

抑制蛋白激酶活性化合物的晶型及其应用

技术领域

本发明涉及一种新化合物 {5-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-6-氨基哒嗪-3-基}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基]羰基}苯基}甲酰胺盐酸盐及其水合物或溶剂化物新的晶型；本发明还涉及所述化合物和晶型的制备方法以及相关的中间体化合物，含有所述化合物的药物组合物，以及它们在抑制蛋白激酶（protein kinase, PK）的活性中的应用。本发明也涉及应用至少上述之一的化合物或晶型及药物组合物在治疗与蛋白激酶调节相关的疾病、病症或病状的方法。

10 背景技术

蛋白激酶是催化蛋白质磷酸化反应的酶，在大多数情况下，这一磷酸化反应是发生在蛋白质的丝氨酸（ser）、苏氨酸（thr）和酪氨酸（tyr）残基上。细胞生命的很多方面（例如细胞生长、分化、增殖、细胞周期和存活）均依赖于蛋白激酶的活性。而且，异常的蛋白激酶活性与许多的紊乱例如癌症和炎症相关。

15 目前发现的蛋白激酶约有500多种，根据其底物蛋白被磷酸化的氨基酸残基种类，可将他们分为5类，即：①丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶：蛋白质的羟基被磷酸化；②酪氨酸（Tyr）蛋白激酶：蛋白质的酚羟基作为磷受体；③组氨酸蛋白激酶：蛋白质的组氨酸、精氨酸或赖氨酸的碱性基团被磷酸化；④色氨酸蛋白激酶：以蛋白质的色氨酸残基作为磷受体；⑤天冬氨酸/谷氨酸蛋白激酶：以蛋白质的酰胺基作为磷受体。

20 酪氨酸蛋白激酶（protein tyrosine kinase, PTK），目前发现有100多个家族成员，在调节细胞的分化、生长和激活中起重要作用。根据PTK的结构，可分为受体型和非受体型PTK两大类，前者又称跨膜PTK，后者又称细胞内PTK。

人类肿瘤的发生、发展依赖于一系列癌基因的激活和抑癌基因的失活。在对上皮源性肿瘤的研究中发现，受体酪氨酸激酶（Receptor tyrosine kinase, RTKs）的跨膜蛋白质在调节细胞生长、分化和生存中起着基础性作用，并在肿瘤的发生发展中起重要作用。

RTKs家族中MET原癌基因亚家族有MET和RON（receptor d' origine nantais）2个成

员。

C-Met原癌基因编码Met受体酪氨酸激酶。Met受体是190KDa的糖基化二聚复合物，由50KDa的 α 链以双硫键连接到145的 β 链而构成。 α 链在胞外发现，而 β 链包括跨膜和胞质域。Met在肿瘤发生和肿瘤转移中起作用，Met随其配体肝细胞生长因子（HGF）的表达而转化、致瘤和转移（Jefferson, M. 等人, *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. 等人, *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231）。C-Met在显著百分比的人类癌症中过表达并在原发肿瘤和转移之间的转变过程中扩大。很多研究已经将C-Met和/或HGF/SF的表达与不同种类癌症的疾病进展状态进行关联。此外，C-Met或HGF的过表达已经显示出与多种主要人类癌症（包括肺癌、肝癌、胃癌和乳腺癌）中的预后不佳和疾病转归相关联。C-Met还直接牵涉到没有成功治疗方案的癌症中，例如胰腺癌、神经胶质瘤和肝细胞癌。

RON的同源基因包括Stk（鼠）和Sea（鸡），其配体是巨噬细胞刺激蛋白（macrophage stimulating protein, MSP），为一血清蛋白质，与HGF同源。RON基因位于人类染色体3p21，含有20个外显子和19个内含子。成熟的RON蛋白是由 α 和 β 亚单位组成的杂二聚体，分子量约为185KDa。在多种正常人体组织中可以检测到RON基因产物。RON在人体上皮细胞、粒细胞、单核巨噬细胞、巨核细胞、破骨细胞以及扁桃体生发层、小肠、结肠、肾脏、肺、骨髓的细胞中均有表达。近年来研究表明，许多包括消化系统、泌尿系统、肺和乳腺等处的人类原发性肿瘤与肿瘤细胞系中，RON的表达在质和量上显著改变。RON的致癌活性与激酶的活性相关，通过过表达、突变和剪切机制可使RON激酶活性显著上调，从而引起细胞的恶性转化、生长与运动。RON同时也能单独或与其他因子合作引起肿瘤的侵袭和转移（国际病理科学与临床杂志，2005，25（5）：441-443）。

CSF1R（colony stimulating factor 1 receptor，巨噬细胞集落刺激因子受体），也称为C-fms，是一种单链跨膜受体酪氨酸激酶，是含有免疫球蛋白（Ig）基序的RTKs家族的成员。CSF1R主要表达在单核细胞系的细胞上以及雌性生殖道和胎盘的细胞中。另外还发现表达在皮肤的郎格汉（Langerhans）细胞、平滑肌细胞的亚组、B细胞和小神经胶质细胞中。CSF1R信号转导的主要生物学效应是源自单核细胞系的前体巨噬细胞和破骨细胞的分化、增殖、迁移和存活。

Axl属于同样包括Tyro 3和Mer的受体酪氨酸激酶的亚族。Axl过表达已经在多种人类癌症中有过报道，且与肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌、肾细胞癌和成胶质细胞瘤中的侵袭和转移有关。近来有研究显示，经由“酪氨酸激酶开关”的Axl过表达在胃肠道间质瘤中引起伊马替尼抗性。Axl表达通过化疗药物而引发，且Axl的过表达造成急性髓性白血病中

的抗药性,这些表明,Axl可能参与肿瘤发生的多个方面的调控(*Oncogene*, 2009, 28:3442)。

EphA2属于受体酪氨酸激酶最大的亚族EPH RTKs, 研究表明EphA2与一系列病理状况的调节有关联, 包括肿瘤 (Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010;10:165–80)。近来, 研究表明EphA2阻滞可以克服肺癌中EGFR激酶抑制剂的获得性抵抗 (Amato et al. *Cancer Res* 2016; 76(2); 305–18)。

ROS1是胰岛素受体家族中的一员。最近,ROS1重排被发现存在于少量的肺癌患者中; 而克唑替尼, 作为ROS1的抑制剂, 治疗这类患者是非常有效的 (Bergethon et al. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(8), 863)。

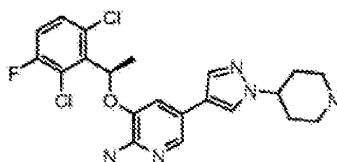
具有致癌性和药物敏感性的*NTRK1*重排也被发现存在于肺癌中 (Vaishnavi et al. *Nature Medicine* 2013; 19(11), 1469)。*NTRK1*基因编码高亲和性神经生长因子受体(TRKA) 蛋白。

间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 属于RTKs超家族。由于t2染色体异位, 致癌的组成型活性的ALK融合蛋白在间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 和炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 中表达。ALK近来已被认为是小部分非小细胞肺癌和成神经细胞瘤中的原癌基因 (Choi 等人, *Cancer Res* 2008; 68: (13); Webb 等人, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9(3),331-356)。

近来, 一种新的同种型ALK被发现表达于11%的黑色素瘤和偶发的其他人类癌症类型中, 但是不在正常的组织中 (Wiesner et al. *Nature* 2015; 526, 453)。这种新型的ALK转录物启动了位于ALK 19内含子的异常转录起始 (alternative transcription initiation, ATI), 称之为ALK^{ATI}。

ALK还涉及神经系统疾病中, 有结果显示ALK在成人脑内作用于调控额叶皮质和海马的功能并将ALK确定为精神病迹象 (例如精神分裂症、抑郁和物质 (可卡因) 成瘾) 的新目标物。

克唑替尼 (crizotinib), 已经被报道为HGF受体酪氨酸激酶 (C-Met) 和ALK的有效抑制剂 (WO2004076412; WO2006021881; WO2006021886)。



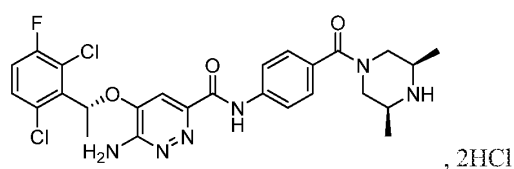
克唑替尼

克唑替尼的 I 期临床试验中, 64%达到客观应答 (ORR), 90%达到疾病控制 (J Clin Oncology 2010; 28:7S, Suppl; abstr3)。不幸的是, 对克唑替尼的剧烈反应仅仅是短暂的。多数患者在治疗 6-18 个月后产生抗性和疾病进展。特别是, 显著部分的患者产生克唑替尼无法治疗的脑转移。

- 5 之前的专利文本 (WO2009/154769A1, WO2012/048259A2, CN103298806B) 描述了取代的哒嗪羧酰胺化合物作为蛋白激酶抑制剂, 这些化合物中的大部分有效地抑制 c-Met 和 ALK, IC_{50} 为 $< 100nM$ 。因为在激酶介导疾病的治疗选择方面仍有未满足的需求, 在此我们进一步筛选取代的哒嗪羧酰胺化合物的晶型以满足患者的医疗需求。

