±0.2°。

在另一优选例中，

- (I-A)所述的晶型为盐晶型 I-A，且所述的盐晶型 I-A 还具有下述一个或多个特征：
- 20 (1) 所述的盐晶型 I-A 具有基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或  
(2) 所述的盐晶型 I-A 具有基本如图 1 所示的 XRPD 谱图；
- (I-B)所述的晶型为盐晶型 I-B，且所述的盐晶型 I-B 还具有下述一个或多个特征：
- (1) 所述的盐晶型 I-B 具有基本如表 2 所示的 XRPD 数据；和/或  
(2) 所述的盐晶型 I-B 具有基本如图 2 所示的 XRPD 谱图；
- 25 (I-C)所述的晶型为盐晶型 I-C，且所述的盐晶型 I-C 还具有下述一个或多个特征：
- (1) 所述的盐晶型 I-C 具有基本如表 3 所示的 XRPD 数据；和/或  
(2) 所述的盐晶型 I-C 具有基本如图 3 所示的 XRPD 谱图；
- (II-A)所述的晶型为盐晶型 II-A，且所述的盐晶型 II-A 还具有下述一个或多个特  
征：
- 30 (1) 所述的盐晶型 II-A 具有基本如表 4 所示的 XRPD 数据；和/或  
(2) 所述的盐晶型 II-A 具有基本如图 4 所示的 XRPD 谱图；
- (II-B)所述的晶型为盐晶型 II-B，且所述的盐晶型 II-B 还具有下述一个或多个特  
征：
- (1) 所述的盐晶型 II-B 具有基本如表 5 所示的 XRPD 数据；和/或  
35 (2) 所述的盐晶型 II-B 具有基本如图 5 所示的 XRPD 谱图；
- (II-C)所述的晶型为盐晶型 II-C，且所述的盐晶型 II-C 还具有下述一个或多个特

征：

- (1) 所述的盐晶型 II-C 具有基本如表 6 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 II-C 具有基本如图 6 所示的 XRPD 谱图；
- (III-A) 所述的晶型为盐晶型 III-A，且所述的盐晶型 III-A 还具有下述一个或多个

5 特征：

- (1) 所述的盐晶型 III-A 具有基本如表 7 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 III-A 具有基本如图 7 所示的 XRPD 谱图；
- (III-B) 所述的晶型为盐晶型 II-B，且所述的盐晶型 III-B 还具有下述一个或多个

特征：

- 10 (1) 所述的盐晶型 III-B 具有基本如表 8 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 III-B 具有基本如图 8 所示的 XRPD 谱图；
- (III-C) 所述的晶型为盐晶型 II-C，且所述的盐晶型 III-C 还具有下述一个或多个

特征：

- (1) 所述的盐晶型 III-C 具有基本如表 9 所示的 XRPD 数据；和/或
- 15 (2) 所述的盐晶型 III-C 具有基本如图 9 所示的 XRPD 谱图；
- (IV-A) 所述的晶型为盐晶型 IV-A，且所述的盐晶型 IV-A 还具有下述一个或多个

特征：

- (1) 所述的盐晶型 IV-A 具有基本如表 10 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 IV-A 具有基本如图 10 所示的 XRPD 谱图；
- 20 (V-A) 所述的晶型为盐晶型 V-A，且所述的盐晶型 V-A 还具有下述一个或多个特

征：

- (1) 所述的盐晶型 V-A 具有基本如表 11 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 V-A 具有基本如图 11 所示的 XRPD 谱图；
- (V-B) 所述的晶型为盐晶型 V-B，且所述的盐晶型 V-B 还具有下述一个或多个特

25 征：

- (1) 所述的盐晶型 V-B 具有基本如表 12 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 V-B 具有基本如图 12 所示的 XRPD 谱图；
- (VI-A) 所述的晶型为盐晶型 VI-A，且所述的盐晶型 VI-A 还具有下述一个或多个

特征：

- 30 (1) 所述的盐晶型 VI-A 具有基本如表 13 所示的 XRPD 数据；和/或
- (2) 所述的盐晶型 VI-A 具有基本如图 13 所示的 XRPD 谱图；
- (VII-A) 所述的晶型为盐晶型 VII-A，且所述的盐晶型 VII-A 还具有下述一个或多个

个特征：

- (1) 所述的盐晶型 VII-A 具有基本如表 14 所示的 XRPD 数据；和/或
- 35 (2) 所述的盐晶型 VII-A 具有基本如图 14 所示的 XRPD 谱图；
- (VIII-A) 所述的晶型为盐晶型 VIII-A，且所述的盐晶型 VIII-A 还具有下述一个或

多个特征：

(1) 所述的盐晶型 VIII-A 具有基本如表 15 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 VIII-A 具有基本如图 15 所示的 XRPD 谱图；

(VIII-B) 所述的晶型为盐晶型 VIII-B，且所述的盐晶型 VIII-B 还具有下述一个或

5 多个特征：

(1) 所述的盐晶型 VIII-B 具有基本如表 16 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 VIII-B 具有基本如图 16 所示的 XRPD 谱图；

(VIII-C) 所述的晶型为盐晶型 VIII-C，且所述的盐晶型 VIII-C 还具有下述一个或

多个特征：

10 (1) 所述的盐晶型 VIII-C 具有基本如表 17 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 VIII-C 具有基本如图 17 所示的 XRPD 谱图；

(IX-A) 所述的晶型为盐晶型 IX-A，且所述的盐晶型 IX-A 还具有下述一个或多个

特征：

(1) 所述的盐晶型 IX-A 具有基本如表 18 所示的 XRPD 数据；和/或

15 (2) 所述的盐晶型 IX-A 具有基本如图 18 所示的 XRPD 谱图；

(IX-B) 所述的晶型为盐晶型 IX-B，且所述的盐晶型 IX-B 还具有下述一个或多个

特征：

(1) 所述的盐晶型 IX-B 具有基本如表 19 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 IX-B 具有基本如图 19 所示的 XRPD 谱图；

20 (IX-C) 所述的晶型为盐晶型 IX-C，且所述的盐晶型 IX-C 还具有下述一个或多个

特征：

(1) 所述的盐晶型 IX-C 具有基本如表 20 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 IX-C 具有基本如图 20 所示的 XRPD 谱图；

(IX-D) 所述的晶型为盐晶型 IX-D，且所述的盐晶型 IX-D 还具有下述一个或多个

25 特征：

(1) 所述的盐晶型 IX-D 具有基本如表 21 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 IX-D 具有基本如图 21 所示的 XRPD 谱图；

(IX-E) 所述的晶型为盐晶型 IX-E，且所述的盐晶型 IX-E 还具有下述一个或多个

特征：

30 (1) 所述的盐晶型 IX-E 具有基本如表 22 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的盐晶型 IX-E 具有基本如图 22 所示的 XRPD 谱图；

(IX-F) 所述的晶型为盐晶型 IX-F，且所述的盐晶型 IX-F 还具有下述一个或多个

特征：

(1) 所述的盐晶型 IX-F 具有基本如表 23 所示的 XRPD 数据；和/或

35 (2) 所述的盐晶型 IX-F 具有基本如图 23 所示的 XRPD 谱图；

(A) 所述的晶型为自由碱晶型 Form A，且所述的自由碱晶型 Form A 还具有下述

一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form A 具有基本如表 0 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form A 具有基本如图 24 所示的 XRPD 谱图；

5 (B) 所述的晶型为自由碱晶型 Form B，且所述的自由碱晶型 Form B 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form B 具有基本如表 27 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form B 具有基本如图 25 所示的 XRPD 谱图；

(C) 所述的晶型为自由碱晶型 Form C，且所述的自由碱晶型 Form C 还具有下述一个或多个特征：

10 (1) 所述的自由碱晶型 Form C 具有基本如表 28 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form C 具有基本如图 26 所示的 XRPD 谱图；

(D) 所述的晶型为自由碱晶型 Form D，且所述的自由碱晶型 Form D 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form D 具有基本如表 29 所示的 XRPD 数据；和/或

15 (2) 所述的自由碱晶型 Form D 具有基本如图 27 所示的 XRPD 谱图；

(E) 所述的晶型为自由碱晶型 Form E，且所述的自由碱晶型 Form E 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form E 具有基本如表 30 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form E 具有基本如图 28 所示的 XRPD 谱图；

20 (F) 所述的晶型为自由碱晶型 Form F，且所述的自由碱晶型 Form F 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form F 具有基本如表 31 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form F 具有基本如图 29 所示的 XRPD 谱图；

(G) 所述的晶型为自由碱晶型 Form G，且所述的自由碱晶型 Form G 还具有下述一个或多个特征：

25 (1) 所述的自由碱晶型 Form G 具有基本如表 32 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form G 具有基本如图 30 所示的 XRPD 谱图；

(H) 所述的晶型为自由碱晶型 Form H，且所述的自由碱晶型 Form H 还具有下述一个或多个特征：

30 (1) 所述的自由碱晶型 Form H 具有基本如表 33 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form H 具有基本如图 31 所示的 XRPD 谱图；

(I) 所述的晶型为自由碱晶型 Form I，且所述的自由碱晶型 Form I 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form I 具有基本如表 34 所示的 XRPD 数据；和/或

35 (2) 所述的自由碱晶型 Form I 具有基本如图 32 所示的 XRPD 谱图；

(J) 所述的晶型为自由碱晶型 Form J，且所述的自由碱晶型 Form J 还具有下述一

个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form J 具有基本如表 35 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form J 具有基本如图 33 所示的 XRPD 谱图；

5 (K) 所述的晶型为自由碱晶型 Form K，且所述的自由碱晶型 Form K 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form K 具有基本如表 36 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form K 具有基本如图 34 所示的 XRPD 谱图；

(L) 所述的晶型为自由碱晶型 Form L，且所述的自由碱晶型 Form L 还具有下述一个或多个特征：

10 (1) 所述的自由碱晶型 Form L 具有基本如表 37 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form L 具有基本如图 35 所示的 XRPD 谱图；

(M) 所述的晶型为自由碱晶型 Form M，且所述的自由碱晶型 Form M 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form M 具有基本如表 38 所示的 XRPD 数据；和/或

15 (2) 所述的自由碱晶型 Form M 具有基本如图 36 所示的 XRPD 谱图；

(N) 所述的晶型为自由碱晶型 Form N，且所述的自由碱晶型 Form N 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form N 具有基本如表 39 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form N 具有基本如图 37 所示的 XRPD 谱图；

20 (O) 所述的晶型为自由碱晶型 Form O，且所述的自由碱晶型 Form O 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form O 具有基本如表 40 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form O 具有基本如图 38 所示的 XRPD 谱图；

25 (P) 所述的晶型为自由碱晶型 Form P，且所述的自由碱晶型 Form P 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form P 具有基本如表 41 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form P 具有基本如图 39 所示的 XRPD 谱图；

(Q) 所述的晶型为自由碱晶型 Form Q，且所述的自由碱晶型 Form Q 还具有下述一个或多个特征：

30 (1) 所述的自由碱晶型 Form Q 具有基本如表 42 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form Q 具有基本如图 40 所示的 XRPD 谱图；

(R) 所述的晶型为自由碱晶型 Form R，且所述的自由碱晶型 Form R 还具有下述一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form R 具有基本如表 43 所示的 XRPD 数据；和/或

35 (2) 所述的自由碱晶型 Form R 具有基本如图 41 所示的 XRPD 谱图；

(S) 所述的晶型为自由碱晶型 Form S，且所述的自由碱晶型 Form S 还具有下述

一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form S 具有基本如表 44 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form S 具有基本如图 42 所示的 XRPD 谱图；

(T) 所述的晶型为自由碱晶型 Form T，且所述的自由碱晶型 Form T 还具有下述

5 一个或多个特征：

(1) 所述的自由碱晶型 Form T 具有基本如表 45 所示的 XRPD 数据；和/或

(2) 所述的自由碱晶型 Form T 具有基本如图 43 所示的 XRPD 谱图。

本发明的第四方面，提供了一种本发明第一方面所述的晶型的制备方法，所述的晶型为 Form T，且所述的方法包括步骤：

10 (i) 将游离碱 Form A 溶解于第五溶剂中，加入三氟乙酸并过滤；

(ii) 将滤液在 35-45°C 保温 1-2h，然后调节滤液 pH 至 7-8；

(iii) 将滤液在 35-45°C 保温 1-3h，继续滴加碱性溶液，滴加完毕后，继续保温 1-2h；

(v) 缓慢降温至 0-10°C，保温搅拌 1-3h，从而得到自由碱晶型 Form T。

在另一优选例中，所述的第五溶剂为水。

15 在另一优选例中，步骤(ii)中，所述的调节 pH 采用碱性溶液进行，且所述的碱性溶液为碳酸钠溶液。

本发明的第五方面，提供了一种本发明第二方面所述的晶型的制备方法，所述的晶型为自由碱晶型 B，且所述的方法包括步骤(a)、(b)、(c)、(d)或(e)中任一：

20 (a) **悬浮转晶法**：将游离碱 Form A 溶解于第一溶剂中制成悬浮液，然后置于 25°C-50°C 下，任选地进行悬浮搅拌，然后过滤得到自由碱晶型 Form B；

在另一优选例中，当不进行悬浮搅拌的情况下，于放置 6-8 天后进行过滤。

在另一优选例中，当进行悬浮搅拌的情况下，于悬浮搅拌 2-4 天后进行过滤。

(b) **气液扩散**：将游离碱 Form A 溶解于含有第一良溶剂的液相小瓶中，将液相小瓶敞口置于含第一反溶剂的大瓶中，密封大瓶，在室温下放置一周，得到自由碱晶型  
25 Form B；

在另一优选例中，在步骤(b)中，液相小瓶中 Form A 的浓度为 40-60mg/mL。

(c) **气固扩散**：将游离碱 Form A 置于液相小瓶中，敞口置于含有第三溶剂的大瓶中，密封大瓶，室温下放置一周，得到自由碱晶型 Form B；

30 (d) **缓慢挥发**：将游离碱 Form A 置于液相小瓶中，加入第四溶剂溶清，然后置于室温下 (N<sub>2</sub> 保护) 缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型 Form B；

在另一优选例中，所述的第四溶剂为 THF、MIBK，或其组合。

(e) **溶析结晶**：将游离碱 Form A 置于小瓶中，加入第二良溶剂溶解。迅速加入第二反溶剂，搅拌过夜，然后过滤得到自由碱晶型 Form B。

在另一优选例中，所述的起始原料式 I 所示化合物为式 I 化合物自由碱晶型 Form A。

35 在另一优选例中，当所述的方法采用步骤(a)时，所述的第一溶剂选自下组：EtOH、IPA、MTBE、EA、庚烷、IPAC、甲酸乙酯、苯甲醚、MIBK、IPA 和 ACN 的混合溶剂、

DMSO 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂、EtOH 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂。

在另一优选例中,当温度为 25℃时,所述的第一溶剂选自下组:EtOH、IPA、MTBE、EA、IPAC、甲酸乙酯、MIBK、IPA 和 ACN 的混合溶剂、DMSO 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂。

