嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐的多晶型物和应用

相关申请

本申请要求于 2021 年 9 月 15 日提交的、申请号为 CN202111079644.0、名称为“嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐的多晶型物和应用”的中国专利申请的优先权，在此将其全文引入作为参考。

技术领域

本申请涉及医药技术领域，特别地涉及一种嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐的多晶型物和应用，其中，涉及一种 3-（4-氨基-5-氟-6-（1-（（6-（2-羟基丙烷-2-基）吡啶-2-基）甲基）-1H-1,2,3-三唑-4-基）嘧啶-2-基）-2-甲基苯甲腈及其药学上可接受的盐的多晶型物和应用。

背景技术

腺苷（Adenosine）是一种遍布人体细胞的内源性核苷，由腺嘌呤和核糖组成，其广泛分布于细胞内和细胞外。腺苷参与体内多种生理生化功能，例如，腺苷能直接进入心肌，经磷酸化生成三磷酸腺苷酸（Adenosine triphosphate, ATP），参与心肌的能量代谢。在中枢神经系统（Central Nervous System, CNS）中，腺苷可控制神经递质的释放和突触后神经元的反应，起到调节运动、保护神经元、影响睡眠以及觉醒等重要生命过程的作用。在病理状态下，细胞外的腺苷浓度在肿瘤或者缺氧条件下会显著增加。腺苷可以通过促进肿瘤血管生成、增殖、发展以及肿瘤迁移在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用。

腺苷受体（Adenosine Receptor，AR）属于 G 蛋白偶联受体（Guanosine-binding Protein Coupled Receptor，GPCR）家族，其内源配体为腺苷。目前已知的腺苷受体由 A1、$A2_A$、$A2_B$ 和 A3 四种亚型受体组成。其中腺苷与 A1 或 A3 受体结合可以抑制环磷酸腺苷(cAMP)的产生；而与 $A2_A$ 或 $A2_B$ 受体结合可以活化腺苷活化酶，进而上调 cAMP 的水平，发挥进一步的生理调控作用。

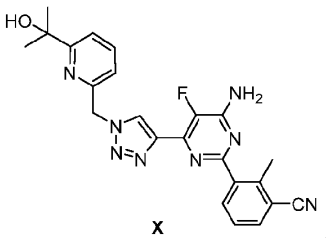
A1 和 A3 两种受体主要表达在中枢神经系统中，而 $A2_A$ 和 $A2_B$ 两种腺苷受体在中枢神经系统及外周系统都有表达。在肿瘤微环境内，$A2_A$ 和 $A2_B$ 两种腺苷受体广泛表达在免疫细胞中，具有很强的免疫抑制功能。因此，围绕这两个靶点开发用于预防或治疗肿瘤或免疫相关疾病的药物极具价值。

为了更好地满足市场需求，进一步开发具有 $A2_A/A2_B$ 受体拮抗活性的化合物及其药学上可接受的盐和其多晶型物以有助于进一步的药物开发。

发明内容

本申请的目的包括提供一种 $A2_A/A_{2B}$ 受体拮抗剂或其药学上可接受的盐的多晶型和应用。

在本申请的第一方面，提供了一种式 X 化合物或所述式 X 化合物药学上可接受盐的多晶型物；所述式 X 化合物是一种嘧啶衍生物，其具有如下的式 X 所示的结构，



X 。

在本申请的第一方面，既包括式 X 化合物的多晶型物，也包括式 X 化合物药学上可接受盐的多晶型物。

所述的药学上可接受盐由式 X 化合物和酸成盐，也因此包括式 X 化合物和酸成分。

在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐为无机盐。相应地，用于成盐的酸为无机酸。

在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐选自盐酸盐、硫酸盐和氢溴酸盐。相应地，用于成盐的酸选自盐酸、硫酸和氢溴酸。