发明内容

- 10 本发明的目的在于提供一种如下结构式 I 的 {5-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-6-氨基哒嗪-3-基}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基)羰基]苯基} 甲酰胺盐酸盐:



结构式 I。

- 15 本发明还涉及上述结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的多种基本上纯的晶型。

本发明中, 结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的晶型, 以一种或一种以上的晶型存在。

- 20 本发明首先提供了结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的一种晶型, 该晶型 X 射线粉末衍射谱图具有衍射角 2θ 为 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 和 $19.3\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。为方便, 本发明称之为晶型 A。

其次, 本发明进一步提供了上述晶型 A 的优选实施方式:

作为优选, 上述晶型 A 的 X 射线粉末衍射谱图具有衍射角 2θ 为 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.3\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

- 25 作为优选, 该晶型 A 的 X 射线粉末衍射谱图具有衍射角 2θ 为 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 和 $30.7\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

作为优选, 上述晶型 A 具有约如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

本发明总结了晶型 A 的 X-射线粉末衍射图, 如表 1 所示。

表 1

2θ (°)	强度 (I%)
4.9 ± 0.2	13.7
10.0 ± 0.2	100
14.7 ± 0.2	17.7
16.9 ± 0.2	20.3
19.3 ± 0.2	63
20.3 ± 0.2	22.4
25.5 ± 0.2	10.8
30.7 ± 0.2	14.9

作为优选，该晶型 A 纯度 $\geq 85\%$ 。

作为优选，该晶型 A 纯度 $\geq 95\%$ 。

作为优选，该晶型 A 纯度 $\geq 99\%$ 。

5 作为优选，该晶型 A 纯度 $\geq 99.5\%$ 。

作为优选，该晶型 A 为二水合物。

本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的另一种晶型，该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 和 $21.1\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。为方便，本发明称之为晶型 B。

10 本发明还提供了上述晶型 B 的优先实施方式：

作为优选，所述晶型 B 的 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

作为优选，晶型 B 的 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

15 作为优选，晶型 B 具有约如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图。

本发明总结了晶型 B 的 X-射线粉末衍射图，如表 2 所示。

表 2

2θ (°)	强度 (I%)
$10.5\pm 0.2^\circ$	100
$17.4\pm 0.2^\circ$	56.1
$19.7\pm 0.2^\circ$	26.4
$21.1\pm 0.2^\circ$	33.4

21.5±0.2°	23.6
23.9±0.2°	26.6
25.2±0.2°	25.8
25.5±0.2°	28.8

作为优选，该晶型 B 纯度≥85%。

作为优选，该晶型 B 纯度≥95%。

作为优选，该晶型 B 纯度≥99%。

作为优选，该晶型 B 纯度≥99.5%。

5 作为优选，该晶型 B 为三水合物。

本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的另一种晶型，该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 和 $21.8\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。为方便，本发明称之为晶型 C。

其次，本发明进一步提供了上述晶型 C 的优选实施方式：

10 作为优选，上述晶型 C 的 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 和 $24.5\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

作为优选，上述晶型 C 的 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 和 $25.9\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

作为优选，上述晶型 C 具有约如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图。

15 本发明总结了晶型 C 的 X-射线粉末衍射图，如表 3 所示。

表 3

$2\theta (^\circ)$	强度 (1%)
8.7 ± 0.2	23.1
10.2 ± 0.2	100
14.7 ± 0.2	26.1
19.4 ± 0.2	29.4
20.6 ± 0.2	46.9
21.8 ± 0.2	33.9
24.5 ± 0.2	23.4
25.9 ± 0.2	23.2

作为优选，该晶型 C 纯度≥85%。

作为优选，该晶型 C 纯度≥95%。

- 作为优选，该晶型 C 纯度 $\geq 99\%$ 。
- 作为优选，该晶型 C 纯度 $\geq 99.5\%$ 。
- 作为优选，该晶型 C 为甲醇溶剂化合物。
- 本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的另一种晶型，
- 5 该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 和 $18.5\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。
- 为方便，本发明称之为晶型 D。
- 其次，本发明进一步提供了上述晶型 D 的优选实施方式：
- 作为优选，上述晶型 D 的 X 射线衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $4.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 和 $20.1\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。
- 10 作为优选，上述晶型 D 的 X 射线衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $4.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 和 $23.1\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。
- 作为优选，上述晶型 D 具有约如图 4 所示的 X 射线粉末衍射谱图。
- 本发明总结了晶型 D 的 X 射线粉末衍射谱图，如表 4 所示。

表 4

<u>2θ ($^\circ$)</u>	<u>强度 (I%)</u>
4.5 ± 0.2	21.9
9.2 ± 0.2	100
18.0 ± 0.2	54.5
18.5 ± 0.2	23.4
19.5 ± 0.2	13.2
20.1 ± 0.2	13.1
22.3 ± 0.2	11.8
23.1 ± 0.2	11.9

- 15 作为优选，该晶型 D 纯度 $\geq 85\%$ 。
- 作为优选，该晶型 D 纯度 $\geq 95\%$ 。
- 作为优选，该晶型 D 纯度 $\geq 99\%$ 。
- 作为优选，该晶型 D 纯度 $\geq 99.5\%$ 。
- 作为优选，该晶型 D 为二甲亚砜溶剂化合物。
- 20 本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的另一种晶型，
- 该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $4.8\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 和 $25.8\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。
- 为方便，本发明称之为晶型 E。

其次,本发明进一步提供了上述晶型 E 的优选实施方式:

作为优选,上述晶型 E 的 X 射线衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $4.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.1\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 和 $25.8\pm0.2^\circ$ 的特征峰。

作为优选,上述晶型 D 的 X 射线衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $4.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.6\pm0.2^\circ$ 、
5 $16.3\pm0.2^\circ$ 、 $18.1\pm0.2^\circ$ 、 $19.3\pm0.2^\circ$ 、 $20.8\pm0.2^\circ$ 、 $25.8\pm0.2^\circ$ 和 $26.7\pm0.2^\circ$ 的特征峰。

作为优选,上述晶型 E 具有约如图 5 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

本发明总结了晶型 E 的 X 射线粉末衍射谱图,如表 5 所示。

表 5

$2\theta (^\circ)$	强度 (I%)
4.8 ± 0.2	47.1
9.6 ± 0.2	100
16.3 ± 0.2	34.1
18.1 ± 0.2	28.3
19.3 ± 0.2	24.9
20.8 ± 0.2	26.8
25.8 ± 0.2	41.6
26.7 ± 0.2	20.9

作为优选,该晶型 E 纯度 $\geq 85\%$ 。

10 作为优选,该晶型 E 纯度 $\geq 95\%$ 。

作为优选,该晶型 E 纯度 $\geq 99\%$ 。

作为优选,该晶型 E 纯度 $\geq 99.5\%$ 。

作为优选,该晶型 E 为二水合物。

本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的无定型物,

15 该无定型物具有约如图 6 所示的 X-射线粉末衍射图。

本发明还进一步提供了含有治疗有效量的上述晶型 A 和/或晶型 B 的药物组合物。

本发明还提供了上述药物组合物的优选实施方式:

作为优选,所述药物组合物含有治疗有效量的本发明提供的晶型 A 或晶型 B,和药学上可接受的辅料、辅助剂或载体。

20 作为优选,所述药物组合物含有治疗有效量的本发明提供的晶型 A 和晶型 B,和药学上可接受的辅料、辅助剂或载体。

作为优选,所述药物组合物,含有治疗有效量的本发明的晶型 A 或晶型 B,并联用至

少一种其他有效成分。

作为优选，所述药物组合物，含有治疗有效量的本发明的晶型 A 和晶型 B，并联用至少一种其他有效成分。

作为优选，所述药物组合物为口服制剂。

5 作为优选，所述药物组合物为片剂或胶囊。

作为优选，所述药物组合物中包含 20 至 150mg 晶型 A 和/或晶型 B，用至少一种辅料、辅助剂和/或载体调配到总量约为 50mg 至 500mg。

作为优选，所述药物组合物中的所述辅料、辅助剂和/或载体为微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、聚维酮、羟丙基纤维素和/或硬脂酸。

10 作为优选，所述药物组合物含有 0.01 重量%~99 重量%的本发明的晶型 A 或晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 0.01 重量%~99 重量%的本发明的晶型 A 和晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 0.1 重量%~70 重量%的本发明的晶型 A 或晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 0.1 重量%~70 重量%的本发明的晶型 A 和晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 1 重量%~70 重量%的本发明的晶型 A 或晶型 B。

15 作为优选，所述药物组合物含有 1 重量%~70 重量%的本发明的晶型 A 和晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 1 重量%~50 重量%的本发明的晶型 A 或晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 1 重量%~50 重量%的本发明的晶型 A 和晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 1 重量%~30 重量%的本发明的晶型 A 或晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 1 重量%~30 重量%的本发明的晶型 A 和晶型 B。

20 作为优选，所述药物组合物含有 10 重量%~30 重量%的本发明的晶型 A 或晶型 B。

作为优选，所述药物组合物含有 10 重量%~30 重量%的本发明的晶型 A 和晶型 B。

本发明还提供了所述的晶型 A 和/或晶型 B 在制备治疗患者的疾病、病症或病状的药物中的用途，其中，所述的疾病、病症或病状由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1 或 ROS1 融合蛋白、TRKA 或 TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{AT1} 或 ALK
25 融合蛋白介导。