在另一优选例中,当温度为 50℃时,所述的第一溶剂选自下组:EtOH、MTBE、  
5 EA、庚烷、IPAC、甲酸乙酯、MIBK、苯甲醚、DMSO 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂、EtOH 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂。

在另一优选例中,当所述的方法采用步骤(b)时,所述的第一良溶剂为 NPA,且所述的第一反溶剂选自下组:ACN、丙酮、EA,或其组合;

当所述的方法采用步骤(c)时,所述的第三溶剂为甲酸乙酯;

10 当所述的方法采用步骤(d)时,所述的第四溶剂为 THF、MIBK,或其组合;

当所述的方法采用步骤(e)时,所述的第二良溶剂选自下组:THF、NPA,或其组合;且所述的第二反溶剂选自下组:ACN、EA、IPAC、MTBE、正庚烷,或其组合。

本发明的第六方面,提供了一种药物组合物,含有(a)如本发明第一方面、第二  
15 方面或第三方面所述的晶型作为活性成分;以及(b)药学上可接受的载体。

在另一优选例中,所述药物组合物或制剂的剂型选自下组:粉剂、胶囊剂、颗粒剂、片剂、丸剂或注射剂。

应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体  
20 描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

#### 附图说明

图1是本发明盐晶型I-A的XRPD图;  
25 图2是本发明盐晶型I-B的XRPD图;  
图3是本发明盐晶型I-C的XRPD图;  
图4是本发明盐晶型II-A的XRPD图;  
图5是本发明盐晶型II-B的XRPD图;  
图6是本发明盐晶型II-C的XRPD图;  
30 图7是本发明盐晶型III-A的XRPD图;  
图8是本发明盐晶型III-B的XRPD图;  
图9是本发明盐晶型III-C的XRPD图;  
图10是本发明盐晶型IV-A的XRPD图;  
图11是本发明盐晶型V-A的XRPD图;  
35 图12是本发明盐晶型V-B的XRPD图;  
图13是本发明盐晶型VI-A的XRPD图;  
图14是本发明盐晶型VII-A的XRPD图;  
图15是本发明盐晶型VIII-A的XRPD图;

图16是本发明盐晶型VIII-B的XRPD图；  
 图17是本发明盐晶型VIII-C的XRPD图；  
 图18是本发明盐晶型IX-A的XRPD图；  
 图19是本发明盐晶型IX-B的XRPD图；  
 5 图20是本发明盐晶型IX-C的XRPD图；  
 图21是本发明盐晶型IX-D的XRPD图；  
 图22是本发明盐晶型IX-E的XRPD图；  
 图23是本发明盐晶型IX-F的XRPD图；  
 图24是本发明自由碱晶型Form A的XRPD图；  
 10 图25是本发明自由碱晶型Form B的XRPD图；  
 图26是本发明自由碱晶型Form C的XRPD图；  
 图27是本发明自由碱晶型Form D的XRPD图；  
 图28是本发明自由碱晶型Form E的XRPD图；  
 图29是本发明自由碱晶型Form F的XRPD图；  
 15 图30是本发明自由碱晶型Form G的XRPD图；  
 图31是本发明自由碱晶型Form H的XRPD图；  
 图32是本发明自由碱晶型Form I的XRPD图；  
 图33是本发明自由碱晶型Form J的XRPD图；  
 图34是本发明自由碱晶型Form K的XRPD图；  
 20 图35是本发明自由碱晶型Form L的XRPD图；  
 图36是本发明自由碱晶型Form M的XRPD图；  
 图37是本发明自由碱晶型Form N的XRPD图；  
 图38是本发明自由碱晶型Form O的XRPD图；  
 图39是本发明自由碱晶型Form P的XRPD图；  
 25 图40是本发明自由碱晶型Form Q的XRPD图；  
 图41是本发明自由碱晶型Form R的XRPD图；  
 图42是本发明自由碱晶型Form S的XRPD图；  
 图43是本发明自由碱晶型Form T的XRPD图。

### 30 具体实施方式

本发明人在经过长期而深入地研究后，提供了一种式I化合物的盐晶型和自由碱晶型。这些晶型在稳定性、溶解度、引湿性、机械稳定性、压片稳定性、流动性、工艺可开发性、制剂研发及粉体加工性能等方面存在优势，特别是晶型B和晶型T在制备工艺和稳定性等方面存在显著的优势。基于上述发现，发明人完成了本发明。

35

### 术语

在本文中，除非特别说明，各缩写均为本领域技术人员所理解的常规含义。

如本文所用，除非特别说明，加入溶剂或溶液的方式为直接倒入或匀速加入等。

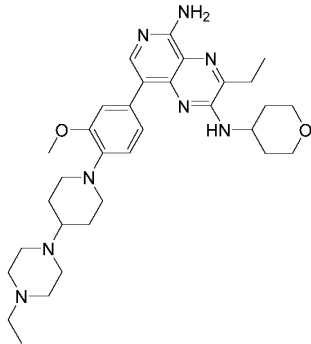
如本文所用，术语“室温”一般指4-30℃，较佳地指20±5℃。

40

如本文所用，“缓慢加入”的方式，包括但不限于：逐滴滴加，沿容器壁缓慢加入等。

### 式I化合物

如本文所用，术语“式I化合物”指如下式所示的化合物（即，3-乙基-8-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3, 4-b]吡嗪-2,5-二胺）：



I

上述化合物在 PCT/CN2021/107759 中被首次报道，可通过该文献方法制备。本文中，除非特别说明，术语“式 I 化合物原料”是指式 I 化合物自由碱晶型 Form A，其 XRPD 数据如表 0 所示，XRPD 图如图 24 所示。该晶型为参照 PCT/CN2021/107759 的制备方法合成并分离得到的游离碱，实施例中，Form A 和 API 可互换使用。

表 0

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 20.536 | 100.00% |
| 16.957 | 55.50%  |
| 15.689 | 31.50%  |
| 19.34  | 28.40%  |
| 9.858  | 25.40%  |
| 11.738 | 24.60%  |
| 15.33  | 17.60%  |
| 16.072 | 17.60%  |
| 19.858 | 16.50%  |
| 14.126 | 16.10%  |
| 8.676  | 15.00%  |
| 23.15  | 13.00%  |
| 12.77  | 12.60%  |
| 14.805 | 12.30%  |
| 25.859 | 10.80%  |
| 18.855 | 10.20%  |
| 5.29   | 10.10%  |
| 18.263 | 9.40%   |
| 8.445  | 7.90%   |
| 10.682 | 6.50%   |
| 21.863 | 6.30%   |
| 26.213 | 6.00%   |
| 24.796 | 5.70%   |
| 12.323 | 5.00%   |
| 28.899 | 3.50%   |
| 26.538 | 3.40%   |
| 31.755 | 2.50%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 7.602  | 1.60% |
| 32.581 | 1.60% |

含有式 I 化合物晶型的药物组合物

本发明的另一方面提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的如本发明所述的式 I 化合物晶型，以及任选地，一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。所述辅料例如为气味剂、香味剂、甜味剂等。

本发明所提供的药物组合物优选含有重量比为 1-99% 的活性成份，其优选的比例是，通式 I 化合物作为活性成分占总重量的 65wt%~99wt%，其余部分为药学可接受的载体、稀释液或溶液或盐溶液。本发明所提供的化合物和药物组合物可以是多种形式，如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液和气雾剂等，并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

本发明的药物组合物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位计量中包含 1 mg-700 mg 通式 I 化合物，优选地，制剂配方的单位计量中包含 25 mg-300 mg 通式 I 化合物。

本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用，包括人和动物，可以通过口、鼻、皮肤、肺或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最优选日剂量为 50-1400 mg/kg 体重，一次性服用，或 25-700 mg/kg 体重分次服用。不管用何种服用方法，个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始，逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

在本发明中，除非特别说明，干燥所用的方法为本领域的常规干燥方法，例如在本发明的实施例中干燥是指在常规干燥用烘箱进行真空干燥或常压干燥。一般地，干燥 0.1~50 h 或 1~30 h。

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

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

通用方法和试剂

本发明中所用的溶剂均为分析纯，含水量约为 0.1%。实施例中作为原料的式(I)化合物均通过购买。

本发明所有的测试方法均为通用方法，测试参数如下：

X-射线粉末衍射仪器测定方法:利用 X-粉末衍射仪对原料进行晶型分析。样品的 2θ 扫描角度为 3°到 42°, 扫描步长为 0.02°, 每步的扫描时间为 0.2 s。光管电压和电流分别为 40 kv 和 40 mA。制样时将适量样品放到样品盘上, 用勺子或玻璃片等工具压平, 确保其表面光滑平整。

5 TGA 图测定方法: 采用 TA Instruments TGA Discovery 550 对样品进行分析。将样品放入去掉皮重的铝盘中, 系统自动称重, 然后在氮气的保护下将样品以 10°C/min 的速率升高到 300°C。

DSC 图测定方法: 采用 TA Instruments Discovery DSC 25 对样品进行分析。将称量过的样品放入样品盘中, 在氮气(50ml/min)的保护下将样品以 10°C/min 的速率升高到 10 300°C。

核磁共振氢谱数据(<sup>1</sup>H NMR): <sup>1</sup>H NMR 分析采用的仪器是 Bruker Ascend 400MH 核磁分析仪。

DSV 图测定方法: 动态水分吸附采用 Intrinsic DVS 进行。在 step 模式下, 样品在 0~90%的相对环境湿度进行循环测试。以 10% RH 进行分析。设置 dm/dt 为 0.002, 使样品与室环境达到平衡。 15

**实施例 1: 对甲苯磺酸盐晶型 I-A、I-B、I-C 的制备**

在 0°C下, 称量约 25 mg 的 API 加入乙醇 (0.5 mL), 再加入 1.2eq 对甲苯磺酸。在磁力搅拌的作用下于 50°C反应 3h, 然后降到室温, 反应过夜后过滤, 得到磷酸盐晶型 I-A; 20

在 0°C下, 称量约 25 mg 的 API 加入 THF (0.5 mL), 再加入 1.2eq 对甲苯磺酸。在磁力搅拌的作用下于 50°C反应 3h, 然后降到室温, 反应过夜后过滤, 得到磷酸盐晶型 I-B;

在 0°C下, 称量约 25 mg 的 API 加入甲酸乙酯 (0.5 mL) (DCM:MeOH (1:1) (0.5 mL) ), 再加入 1.2eq 对甲苯磺酸。在磁力搅拌的作用下于 50°C反应 3h, 然后降到室温, 反应过夜后过滤, 得到磷酸盐晶型 I-C; 25

分别对其进行了各项表征。从分析结果来看, 核磁谱图中均有化学位移偏移, 说明自由碱发生了成盐反应。其 XRPD 数据分别如表 1-3 所示, 从 DSC 结果可以看出, 所得对甲苯磺酸盐均有两个及以上吸热峰, 其可能为混晶。 30

表 1

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.558 | 100.00% |
| 6.153  | 88.60%  |
| 6.365  | 77.30%  |
| 11.62  | 69.00%  |
| 23.392 | 52.60%  |
| 24.186 | 47.60%  |
| 19.235 | 42.30%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 17.135 | 39.90% |
| 16.848 | 34.20% |
| 12.786 | 34.00% |
| 24.743 | 17.00% |
| 17.992 | 14.10% |
| 18.56  | 13.60% |
| 12.375 | 8.90%  |
| 5.584  | 6.80%  |
| 10.978 | 6.20%  |
| 21.829 | 5.60%  |
| 28.451 | 4.90%  |
| 21.034 | 3.50%  |
| 19.832 | 2.90%  |

表 2

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 6.349  | 100.00% |
| 18.611 | 99.40%  |
| 20.111 | 83.70%  |
| 19.354 | 83.50%  |
| 19.659 | 61.20%  |
| 24.741 | 57.80%  |
| 13.702 | 57.70%  |
| 23.493 | 48.50%  |
| 12.931 | 45.70%  |
| 18.012 | 44.70%  |
| 23.206 | 40.70%  |
| 12.482 | 40.20%  |
| 27.48  | 37.50%  |
| 23.009 | 37.30%  |
| 24.5   | 36.00%  |
| 14.085 | 35.40%  |
| 12.002 | 35.20%  |
| 26.106 | 33.70%  |
| 20.379 | 33.10%  |
| 10.064 | 31.10%  |
| 22.71  | 30.40%  |
| 25.653 | 23.10%  |
| 24.151 | 22.20%  |
| 8.967  | 20.60%  |
| 11.06  | 19.80%  |
| 6.56   | 18.00%  |
| 17.675 | 16.80%  |
| 20.886 | 15.40%  |
| 15.52  | 12.00%  |
| 9.39   | 11.20%  |
| 30.381 | 10.40%  |
| 28.579 | 9.30%   |
| 5.902  | 9.20%   |
| 29.863 | 8.10%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 22.001 | 7.10% |
| 21.463 | 6.40% |
| 16.3   | 5.80% |
| 26.746 | 5.10% |
| 32.347 | 3.50% |
| 35.995 | 3.00% |

表 3

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 6.156  | 100.00% |
| 19.228 | 22.00%  |
| 6.348  | 20.00%  |
| 18.607 | 14.30%  |
| 24.203 | 11.30%  |
| 12.443 | 10.60%  |
| 22.553 | 10.50%  |
| 11.588 | 9.30%   |
| 12.764 | 7.90%   |
| 23.357 | 7.70%   |
| 10.93  | 5.30%   |
| 14.126 | 5.10%   |
| 16.8   | 4.90%   |
| 20.219 | 4.80%   |
| 18.114 | 4.40%   |
| 9.22   | 4.00%   |
| 17.146 | 3.00%   |
| 10.033 | 2.90%   |
| 21.797 | 2.80%   |
| 26.531 | 2.60%   |
| 20.676 | 2.30%   |
| 16.128 | 1.70%   |
| 21.078 | 1.50%   |
| 15.292 | 1.30%   |
| 37.716 | 1.30%   |

实施例 2：富马酸盐晶型 II-A、II-B、II-C 的制备

在 0℃下，称量约 25 mg 的 API 加入乙醇（0.5 mL），再加入 1.2eq 富马酸。在磁力  
5 搅拌的作用下于 50℃反应 3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到磷酸盐晶型 II-A；

在 0℃下，称量约 25 mg 的 API 加入 THF（0.5 mL），再加入 1.2eq 富马酸。在磁力  
搅拌的作用下于 50℃反应 3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到磷酸盐晶型 II-B；

在 0℃下，称量约 25 mg 的 API 加入甲酸乙酯（0.5 mL），再加入 1.2eq 富马酸。在  
10 磁力搅拌的作用下于 50℃反应 3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到磷酸盐晶型  
II-C；