在一些实施方案中，所述式 X 化合物的多晶型物以及式 X 化合物药学上可接受盐的多晶型物各自独立地为无水形式、水合物形式或溶剂合物形式。

在一些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射获得 X 射线粉末衍射图。

本申请中涉及的各 X 射线粉末衍射图，各自独立地可以使用 Cu-Kα 辐射而获得。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物的 I 型结晶，即游离碱晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：18.08±0.2、21.41±0.2 和 24.83±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包括至少 1 个选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：12.90±0.2、15.26±0.2、16.47±0.2、17.81±0.2 和 19.57±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包括至少 1 个选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：22.01±0.2 和 25.43±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：18.08±0.2、21.41±0.2 和 24.83±0.2，还包括 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：12.90±0.2、15.26±0.2、16.47±0.2、17.81±0.2、19.57±0.2、22.01±0.2 和 25.43±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包括 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：9.50±0.2、10.13±0.2、12.53±0.2、18.89±0.2、19.94±0.2 和 20.33±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：7.73±0.2、13.94±0.2 和 16.94±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：27.84±0.2、28.49±0.2、29.27±0.2、30.38±0.2、30.86±0.2 和 32.03±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在表 1 所示的 2θ(°)处具有衍射峰，各衍射峰相对强度如表 1 所示。

表 1. 游离碱晶型 I 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I0	2θ(°)	I/I0	2θ(°)	I/I0
7.73	W	17.81	S	25.43	S
9.50	M	18.08	VS	27.84	M
10.13	M	18.89	M	28.49	M
12.53	M	19.57	S	29.27	M
12.90	S	19.94	M	30.38	M
13.94	W	20.33	M	30.86	M
15.26	S	21.41	VS	32.03	M
16.47	S	22.01	S		
16.94	W	24.83	VS		

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所表征。

在一个实施例中，所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图如图 1 所表征。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 为无水形式。

在一些实施例中，所述游离碱晶型I的差示扫描量热曲线在190.15℃ ± 3℃处具有吸热峰，熔化热约为100.48 J/g。

在一些实施例中，所述游离碱晶型I的差示扫描量热曲线在190.15℃ ± 1℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型I的差示扫描量热曲线在190.15℃ ± 0.5℃处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的 TGA 图谱显示在 150℃之前几乎无失重，在 150℃ ~ 210℃失重 0.123%。

在一些实施例中，所述游离碱晶型I具有基本上如图2所示的TGA-DSC图谱。

在一个实施例中，所述游离碱晶型I具有如图2所示的TGA-DSC图谱。

在一些实施例中，所述游离碱晶型I在25℃条件下，相对湿度0% ~ 80% RH变化过程中，吸附导致的重量变化小于0.2%，几乎无吸湿性；所述重量变化的百分比“%”为重量百分数比。

在一些实施例中，所述游离碱晶型I具有基本上如图3所示的动态水分吸附图谱（DVS图谱）。

在一个实施例中，所述游离碱晶型I具有如图3所示的DVS图谱。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的红外光谱中，在约 3490 cm^{-1}、约 3280 cm^{-1}、约 3132 cm^{-1}、约 2972 cm^{-1}、约 2931 cm^{-1}、约 2210 cm^{-1}、约 1636~1451 cm^{-1}、约 1399 cm^{-1}、约 1366 cm^{-1}、约 855 cm^{-1}、约 799 cm^{-1} 和约 769 cm^{-1} 处存在吸收峰。此处的“约”各自独立地可以为±5cm^{-1}、±3cm^{-1} 或±1cm^{-1}。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 的红外光图谱基本如图 20 所表征。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 具有如图 20 所表征的红外光图谱。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 I 具有选自下组的一个或多个特征：

（1）其 TGA-DSC 图谱基本如图 2 所表征；

（2）其 DVS 图谱基本如图 3 所表征；和

（3）其红外光图谱基本如图 20 所表征。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物的 IV 型结晶，即游离碱晶型 IV，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：13.04±0.2、15.80±0.2、16.46±0.2 和 23.89±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图还包括至少 1 个在选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.32±0.2、9.08±0.2、9.58±0.2 和 14.12±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图还包括至少 1 个在选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：20.14±0.2、20.59±0.2、23.89±0.2 和 27.53±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：13.04±0.2、15.80±0.2、16.46±0.2 和 23.89±0.2，还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.32±0.2、9.08±0.2、9.58±0.2、14.12±0.2、20.14±0.2、20.59±0.2、23.89±0.2 和 27.53±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：13.04±0.2、15.80±0.2、16.46±0.2 和 23.89±0.2，还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.32±0.2、9.08±0.2、9.58±0.2、14.12±0.2、20.14±0.2、20.59±0.2、23.89±0.2、27.53±0.2 和 37.76±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图还包含 1 个或 2 个选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：7.64±0.2 和 8.34±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图在表 2 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 2 所示。