本发明还提供了所述晶型 A 和/或晶型 B 上述用途的优选实施方式：

作为优选，所述 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。

作为优选，所述疾病、病症或病状是癌症和/或增殖性疾病。

作为优选，所述的疾病、病症或病状是肺癌、黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰
30 腺癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌、皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、淋巴瘤、成神经细胞瘤、

肝细胞癌、乳头状肾细胞癌和/或头颈部鳞状细胞癌。

作为优选，所述疾病、病症或病状是对克唑替尼（crizotinib）治疗有耐药性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

作为优选，所述疾病、病症或病状是黑色素瘤。

- 5 作为优选，所述疾病、病症或病状是神经性疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病和/或心血管疾病。

作为优选，所述精神性疾病是精神分裂症、抑郁症和/或物质成瘾或滥用。

作为优选，所述物质成瘾或滥用是可卡因、烟草或酒精的成瘾或滥用。

- 10 本发明还提供了通过对患者施用本发明提供的晶型 A 和/或晶型 B 治疗患者的疾病、病症或病状的方法。

本发明进一步提供了上述利用晶型 A 和/或晶型 B 治疗患者的疾病、病症或病状的方法的优选实施方式：

- 15 作为优选，所述的疾病、病症或病状是由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1 或 ROS1 融合蛋白、TRKA 或 TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{ATL} 或 ALK 融合蛋白介导。

作为优选，所述 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。

作为优选，所述的疾病、病症或病状是癌症和/或增殖性疾病

- 20 作为优选，所述的疾病、病症或病状是肺癌、黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌、皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、淋巴瘤、成神经细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾细胞癌和/或头颈部鳞状细胞癌。

作为优选，所述疾病、病症或病状是对克唑替尼（crizotinib）治疗有耐药性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

作为优选，所述疾病、病症或病状是黑色素瘤。

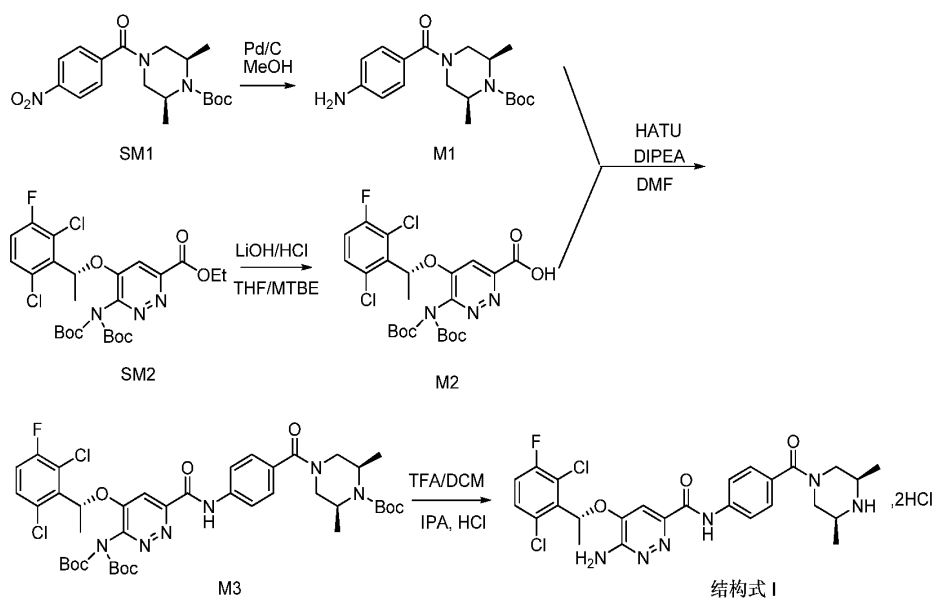
- 25 作为优选，所述疾病、病症或病状是神经性疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病和/或心血管疾病。

作为优选，所述精神性疾病是精神分裂症、抑郁症和/或物质成瘾或滥用。

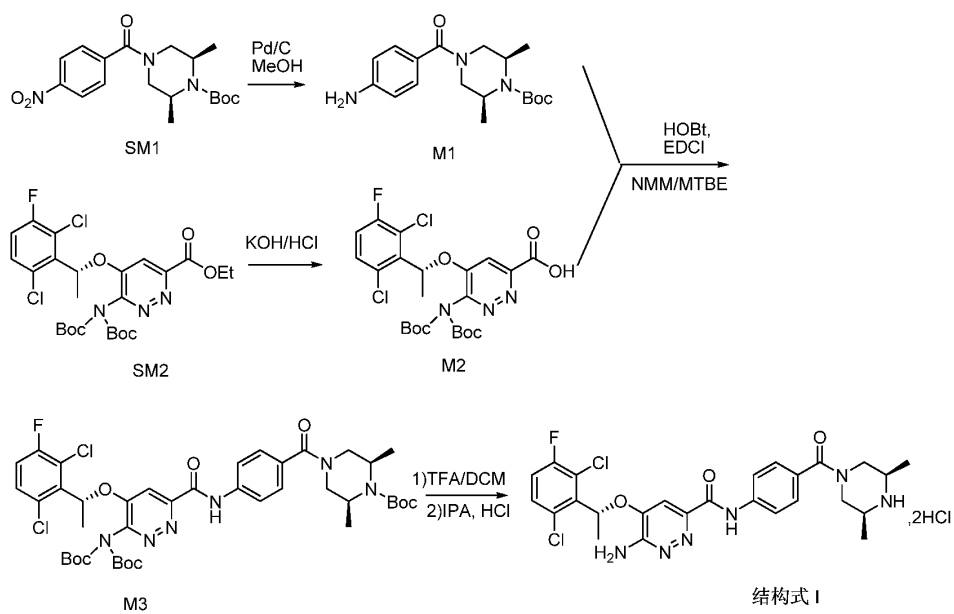
作为优选，所述物质成瘾或滥用是可卡因、烟草或酒精的成瘾或滥用。

本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物的制备方法，如下：

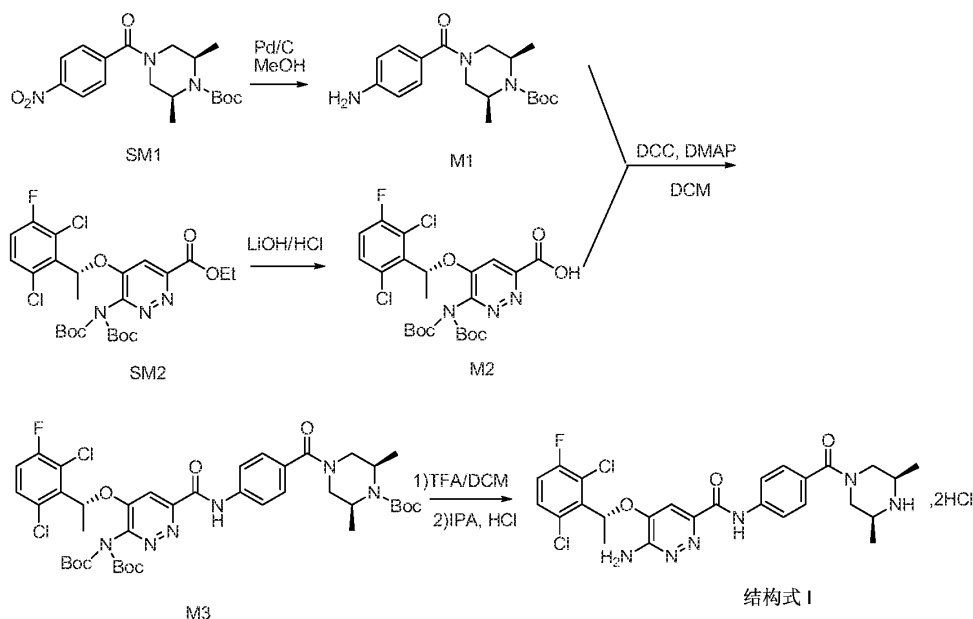
方法一:



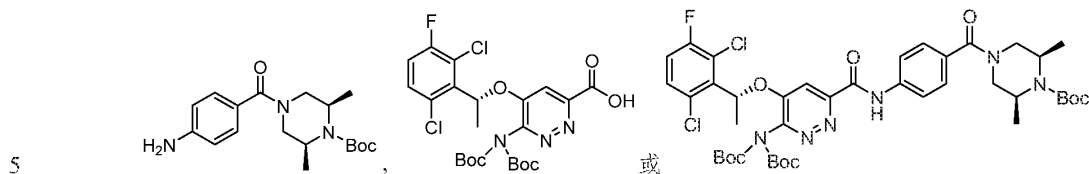
方法二:



方法三:



本发明进一步提供了结构式 I 所示化合物制备过程中的中间体, 如下:



本发明进一步提供了制备结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的晶型 A 和晶型 B 的方法。

其中, 晶型 A 的制备方法如下:

结构式 I 所示化合物的无定型样品, 置于离心管中, 室温敞口置于乙醇或乙腈密闭溶剂气氛中静置扩散 6-10 天, 制得该晶型 A; 或者,

结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入乙醇溶剂后, 置于 4℃~25℃下, 搅拌, 过滤, 制得该晶型 A; 或者,