分别对其进行了各项表征。从分析结果来看，核磁谱图中均有化学位移偏移，说明  
自由碱发生了成盐反应。其 XRPD 数据分别如表 4-6 所示，从 DSC 结果可知，富马酸  
盐晶型 II-A、有两个吸热峰，可能为混晶。从富马酸盐晶型 II-C 的 DSC&TGA 结果可  
知，其熔点为 204.09℃，对应失重为 6.826%，根据 DSC 结果，将富马酸盐晶型 II-C 加  
15 热到 150℃后测试其 XRPD，由结果可知，其进行脱溶剂处理后晶型发生改变，说明富

马酸盐晶型 II-C 可能为溶剂化物或者水合物。

表 4

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 7.068  | 100.00% |
| 22.629 | 31.10%  |
| 21.298 | 30.60%  |
| 18.108 | 23.10%  |
| 19.312 | 20.60%  |
| 20.504 | 20.50%  |
| 6.404  | 13.60%  |
| 22.168 | 13.40%  |
| 24.809 | 10.50%  |
| 8.079  | 9.50%   |
| 12.049 | 8.50%   |
| 7.599  | 8.40%   |
| 14.156 | 7.90%   |
| 28.701 | 7.00%   |
| 19.947 | 6.10%   |
| 25.28  | 6.00%   |
| 8.973  | 5.60%   |
| 16.494 | 4.60%   |
| 12.411 | 4.40%   |
| 11.643 | 4.10%   |
| 27.741 | 3.30%   |
| 12.804 | 2.40%   |
| 32.311 | 2.30%   |
| 26.183 | 2.10%   |

表 5

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.639 | 100.00% |
| 8.057  | 76.50%  |
| 12.303 | 30.70%  |
| 5.666  | 24.90%  |
| 18.977 | 19.60%  |
| 20.904 | 15.60%  |
| 9.02   | 15.00%  |
| 14.963 | 12.90%  |
| 16.106 | 9.10%   |
| 18.159 | 7.40%   |
| 4.093  | 7.10%   |

表 6

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.482 | 100.00% |
| 9.03   | 69.70%  |
| 7.668  | 51.80%  |
| 18.149 | 42.40%  |
| 7.162  | 37.80%  |
| 11.704 | 34.70%  |
| 16.564 | 32.30%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 8.665  | 27.70% |
| 19.939 | 26.00% |
| 27.791 | 21.60% |
| 20.587 | 19.30% |
| 12.603 | 16.20% |
| 15.285 | 14.30% |
| 16.911 | 14.30% |
| 19.336 | 14.30% |
| 18.563 | 14.10% |
| 26.158 | 13.80% |
| 9.711  | 13.30% |
| 25.703 | 11.30% |
| 23.442 | 10.50% |
| 14.203 | 8.30%  |
| 24.9   | 7.00%  |
| 28.92  | 4.90%  |
| 31.336 | 4.40%  |
| 13.62  | 3.60%  |

实施例3：甲磺酸盐晶型III-A、III-B、III-C的制备

- 在0℃下，称量约25 mg的API加入THF（0.5 mL），再加入1.2eq甲磺酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到甲磺酸盐晶型III-A；
- 5 在0℃下，称量约25 mg的API加入甲酸乙酯（0.5 mL），再加入1.2eq甲磺酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到甲磺酸盐晶型III-B；
- 在0℃下，称量约25 mg的API加入乙醇（0.5 mL），再加入2.2eq甲磺酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到甲磺酸盐晶型III-C；
- 10 分别对其进行了各项表征，结果如下图所示。从分析结果来看，核磁谱图中均有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。其XRPD数据分别如表7-9所示，从DSC结果可以看出，甲磺酸盐晶型III-B和III-C均有两个吸热峰，说明其为混晶。根据DSC结果，将甲磺酸盐晶型III-A加热到150℃后测试其XRPD，由结果可知，其进行脱溶剂处理后晶型未发生改变，说明甲磺酸盐晶型III-A为无水物。

表7

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 9.199  | 100.00% |
| 4.609  | 47.40%  |
| 23.106 | 18.90%  |
| 18.031 | 14.20%  |
| 13.798 | 11.60%  |
| 16.97  | 7.60%   |
| 18.427 | 7.10%   |
| 24.243 | 6.70%   |
| 20.545 | 5.60%   |
| 20.124 | 5.30%   |
| 21.289 | 5.30%   |
| 14.368 | 5.20%   |
| 25.954 | 4.60%   |
| 21.976 | 4.30%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 30.329 | 4.00% |
| 28.621 | 3.60% |
| 10.253 | 3.50% |
| 27.03  | 3.50% |
| 32.555 | 3.20% |
| 16.261 | 3.10% |
| 30.07  | 3.00% |
| 28.953 | 2.00% |
| 19.523 | 1.50% |
| 15.063 | 1.30% |
| 27.784 | 1.20% |
| 31.627 | 1.20% |
| 41.318 | 1.10% |

表 8

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 16.693 | 100.00% |
| 22.437 | 35.40%  |
| 22.187 | 31.90%  |
| 14.045 | 28.50%  |
| 8.936  | 28.30%  |
| 20.243 | 25.60%  |
| 23.628 | 24.70%  |
| 24.494 | 22.10%  |
| 19.827 | 17.30%  |
| 18.705 | 17.00%  |
| 23.096 | 16.70%  |
| 21.151 | 13.30%  |
| 29.191 | 12.60%  |
| 11.507 | 11.50%  |
| 10.076 | 10.70%  |
| 7.053  | 9.80%   |
| 30.258 | 9.80%   |
| 17.86  | 8.90%   |
| 25.239 | 8.80%   |
| 4.442  | 8.40%   |
| 21.562 | 8.20%   |
| 15.847 | 6.70%   |
| 7.435  | 6.60%   |
| 13.474 | 6.50%   |
| 26.342 | 5.90%   |
| 19.309 | 4.80%   |
| 28.778 | 4.00%   |
| 27.626 | 3.10%   |
| 38.331 | 3.00%   |

表 9

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 19.533 | 100.00% |
| 24.465 | 51.80%  |
| 17.496 | 22.70%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 9.057  | 21.20% |
| 9.74   | 20.00% |
| 21.36  | 16.20% |
| 22.78  | 13.90% |
| 15.371 | 12.60% |
| 28.275 | 8.10%  |
| 26.74  | 7.40%  |
| 31.615 | 6.20%  |
| 29.332 | 6.00%  |
| 4.507  | 5.40%  |
| 22.485 | 5.40%  |
| 17.935 | 5.20%  |
| 16.759 | 4.70%  |
| 18.25  | 4.30%  |
| 18.746 | 4.30%  |
| 25.926 | 4.30%  |
| 12.932 | 4.10%  |
| 10.125 | 3.90%  |
| 15.807 | 3.80%  |
| 23.727 | 3.80%  |
| 34.512 | 2.60%  |
| 4.866  | 2.40%  |
| 20.415 | 2.40%  |
| 14.639 | 2.00%  |
| 39.286 | 1.70%  |
| 11.223 | 1.10%  |
| 30.33  | 1.00%  |
| 35.619 | 1.00%  |

实施例4：磷酸盐晶型IV-A的制备

在0℃下，称量约25 mg的API加入甲酸甲酯（0.5 mL），再加入1.2eq磷酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到磷酸盐晶型IV-A。

5 对其进行了各项表征。从分析结果来看，核磁谱图中有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。其XRPD数据分别如表10所示，从DSC&TGA结果可知，磷酸盐晶型IV-A熔点为184.94℃，150℃之前失重3.361%。根据DSC结果，将磷酸盐晶型IV-A加热到150℃后，测试其XRPD，结果表明其进行脱溶剂处理后晶型未发生改变，说明磷酸盐晶型IV-A为无水物。

10

表 10

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 21.594 | 100.00% |
| 12.749 | 47.20%  |
| 23.759 | 45.70%  |
| 19.944 | 42.80%  |
| 27.501 | 32.30%  |
| 22.271 | 30.30%  |
| 24.681 | 29.50%  |
| 20.389 | 25.80%  |
| 7.866  | 23.20%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 18.339 | 23.10% |
| 25.842 | 20.40% |
| 9.546  | 18.10% |
| 19.184 | 17.20% |
| 16.168 | 14.80% |
| 32.892 | 14.80% |
| 17.538 | 14.20% |
| 18.625 | 12.80% |
| 21.014 | 10.50% |
| 30.816 | 10.50% |
| 17.09  | 10.00% |
| 23.137 | 10.00% |
| 30.574 | 7.20%  |

实施例5：马来酸盐晶型V-A、V-B的制备

在0℃下，称量约25 mg的API加入甲酸乙酯（0.5 mL），再加入1.2eq马来酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐晶型V-A；

5        在0℃下，称量约25 mg的API加入DCM:MeOH（1:1）（0.5 mL），再加入1.2eq马来酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐晶型V-B；

分别对其进行了各项表征。从分析结果来看，核磁谱图中均有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。其XRPD数据分别如表11-12所示。

10

表11

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 19.511 | 100.00% |
| 8.538  | 87.30%  |
| 26.084 | 36.50%  |
| 12.999 | 30.60%  |
| 23.284 | 29.50%  |
| 17.104 | 18.70%  |
| 4.31   | 13.40%  |
| 17.374 | 12.30%  |
| 14.939 | 11.10%  |
| 21.4   | 6.60%   |
| 29.51  | 5.70%   |
| 6.319  | 4.20%   |
| 10.728 | 4.10%   |
| 6.524  | 3.90%   |
| 30.089 | 2.60%   |
| 27.924 | 2.50%   |
| 18.693 | 2.40%   |
| 7.084  | 2.30%   |
| 32.535 | 2.30%   |
| 25.051 | 2.20%   |
| 14.103 | 1.80%   |
| 20.847 | 1.80%   |
| 20.158 | 1.70%   |
| 39.538 | 1.60%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 30.432 | 0.90% |
|--------|-------|

表 12

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.48  | 100.00% |
| 18.654 | 42.30%  |
| 17.31  | 30.10%  |
| 10.05  | 27.10%  |
| 19.992 | 23.40%  |
| 11.711 | 19.50%  |
| 18.356 | 17.90%  |
| 15.916 | 16.90%  |
| 9.279  | 15.80%  |
| 26.763 | 15.00%  |
| 8.67   | 14.80%  |
| 13.883 | 13.70%  |
| 8.292  | 13.20%  |
| 12.729 | 10.80%  |
| 26.159 | 9.60%   |
| 20.643 | 9.00%   |
| 14.695 | 8.20%   |
| 21.578 | 7.80%   |
| 23.761 | 7.60%   |
| 32.047 | 7.30%   |
| 25.1   | 6.80%   |
| 4.659  | 6.30%   |
| 15.563 | 6.00%   |
| 29.532 | 4.20%   |

实施例 6：柠檬酸盐晶型 VI-A 的制备

在 0℃下，称量约 25 mg 的 API 加入乙醇（0.5 mL），再加入 1.2eq 柠檬酸。在磁力搅拌的作用下于 50℃反应 3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到柠檬酸盐晶型 VI-A；

对柠檬酸盐晶型 VI-A 进行了各项表征。从分析结果来看，核磁谱图中有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。其 XRPD 数据分别如表 13 所示，从 DSC 结果可知，推测柠檬酸盐晶型 VI-A 熔点峰值为 191.36℃。根据 DSC 结果，将柠檬酸盐晶型 VI-A 加热到 150℃后测试其 XRPD，由结果可知，其进行脱溶剂处理后晶型变为无定形，说明柠檬酸盐晶型 VI-A 可能为溶剂化物或者水合物。

表 13

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 17.502 | 100.00% |
| 8.712  | 87.30%  |
| 17.012 | 66.50%  |
| 7.854  | 66.30%  |
| 20.072 | 64.60%  |
| 8.39   | 50.60%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 14.974 | 46.30% |
| 16.728 | 35.60% |
| 4.667  | 34.40% |
| 4.884  | 33.60% |
| 8.937  | 29.20% |
| 25.416 | 28.60% |
| 14.393 | 26.50% |
| 10.9   | 17.60% |
| 22.593 | 17.60% |
| 18.275 | 17.50% |
| 9.346  | 14.60% |
| 26.405 | 11.80% |
| 18.928 | 11.70% |
| 26.006 | 11.30% |
| 22.013 | 10.50% |

实施例7：苹果酸盐晶型VII-A的制备

在0℃下，称量约25 mg的API加入THF（0.5 mL），再加入1.2eq苹果酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到苹果酸盐晶型VII-A；

5 对其进行了各项表征，结果如下图所示。从分析结果来看，核磁谱图中有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。其XRPD数据分别如表14所示，从DSC&DSC结果可知，苹果酸盐晶型VII-A熔点峰值为183.96℃，150℃之前失重为1.954%。根据DSC结果，将苹果酸盐晶型VII-A加热到150℃后测试其XRPD，结果表明其进行脱溶剂处理后晶型未发生改变，说明苹果酸盐晶型VII-A应该为无水物。

10

表14

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.102 | 100.00% |
| 17.149 | 70.00%  |
| 14.246 | 45.80%  |
| 19.119 | 32.50%  |
| 22.613 | 26.70%  |
| 11.58  | 22.10%  |
| 14.468 | 21.70%  |
| 20.398 | 21.00%  |
| 13.667 | 18.00%  |
| 25.16  | 17.50%  |
| 18.032 | 15.60%  |
| 21.293 | 15.30%  |
| 20.145 | 13.60%  |
| 14.952 | 13.10%  |
| 12.439 | 11.30%  |
| 13.387 | 8.70%   |
| 23.299 | 8.10%   |
| 25.584 | 7.90%   |
| 9.577  | 6.70%   |
| 21.067 | 6.70%   |
| 26.73  | 6.30%   |
| 27.7   | 6.10%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 18.511 | 5.60% |
| 7.514  | 5.50% |
| 28.217 | 5.40% |
| 16.773 | 5.30% |
| 19.824 | 4.50% |
| 33.282 | 4.00% |
| 39.237 | 3.60% |
| 15.864 | 2.80% |
| 34.927 | 2.80% |
| 37.048 | 2.50% |
| 30.018 | 2.40% |
| 29.501 | 2.30% |

实施例8：水杨酸盐晶型VIII-A、VIII-B、VIII-C的制备

在0℃下，称量约25 mg的API加入乙醇（0.5 mL），再加入1.2eq水杨酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到水杨酸盐晶型VIII-A；

5       在0℃下，称量约25 mg的API加入THF（0.5 mL），再加入1.2eq水杨酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到水杨酸盐晶型VIII-B；

      在0℃下，称量约25 mg的API加入DCM:MeOH（0.5 mL），再加入1.2eq水杨酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到水杨酸盐晶型VIII-C；

10       分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表15-17所示，从分析结果来看，核磁谱图中均有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。

表15

|        |         |
|--------|---------|
| 2θ     | 强度      |
| 3.834  | 100.00% |
| 4.282  | 90.10%  |
| 7.593  | 90.00%  |
| 21.198 | 42.30%  |
| 16.946 | 41.60%  |
| 25.302 | 19.40%  |
| 8.451  | 18.80%  |
| 11.334 | 18.40%  |
| 17.526 | 13.60%  |
| 19.847 | 11.70%  |
| 15.123 | 11.60%  |
| 23.412 | 11.10%  |
| 24.234 | 7.60%   |
| 12.73  | 7.30%   |
| 19.367 | 5.60%   |
| 27.174 | 5.40%   |
| 10.128 | 4.90%   |
| 13.942 | 4.70%   |
| 28.858 | 3.00%   |
| 14.369 | 2.50%   |

表 16

|    |    |
|----|----|
| 2θ | 强度 |
|----|----|

|        |         |
|--------|---------|
| 23.438 | 100.00% |
| 14.857 | 62.30%  |
| 15.021 | 54.50%  |
| 24.138 | 54.00%  |
| 20.337 | 45.10%  |
| 9.887  | 43.90%  |
| 14.008 | 43.90%  |
| 18.024 | 43.70%  |
| 14.638 | 42.80%  |
| 7.013  | 41.10%  |
| 26.786 | 40.40%  |
| 7.43   | 30.20%  |
| 11.851 | 27.20%  |
| 9.133  | 24.80%  |
| 19.462 | 22.00%  |
| 9.364  | 21.70%  |
| 22.721 | 21.30%  |
| 16.517 | 21.00%  |
| 22.23  | 19.70%  |
| 6.089  | 19.00%  |
| 20.958 | 16.00%  |
| 24.636 | 15.90%  |
| 17.356 | 11.00%  |
| 15.702 | 9.90%   |
| 26.053 | 9.00%   |
| 18.609 | 8.30%   |
| 33.042 | 7.00%   |
| 12.943 | 6.00%   |
| 13.338 | 5.00%   |
| 19.81  | 4.60%   |
| 12.564 | 4.20%   |

表17

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 8.752  | 100.00% |
| 19.298 | 76.20%  |
| 16.631 | 55.90%  |
| 17.601 | 45.40%  |
| 25.289 | 41.10%  |
| 4.296  | 40.30%  |
| 16.981 | 38.80%  |
| 21.325 | 35.40%  |
| 19.842 | 34.10%  |
| 13.995 | 25.00%  |
| 8.468  | 23.10%  |
| 12.953 | 20.40%  |
| 23.516 | 18.60%  |
| 26.44  | 15.50%  |
| 12.733 | 15.00%  |
| 24.186 | 11.20%  |

|        |       |
|--------|-------|
| 21.759 | 9.90% |
| 14.942 | 9.60% |
| 3.343  | 8.80% |
| 27.226 | 8.50% |
| 22.526 | 6.90% |
| 10.151 | 6.60% |
| 28.815 | 4.40% |
| 11.717 | 4.20% |
| 7.66   | 4.10% |
| 6.606  | 4.00% |
| 14.69  | 3.40% |
| 28.114 | 2.40% |
| 10.855 | 2.20% |

实施例9：盐酸盐晶型IX-A、IX-B、IX-C、IX-D、IX-E、IX-F的制备

在0℃下，称量约25 mg的API加入乙醇（0.5mL），再加入1.2eq盐酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐酸盐晶型IX-A；

5 在0℃下，称量约25 mg的API加入四氢呋喃（0.5mL），再加入1.2eq盐酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐酸盐晶型IX-B；

在0℃下，称量约25 mg的API加入甲酸乙酯（0.5mL），再加入1.2eq盐酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐酸盐晶型IX-C；

10 在0℃下，称量约25 mg的API加入DCM:MeOH（1:1）（0.5mL），再加入1.2eq盐酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐酸盐晶型IX-D；

在0℃下，称量约25 mg的API加入四氢呋喃（1:1）（0.5mL），再加入2.2eq盐酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐酸盐晶型IX-E；

15 在0℃下，称量约25 mg的API加入四氢呋喃（1:1）（0.5mL），再加入4.0eq盐酸。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3h，然后降到室温，反应过夜后过滤，得到盐酸盐晶型IX-F；

分别对其进行了各项表征。从分析结果来看，核磁谱图中均有化学位移偏移，说明自由碱发生了成盐反应。其XRPD数据分别如表18-23所示。

20 从DSC结果可知，盐酸盐晶型IX-A、IX-B和IX-D均有两个吸热峰，可能为混晶。从盐酸盐晶型IX-C和盐酸盐晶型IX-E的DSC&TGA结果可知，盐酸盐晶型IX-C熔点为270.82℃，230℃之前失重7.826%。盐酸盐晶型IX-E熔点为289.17℃，230℃之前失重为8.507%。根据DSC结果，盐酸盐晶型IX-E加热到250℃、盐酸盐晶型IX-F均烧至200℃后测试其XRPD，结果表明进行脱溶剂处理后盐酸盐晶型IX-E、盐酸盐晶型IX-F均发生改变，说明盐酸盐晶型IX-E和盐酸盐晶型IX-F可能为溶剂化物或者水合物。

25

表18

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 17.395 | 100.00% |
| 21.697 | 88.80%  |
| 14.43  | 60.90%  |
| 13.765 | 57.40%  |
| 22.166 | 37.80%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 18.824 | 37.20% |
| 9.694  | 36.60% |
| 7.013  | 33.80% |
| 27.369 | 29.10% |
| 20.086 | 22.90% |
| 22.964 | 22.30% |
| 16.176 | 19.90% |
| 24.522 | 19.00% |
| 12.558 | 18.20% |
| 21.268 | 17.20% |
| 24.93  | 16.60% |
| 11.528 | 13.40% |
| 18.08  | 13.40% |
| 28.083 | 13.10% |
| 16.532 | 12.00% |
| 28.307 | 11.80% |
| 20.459 | 7.30%  |
| 40.496 | 7.00%  |
| 25.827 | 6.00%  |
| 35.1   | 5.50%  |
| 32.649 | 4.80%  |

表19

| 20     | 强度      |
|--------|---------|
| 20.835 | 100.00% |
| 13.293 | 72.60%  |
| 17.98  | 49.10%  |
| 23.877 | 37.90%  |
| 21.622 | 37.80%  |
| 11.265 | 35.00%  |
| 24.592 | 34.00%  |
| 14.698 | 31.90%  |
| 6.767  | 30.70%  |
| 6.283  | 30.20%  |
| 24.307 | 29.10%  |
| 12.566 | 27.10%  |
| 17.252 | 23.20%  |
| 21.169 | 21.50%  |
| 22.434 | 19.90%  |
| 15.562 | 18.50%  |
| 8.826  | 17.90%  |
| 19.852 | 17.50%  |
| 26.598 | 17.40%  |
| 25.069 | 17.30%  |
| 22.904 | 17.20%  |
| 14.075 | 15.90%  |
| 14.285 | 15.60%  |
| 20.468 | 15.60%  |
| 25.677 | 15.50%  |
| 27.967 | 13.80%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 10.209 | 13.50% |
| 16.935 | 13.40% |
| 27.314 | 13.40% |
| 13.651 | 12.60% |
| 19.027 | 11.70% |
| 9.608  | 11.10% |
| 16.506 | 10.80% |
| 31.547 | 8.20%  |
| 26.026 | 8.00%  |
| 28.35  | 7.00%  |
| 29.367 | 5.60%  |
| 34.221 | 3.50%  |

表 20

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 20.232 | 100.00% |
| 18.948 | 95.20%  |
| 23.486 | 81.90%  |
| 15.549 | 68.40%  |
| 19.362 | 65.70%  |
| 10.123 | 59.80%  |
| 9.772  | 55.20%  |
| 24.632 | 51.90%  |
| 15.856 | 43.80%  |
| 7.962  | 43.20%  |
| 18.366 | 41.90%  |
| 6.476  | 39.20%  |
| 12.023 | 37.80%  |
| 24.033 | 36.60%  |
| 13.145 | 31.20%  |
| 27.497 | 27.50%  |
| 16.832 | 26.70%  |
| 26.629 | 23.40%  |
| 12.631 | 23.20%  |
| 21.536 | 22.30%  |
| 6.052  | 21.90%  |
| 24.943 | 20.90%  |
| 14.943 | 20.00%  |
| 25.899 | 19.40%  |
| 6.984  | 16.40%  |
| 16.419 | 12.50%  |
| 14.218 | 9.00%   |
| 22.661 | 8.70%   |
| 13.743 | 7.60%   |
| 11.453 | 6.90%   |
| 28.746 | 6.10%   |

表 21

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 18.88  | 100.00% |
| 22.356 | 85.20%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 15.398 | 26.10% |
| 21.954 | 24.20% |
| 9.411  | 19.50% |
| 19.966 | 13.50% |
| 14.067 | 13.20% |
| 24.809 | 12.90% |
| 25.866 | 12.40% |
| 8.338  | 11.40% |
| 17.595 | 11.00% |
| 28.502 | 10.90% |
| 27.737 | 10.70% |
| 13.596 | 8.70%  |
| 11.512 | 8.00%  |

表 22

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 22.072 | 100.00% |
| 17.415 | 55.00%  |
| 18.438 | 34.60%  |
| 18.002 | 23.20%  |
| 11.596 | 21.40%  |
| 23.237 | 20.90%  |
| 25.721 | 20.50%  |
| 16.1   | 18.60%  |
| 9.191  | 18.40%  |
| 8.322  | 15.20%  |
| 24.92  | 15.20%  |
| 27.119 | 14.50%  |
| 13.894 | 13.20%  |
| 19.383 | 12.10%  |
| 22.862 | 11.80%  |
| 24.401 | 11.20%  |
| 29.059 | 10.50%  |
| 16.686 | 10.30%  |
| 9.99   | 9.70%   |
| 12.063 | 8.30%   |
| 26.392 | 7.90%   |
| 28.021 | 5.50%   |
| 15.79  | 5.40%   |
| 12.411 | 5.30%   |
| 32.014 | 4.80%   |
| 13.014 | 4.60%   |
| 14.366 | 4.50%   |
| 14.94  | 4.40%   |
| 29.918 | 4.30%   |

表 23

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 19.477 | 100.00% |
| 23.233 | 58.50%  |
| 16.372 | 57.70%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 26.063 | 45.40% |
| 21.02  | 33.00% |
| 22.74  | 27.20% |
| 10.901 | 26.90% |
| 15.633 | 26.60% |
| 17.35  | 21.50% |
| 12.98  | 21.30% |
| 21.762 | 19.50% |
| 23.625 | 19.50% |
| 14.101 | 19.10% |
| 24.702 | 18.20% |
| 24.398 | 16.20% |
| 7.543  | 15.80% |
| 13.187 | 11.40% |
| 14.686 | 11.00% |
| 29.425 | 9.20%  |
| 8.95   | 9.10%  |
| 16.965 | 7.50%  |
| 5.441  | 7.30%  |
| 19.89  | 7.10%  |
| 9.46   | 7.00%  |
| 28.127 | 6.60%  |
| 27.504 | 5.60%  |
| 29.188 | 5.60%  |
| 18.622 | 5.50%  |
| 11.528 | 5.30%  |
| 28.477 | 4.20%  |
| 12.672 | 3.90%  |
| 15.141 | 3.80%  |
| 39.475 | 3.80%  |
| 32.522 | 3.10%  |

实施例10：优势晶型的重复制备

分别对以磷酸、苹果酸和甲磺酸为配体的盐晶型进行重复制备。

- 称量约30 mg的API加入溶剂，再称取适量的配体加入，API和配体的摩尔比为1:1.2，
- 5 此反应过程在0℃下进行。在磁力搅拌的作用下于50℃反应3 h，然后降到室温，反应过夜后过滤，对所得固体样品进行分析。

表24

| 序号 | 配体  | 溶剂   | 溶剂体积<br>(ml) | 现象    | 结果                  |
|----|-----|------|--------------|-------|---------------------|
| 1  | 磷酸  | 甲酸乙酯 | 0.5          | 黄色浑浊  | 晶型与磷酸盐晶型 IV-A 不一致   |
| 2  | 苹果酸 | THF  | 0.5          | 深黄色浑浊 | 晶型与苹果酸盐晶型 VII-A 一致  |
| 3  | 甲磺酸 | EtOH | 0.5          | 黄色浑浊  | 晶型与甲磺酸盐晶型 III-A 不一致 |

苹果酸盐晶型VII-A可以稳定制备并且DSC&TGA表征结果可以看出其熔点较高，在170℃左右，所以对苹果酸盐晶型VII-A进行放大以及后续溶解度与稳定性评估。

10.1. 苹果酸盐晶型VII-A放大制备

称取约400 mg自由碱A于圆底烧瓶中，加入8 ml甲酸乙酯。称取1.2当量的苹果酸在0℃下加入，在磁力搅拌作用下于50℃反应3小时，然后降至室温，反应过夜后过滤，所得固体样品在50℃下烘干过夜后进行各项表征。由表征结果可知，苹果酸盐晶型VII-A可以稳定得到。

10.2. 稳定性

称取一定量的API和苹果酸盐晶型VII-A于液相小瓶中，共制备9份。分别放入80℃（敞口）、25℃,60% RH（敞口）和40℃,75% RH（敞口）以及光照稳定性箱（闭口）中，测定80℃一天，光照10天的稳定性以及25℃，60% RH 和40℃,75% RH 1周和2周的稳定性，并且测定固体的XRPD。光照和40℃,75%RH条件下，自由碱Form A和苹果酸盐晶型VII-A均有不同程度降解。

表25

| 条件         |      | 自由碱 Form A |        |     | 苹果酸盐晶型 VII-A |        |     |
|------------|------|------------|--------|-----|--------------|--------|-----|
|            |      | 纯度 (%)     | 降解 (%) | 晶型  | 纯度 (%)       | 降解 (%) | 晶型  |
| 初始         |      | 95.53      | N/A    | N/A | 95.84        | N/A    | N/A |
| 80℃        | 1 天  | 95.39      | 0.14   | 改变  | 95.22        | 0.62   | 未改变 |
| 光照         | 10 天 | 88.14      | 7.89   | 改变  | 89.17        | 6.67   | 未改变 |
| 光照对照       | 10 天 | 95.51      | 0.02   | 未改变 | 95.79        | 0.05   | 未改变 |
| 25℃, 60%RH | 1 周  | 95.50      | 0.03   | 未改变 | 95.81        | 0.03   | 未改变 |
|            | 2 周  | 95.49      | 0.04   | 未改变 | 95.52        | 0.32   | 未改变 |
| 40℃,75%RH  | 1 周  | 95.49      | 0.04   | 未改变 | 95.71        | 0.13   | 未改变 |
|            | 2 周  | 92.60      | 2.93   | 未改变 | 94.78        | 1.06   | 未改变 |

10.3. 溶解度

分别称量约10 mg 苹果酸盐晶型VII-A和自由碱Form A，加入1 ml不同pH的缓冲液，使溶液呈现过饱和状态，于37℃下搅拌2 h和24 h。将样品过滤，滤液测定其浓度和pH值，剩余固体测定XRPD，具体结果如下：