4℃~25℃下, 将结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入到乙醇中, 溶解成澄清溶液后过滤, 在搅拌下向滤液内滴加正庚烷至析出大量晶型, 过滤制得该晶型 A; 或者,

15 55℃~70℃下, 将结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入到甲基叔丁基醚/乙醇或正庚烷/乙醇中, 溶解成澄清溶液后过滤, 所得滤液置于 -20℃, 搅拌至析出固体, 制得该晶型 A; 或者,

将结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入到仲丁醇中, 溶解成澄清溶液后过滤, 置

于 35℃-50℃下敞口挥发，制得该晶型 A；或者，

将结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入甲醇，溶解成澄清溶液，过滤，加入羧甲基纤维素，置于室温下敞口挥发，制得该晶型 A。

其中，晶型 B 的制备方法如下：

- 5 将晶型 A，加入甲醇、乙醇或水中，溶解成澄清溶液后过滤，置于室温（20℃）-40℃下敞口挥发干，制得该晶型 B；或者，

将晶型 A，加入甲醇/水、甲醇/丙酮、甲醇/乙酸乙酯、甲醇/甲基叔丁基醚、甲醇/四氢呋喃、甲醇/二氯甲烷、乙醇/水、乙醇/丁酮、乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/正庚烷、三氟乙醇/水、三氟乙醇/乙酸乙酯、三氟乙醇/四氢呋喃、水/甲醇、水/乙醇、水/三氟乙醇、水/异丙醇、水/丙酮、水/四氢呋喃或水/乙腈，溶解成澄清溶液后过滤，置于室温（20℃）-40℃
10 下敞口挥发干，制得该晶型 B；或者，

将晶型 A，加入低级醇、水、硝基甲烷、丁酮、乙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯或正庚烷中，形成混悬液，置于室温-40℃下，搅拌 4~5 天，取混悬液离心，制得该晶型 B；或者，

- 15 将晶型 A，加入水饱和的乙酸乙酯层、乙酸乙酯饱和的水层、乙醇/乙醚、甲苯/乙腈、丁酮/乙醇或甲苯/异丙醚，形成混悬液，置于 4℃-40℃搅拌 4-5 天，离心，制得该晶型 B；或者，

将晶型 A，室温下加入甲醇、丙酮/水（3:1v/v）或乙腈/水（3:2v/v）溶剂中，溶解成澄清溶液后，添加羟丙基纤维素、乙基纤维素、聚维酮 K30、聚烯丙基胺盐酸盐、羧甲基纤维素或聚乙烯醇后，置于室温下，敞口挥发，制得该晶型 B；或者，
20

将晶型 A，在 60℃-70℃下，加入低级醇或水，溶解成澄清溶液，过滤，置于 4℃搅拌至析出晶型，制得该晶型 B；或者，

- 将晶型 A，在 55℃-70℃下，加入丙酮/三氟乙醇、丙酮/水、二恶烷/水、乙腈/水或甲基叔丁基醚/正丙醇中，溶解成澄清溶液，过滤，滤液置于-20℃搅拌至析出晶型，过滤，
25 制得该晶型 B；或者，

将晶型 A，在 60℃-70℃下，加入硝基甲烷/甲醇、乙腈/甲醇、丁酮/乙醇、乙酸乙酯/乙醇、1, 4-二氧六环/乙醇或者四氢呋喃/水中，溶解成澄清溶液，过滤，室温下挥发，制得该晶型 B；或者，

- 取晶型 A，在室温下，加入甲醇、乙醇、水、三氟乙醇、正丙醇或二甲亚砜，溶解成
30 澄清溶液后，过滤，在搅拌下向滤液内滴加丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、异丙醚、乙

酸异丙酯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、正庚烷、二氯甲烷或氯仿，至析出大量晶型，过滤，制得该晶型 B；或者，

取晶型 A，在室温下，加入甲醇或乙醇，溶解成澄清溶液后，过滤，在搅拌下向滤液内滴加二氯甲烷或四氢呋喃，室温挥发溶剂，制得该晶型 B；或者，

- 5 取结构式 I 所示化合物的无定型样品，置于离心管中，然后将该离心管置于正丁醇、水、硝基甲烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯气氛中扩散，制得该晶型 B；或者，

- 取结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入正丙醇、水、丁酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、乙醚、乙酸异丙酯、1,4-二氧六环、乙腈、氯仿、仲丁醇、硝基甲烷或甲苯中，然后置于 4℃-40℃下，搅拌 30 分钟，过滤，制得该晶型 B；或者，
- 10

- 取结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入异丙醚/甲醇、乙酸乙酯/甲醇、1,4-二氧六环/甲醇、丁酮/乙醇、乙腈/乙醇、正庚烷/乙醇、硝基甲烷/三氟乙醇、乙醚/三氟乙醇、四氢呋喃/三氟乙醇、丙酮/水、四氢呋喃/水、乙腈/水、甲基叔丁基醚/异丙醇、乙酸异丙酯/正丙醇、甲基环己烷/正丁醇、丙酮/二甲亚砜、乙酸乙酯/二甲亚砜、乙腈/二甲亚砜、甲基叔丁基醚/氯仿或者甲苯/乙酸乙酯，形成悬液后，置于 4℃-40℃下搅拌，过滤，制得该晶型 B；或者，
- 15

- 取结构式 I 所示化合物的无定型样品，敞口静置于湿度为 85% RH 的室温下，静置 10 天，制得该晶型 B；或者，
- 20 取晶型 A，加入水或甲醇，溶解成澄清溶液，过滤，在 40-60℃旋干，制得该晶型 B。
- 本发明的所有晶型都是基本上纯的。

本发明所用的术语“基本上纯的”是指至少 85 重量%，优选至少 95 重量%，更优选至少 99 重量%，最优选至少 99.5 重量%的结构式 I 所示的化合物存在于本发明的晶型中，尤其是在晶型 A 和/或晶型 B 中。

- 25 上述的晶型仅仅概括了主要的峰。所述的主要的峰可再现并且在误差限度内 (± 0.2)。
- 本发明中，“具有约如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图”或“具有约如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图”，是指 X-射线粉末衍射图示出的主要的峰如图 1 或图 2 所示，其中主要的峰是指与图 1 或图 2 中最高的峰（其相对强度指定为 100%）相比，相对强度数值超过 10%，优选超过 30%的那些峰。

- 30 本发明中，晶型 A 或晶型 B 的制备方法中涉及的“加入甲醇/丙酮”等，是指在该制备

方法中，先加入甲醇，再加入丙酮。类似地，“乙醇/水”是指先加入乙醇，再加入水；而“三氟乙醇/乙酸乙酯”，是指先加入三氟乙醇，再加入乙酸乙酯。同理，类似地如“溶剂 1/溶剂 2”是指先加入溶剂 1，再加入溶剂 2；而“溶剂 2/溶剂 1”是指先加入溶剂 2，再加入溶剂 1。

- 5 本发明中，术语“治疗有效量”是指一个化合物施用于治疗对象时对于治疗一种疾病、或一种疾病或病症的至少一种临床症状时，足以影响对疾病、病症或症状的这种治疗的量。“治疗有效量”可以随着化合物，疾病、病症和/或疾病或病症的症状，疾病、病症和/或疾病或病症的症状的严重程度，被治疗的患者的年龄，和/或被治疗的患者的体重等变化。在任意特定的情况下，一个合适的量对那些本领域的技术人员可以是显而易见的，也可以是用
- 10 常规实验确定的。在联合治疗的情况下，“治疗有效量”是指有效治疗疾病、病症或病状的联用对象的总量。

本发明的药物组合物的所有剂型都可以通过药学领域的常规方法制备。例如，将活性成分与一种或多种辅料混合，然后制成所需的剂型。

- “药学上可接受的载体”是指适合于期望药物制剂的常规的药用载体，例如：诸如水、
- 15 各种有机溶剂等的稀释剂、赋形剂；诸如淀粉、蔗糖等的填充剂；诸如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）的黏合剂；诸如甘油的湿润剂；诸如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠的崩解剂；诸如季铵化合物的吸收促进剂；诸如十六烷醇的表面活性剂；诸如高岭土和膨润土的吸收载体；诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁和聚乙二醇等的润滑剂。另外还可以在药物组合物中加入其它药学上可接受的辅料，如分散剂、稳定剂、增稠剂、
- 20 络合剂、缓冲剂、渗透促进剂、聚合物、芳香剂、甜味剂和染料。优选使用适合期望剂型和期望给药方式的辅料。

术语“疾病”、“病症”或“病状”是指任意的疾病、不适、病、症状或者适应症。

附图说明

- 图 1：结构式 I 所示化合物的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 25 图 2：结构式 I 所示化合物的晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 3：结构式 I 所示化合物的晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 4：结构式 I 所示化合物的晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 5：结构式 I 所示化合物的晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱。
- 图 6：结构式 I 所示化合物的无定型物的 X-射线粉末衍射图谱。