表26

|      | 介质     | pH    | 37℃时溶解度 (mg/ml) |      | pH(24h) | 晶型  |
|------|--------|-------|-----------------|------|---------|-----|
|      |        |       | 2h              | 24h  |         |     |
| 苹果酸盐 | pH1.2  | 1.157 | > 10            | > 10 | 1.605   | N/A |
|      | pH3.0  | 2.997 | > 10            | > 10 | 4.601   | N/A |
|      | pH4.5  | 4.522 | > 10            | > 10 | 5.468   | N/A |
|      | pH6.8  | 6.874 | > 10            | > 10 | 6.775   | N/A |
|      | pH7.4  | 7.471 | > 10            | > 10 | 7.389   | N/A |
|      | FaSSIF | 6.532 | > 10            | > 10 | 6.524   | N/A |
|      | FeSSIF | 5.022 | > 10            | > 10 | 5.796   | N/A |

|     |                  |       |        |        |       |            |
|-----|------------------|-------|--------|--------|-------|------------|
| 自由碱 | SGF              | 1.190 | > 10   | > 10   | 1.644 | N/A        |
|     | H <sub>2</sub> O | 6.703 | > 10   | > 10   | 7.026 | N/A        |
|     | pH1.2            | 1.157 | > 10   | > 10   | 1.463 | N/A        |
|     | pH3.0            | 2.997 | > 10   | > 10   | 3.683 | N/A        |
|     | pH4.5            | 4.522 | > 10   | > 10   | 4.520 | N/A        |
|     | pH6.8            | 6.874 | 0.294  | 0.271  | 6.180 | 自由碱 Form A |
|     | pH7.4            | 7.471 | 0.012  | 0.016  | 6.664 | 自由碱 Form A |
|     | FaSSIF           | 6.532 | 1.234  | 0.983  | 5.434 | 自由碱 Form A |
|     | FeSSIF           | 5.022 | > 10   | > 10   | 4.992 | N/A        |
|     | SGF              | 1.190 | > 10   | > 10   | 1.494 | N/A        |
|     | H <sub>2</sub> O | 6.703 | 0.0365 | 0.0046 | 4.607 | 自由碱 Form A |

实施例11：自由碱晶型Form B的制备

悬浮转晶法：称取约25 mg API 于玻璃瓶中，加入EtOH(1 mL)，制成悬浮液，分别放在25℃条件下悬浮搅拌3天和/或7天后过滤，得到自由碱晶型Form B。

5 称取约25 mg API 于玻璃瓶中，加入EtOH(1 mL)，制成悬浮液，分别放在50℃条件下悬浮搅拌3天和/或7天后过滤，得到自由碱晶型Form B。

气液扩散：称取一定量的API于液相小瓶中，加入良溶剂（NPA）使其溶解，浓度为50mg/mL。将小瓶敞口放置于含反溶剂（ACN）的30 mL大瓶中，盖盖密封，在室温下放置一周，得到自由碱晶型Form B。

10 气固扩散：取适量API固体于液相小瓶中，敞口置于装有甲酸乙酯的30 mL大瓶中，大瓶封口密封，室温条件放置7天后，得到自由碱晶型Form B。

缓慢挥发：根据溶解度结果，称取一定量的API 于液相小瓶中，加入THF:MIBK (1:1) 溶清，然后置于室温下（N<sub>2</sub>保护）缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型Form B。

15 溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂NPA（0.3 mL），使其溶解，浓度为66.7%。然后快速加入0.9 mL反溶剂ACN (EA)，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form B。

称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂THF（1 mL），使其溶解，浓度为20%。然后快速加入反溶剂正庚烷（IPAC/ MTBE）3 mL，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form B。

20 分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表27所示，TGA图谱显示Form B有两段失重，第一段失重4.478 %，第二段失重0.577%；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form B应该为水合物。起熔温度分别为99.38 °C、227.13°C，峰温分别为118.25 °C、228.55 °C，热焓值分别为63.092 J/g、76.592 J/g。

表 27

|        |         |
|--------|---------|
| 20     | 强度      |
| 19.31  | 100.00% |
| 23.059 | 41.90%  |
| 25.888 | 32.70%  |
| 12.805 | 29.00%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 17.188 | 18.00% |
| 14.464 | 11.40% |
| 20.6   | 6.70%  |
| 18.446 | 5.30%  |
| 6.337  | 5.10%  |
| 29.3   | 5.00%  |
| 16.155 | 4.40%  |
| 8.937  | 4.00%  |
| 9.29   | 3.90%  |
| 23.545 | 2.20%  |
| 32.361 | 1.70%  |
| 23.932 | 1.50%  |
| 10.227 | 1.40%  |
| 39.324 | 1.30%  |
| 15.042 | 1.00%  |
| 26.791 | 1.00%  |
| 30.37  | 0.90%  |
| 21.132 | 0.80%  |
| 24.448 | 0.70%  |
| 27.831 | 0.60%  |
| 36.599 | 0.60%  |

实施例12：自由碱晶型Form C的制备

5 悬浮转晶法：称取约25 mg API 于玻璃瓶中，加入THF(1 mL)，制成悬浮液，分别放在25℃条件下悬浮搅拌3天和/或7天后过滤，得到自由碱晶型Form C。

称取约25 mg API 于玻璃瓶中，加入IPA(1 mL)，制成悬浮液，分别放在50℃条件下悬浮搅拌3天和/或7天后过滤，得到自由碱晶型Form C。

气固扩散：取适量API固体于液相小瓶中，敞口置于装有THF的30 mL大瓶中，大瓶封口密封，室温条件放置7天后，得到自由碱晶型Form C。

10 缓慢挥发：根据溶解度结果，称取一定量的API 于液相小瓶中，加入THF溶清，然后置于室温下（N<sub>2</sub>保护）缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型Form C。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表28所示，TGA图谱显示Form C在150℃之前有5.580%的失重；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form C应该为水合物。起熔温度分别为106.30 °C、226.16°C，峰温分别为 120.04°C、228.10 °C，热焐值分别为  
15 34.713 J/g、79.591 J/g。

表28

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 20.503 | 100.00% |
| 18.54  | 47.00%  |
| 17.404 | 30.10%  |
| 16.871 | 29.20%  |
| 16.214 | 20.70%  |
| 11.736 | 18.70%  |
| 15.654 | 18.40%  |
| 22.017 | 16.10%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 19.347 | 15.90% |
| 22.166 | 14.50% |
| 8.954  | 14.30% |
| 9.835  | 13.70% |
| 19.874 | 13.60% |
| 18.853 | 12.70% |
| 23.06  | 11.20% |
| 25.8   | 10.00% |
| 18.129 | 9.40%  |
| 14.094 | 8.40%  |
| 28.368 | 6.20%  |
| 14.724 | 5.90%  |
| 8.601  | 5.80%  |
| 15.353 | 5.70%  |
| 12.754 | 5.60%  |
| 24.977 | 5.00%  |
| 11.035 | 4.60%  |
| 24.57  | 4.50%  |
| 5.254  | 3.80%  |
| 8.395  | 3.60%  |
| 14.996 | 3.40%  |
| 12.273 | 2.50%  |
| 27.18  | 2.40%  |
| 40.473 | 1.90%  |
| 23.782 | 1.80%  |
| 32.539 | 1.60%  |
| 41.542 | 1.60%  |
| 31.819 | 1.30%  |

实施例13：自由碱晶型Form D的制备

悬浮转晶法：称取约25 mg API 于玻璃瓶中，加入ACN(1 mL)，制成悬浮液，分别放在25°C条件下悬浮搅拌3天和/或7天后过滤，得到自由碱晶型Form D。

5 缓慢挥发：根据溶解度结果，称取一定量的API 于液相小瓶中，加入THF:MTBE (1:1) 溶清，然后置于室温下（N<sub>2</sub>保护）缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型Form D。

溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂DCM:IPA(1:1)(0.6mL)，使其溶解，浓度为33.3%。然后快速加入1.8mL反溶剂正庚烷，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form D。

10 分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表29所示，TGA图谱显示Form D在150°C之前有5.817%的失重；DSC图谱显示有3个吸热峰，1个放热峰，Form D在加热过程中有转晶过程。

表29

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 20.722 | 100.00% |
| 14.963 | 96.30%  |
| 6.586  | 73.90%  |
| 12.967 | 54.60%  |
| 17.286 | 32.70%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 10.025 | 28.90% |
| 25.554 | 20.50% |
| 19.364 | 17.90% |
| 8.401  | 16.90% |
| 11.974 | 16.90% |
| 19.86  | 16.20% |
| 8.191  | 16.00% |
| 13.312 | 15.20% |
| 14.52  | 13.70% |
| 25.035 | 13.00% |
| 24.033 | 8.60%  |
| 26.213 | 7.10%  |
| 16.529 | 6.50%  |
| 23.323 | 6.30%  |
| 26.933 | 6.00%  |
| 15.982 | 5.30%  |
| 18.898 | 4.70%  |
| 17.711 | 4.30%  |
| 7.882  | 3.50%  |
| 21.949 | 3.50%  |
| 32.042 | 3.20%  |
| 22.526 | 2.90%  |
| 33.893 | 2.40%  |
| 27.981 | 2.10%  |
| 32.821 | 2.10%  |
| 41.062 | 2.10%  |
| 11.008 | 2.00%  |
| 27.218 | 1.80%  |
| 33.206 | 1.50%  |
| 39.812 | 1.20%  |

实施例 14：自由碱晶型 Form E 的制备

悬浮转晶法：称取约 25 mg API 于玻璃瓶中，加入苯甲醚(1 mL)，制成悬浮液，分别放在 25°C 条件下悬浮搅拌 3 天和 7 天后过滤，得到自由碱晶型 Form E。

5       称取约 25 mg API 于玻璃瓶中，加入 DMSO(1 mL)，制成悬浮液，分别放在 50°C 条件下悬浮搅拌 7 天后过滤，得到自由碱晶型 Form E。

分别对其进行了各项表征。其 XRPD 数据分别如表 30 所示，TGA 图谱显示 Form E 在 150°C之前有 18.075%的失重；DSC 图谱显示有 3 个吸热峰，推测 Form E 中有溶剂或者水残留。

10

表30

|        |         |
|--------|---------|
| 2θ     | 强度      |
| 8.559  | 100.00% |
| 13.753 | 46.30%  |
| 20.533 | 40.40%  |
| 12.913 | 28.00%  |
| 6.776  | 19.80%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 18.511 | 13.50% |
| 13.521 | 12.60% |
| 15.128 | 12.50% |
| 11.724 | 9.60%  |
| 4.23   | 9.20%  |
| 24.687 | 9.20%  |
| 21.235 | 8.50%  |
| 16.27  | 8.10%  |
| 17.677 | 7.10%  |
| 23.693 | 6.80%  |
| 20.014 | 6.20%  |
| 15.483 | 6.00%  |
| 16.887 | 5.80%  |
| 7.482  | 5.60%  |
| 22.342 | 5.30%  |
| 24.031 | 5.30%  |
| 9.838  | 4.50%  |
| 18.137 | 4.20%  |
| 22.826 | 3.20%  |
| 19.427 | 2.90%  |
| 35.733 | 2.80%  |
| 41.301 | 2.70%  |
| 39.689 | 2.40%  |
| 30.603 | 2.10%  |

实施例15：自由碱晶型Form F的制备

气液扩散：称取一定量的API于液相小瓶中，加入良溶剂（DMF）使其溶解，浓度为10 mg/mL。将小瓶敞口放置于含反溶剂（水）的30 mL大瓶中，盖盖密封，在室温下放置一周，得到自由碱晶型Form F。

气固扩散：取适量API固体于液相小瓶中，敞口置于装有乙醇的30 mL大瓶中，大瓶封口密封，室温条件放置7天后，得到自由碱晶型Form F。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表31所示，TGA图谱显示Form F在220℃之前有4.796%的失重；DSC图谱显示有1个吸热峰，推测Form F应该为水合物。起熔温度为228.76 °C，峰温为 229.65 °C，热焓值为55.214 J/g。

表31

|        |         |
|--------|---------|
| 2θ     | 强度      |
| 19.324 | 100.00% |
| 25.949 | 42.00%  |
| 12.82  | 25.50%  |
| 8.952  | 3.20%   |
| 6.36   | 3.00%   |
| 39.352 | 2.80%   |
| 23.083 | 2.30%   |
| 17.224 | 2.10%   |
| 16.746 | 2.00%   |
| 20.632 | 1.90%   |
| 9.31   | 1.30%   |
| 18.407 | 1.10%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 17.04  | 0.60% |
| 14.49  | 0.50% |
| 16.186 | 0.50% |
| 32.354 | 0.30% |
| 33.337 | 0.30% |
| 35.404 | 0.30% |
| 10.229 | 0.20% |
| 18.753 | 0.20% |
| 30.373 | 0.20% |
| 36.679 | 0.20% |
| 8.413  | 0.10% |
| 15.142 | 0.10% |
| 17.446 | 0.10% |
| 17.87  | 0.10% |
| 18.054 | 0.10% |
| 23.348 | 0.10% |
| 23.658 | 0.10% |
| 24.109 | 0.10% |
| 25.216 | 0.10% |
| 26.831 | 0.10% |
| 28.946 | 0.10% |
| 29.351 | 0.10% |
| 32.555 | 0.10% |
| 33.903 | 0.10% |
| 38.715 | 0.10% |
| 38.9   | 0.10% |

实施例16：自由碱晶型Form G的制备

5 气液扩散：称取一定量的API于液相小瓶中，加入良溶剂（NPA）使其溶解，浓度为50mg/mL。将小瓶敞口放置于含反溶剂（MeOH）的30 mL大瓶中，盖盖密封，在室温下放置一周，得到自由碱晶型Form G。

缓慢挥发：根据溶解度结果，称取一定量的API 于液相小瓶中，加入MeOH溶清，然后置于室温下（N<sub>2</sub>保护）缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型Form G。

10 溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂DCM:MeOH(1:1)(0.2mL)，使其溶解，浓度为100%。然后快速加入0.6 mL反溶剂MTBE，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form G。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表32所示，TGA图谱显示Form G有两段失重，第一段失重1.645 %，第二段失重3.225%；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form G为水合物。起熔温度分别为103.40 °C、226.81°C，峰温分别为124.31 °C、228.18°C，热焓值分别为69.262 J/g、80.651 J/g。

表32

|        |         |
|--------|---------|
| 2θ     | 强度      |
| 8.228  | 100.00% |
| 19.529 | 76.40%  |
| 16.987 | 60.80%  |
| 5.253  | 59.10%  |
| 24.365 | 52.90%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 21.414 | 51.00% |
| 22.713 | 48.00% |
| 15.917 | 42.40% |
| 8.418  | 25.60% |
| 18.689 | 21.20% |
| 19.376 | 19.70% |
| 23.137 | 18.70% |
| 23.553 | 18.20% |
| 9.86   | 17.50% |
| 15.116 | 16.10% |
| 20.615 | 15.60% |
| 22.229 | 15.10% |
| 15.462 | 12.70% |
| 11.505 | 9.90%  |
| 28.21  | 8.10%  |
| 12.367 | 7.80%  |
| 25.112 | 7.80%  |
| 24.068 | 7.50%  |
| 13.687 | 7.20%  |
| 25.59  | 7.20%  |
| 10.954 | 6.10%  |
| 29.506 | 5.60%  |
| 27.964 | 3.50%  |
| 13.981 | 3.40%  |
| 26.905 | 3.30%  |
| 33.657 | 2.90%  |
| 34.776 | 2.70%  |
| 26.667 | 2.60%  |
| 14.35  | 2.10%  |
| 36.659 | 2.00%  |
| 17.671 | 1.90%  |
| 30.615 | 1.90%  |