- 图 7: 结构式 I 所示化合物的晶型 A 的动态水分吸附图谱。
- 图 8: 结构式 I 所示化合物的晶型 B 的动态水分吸附图谱。
- 图 9: 结构式 I 所示化合物的无定型物的动态水分吸附图谱。
- 图 10: 结构式 I 所示化合物的晶型 A 的差热分析扫描图谱。
- 5 图 11: 结构式 I 所示化合物的晶型 B 的差热分析扫描图谱。
- 图 12: 结构式 I 所示化合物的无定型物的差热分析扫描图谱。
- 图 1-6 所示的 X-射线粉末衍射图谱检测设备和方法如表 6 所示。
- 图 7-9 所示的动态水分吸附图谱检测设备和方法如表 7 所示。
- 图 10-12 所示的差热分析扫描图谱检测设备和方法如表 8 所示。

10

表 6

设备名称		X-射线粉末衍射仪 (XRD) &热台 XRD
仪器		Bruker D8 Advance diffractometer
技术指标		铜靶波长为 1.54nm 的 K α radiation (40 Kv, 40 Ma), θ -2 θ 测角仪, Mo 单色仪, Lynxeye 探测器
校准物质		Al ₂ O ₃
采集软件		Diffac Plus XRD Commander
分析软件		MDI Jade 6
方法参数	无反射样品板规格	24.6 mm diameter x1.0 mm Thickness
	变温热台样品板	铜板
	检测角度	3-40°2 θ /3-30°2 θ (热台 XRD)
	步长	0.02°2 θ
	速度	0.2s.step-1
	检测样品量	>2 mg

表 7

设备名称	动态水分吸附仪 (DVS)
仪器	TA Instruments Q5000TGA
控制软件	Thermal Advantage
分析软件	Universal Analysis
样品盘	铂金坩埚
样品检测量	1-10 mg
保护气体	氮气

气体流速	10mL/min	
检测方法	Equilibrate at 20°C; Humidity 0%; Isothermal for 180 min; Abort next iso if weight (%) < 0.0100 for 15.00 min; step humidity 10% every 120 min to 80.00%; Abort next iso if weight(%) < 0.0100 for 15.00 min; step humidity 10% every 120 min to 0.00%	
判断标准	不吸湿	不高于 0.2%
	轻微吸湿	高于 0.2%，但不高于 2.0%
	易吸湿	高于 2%，但不高于 15%
	极易吸湿	高于 15%

表 8

设备名称	差热分析扫描仪 (DSC)
仪器	TA Instruments Q200 DSC
控制软件	Thermal Advantage
分析软件	Universal Analysis
样品盘	铝坩埚 (加盖打孔)
样品检测量	0.5-5 mg
保护气体	氮气
气体流速	40mL/min
常用检测方法	Equilibrate at 20°C; Ramp 10°C/min to 250/300°C

具体实施方式

下面通过给出的实施例对本发明作出进一步说明,但所述实施例并不对本发明要求保护的

范围构成任何限制。在本发明的具体实施例中,除非特别说明,所述技术或方法为本

5

领域的常规技术或方法等。

- 缩略语:
- Boc: 叔丁氧羰基;
- DCC: 二环己基碳二亚胺;
- DCM: 二氯甲烷;
- DIPEA: 二异丙基乙基胺;
- DMAP: 4-二甲氨基吡啶;
- DMF: N,N-二甲基甲酰胺;
- EDCI: 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐;

10

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯;

HOBT: 1-羟基苯并三唑;

IPA: 异丙醇;

MeOH: 甲醇;

5 MTBE: 甲基叔丁基醚;

NMM: N-甲基吗啉;

N: mol/L;

TFA: 三氟乙酸;

THF: 四氢呋喃。

10 实施例 1: 结构式 I 所示化物的合成:

化合物 M1 的合成:

将 8.57g (0.024mol, 1.00eq) 化合物 SM1 溶于 85.7mL 无水甲醇中, 氮气保护下加入 5%钯碳 (0.86g), 氢气置换三次, 保持氢气气氛反应 3 小时。待原料反应完全, 反应混合物过滤, 滤液浓缩至固体, 减压干燥, 得类白色固体, 即为化合物 M1, 收率为 100%, 15 纯度为 97.32%。

LC-MS[M+H⁺]: 334。

化合物 M2 的合成:

将 9.60g (0.017mol, 1.00eq) 化合物 SM2 溶于 53mL THF 中, 冷却反应液到-5~5℃, 滴加 1N KOH 水溶液 (1.40g KOH+25mL 水), 保温 1-10℃, 搅拌 4 小时。滴加 1N 稀盐酸 20 调 pH 至 5 左右。分两次用乙酸乙酯 (50mLx2) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥 1 小时, 过滤, 减压浓缩得粘稠油状物, 加入 23mL 二氯甲烷溶解, 再次减压浓缩得粘稠油状物。再次加入 69mL 二氯甲烷溶解, 减压浓缩得中间体 M2 黄色固体 9.10 g, 收率为 99.7%。

LC-MS[M+H⁺]: 546。

25 化合物 M2 的合成:

将 9.60g (0.017mol, 1.00eq) 化合物 SM2 溶于 53mL THF 中, 冷却反应液到 0~10℃, 滴加 1N LiOH 水溶液 (1.05g LiOH+25mL 水), 30 分钟滴加完毕后, 逐渐升温至室温, 搅拌反应过夜。反应完毕, 减压浓缩。所得残余物加入 100mL 水溶解, 向其中加入 50mL 甲基叔丁基醚, 搅拌, 分液。水相滴加 1N 稀盐酸调 pH 至 5 左右。分两次用乙酸乙酯 (50mLx2)

萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤有机层，无水硫酸钠干燥 1 小时，过滤，减压浓缩得中间体 M2 黄色固体 8.58g，收率为 94%。

LC-MS[M+H⁺]: 546。

化合物 M3 的合成:

- 5 将 8.23 g (0.015mol, 1.15eq) 化合物 M2 溶于 66mL 二氯甲烷，冷却至 10-20℃，依次加入 4.30 g (0.013mol, 1.00eq) 化合物 M1, 3.00 g (0.022mol, 1.69eq) 1-羟基苯并三唑 (HOBT), 4.58 g (0.024mol, 1.85eq) 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI) 和 6.90g (0.068mol, 5.23eq) N-甲基吗啉 (NMM)。20-30℃保温搅拌 16 小时，向反应液中加入 16mL 水，搅拌 10-15 分钟，静置分液，有机层加入 16mL 1N 稀盐酸，
- 10 搅拌 5 分钟，静置分液；有机层分别经 16mL 1N 稀盐酸、5mL 1N KOH 水溶液、30mL 饱和食盐水洗涤，静置分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物分三次加入甲基叔丁基醚 (20mL+20mL+6mL) 洗涤，过滤，滤饼干燥，得 7.95 g 类黄色固体，即为化合物 M3，收率 71.6%。

LC-MS[M+H⁺]: 861。

15 化合物 M3 的合成:

- 将 7.96g (0.015mol, 1.15eq) 化合物 M2 溶于 40mL DMF，向其中加入 5.23g (0.014mol, 1.08eq) HATU, 4.17g (0.013mol, 1.00eq) 化合物 M1 和 2.17mL 二异丙基乙基胺。室温搅拌反应过夜。向反应体系中加入 50mL 饱和碳酸钠水溶液，搅拌，过滤。固体用 60mL 水打浆，然后过滤。固体溶于 30mL 二氯甲烷，水洗两遍，有机相干燥，过滤，减压浓缩，
- 20 干燥得 10.03g 化合物 M3 棕褐色固体，产率 93.2%。

LC-MS[M+H⁺]: 861。

化合物 M3 的合成:

- 将 9.77g (0.018mol, 1.20eq) 化合物 M2 溶于 75mL 二氯甲烷，向其中加入 6.21g (0.030mol, 2.00eq) 二环己基碳二亚胺, 0.96g (0.0079mol, 0.53eq) DMAP, 5.00g (0.015mol, 1.00eq) 化合物 M1。室温搅拌反应过夜。向反应体系中加入 20mL 水，搅拌，静置分液，有机相加入 20mL 1N 稀盐酸，搅拌 5 分钟，静置分液；有机层分别用 20mL 稀盐酸、6mL 1N KOH 水溶液、35mL 饱和食盐水洗涤，静置分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物分三次加入甲基叔丁基醚 (25mL+25mL+8mL) 洗涤，过滤。滤饼干燥得 10.62g 化合物 M3 棕褐色固体，产率 82.3%。

- 30 LC-MS[M+H⁺]: 861。

结构式 I 所示化合物的合成:

将 7.95 g (0.092mol) 化合物 M3 溶于 30mL 二氯甲烷中, 冷却反应液至 -5℃-5℃, 滴加 15mL 三氟乙酸至反应液中, 室温搅拌 2 小时, 降温至 10-20℃, 缓慢加入 60mL 饱和碳酸钾水溶液, 搅拌, 静置分层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。
 5 所得残余物加入 41.2g 异丙醇, 搅拌溶解, 降温至 10-20℃, 加入 5mL 浓盐酸, 室温搅拌, 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤, 减压干燥, 得到 5.75g 结构式 I 所示化合物。

LC-MS[M+H⁺]: 561。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=1.25-1.43(m,6H),1.91(d,3H),3.15-3.48(m,4H),
 3.66-3.89(m,0.5H),4.55-4.78(m,0.5H),5.49(s,2H),6.26(q,1H),7.10(t,1H),7.33-7.44(m,4H),7.78(d,
 10 2H),9.93(s,1H)。

实施例 2: 晶型 A 的制备方法

晶型 A 制备方法 1

取约 5~10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入仲丁醇, 溶解成澄清溶液后过滤, 置于 40℃ 下敞口挥发, 制得晶型 A。

15 晶型 A 制备方法 2

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入甲醇, 溶解成澄清溶液后过滤, 添加 1mg 羧甲基纤维素, 置于室温下敞口挥发, 制得晶型 A。

晶型 A 制备方法 3 和 4

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 在相应温度下, 加入溶剂 2 后再加入
 20 溶剂 1 后, 溶解成澄清溶液后过滤, 置于 -20℃ 搅拌至析出固体, 过滤, 制得晶型 A。

序号	温度 (°C)	样品质量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (体积, mL)	溶剂 2	溶剂 2 (体积, mL)
晶型 A 制备方法 3	55	10	乙醇	0.8	甲基叔丁基醚	1.0
晶型 A 制备方法 4	70	10	乙醇	0.8	正庚烷	0.8

晶型 A 制备方法 5

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 在室温下, 加入乙醇, 溶解成澄清溶液后过滤, 在搅拌下向溶液内滴加正庚烷至析出大量固体, 过滤, 制得晶型 A。

晶型 A 制备方法 6 和 7

25 取约 10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 置于 2.0mL 离心管中, 室温敞口置

于相应密闭溶剂气氛中扩散 6 天，制得晶型 A。

序号	样品量 (mg)	溶剂	溶剂 (体积, mL)
晶型 A 制备方法 6	10	乙醇	4.0
晶型 A 制备方法 7	10	乙腈	4.0

晶型 A 制备方法 8

取约 15mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品，于 4℃ 下，加入乙醇 0.2mL 后，置于相应温度下搅拌 30 分钟，过滤，制得晶型 A。

5 实施例 3: 晶型 B 的制备方法

第一种实验方式

取约 5~10mg 晶型 A，加入相应溶剂，溶解成澄清溶液后过滤，置于相应温度下，敞口挥发，制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量 (mg)	溶剂	溶剂(体积, mL)
晶型 B 制备方法 1	室温	5	甲醇	0.4
晶型 B 制备方法 2	室温	5	乙醇	1.0
晶型 B 制备方法 3	室温	5	水	0.1
晶型 B 制备方法 4	40	10	乙醇	1.5
晶型 B 制备方法 5	40	10	水	0.4

第二种实验方式

10 取约 10mg 晶型 A，加入溶剂 1 后，再加入溶剂 2，溶解成澄清溶液后过滤，置于相应温度下敞口挥发，制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (体积, mL)	溶剂 2	溶剂 2 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 6	室温	10	甲醇	0.4	水	0.1
晶型 B 制备方法 7	室温	10	甲醇	0.4	丙酮	0.4
晶型 B 制备方法 8	室温	10	甲醇	0.6	乙酸乙酯	0.4
晶型 B 制备方法 9	室温	10	甲醇	1.0	甲基叔丁基醚	0.4
晶型 B 制备方法 10	室温	10	甲醇	0.6	四氢呋喃	0.6
晶型 B 制备方法 11	室温	10	甲醇	0.4	二氯甲烷	0.4
晶型 B 制备方法 12	室温	10	乙醇	1.2	水	0.2
晶型 B 制备方法 13	室温	10	乙醇	1.2	丁酮	0.4

晶型 B 制备方法 14	室温	10	乙醇	1.2	乙酸异丙酯	0.4
晶型 B 制备方法 15	室温	10	乙醇	1.2	正庚烷	0.4
晶型 B 制备方法 16	室温	10	三氟乙醇	0.2	水	0.2
晶型 B 制备方法 17	室温	10	三氟乙醇	0.2	乙酸乙酯	0.2
晶型 B 制备方法 18	室温	10	三氟乙醇	0.2	四氢呋喃	0.4
晶型 B 制备方法 19	40	10	水	0.2	甲醇	0.6
晶型 B 制备方法 20	40	10	水	0.2	乙醇	0.6
晶型 B 制备方法 21	40	10	水	0.2	三氟乙醇	0.4
晶型 B 制备方法 22	40	10	水	0.2	异丙醇	0.4
晶型 B 制备方法 23	40	10	水	0.2	丙酮	1.0
晶型 B 制备方法 24	40	10	水	0.2	四氢呋喃	0.6
晶型 B 制备方法 25	40	10	水	0.2	乙腈	0.4

第三种实验方式

取约 15~30mg 晶型 A，加入相应溶剂形成混悬液，置于室温搅拌 5 天，过滤，制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量(mg)	溶剂	溶剂 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 26	室温	15	乙醇	1.0
晶型 B 制备方法 27	室温	15	异丙醇	2.0
晶型 B 制备方法 28	室温	15	正丙醇	1.0
晶型 B 制备方法 29	室温	30	水	0.4
晶型 B 制备方法 30	室温	15	硝基甲烷	2.0
晶型 B 制备方法 31	室温	15	丁酮	2.0
晶型 B 制备方法 32	室温	15	乙醚	2.0

第四种实验方式

- 5 取约 15~20mg 晶型 A，加入相应溶剂形成混悬液，置于 40°C 下，搅拌 5 天，过滤，制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量 (mg)	溶剂	溶剂 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 33	40	20	乙醇	1.0
晶型 B 制备方法 34	40	15	乙酸乙酯	2.0
晶型 B 制备方法 35	40	15	四氢呋喃	2.0
晶型 B 制备方法 36	40	15	甲苯	2.0

晶型 B 制备方法 37	40	15	正庚烷	2.0
--------------	----	----	-----	-----

第五种实验方式

取约 15~40mg 晶型 A，加入溶剂 2 后，再加入溶剂 1，形成混悬液，置于相应温度下搅拌 4 天，过滤，制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (体积, mL)	溶剂 2	溶剂 2 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 38	室温	20	水饱和的乙酸乙酯层	2.0	无	无
晶型 B 制备方法 39	室温	40	乙酸乙酯饱和的水层	0.5	无	无
晶型 B 制备方法 40	4	15	乙醚	1.0	乙醇	1.0
晶型 B 制备方法 41	40	15	乙腈	1.0	甲苯	1.0
晶型 B 制备方法 42	40	15	乙醇	0.5	丁酮	1.5
晶型 B 制备方法 43	40	15	异丙醚	1.0	甲苯	1.0

第六种实验方式

- 5 取约 10mg 晶型 A，加入相应溶剂后，超声溶解成澄清溶液后过滤，添加 1mg 的高分子，置于室温下，敞口挥发，其中丙酮:水=3:1（体积比），乙腈:水=3:2（体积比），制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量 (mg)	溶剂	溶剂(体积, mL)	高分子
晶型 B 制备方法 44	室温	10	甲醇	0.5	羟丙基纤维素
晶型 B 制备方法 45	室温	10	甲醇	0.5	乙基纤维素
晶型 B 制备方法 46	室温	10	丙酮-水	0.4	羟丙基纤维素
晶型 B 制备方法 47	室温	10	丙酮-水	0.4	乙基纤维素
晶型 B 制备方法 48	室温	10	丙酮-水	0.4	聚维酮 K30
晶型 B 制备方法 49	室温	10	丙酮-水	0.4	聚烯丙基胺盐酸盐
晶型 B 制备方法 50	室温	10	丙酮-水	0.4	羧甲基纤维素
晶型 B 制备方法 51	室温	10	丙酮-水	0.4	聚乙烯醇
晶型 B 制备方法 52	室温	10	乙腈-水	0.5	羟丙基纤维素
晶型 B 制备方法 53	室温	10	乙腈-水	0.5	乙基纤维素
晶型 B 制备方法 54	室温	10	乙腈-水	0.5	聚维酮 K30
晶型 B 制备方法 55	室温	10	乙腈-水	0.5	聚烯丙基胺盐酸盐
晶型 B 制备方法 56	室温	10	乙腈-水	0.5	羧甲基纤维素

晶型 B 制备方法 57	室温	10	乙腈-水	0.5	聚乙烯醇
--------------	----	----	------	-----	------

第七种实验方式

取约 15~50mg 晶型 A，在相应温度下，加入相应溶剂，溶解成澄清溶液后过滤，置于 4℃ 搅拌至析出固体，过滤，制得晶型 B。其中，异丙醇在 4℃ 搅拌时无析出，后室温挥发，制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量(mg)	溶剂	溶剂(体积, mL)
晶型 B 制备方法 58	60	50	甲醇	1.0
晶型 B 制备方法 59	70	15	乙醇	1.2
晶型 B 制备方法 60	70	15	正丙醇	1.4
晶型 B 制备方法 61	70	10	正丁醇	2.0
晶型 B 制备方法 62	70	50	水	0.4
晶型 B 制备方法 63	70	10	异丙醇	2.0