实施例17：自由碱晶型Form H的制备

气液扩散：称取一定量的API于液相小瓶中，加入良溶剂（NPA）使其溶解，浓度为50mg/mL。将小瓶敞口放置于含反溶剂（水）的30 mL大瓶中，盖盖密封，在室温下  
5 放置一周，得到自由碱晶型Form H。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表33所示，TGA图谱显示Form H在200℃之前有6.987%的失重；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form H应该为水合物。

表33

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 19.327 | 100.00% |
| 23.084 | 41.50%  |
| 25.903 | 39.40%  |
| 12.823 | 24.10%  |
| 19.18  | 20.90%  |
| 20.628 | 20.40%  |
| 17.222 | 18.40%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 14.497 | 14.90% |
| 16.169 | 13.10% |
| 8.961  | 11.70% |
| 17.01  | 11.20% |
| 18.425 | 9.50%  |
| 9.229  | 6.60%  |
| 5.278  | 6.20%  |
| 16.826 | 4.80%  |
| 29.316 | 4.50%  |
| 10.67  | 4.00%  |
| 23.972 | 3.50%  |
| 15.318 | 3.30%  |
| 15.698 | 3.30%  |
| 23.639 | 3.00%  |
| 26.846 | 2.80%  |
| 6.353  | 2.70%  |
| 14.113 | 2.70%  |
| 15.054 | 2.70%  |
| 9.854  | 2.60%  |
| 11.773 | 2.50%  |
| 24.476 | 2.30%  |
| 24.963 | 2.30%  |
| 10.241 | 2.20%  |
| 13.111 | 2.10%  |
| 8.699  | 2.00%  |
| 39.333 | 2.00%  |
| 19.862 | 1.90%  |
| 21.147 | 1.90%  |
| 25.584 | 1.80%  |
| 26.519 | 1.80%  |
| 32.396 | 1.80%  |
| 26.134 | 1.70%  |
| 27.909 | 1.70%  |
| 14.765 | 1.30%  |
| 18.846 | 1.30%  |
| 21.522 | 1.30%  |
| 3.68   | 1.20%  |
| 24.769 | 1.20%  |
| 28.977 | 1.20%  |
| 30.354 | 1.20%  |
| 25.208 | 1.10%  |
| 30.091 | 1.10%  |
| 38.922 | 1.10%  |
| 27.214 | 1.00%  |
| 20.272 | 0.90%  |
| 21.902 | 0.90%  |
| 35.705 | 0.90%  |
| 36.765 | 0.90%  |
| 38.715 | 0.90%  |
| 37.543 | 0.80%  |

|        |       |
|--------|-------|
| 8.435  | 0.70% |
| 28.386 | 0.70% |
| 7.593  | 0.60% |
| 17.851 | 0.60% |
| 31.755 | 0.60% |
| 30.955 | 0.50% |
| 31.366 | 0.50% |
| 34.492 | 0.50% |
| 34.827 | 0.50% |
| 40.054 | 0.50% |
| 40.438 | 0.40% |

实施例18：自由碱晶型Form I的制备

气固扩散：取适量API固体于液相小瓶中，敞口置于装有DCM的30 mL大瓶中，大瓶封口密封，室温条件放置7天后，得到自由碱晶型Form I。

5 分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表34所示，TGA图谱显示Form I在200℃之前有12.244%的失重；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form I应该为混晶。起熔温度分别为209.17℃、220.81℃，峰温分别为 217.16℃、224.35 °C，热焐值分别为14.499J/g、33.294 J/g。

表34

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.011 | 100.00% |
| 20.226 | 54.30%  |
| 20.986 | 51.40%  |
| 13.416 | 50.90%  |
| 13.033 | 34.80%  |
| 17.029 | 29.80%  |
| 14.962 | 29.70%  |
| 19.141 | 28.00%  |
| 22.563 | 27.30%  |
| 22.769 | 19.00%  |
| 11.299 | 18.20%  |
| 16.466 | 15.60%  |
| 5.593  | 14.70%  |
| 26.548 | 14.60%  |
| 8.231  | 14.10%  |
| 25.139 | 13.20%  |
| 6.617  | 12.80%  |
| 15.768 | 12.40%  |
| 23.72  | 12.00%  |
| 15.292 | 11.40%  |
| 23.975 | 10.00%  |
| 18.006 | 8.30%   |
| 21.324 | 8.10%   |
| 24.849 | 7.50%   |
| 24.623 | 6.70%   |
| 40.591 | 6.60%   |
| 26.263 | 6.50%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 27.121 | 6.40% |
| 27.369 | 6.30% |
| 18.441 | 5.60% |
| 19.907 | 5.50% |
| 10.011 | 5.10% |
| 14.558 | 4.80% |
| 28.997 | 4.50% |
| 23.286 | 4.20% |
| 9.288  | 4.10% |
| 14.109 | 3.80% |
| 29.31  | 3.40% |
| 32.007 | 3.40% |
| 30.722 | 2.70% |

实施例19：自由碱晶型Form J的制备

气固扩散：取适量API固体于液相小瓶中，敞口置于装有1,4-二氧六环的30 mL大瓶中，大瓶封口密封，室温条件放置7天后，得到自由碱晶型Form J。

5 高聚物诱导：称取一定量的API于0.5 mL乙醇中，加入约10%（质量比）的高聚物（20.88 mg），室温下搅拌24 h后过滤，得到自由碱晶型Form J。

冷却结晶：在1 mL 1,4-二氧六环中加入过量的API固体11.13 mg，50℃下溶清，未溶清的过滤，然后由50℃缓慢降温至0℃，速率为0.1℃/min，在0℃保持10 h，无固体析出，继续降温至-10℃，得到自由碱晶型Form J。

10 分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表35所示，TGA图谱显示Form J有两段失重，第一段失重3.699 %，第二段失重3.272%；；DSC图谱显示有3个吸热峰，1个放热峰，Form J在加热过程中有转晶过程。

表35

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 6.403  | 100.00% |
| 21.406 | 99.40%  |
| 11.755 | 93.70%  |
| 21.045 | 83.10%  |
| 17.314 | 79.20%  |
| 9.63   | 78.80%  |
| 9.118  | 69.70%  |
| 5.655  | 51.40%  |
| 8.351  | 43.90%  |
| 16.869 | 43.40%  |
| 15.439 | 37.40%  |
| 9.895  | 27.90%  |
| 16.151 | 27.90%  |
| 19.388 | 25.30%  |
| 12.415 | 23.80%  |
| 19.789 | 22.80%  |
| 25.318 | 20.10%  |
| 13.448 | 19.00%  |
| 10.481 | 18.50%  |
| 18.763 | 17.40%  |

|        |        |
|--------|--------|
| 11.187 | 16.10% |
| 14.2   | 15.50% |

实施例20：自由碱晶型Form K的制备

悬浮转晶法：称取约25 mg API 于玻璃瓶中，加入IPA:ACN (1:1) (1 mL)，制成悬浮液，分别放在50℃条件下悬浮搅拌7天后过滤，得到自由碱晶型Form K。

5 分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表36所示，TGA图谱显示Form K在150℃之前有4.482%的失重；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form K应该为水合物。起熔温度分别为102.50 °C、227.25°C，峰温分别为 115.47°C、228.34°C，热焐值分别为39.929 J/g、80.766J/g。

表 36

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 19.314 | 100.00% |
| 23.064 | 82.70%  |
| 5.637  | 69.20%  |
| 11.396 | 60.90%  |
| 17.197 | 48.80%  |
| 20.625 | 44.10%  |
| 22.089 | 43.50%  |
| 14.482 | 36.40%  |
| 25.895 | 33.90%  |
| 18.418 | 30.20%  |
| 12.808 | 29.00%  |
| 9.272  | 28.30%  |
| 8.948  | 26.80%  |
| 16.154 | 24.70%  |
| 21.14  | 18.90%  |
| 20.21  | 16.90%  |
| 16.539 | 15.60%  |
| 22.61  | 15.10%  |
| 18.109 | 11.70%  |
| 29.288 | 11.70%  |
| 7.931  | 10.40%  |
| 23.92  | 8.90%   |
| 19.98  | 8.70%   |
| 15.512 | 8.20%   |
| 8.35   | 7.50%   |
| 26.836 | 7.50%   |
| 15.867 | 7.20%   |
| 23.606 | 7.20%   |
| 26.668 | 6.00%   |
| 24.888 | 5.10%   |
| 32.296 | 4.80%   |
| 29.096 | 4.60%   |
| 10.215 | 4.30%   |
| 11.757 | 4.30%   |
| 24.467 | 4.20%   |
| 15.029 | 3.80%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 39.238 | 3.00% |
| 28.325 | 2.40% |
| 27.845 | 2.20% |
| 40.494 | 1.80% |

实施例21：自由碱晶型Form L的制备

缓慢挥发：根据溶解度结果，称取一定量的API 于液相小瓶中，加入DCM溶清，然后置于室温下（N<sub>2</sub>保护）缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型Form L。

5       溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂DCM:IPA(1:1)(0.6 mL)，使其溶解，浓度为33.3%。然后快速加入1.8 mL反溶剂CYH，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form L。

10       冷却结晶：在1 mLTHF中加入过量的API固体22.27mg，50℃下溶清，未溶清的过滤，然后由50℃缓慢降温至0℃，速率为0.1℃/min，在0℃保持10 h，无固体析出，继续降温至-10℃，得到自由碱晶型Form L。

在0.5 mL DCM中加入过量的API固体51.95 mg，50℃下溶清，未溶清的过滤，然后由50℃缓慢降温至0℃，速率为0.1℃/min，在0℃保持10 h，无固体析出，继续降温至-10℃，得到自由碱晶型Form L。

15       分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表37所示，DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form L应该为水合物。起熔温度分别为109.88℃、225.72℃，峰温分别为123.96℃、227.56℃，热焐值分别为63.617J/g、69.833J/g。

表 37

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 21.963 | 100.00% |
| 22.518 | 25.90%  |
| 20.943 | 21.30%  |
| 19.12  | 20.80%  |
| 16.382 | 18.40%  |
| 16.978 | 16.60%  |
| 15.741 | 16.00%  |
| 20.074 | 12.50%  |
| 11.225 | 12.30%  |
| 22.736 | 10.30%  |
| 15.252 | 10.20%  |
| 17.989 | 9.80%   |
| 5.574  | 9.50%   |
| 26.461 | 7.70%   |
| 8.088  | 6.90%   |
| 18.437 | 5.40%   |
| 21.277 | 5.20%   |
| 18.632 | 4.50%   |
| 23.539 | 4.30%   |
| 10.961 | 4.10%   |
| 24.576 | 4.10%   |
| 16.091 | 3.60%   |
| 20.459 | 3.40%   |
| 25.703 | 3.20%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 9.279  | 3.10% |
| 23.91  | 3.10% |
| 14.018 | 2.90% |
| 28.958 | 2.40% |
| 24.86  | 2.00% |
| 32.879 | 1.60% |
| 27.314 | 1.50% |
| 35.773 | 1.50% |
| 33.542 | 1.40% |
| 29.252 | 1.20% |
| 40.574 | 1.10% |

**实施例22：自由碱晶型Form M的制备**

溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂NPA（0.3 mL），使其溶解，浓度为66.7%。然后快速加入0.9 mL反溶剂水，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，  
5 得到自由碱晶型Form M。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表38所示，TGA图谱显示Form M在150℃之前有10.717%的失重；推测是溶剂化物/水合物。

表38

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 20.09  | 100.00% |
| 15.616 | 42.20%  |
| 20.566 | 29.00%  |
| 9.241  | 25.20%  |
| 16.989 | 25.10%  |
| 21.173 | 18.70%  |
| 9.041  | 18.10%  |
| 8.828  | 13.70%  |
| 15.34  | 13.50%  |
| 16.449 | 10.70%  |
| 26.113 | 10.60%  |
| 16.099 | 10.10%  |
| 19.436 | 9.80%   |
| 26.406 | 9.10%   |
| 9.717  | 6.70%   |
| 5.282  | 5.80%   |
| 21.946 | 5.50%   |
| 14.107 | 4.20%   |
| 23.263 | 3.60%   |
| 10.669 | 3.20%   |
| 24.735 | 3.10%   |
| 11.76  | 2.80%   |
| 18.278 | 2.60%   |

10 **实施例23：自由碱晶型Form N的制备**

溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂NPA（0.3 mL），使其溶解，浓度为66.7%。然后快速加入0.9 mL反溶剂DMSO，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，

得到自由碱晶型Form N。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表39所示，TGA图谱显示Form N有两段失重，第一段失重7.259 %，第二段失重2.932%；推测是溶剂化物/水合物。

5

表39

| 2θ     | 相对强度    |
|--------|---------|
| 20.569 | 100.00% |
| 16.952 | 89.10%  |
| 19.507 | 69.80%  |
| 16.069 | 40.70%  |
| 7.91   | 40.30%  |
| 19.353 | 36.80%  |
| 15.677 | 31.80%  |
| 18.461 | 23.90%  |
| 23.017 | 23.20%  |
| 18.837 | 22.80%  |
| 23.23  | 22.30%  |
| 9.851  | 18.00%  |
| 10.726 | 17.80%  |
| 24.261 | 17.40%  |
| 21.615 | 17.20%  |
| 25.889 | 16.80%  |
| 26.902 | 14.20%  |
| 18.255 | 13.30%  |
| 23.903 | 12.50%  |
| 15.371 | 11.90%  |
| 22.713 | 11.80%  |
| 19.864 | 11.70%  |
| 25.661 | 11.60%  |
| 14.112 | 10.80%  |
| 14.798 | 9.20%   |
| 12.769 | 9.10%   |
| 29.013 | 9.10%   |
| 12.46  | 8.70%   |
| 24.799 | 8.60%   |
| 26.464 | 8.30%   |
| 11.751 | 8.00%   |
| 13.143 | 8.00%   |
| 5.108  | 7.60%   |
| 30.667 | 6.10%   |
| 34.665 | 5.70%   |
| 33.332 | 4.80%   |
| 28.357 | 4.40%   |
| 8.608  | 4.20%   |
| 39.721 | 3.70%   |

#### 实施例24：自由碱晶型Form O的制备

溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂NPA（0.3 mL），使其

溶解，浓度为66.7%。然后快速加入0.9 mL反溶剂丙酮，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form O。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表40所示，TGA图谱显示Form O在150℃之前有8.095%的失重；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form O应该为水合物。