5 第八种实验方式

取约 10~15mg 晶型 A，在相应温度下，加入溶剂 2 后，再加入溶剂 1，溶解成澄清溶液后过滤，置于 -20℃ 搅拌至析出固体，制得晶型 B。其中，晶型 B 制备方法 69-74 搅拌无析出，后室温下挥发制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	晶型 A 质量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (体积, mL)	溶剂 2	溶剂 2 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 64	55	15	三氟乙醇	0.1	丙酮	0.3
晶型 B 制备方法 65	55	15	水	0.2	丙酮	1.0
晶型 B 制备方法 66	70	15	水	0.3	二恶烷	2.0
晶型 B 制备方法 67	70	15	水	0.3	乙腈	3.0
晶型 B 制备方法 68	55	10	正丙醇	0.8	甲基叔丁基醚	0.7
晶型 B 制备方法 69	60	15	甲醇	0.2	硝基甲烷	1.0
晶型 B 制备方法 70	60	15	甲醇	0.3	乙腈	0.5
晶型 B 制备方法 71	70	10	乙醇	1.0	丁酮	0.5
晶型 B 制备方法 72	70	10	乙醇	1.6	乙酸乙酯	0.5
晶型 B 制备方法 73	70	10	乙醇	1.0	1,4-二氧六环	0.5
晶型 B 制备方法 74	70	15	水	0.3	四氢呋喃	2.0

第九种实验方式

10 取约 10~15mg 晶型 A，在室温下，加入溶剂 1 后，超声溶解成澄清溶液后过滤，搅

拌下向溶液内滴加溶剂 2，搅拌至析出大量固体，过滤，制得晶型 B。其中，晶型 B 制备方法 89 和 90 搅拌无析出，后来室温挥发，制得晶型 B。

序号	样品质量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (体积, mL)	溶剂 2	溶剂 2 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 75	15	甲醇	0.4	丙酮	5.0
晶型 B 制备方法 76	15	甲醇	0.4	乙酸乙酯	3.6
晶型 B 制备方法 77	15	甲醇	0.4	甲基叔丁基醚	1.6
晶型 B 制备方法 78	10	乙醇	0.8	异丙醚	3.0
晶型 B 制备方法 79	10	乙醇	0.8	乙酸异丙酯	5.0
晶型 B 制备方法 80	15	三氟乙醇	0.2	丙酮	5.0
晶型 B 制备方法 81	15	水	0.4	丙酮	13.0
晶型 B 制备方法 82	15	水	0.4	四氢呋喃	12.0
晶型 B 制备方法 83	15	水	0.4	1,4-二氧六环	13.0
晶型 B 制备方法 84	15	水	0.4	乙腈	5.0
晶型 B 制备方法 85	10	正丙醇	0.8	乙酸异丙酯	5.0
晶型 B 制备方法 86	10	正丙醇	0.8	正庚烷	12.0
晶型 B 制备方法 87	15	二甲亚砜	0.2	二氯甲烷	5.0
晶型 B 制备方法 88	15	甲醇	0.2	氯仿	5.0
晶型 B 制备方法 89	15	甲醇	0.4	二氯甲烷	5.0
晶型 B 制备方法 90	10	乙醇	0.8	四氢呋喃	5.0

第十种实验方式

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品，置于 2.0mL 离心管中，然后，室温下，将离心管置于相应溶剂气氛中，扩散 6 天，制得晶型 B。

序号	样品质量 (mg)	溶剂	溶剂 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 91	10	正丁醇	4.0
晶型 B 制备方法 92	10	水	4.0
晶型 B 制备方法 93	10	硝基甲烷	4.0
晶型 B 制备方法 94	10	乙酸乙酯	4.0
晶型 B 制备方法 95	10	甲基叔丁基醚	4.0
晶型 B 制备方法 96	10	四氢呋喃	4.0
晶型 B 制备方法 97	10	二氯甲烷	4.0
晶型 B 制备方法 98	10	氯仿	4.0

晶型 B 制备方法 99	10	甲苯	4.0
--------------	----	----	-----

第十一种实验方式

取约 15~30mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入相应溶剂后, 置于相应温度下, 搅拌 30 分钟, 过滤, 制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	样品质量 (mg)	溶剂	溶剂 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 100	4	15	正丙醇	0.2
晶型 B 制备方法 101	4	30	水	0.1
晶型 B 制备方法 102	4	10	丁酮	0.4
晶型 B 制备方法 103	4	10	乙酸乙酯	0.4
晶型 B 制备方法 104	4	10	四氢呋喃	0.4
晶型 B 制备方法 105	4	10	二氯甲烷	0.4
晶型 B 制备方法 106	室温	15	乙醇	0.2
晶型 B 制备方法 107	室温	15	异丙醇	0.2
晶型 B 制备方法 108	室温	15	正丁醇	0.2
晶型 B 制备方法 109	室温	30	水	0.1
晶型 B 制备方法 110	室温	10	丙酮	0.4
晶型 B 制备方法 111	室温	10	乙醚	0.4
晶型 B 制备方法 112	室温	10	乙酸异丙酯	0.4
晶型 B 制备方法 113	室温	10	1,4-二氧六环	0.4
晶型 B 制备方法 114	室温	10	乙腈	0.4
晶型 B 制备方法 115	室温	10	氯仿	0.4
晶型 B 制备方法 116	40	10	仲丁醇	0.4
晶型 B 制备方法 117	40	10	硝基甲烷	0.4
晶型 B 制备方法 118	40	10	乙酸乙酯	0.4
晶型 B 制备方法 119	40	10	四氢呋喃	0.4
晶型 B 制备方法 120	40	10	乙腈	0.4
晶型 B 制备方法 121	40	10	甲苯	0.4

第十二种实验方式

- 5 取约 15~30mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品, 加入溶剂 2 后, 再加入溶剂 1, 制备成混悬液后, 置于相应温度下搅拌 30 分钟, 过滤, 制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	样品质量	溶剂 1	溶剂 1 (体积,	溶剂 2	溶剂 2 (体积,
----	---------	------	------	-----------	------	-----------

		(mg)		mL)		mL)
晶型 B 制备方法 122	室温	15	甲醇	0.2	异丙醚	0.6
晶型 B 制备方法 123	40	15	甲醇	0.1	乙酸乙酯	0.6
晶型 B 制备方法 124	4	15	甲醇	0.05	1,4-二氧六环	1.0
晶型 B 制备方法 125	4	10	乙醇	0.1	丁酮	1.0
晶型 B 制备方法 126	室温	10	乙醇	0.2	乙腈	3.0
晶型 B 制备方法 127	40	10	乙醇	0.2	正庚烷	0.8
晶型 B 制备方法 128	室温	15	三氟乙醇	0.05	硝基甲烷	0.6
晶型 B 制备方法 129	4	15	三氟乙醇	0.1	乙醚	0.8
晶型 B 制备方法 130	40	15	三氟乙醇	0.05	四氢呋喃	0.8
晶型 B 制备方法 131	室温	15	水	0.05	丙酮	1.0
晶型 B 制备方法 132	4	15	水	0.05	四氢呋喃	1.0
晶型 B 制备方法 133	室温	15	水	0.05	乙腈	1.0
晶型 B 制备方法 134	室温	10	异丙醇	0.2	甲基叔丁基醚	0.6
晶型 B 制备方法 135	4	10	正丙醇	0.2	乙酸异丙酯	0.6
晶型 B 制备方法 136	40	10	正丁醇	0.2	甲基环己烷	0.8
晶型 B 制备方法 137	4	15	二甲亚砜	0.1	丙酮	1.6
晶型 B 制备方法 138	40	15	二甲亚砜	0.05	乙酸乙酯	1.0
晶型 B 制备方法 139	室温	15	二甲亚砜	0.05	乙腈	1.0
晶型 B 制备方法 140	室温	10	氯仿	0.4	甲基叔丁基醚	0.4
晶型 B 制备方法 141	室温	10	乙酸乙酯	0.4	甲苯	0.4

第十三种实验方式 晶型 B 制备方法 142

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的无定型样品,在室温下,敞口静置于湿度为 85%RH 的气氛内 10 天,制得晶型 B。

第十四种实验方式

- 5 取适量样品,加入相应溶剂,超声溶解成澄清溶液后过滤,在相应水浴温度下快速旋干,制得晶型 B。

序号	温度 (°C)	样品质量(mg)	溶剂	溶剂 (体积, mL)
晶型 B 制备方法 143	60	15	水	0.4
晶型 B 制备方法 144	40	1000	甲醇	40.0

实施例 4: 晶型 C 的制备方法**晶型 C 制备方法 1:**

取 100mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 2.8mL 异丙醚后再加入 2.8mL 甲醇形成混悬液, 室温搅拌 4 天, 减压抽滤, 得到 73mg 晶型 C

5 **晶型 C 制备方法 2:**

取 100mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 1.0mL 异丙醚后再加入 3.0mL 甲醇形成混悬液, 室温搅拌 5 天, 减压抽滤, 即得到 63mg 晶型 C。

晶型 C 制备方法 3 和 4:

取约 15mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 在相应温度下, 加入溶剂 2 后再加入溶剂 1 后溶清, 过滤, 置于 -20℃ 搅拌至析出固体, 制得晶型 C。

序号	温度 (°C)	样品量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (mL)	溶剂 2	溶剂 2 (mL)
制备方法 3	60	15	甲醇	1.1	异丙醚	0.5
制备方法 4	60	15	甲醇	0.6	乙酸异丙酯	0.5

晶型 C 制备方法 5:

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 置于 2.0mL 离心管中, 室温敞口置于 4mL 甲醇密闭溶剂气氛中扩散 6 天, 制得晶型 C。

实施例 5: 晶型 D 的制备方法15 **晶型 D 制备方法 1:**

取 100mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 2.0mL 乙酸乙酯后再加入 1.0mL 二甲亚砜形成混悬液, 室温搅拌 1 天, 制得晶型 D。

晶型 D 制备方法 2:

取约 5mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 0.1mL 二甲亚砜溶清后过滤, 置于 40℃ 温度下敞口挥发, 制得晶型 D。

晶型 D 制备方法 3:

取约 20mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入溶剂 2 后再加入溶剂 1 形成混悬液后置于相应温度下搅拌 4 天, 制得晶型 D。

温度 (°C)	样品量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1(mL)	溶剂 2	溶剂 2(mL)
40	20	乙酸乙酯	1.0	二甲亚砜	0.5

晶型 D 制备方法 4 和 5:

取约 15mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 在室温下, 加入溶剂 1 后超声溶清, 过滤, 在搅拌下向溶液内滴加溶剂 2 至析出大量固体, 即得晶型 D。

序号	样品量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1(mL)	溶剂 2	溶剂 2(mL)
制备方法 4	15	二甲亚砜	0.2	丙酮	3.0
制备方法 5	15	二甲亚砜	0.2	乙酸乙酯	5.0

实施例 6: 晶型 E 的制备方法

取约 20mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 室温置于 85%RH 湿度器内 26 天, 5 制得晶型 E。

实施例 7: 无定型物的制备方法

无定型物制备方法 1:

取 200mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 0.6mL 三氟乙醇, 超声溶清过滤, 40℃ 快速减压旋干, 得到无定型物。

10 无定型物制备方法 2:

取 200mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 7.0mL 甲醇, 超声溶清过滤, 40℃ 快速减压旋干, 得到无定型。

无定型物制备方法 3-5:

15 取约 5~10mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入相应溶剂溶清后过滤, 置于相应温度下敞口挥发, 得到无定型物。

序号	温度 (°C)	样品量 (mg)	溶剂	溶剂用量(mL)
制备方法 3	室温	5	三氟乙醇	0.4
制备方法 4	40	5	正丙醇	1.0
制备方法 5	40	10	三氟乙醇	0.4

无定型物制备方法 6-9:

取约 10mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入相应溶剂溶清后过滤, 置于相应温度下敞口挥发, 得到无定型物。

序号	温度 (°C)	样品量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (mL)	溶剂 2	溶剂 2 (mL)
制备方法 6	室温	10	三氟乙醇	0.2	乙腈	0.2
制备方法 7	60	10	正丙醇	1.0	甲苯	0.4
制备方法 8	60	10	仲丁醇	2.0	1,4-二氧六环	0.4
制备方法 9	60	10	正丁醇	2.0	正庚烷	0.6

无定型物制备方法 10:

取约 15mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入 2.0mL 正庚烷后置于室温搅拌 5 天, 得到无定型物。

无定型物制备方法 11 和 12:

- 取约 10~15mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 在相应温度下, 加入相应溶剂后
5 溶清, 过滤, 置于-20℃搅拌至析出固体, 得到无定型物。

序号	温度 (℃)	样品量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (mL)	溶剂 2	溶剂 2 (mL)
制备方法 11	70	15	三氟乙醇	0.1	乙腈	2.0
制备方法 12	70	10	仲丁醇	2.0	正庚烷	0.8

无定型物制备方法 13:

取约 15mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 在室温下, 加入 0.2mL 三氟乙醇后超声溶清, 过滤, 在搅拌下向溶液内滴加 1.0mL 异丙醚至析出大量固体, 得到无定型物。

无定型物制备方法 14-17:

- 10 取约 10~15mg 结构式 I 所示化合物的晶型 A 样品, 加入相应溶剂溶清后过滤, 在相应温度下快速旋干, 得到无定型物。

序号	温度 (℃)	样品量 (mg)	溶剂 1	溶剂 1 (mL)	溶剂 2	溶剂 2 (mL)
制备方法 14	40	10	乙醇	1.0	NA	NA
制备方法 15	40	15	甲醇	0.4	二氯甲烷	0.4
制备方法 16	40	10	乙醇	1.5	氯仿	0.5
制备方法 17	40	15	三氟乙醇	0.2	乙腈	0.4

实施例 8: 晶型稳定性的测定

晶型 A 和晶型 B 样品在 80℃干燥放置 24 小时、25℃-60%RH 放置 10 天、40℃-75%RH 放置 10 天, 晶型均不变。

- 15 晶型 C 在室温真空干燥过夜后几乎全部转为晶型 A。

晶型 D 室温晾干或室温真空干燥过夜大部分转为晶型 B, 不能稳定存在。

晶型 E 放置于干燥器中 2 天大部分转为晶型 A, 不稳定。

实施例 9: 动态水分吸附 (DVS) 测定

- 20 晶型 A: 0%-80%RH 范围内重量变化约为 2.3%, 该水合物在 0%RH 干燥阶段脱去约 1.5%的水分, 0%RH-80%RH 范围内可吸湿约为 2.3%, 在脱吸附阶段在 30%RH 可脱去 1.5%水分, 在 30-80%RH 范围内重量变化小于 2%。

晶型 B: 0%-80%RH 范围内重量变化约为 2.3%, 该水合物在 10%RH 以下可脱去约

4%的水分，在吸附阶段在 10%RH 又可吸附约 4%水分，在 10-80%RH 范围内重量变化小于 2%。

无定型：0-80%RH 范围内重量变化约为 15.7%，极易吸湿。

实施例 10：溶解度测定

- 5 结构式 I 所示化合物晶型 A 室温时在水中的溶解度是 20-100mg/mL，结构 I 所示化合物游离碱无定型物在水中的溶解度 < 1mg/mL。

实施例 11. 胶囊的配方

- 作为一个口服药的明确具体化，取大约 20 至 150mg 实施例 1 和/或 2 记载的多晶型，用充分细微划分的微晶纤维素和/或硬脂酸调配得到总量约为 50mg 至 500mg 去填充 0 型
10 胶囊。

实施例 12. 片剂或胶囊的配方

- 作为一个口服药的明确具体化，取大约 20 至 150mg 实施例 1 和/或 2 记载的多晶型，用二种或以上的下述辅料，充分细微划分的微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、聚维酮、羟丙基纤维素和/或硬脂酸调配得到总量约为 50mg
15 至 500mg 的片剂或胶囊。

实施例 13：药代动力学数据

雌性 SD 大鼠 6 只，分为两组，每组三只，分别单次灌胃 50mg/kg 给药结构 I 所示化合物晶型 A 和结构 I 所示化合物游离碱无定型物；分别在指定的时间点通过颈静脉采血，分离血浆，放入-80℃冰箱保存。

- 20 上述血浆样品，乙腈沉淀蛋白，取上清用水稀释 3 倍，取 5μL 至 LC-MS/MS 检测，试验数据如表 9 所示：

表 9

化合物	给药方式	剂量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)
结构 I 所示化合物游离碱无定型物	PO	50	4.67	890	8165
结构 I 所示化合物晶型 A	PO	50	2.67	1440	11551

大鼠口服给予 50mg/kg 结构 I 所示化合物晶型 A 和结构 I 所示化合物游离碱无定型

物后, $T_{\max}$ 分别为 2.67 和 4.67h, $C_{\max}$ 分别为 1440 和 890 ng/mL, AUC_{last} 分别为 11551 和 8165 h*ng/mL。

由以上结果提示, 相较于结构 I 所示化合物游离碱无定型物, 结构 I 所示化合物晶型 A 在体内吸收更好。

5 实施例 14: 结构式 I 所示化合物的生物化学激酶活性

结构式 I 所示化合物的生物化学激酶活性实验由位于美国宾夕法尼亚州 (PA) 莫尔文 (Malvern) 的反应生物有限公司 (Reaction Biology Corp) 检测, 检测规程参见 Anastassiadis 等人的 *Nat Biotechnol.* **2011**; 29(11):1039-45。发现结构式 I 所示化合物潜在地抑制如下激酶:

激酶	IC ₅₀ (nM)	激酶	IC ₅₀ (nM)
ALK	0.16	c-MET	9.59
ALK (C1156Y)	0.28	EPHA1	6.22
ALK (F1174L)	0.16	EPHA2	1.14
ALK (F1174L)-EML4	0.53	EPHB1	8.59
ALK (F1174L)-NPM1	0.47	CSF1R (FMS)	13.44
ALK (F1174S)	0.17	NEK1	6.08
ALK (G1202R)	3.83	ROS/ROS1	1.41
ALK (G1269A)	1.14	ROS1-GOPC	0.98
ALK (G1269S)	1.39	TRKA	8.00
ALK (L1152R)	0.58	TRKA-TFG (TRK-T3)	0.46
ALK (L1196M)	0.32	TRKA-TPM3	0.62
ALK (R1275Q)	1.06	TRKA-TPR	1.22
ALK (S1206R)	0.17	TRKB	3.39
ALK (T1151-L1152insT)	0.26	TRKC	0.46
ALK (T1151M)	0.13	ALK-TFG	0.73
ALK-NPM1	0.68	ALK-TPM3	0.21

10 虽然本发明已通过其实施方式连同参考附图进行了全面的描述, 但是值得注意的是, 各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。