5 起熔温度分别为100.07 °C、226.17°C，峰温分别为 113.53°C、227.77 °C，热焓值分别为41.053J/g、76.278J/g。

表40

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 21.72  | 100.00% |
| 18.877 | 82.40%  |
| 17.769 | 64.10%  |
| 16.511 | 45.10%  |
| 20.049 | 37.50%  |
| 9.294  | 34.50%  |
| 22.47  | 34.40%  |
| 11.139 | 27.90%  |
| 22.635 | 26.40%  |
| 15.11  | 23.30%  |
| 19.334 | 23.00%  |
| 20.676 | 22.20%  |
| 16.21  | 19.20%  |
| 26.024 | 17.70%  |
| 18.318 | 17.50%  |
| 8.19   | 13.00%  |
| 13.891 | 12.60%  |
| 22.05  | 12.60%  |
| 23.086 | 12.50%  |
| 5.499  | 11.10%  |
| 15.632 | 10.90%  |
| 16.053 | 9.50%   |
| 24.463 | 7.40%   |
| 8.501  | 6.70%   |
| 12.827 | 6.10%   |
| 28.113 | 5.60%   |
| 28.729 | 5.10%   |
| 17.216 | 4.90%   |
| 28.978 | 4.90%   |
| 20.921 | 4.60%   |
| 10.828 | 4.40%   |
| 14.485 | 3.80%   |
| 30.779 | 3.40%   |
| 27.64  | 3.30%   |
| 29.609 | 3.10%   |
| 23.81  | 2.80%   |
| 32.367 | 2.30%   |
| 23.654 | 2.20%   |
| 33.6   | 2.00%   |
| 31.634 | 1.90%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 25.085 | 1.80% |
| 37.002 | 1.60% |
| 11.83  | 1.40% |
| 36.126 | 1.40% |
| 40.712 | 1.30% |
| 41.521 | 1.00% |

实施例25：自由碱晶型Form P的制备

溶析结晶：称取一定量的API于4 mL玻璃瓶中，加入良溶剂DCM:MeOH(1:1)（0.2 mL），使其溶解，浓度为66.7%。然后快速加入0.6 mL反溶剂EA，在磁力作用下搅拌过夜后过滤，得到自由碱晶型Form P。

分别对其进行了各项表征。其XRPD数据分别如表41所示，TGA图谱显示Form P有两段失重，第一段失重3.554 %，第二段失重0.751%；DSC图谱显示有两个吸热峰，推测Form P应该为水合物。起熔温度分别为96.55 °C、225.42°C，峰温分别为115.25 °C、227.56°C，热焓值分别为49.897 J/g、79.541 J/g。

10

表41

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 8.249  | 100.00% |
| 16.791 | 51.80%  |
| 15.796 | 37.80%  |
| 19.798 | 25.80%  |
| 22.14  | 22.40%  |
| 24.844 | 22.20%  |
| 22.643 | 21.40%  |
| 23.927 | 15.70%  |
| 15.998 | 10.90%  |
| 5.413  | 10.80%  |
| 11.243 | 10.80%  |
| 19.109 | 8.30%   |
| 15.204 | 5.50%   |
| 26.032 | 4.20%   |
| 20.313 | 4.10%   |
| 23.474 | 3.90%   |
| 18.855 | 3.40%   |
| 11.485 | 3.20%   |
| 19.5   | 2.80%   |
| 27.044 | 2.70%   |
| 30.158 | 2.10%   |
| 10.949 | 1.80%   |
| 25.584 | 1.70%   |
| 35.902 | 1.70%   |
| 28.805 | 1.40%   |
| 26.693 | 1.00%   |
| 27.751 | 1.00%   |
| 35.669 | 1.00%   |
| 9.756  | 0.90%   |
| 12.331 | 0.90%   |
| 34.452 | 0.90%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 14.013 | 0.70% |
| 32.583 | 0.70% |
| 33.313 | 0.70% |
| 39.326 | 0.70% |
| 13.376 | 0.60% |
| 31.555 | 0.60% |
| 17.643 | 0.50% |

实施例26：自由碱晶型Form Q的制备

冷却结晶：在0.5 mL乙醇中加入过量的API固体11.88mg，50°C下溶清，未溶清的过滤，然后由50°C缓慢降温至0°C，速率为0.1°C/min，在0°C保持10 h，无固体析出，继续  
5 降温至-10°C，得到自由碱晶型Form Q。  
分别对其进行了表征。其XRPD数据分别如表42所示。

表 42

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 8.114  | 100.00% |
| 19.767 | 58.50%  |
| 22.837 | 57.30%  |
| 12.949 | 41.10%  |
| 21.397 | 36.10%  |
| 19.354 | 35.30%  |
| 18.995 | 34.30%  |
| 11.472 | 32.20%  |
| 8.367  | 27.50%  |
| 18.593 | 22.60%  |
| 16.688 | 15.50%  |
| 9.591  | 14.60%  |
| 8.825  | 12.10%  |
| 26.164 | 10.70%  |
| 26.574 | 8.10%   |
| 17.931 | 7.80%   |
| 24.918 | 7.60%   |
| 11.864 | 6.30%   |
| 17.354 | 6.20%   |
| 5.679  | 5.90%   |
| 17.66  | 5.90%   |
| 20.677 | 5.70%   |
| 15.589 | 4.50%   |
| 32.45  | 4.20%   |
| 27.084 | 4.10%   |
| 11.151 | 3.70%   |
| 31.897 | 3.60%   |
| 23.703 | 3.30%   |
| 35.188 | 3.20%   |
| 14.914 | 2.80%   |
| 15.758 | 2.60%   |
| 30.14  | 2.60%   |
| 27.238 | 2.40%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 6.581  | 2.00% |
| 23.209 | 2.00% |
| 28.785 | 1.80% |
| 34.05  | 1.70% |
| 7.724  | 1.60% |
| 14.273 | 1.40% |
| 28.179 | 1.40% |
| 29.984 | 1.40% |
| 35.767 | 1.30% |
| 24.539 | 1.10% |
| 25.337 | 1.10% |
| 39.77  | 1.10% |
| 29.683 | 0.90% |
| 31.355 | 0.90% |
| 32.727 | 0.90% |
| 38.588 | 0.60% |

实施例27：自由碱晶型Form R的制备

将上述制备的自由碱晶型B-Q加热到200℃，晶型均转化成同一种晶型，将此晶型命名为自由碱晶型Form R，其XRPD数据谱如图41所示。

5

表 43

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 22.248 | 100.00% |
| 12.339 | 88.40%  |
| 19.597 | 82.10%  |
| 22.748 | 79.80%  |
| 17.034 | 75.30%  |
| 6.579  | 65.10%  |
| 17.62  | 58.10%  |
| 13.831 | 37.40%  |
| 25.901 | 32.10%  |
| 24.013 | 23.10%  |
| 9.447  | 16.00%  |
| 28.991 | 15.20%  |
| 8.241  | 11.30%  |
| 13.556 | 10.50%  |
| 23.343 | 8.40%   |
| 20.822 | 8.30%   |
| 13.345 | 7.80%   |
| 16.664 | 7.40%   |
| 20.571 | 7.00%   |
| 19.406 | 6.90%   |
| 24.358 | 6.90%   |
| 24.919 | 5.30%   |
| 8.897  | 4.40%   |
| 39.905 | 3.90%   |
| 15.257 | 3.60%   |
| 28.601 | 3.60%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 20.063 | 3.40% |
| 33.028 | 3.20% |
| 30.525 | 2.60% |
| 21.408 | 2.50% |
| 25.383 | 2.40% |
| 36.219 | 2.30% |
| 40.32  | 2.20% |
| 30.27  | 2.10% |
| 33.741 | 2.00% |
| 32.489 | 1.70% |
| 31.21  | 1.60% |
| 26.826 | 1.50% |
| 34.552 | 1.30% |
| 12.777 | 1.20% |
| 18.963 | 0.90% |
| 31.607 | 0.80% |

实施例28：自由碱晶型Form S的制备

向10 mL乙醇和2 mL水的混合物中加入API固体1 g，升温至50℃，保温搅拌。向溶液中加入961mg三氟乙酸，搅拌使API固体溶解。过滤，滤液在45℃保温搅拌。向溶液中加入碳酸钠溶液，使溶液微浑，停止滴加。溶液在45℃下保温搅拌2h后。继续滴加碳酸钠溶液，40℃保温1h。缓慢降温至5℃，保温搅拌过夜，过滤干燥，得到自由碱晶型Form S。

分别对其进行了表征。其XRPD数据分别如表44所示。

10

表 44

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 5.388  | 100.00% |
| 18.299 | 90.30%  |
| 10.892 | 56.00%  |
| 16.589 | 30.30%  |
| 20.774 | 21.50%  |
| 18.103 | 20.10%  |
| 15.674 | 19.40%  |
| 7.917  | 18.60%  |
| 17.512 | 13.80%  |
| 21.377 | 13.30%  |
| 19.485 | 11.40%  |
| 16.025 | 9.60%   |
| 11.055 | 9.30%   |
| 18.622 | 8.70%   |
| 20.009 | 8.60%   |
| 23.269 | 7.70%   |
| 17.015 | 6.70%   |
| 12.162 | 6.60%   |
| 15.002 | 6.20%   |
| 8.735  | 5.90%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 27.664 | 5.80% |
| 8.239  | 5.40% |
| 19.758 | 5.40% |
| 24.248 | 4.90% |
| 36.703 | 4.20% |
| 25.547 | 3.30% |
| 12.903 | 2.70% |

实施例29：自由碱晶型Form T的制备

5 向4.5L水中加入API固体90 g，室温下加入71.42g三氟乙酸；过滤，滤液置于40℃下保温搅拌。用碳酸钠溶液调节溶液pH至7-8，使溶液微浑，停止滴加。溶液在40℃下保温搅拌2h。继续滴加碳酸钠溶液，40℃保温1-2h。缓慢降温至5℃，保温搅拌1-2h，过滤干燥，得到自由碱晶型Form T。

分别对其进行了表征，其XRPD数据分别如表45所示。

表 45

| 2θ     | 强度      |
|--------|---------|
| 20.644 | 100.00% |
| 17.233 | 57.40%  |
| 23.479 | 26.70%  |
| 15.867 | 24.90%  |
| 20.091 | 20.00%  |
| 15.505 | 19.90%  |
| 26.036 | 19.50%  |
| 19.457 | 19.40%  |
| 14.223 | 17.20%  |
| 25.043 | 16.80%  |
| 16.205 | 16.60%  |
| 23.143 | 13.50%  |
| 11.843 | 12.90%  |
| 9.973  | 11.40%  |
| 14.944 | 9.30%   |
| 18.921 | 9.00%   |
| 26.36  | 8.30%   |
| 8.858  | 8.10%   |
| 17.69  | 7.70%   |
| 22.069 | 7.70%   |
| 12.867 | 7.60%   |
| 18.428 | 6.80%   |
| 5.403  | 4.90%   |
| 26.675 | 3.80%   |
| 10.788 | 3.40%   |
| 22.412 | 3.20%   |
| 27.533 | 3.20%   |
| 24.211 | 3.10%   |
| 32.856 | 3.10%   |
| 12.351 | 2.90%   |
| 27.321 | 2.60%   |

|        |       |
|--------|-------|
| 40.066 | 2.50% |
| 35.91  | 2.40% |
| 29.079 | 2.20% |
| 31.878 | 2.10% |
| 36.087 | 2.10% |
| 37.559 | 1.80% |
| 21.598 | 1.70% |
| 28.468 | 1.70% |
| 11.168 | 1.60% |
| 34.799 | 1.60% |
| 40.437 | 1.50% |
| 30.249 | 1.20% |
| 33.551 | 1.20% |
| 34.06  | 1.10% |
| 7.753  | 1.00% |
| 30.809 | 1.00% |
| 35.509 | 1.00% |
| 38.988 | 0.90% |
| 29.487 | 0.70% |
| 38.282 | 0.40% |

实施例30：自由碱晶型Form B的放大

称取约250 mg API 于4 ml玻璃小瓶中，加入2.5 ml乙酸乙酯，置于50℃磁力搅拌下搅拌过夜，降至室温后过滤，所得固体在50℃烘箱中真空干燥过夜，所得固体即为自由碱晶型Form B。对自由碱晶型Form B进行各项表征。结果显示放大所得自由碱晶型Form B与实施例11一致，TGA图谱显示Form A有两段失重，第一段失重4.837 %，第二段失重0.998%；DSC图谱显示有两个吸热峰，起熔温度分别为105.17 °C、223.07°C，峰温分别为122.82°C、226.67 °C。DVS结果显示Form A在80%RH湿度下吸湿增重1.05%，略有引湿性，较之API在80%RH湿度下吸湿增重11.12%有很大的改善。Form B在DVS测试前后晶型未发生改变。

实施例31：竞争打浆

配制API(自由碱Form A)在DCM和水中的饱和溶液，各称取约10 mg API(自由碱Form A)和自由碱晶型Form B于4 ml玻璃瓶中，加入1 mL饱和溶剂，在50℃下搅拌3天和7天后过滤，所得固体进行XRPD测试。由结果可知，API和Form B在DCM中竞争打浆3天所得固体晶型趋近于Form L，但是打浆5天时变为油状物，所以后续不考虑该晶型。在水中竞争打浆3天所得晶型为Form B和API的混晶。

表46

| 编号 | 温度<br>(°C) | API<br>( mg ) | Form B<br>(mg) | 溶剂               | 体积<br>(mL ) | 3 天   |               |
|----|------------|---------------|----------------|------------------|-------------|-------|---------------|
|    |            |               |                |                  |             | 实验现象  | XRPD 结果       |
| 1  | 50℃        | 9.35          | 9.24           | DC<br>M          | 0.5         | 红色浑浊  | Form K        |
| 2  |            | 9.79          | 10.21          | H <sub>2</sub> O | 0.5         | 淡黄色浑浊 | Form A+Form B |

实施例32：自由碱晶型Form B的溶解度和稳定性评估

32.1 溶解度

称取约 10 mg 的 Form B 样品,加入 1 ml 不同 pH 的缓冲液,于 37℃下搅拌 2 h 和 24 h。

5 将样品过滤,滤液测定其浓度和 pH 值,剩余固体测定 XRPD。结果显示 Form B 在 pH 1.2, pH 3.0, pH 4.5,FeSSIF 以及 SGF buffer 中溶解度均大于 10 mg/ml,在 pH 6.8, pH 7.4, FaSSIF 以及水中溶解度较之 API 均有一定提升,并且在 buffer 中晶型未改变。

表 47 Form B 和 API 在不同 pH buffer 中的溶解度

| 晶型              | 介质               | 原始 pH | 37℃时溶解度<br>(mg/ml) |        | pH(24h<br>) | 晶型     |
|-----------------|------------------|-------|--------------------|--------|-------------|--------|
|                 |                  |       | 2h                 | 24h    |             |        |
| Form B          | pH1.2            | 1.196 | >10                | >10    | 1.925       | N/A    |
|                 | pH3.0            | 2.998 | >10                | >10    | 4.892       | N/A    |
|                 | pH4.5            | 4.496 | >10                | >10    | 6.062       | N/A    |
|                 | pH6.8            | 6.831 | 0.3096             | 0.2504 | 6.813       | Form B |
|                 | pH7.4            | 7.408 | 0.0472             | 0.0399 | 7.311       | Form B |
|                 | FaSSIF           | 6.525 | 1.190              | 1.4008 | 6.755       | Form B |
|                 | FeSSIF           | 4.953 | >10                | >10    | 5.724       | N/A    |
|                 | SGF              | 1.194 | >10                | >10    | 1.910       | N/A    |
|                 | H <sub>2</sub> O | 5.649 | 0.0395             | 0.0179 | 7.197       | Form B |
| API<br>(Form A) | pH1.2            | 1.157 | >10                | >10    | 1.463       | N/A    |
|                 | pH3.0            | 2.997 | >10                | >10    | 3.683       | N/A    |
|                 | pH4.5            | 4.522 | >10                | >10    | 4.520       | N/A    |
|                 | pH6.8            | 6.874 | 0.294              | 0.271  | 6.180       | Form A |
|                 | pH7.4            | 7.471 | 0.012              | 0.016  | 6.664       | Form A |
|                 | FaSSIF           | 6.532 | 1.234              | 0.983  | 5.434       | Form A |
|                 | FeSSIF           | 5.022 | >10                | >10    | 4.992       | N/A    |
|                 | SGF              | 1.190 | >10                | >10    | 1.494       | N/A    |
|                 | H <sub>2</sub> O | 6.703 | 0.0365             | 0.0046 | 4.607       | Form A |

32.2稳定性

称取一定量的Form B于液相小瓶中,共制备9份。分别放入80℃、25℃,60% RH 和 40℃,75% RH以及光照稳定性箱中,利用液相测定80℃一天,光照10天的稳定性以及25℃, 60% RH 和40℃,75% RH 1周和2周的化学稳定性,并且测定固体的XRPD。具体结果如下所示。结果显示,Form B在各种条件下具有较好的物理和化学稳定性。

表 48 API 和 Form B 固体稳定性结果

| 条件  |     | API    |        |     | Form B |        |     |
|-----|-----|--------|--------|-----|--------|--------|-----|
|     |     | 纯度 (%) | 降解 (%) | 晶型  | 纯度 (%) | 降解 (%) | 晶型  |
| 初始  |     | 95.53  | N/A    | N/A | 97.67  | N/A    | N/A |
| 80℃ | 1 天 | 95.39  | 0.14   | 改变  | 97.50  | 0.17   | 未改变 |
| 光照  | 10  | 88.14  | 7.89   | 改变  | 97.63  | 0.04   | 未改变 |

|            |     |       |      |     |       |      |     |
|------------|-----|-------|------|-----|-------|------|-----|
|            | 天   |       |      |     |       |      |     |
| 光照对照       | 10天 | 95.51 | 0.02 | 未改变 | 97.67 | 0.00 | 未改变 |
| 25°C,60%RH | 1周  | 95.50 | 0.03 | 未改变 | 97.69 | 0.00 | 未改变 |
|            | 2周  | 95.49 | 0.04 | 未改变 | 97.67 | 0.00 | 未改变 |
| 40°C,75%RH | 1周  | 95.49 | 0.04 | 未改变 | 97.70 | 0.00 | 未改变 |
|            | 2周  | 92.60 | 2.93 | 未改变 | 97.66 | 0.01 | 未改变 |

实施例33. 晶型Form T的溶解度

称约60 mg样品于4 mL瓶中，加入不同溶剂（水、pH1.0、3.0、5.0、7.0、9.0、FaSSIF、FeSSIF和SGF）2 mL，放入磁子后，在37°C下搅拌24 h，分别在2 h和24 h取样，过滤后HPLC测定滤液中样品浓度，同时测定滤液pH值和剩余固体的XRPD。测得样品在不同溶液中的溶解度如下所示。

由结果可以看到，样品在37°C下2 h和24 h的溶解度接近，且随溶液pH的升高，样品的溶解度逐渐降低。在pH1.0、pH3.0、FeSSIF和SGF中的溶解度较高，均大于18 mg/mL；在pH5.0中溶解度稍高，约为8 mg/mL；在水、pH7.0、pH9.0和FaSSIF中的溶解度较低，均小于0.7 mg/mL。相比于缓冲溶液最初的pH值，pH1.0、pH3.0、pH5.0、FeSSIF和SGF中的pH值变化较大，在其余溶剂中溶液pH未发生明显变化，晶型也未发生变化。

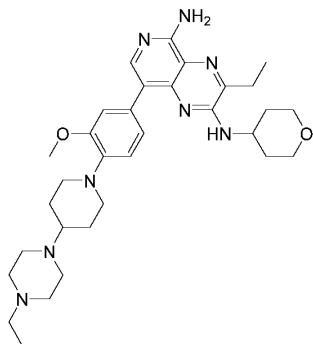
表 49 晶型 Form T 在不同溶液中溶解度测试结果

| 名称     | 2 h            |      | 24 h           |      |
|--------|----------------|------|----------------|------|
|        | 溶解度<br>(mg/mL) | pH   | 溶解度<br>(mg/mL) | pH   |
| 水      | 0.002          | 7.20 | 0.003          | 7.12 |
| pH1.0  | 28.02          | 5.13 | 29.31          | 5.17 |
| pH3.0  | 23.13          | 6.51 | 23.21          | 6.52 |
| pH5.0  | 8.37           | 6.66 | 8.17           | 6.67 |
| pH7.0  | 0.06           | 6.99 | 0.06           | 6.98 |
| pH9.0  | 0.002          | 8.77 | 0.002          | 8.79 |
| FaSSIF | 0.67           | 6.72 | 0.70           | 6.73 |
| FeSSIF | 18.92          | 6.50 | 18.66          | 6.50 |
| SGF    | 27.64          | 6.20 | 27.32          | 6.22 |

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

## 权 利 要 求

1. 一种式 I 化合物的晶型，



I

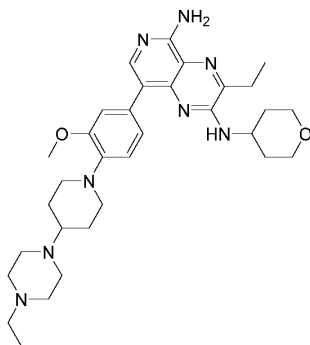
5 所述的晶型为自由碱晶型 Form T，且所述的自由碱晶型 Form T 具有以下 X-射线粉末衍射特征峰：20.644°±0.2°、17.233°±0.2°、23.479°±0.2°、15.867°±0.2°、20.091°±0.2°。

2. 如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，所述的晶型还任选地具有一个或多个（如 2 个、3 个、5 个、8 个或 10 个）选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰：15.505°±0.2°、26.036°±0.2°、19.457°±0.2°、14.223°±0.2°、25.043°±0.2°、16.205°±0.2°、23.143°±0.2°、10 11.843°±0.2°、9.973°±0.2°、14.944°±0.2°、18.921°±0.2°、26.36°±0.2°、8.858°±0.2°、17.69°±0.2°、22.069°±0.2°、12.867°±0.2°、18.428°±0.2°、5.403°±0.2°、26.675°±0.2°、10.788°±0.2°、22.412°±0.2°、27.533°±0.2°、24.211°±0.2°、32.856°±0.2°、12.351°±0.2°、27.321°±0.2°、40.066°±0.2°、35.91°±0.2°、29.079°±0.2°、31.878°±0.2°、36.087°±0.2°、37.559°±0.2°、21.598°±0.2°、28.468°±0.2°、11.168°±0.2°、34.799°±0.2°、40.437°±0.2°、15 30.249°±0.2°、33.551°±0.2°、34.06°±0.2°、7.753°±0.2°、30.809°±0.2°、35.509°±0.2°、38.988°±0.2°、29.487°±0.2°、38.282°±0.2°。

3. 如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，所述的自由碱晶型 Form T 的 DSC 图谱在 90-95°C、115-120°C 和 220-225°C 位置存在 3 个吸热峰。

4. 如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，所述的自由碱晶型 Form T 的 DSC 图谱第一吸热峰热焓值 50.223 J/g；且所述的自由碱晶型 Form T 的 DSC 图谱第二吸热峰热焓值为 51.492 J/g；且所述的晶型的 DSC 图谱第三吸热峰热焓值为 80.538 J/g。

5. 一种式 I 化合物的晶型，



I

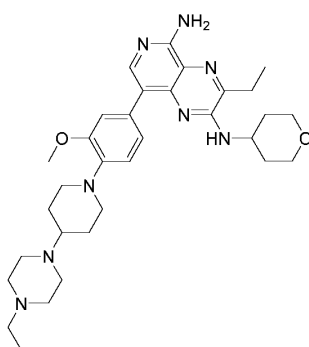
25 所述的晶型为自由碱晶型 Form B，且所述的自由碱晶型 Form B 具有以下 X-射线粉末衍射特征峰：19.31°±0.2°、23.059°±0.2°、25.888°±0.2°、12.805°±0.2°、17.188°±0.2°。

6. 如权利要求 5 所述的晶型, 其特征在于, 所述的晶型为自由碱晶型 Form B, 且所述的自由碱晶型 Form B 还任选地具有一个或多个 (如 2 个、3 个、5 个、8 个或 10 个) 选自下组的 X-射线粉末衍射特征峰:  $14.464^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.446^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.337^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.155^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.937^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.545^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.361^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.932^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.227^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.324^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.042^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.791^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.37^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.132^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.448^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.831^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.599^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

7. 如权利要求 5 所述的晶型, 其特征在于, 所述的晶型的 DSC 图谱在  $115-120^{\circ}\text{C}$  和  $225-230^{\circ}\text{C}$  位置存在 2 个吸热峰。

8. 如权利要求 5 所述的晶型, 其特征在于, 所述的自由碱晶型 Form B 的 DSC 图谱第一吸热峰热焓值为  $63.092\text{ J/g}$ ; 且所述的晶型的 DSC 图谱第二吸热峰热焓值为  $76.592\text{ J/g}$ 。

9. 一种式 I 化合物的晶型,



I

15 其特征在于, 所述的晶型选自下组:

式 I 化合物与对苯甲磺酸形成的盐晶型 I-A、I-B、I-C;

式 I 化合物与富马酸形成的盐晶型 II-A、II-B、II-C;

式 I 化合物与甲磺酸形成的盐晶型 III-A、III-B、III-C;

式 I 化合物与磷酸形成的盐晶型 IV-A;

20 式 I 化合物与马来酸形成的盐晶型 V-A、V-B;

式 I 化合物与柠檬酸形成的盐晶型 VI-A;

式 I 化合物与苹果酸形成的盐晶型 VII-A;

式 I 化合物与水杨酸形成的盐晶型 VIII-A、VIII-B、VIII-C;

式 I 化合物与盐酸形成的盐晶型 IX-A、IX-B、IX-C、IX-D、IX-E、IX-F;

25 或者所述的晶型为选自下组的自由碱晶型: Form A、Form C、Form D、Form E、Form F、Form G、Form H、Form I、Form J、Form K、Form L、Form M、Form N、Form O、Form P、Form Q、Form R、Form S。

10. 一种如权利要求 1 所述的晶型制备方法, 其特征在于, 所述的晶型为 Form T, 且所述的方法包括步骤:

30 (i) 将游离碱 Form A 溶解于第五溶剂中, 加入三氟乙酸并过滤;

(ii) 将滤液在  $35-45^{\circ}\text{C}$  保温 1-2h, 然后调节滤液 pH 至 7-8;

(iii) 将滤液在  $35-45^{\circ}\text{C}$  保温 1-3h, 继续滴加碱性溶液, 滴加完毕后, 继续保温 1-2h;

(v) 缓慢降温至  $0-10^{\circ}\text{C}$ , 保温搅拌 1-3h, 从而得到自由碱晶型 Form T。

11. 一种如权利要求 5 所述的晶型制备方法, 其特征在于, 所述的方法包括步骤(a)、(b)、

(c)、(d) 或 (e) 中任一：

(a) 悬浮转晶法：将游离碱 Form A 溶解于第一溶剂中制成悬浮液，然后置于 25°C-50°C 下，任选地进行悬浮搅拌，然后过滤得到自由碱晶型 Form B；

5 (b) 气液扩散：将游离碱 Form A 溶解于含有第一良溶剂的液相小瓶中，将液相小瓶敞口置于含第一反溶剂的大瓶中，密封大瓶，在室温下放置一周，得到自由碱晶型 Form B；

(c) 气固扩散：将游离碱 Form A 置于液相小瓶中，敞口置于含有第三溶剂的大瓶中，密封大瓶，室温下放置一周，得到自由碱晶型 Form B；

10 (d) 缓慢挥发：将游离碱 Form A 置于液相小瓶中，加入第四溶剂溶清，然后置于室温下 (N<sub>2</sub> 保护) 缓慢挥发溶剂，得到自由碱晶型 Form B；

(e) 溶析结晶：将游离碱 Form A 置于小瓶中，加入第二良溶剂溶解；迅速加入第二反溶剂，搅拌过夜，然后过滤得到自由碱晶型 Form B。

12. 如权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于，

15 当所述的方法采用步骤 (a) 时，所述的第一溶剂选自下组：EtOH、IPA、MTBE、EA、庚烷、IPAC、甲酸乙酯、苯甲醚、MIBK、IPA 和 ACN 的混合溶剂、DMSO 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂、EtOH 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂；

当温度为 25°C 时，所述的第一溶剂选自下组：EtOH、IPA、MTBE、EA、IPAC、甲酸乙酯、MIBK、IPA 和 ACN 的混合溶剂、DMSO 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂；

20 当温度为 50°C 时，所述的第一溶剂选自下组：EtOH、MTBE、EA、庚烷、IPAC、甲酸乙酯、MIBK、苯甲醚、DMSO 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂、EtOH 和 H<sub>2</sub>O 的混合溶剂；

当所述的方法采用步骤 (b) 时，所述的第一良溶剂为 NPA，且所述的第一反溶剂选自下组：ACN、丙酮、EA，或其组合；

当所述的方法采用步骤 (c) 时，所述的第三溶剂为甲酸乙酯；

当所述的方法采用步骤 (d) 时，所述的第四溶剂为 THF、MIBK，或其组合；

25 当所述的方法采用步骤 (e) 时，所述的第二良溶剂选自下组：THF、NPA，或其组合；且所述的第二反溶剂选自下组：ACN、EA、IPAC、MTBE、正庚烷，或其组合。

13. 一种药物组合物，其特征在于，含有 (a) 如权利要求 1-9 中任一项所述的晶型作为活性成分；以及 (b) 药学上可接受的载体。