表 2. 游离碱晶型 IV 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
6.32	S	13.04	VS	20.59	S
7.64	M	14.12	S	23.89	VS
8.34	M	15.80	VS	27.53	S
9.08	S	16.46	VS	37.76	S
9.58	S	20.14	S		

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图基本如图 4 所表征。

在一个实施例中，所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图如图 4 所表征。

在一些实施例中，所述游离碱晶型IV的差示扫描量热曲线在189.64℃ ± 3℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型IV的差示扫描量热曲线在189.64℃ ± 1℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型IV的差示扫描量热曲线在189.64℃ ± 0.5℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型IV具有基本上如图5所示的差示扫描量热曲线。

在一个实施例中，所述游离碱晶型IV具有如图5所示的差示扫描量热曲线。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物的 V 型结晶，即游离碱晶型 V，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：6.17±0.2、9.37±0.2、10.39±0.2、11.65±0.2、14.35±0.2、15.74±0.2 和 17.21±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：21.65±0.2、22.31±0.2、24.55±0.2、24.86±0.2、25.70±0.2、26.08±0.2 和 27.31±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图还在以下衍射角 2θ(°)处具有峰：38.71±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图包含 1 个或 2 个选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：38.71±0.2 和 43.60±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：6.91±0.2、8.08±0.2、8.70±0.2、12.77±0.2 和 13.25±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：19.01±0.2、19.43±0.2、21.35±0.2、23.15±0.2、29.38±0.2、32.03±0.2、32.29±0.2、35.08±0.2、39.80±0.2 和 40.19±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：19.01±0.2、19.43±0.2、21.35±0.2、23.15±0.2、29.38±0.2、32.03±0.2、32.29±0.2、35.08±0.2、37.43±0.2、39.80±0.2 和 40.19±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图在表 3 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 3 所示。

表 3. 游离碱晶型 V 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
6.17	S	17.21	S	27.31	S
6.91	M	19.01	M	29.38	M
8.08	M	19.43	M	32.03	M
8.70	M	21.35	M	32.29	M
9.37	S	21.65	S	35.08	M
10.39	S	22.31	S	37.43	M
11.65	S	23.15	M	38.71	S
12.77	M	24.55	S	39.80	M
13.25	M	24.86	S	40.19	M
14.35	VS	25.70	S	43.60	S
15.74	S	26.08	S		

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图基本如图 6 所表征。

在一个实施例中，所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图如图 6 所表征。

在一些实施例中，所述游离碱晶型V的差示扫描量热曲线在189.94℃ ± 3℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型V的差示扫描量热曲线在189.94℃ ± 1℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型V的差示扫描量热曲线在189.94℃ ± 0.5℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型V具有基本上如图7所示的差示扫描量热曲线。

在一个实施例中，所述游离碱晶型V具有如图7所示的差示扫描量热曲线。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物的 VI 型结晶，即游离碱晶型 VI，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：12.55±0.2、14.86±0.2、16.15±0.2、17.69±0.2、21.08±0.2、21.58±0.2、24.53±0.2 和 25.01±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图还包含在 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰： 9.04±0.2、9.68±0.2、13.37±0.2、18.53±0.2、19.19±0.2、19.64±0.2 和 19.97±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图还包含在 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：23.69±0.2、27.55±0.2、30.34±0.2 和 31.46±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图还包含在 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：9.04±0.2、9.68±0.2、13.37±0.2、18.53±0.2、19.19±0.2、19.64±0.2、19.97±0.2、23.69±0.2、27.55±0.2、30.34±0.2、31.46±0.2 和 37.42±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图还包含在 1 个或 2 个选自下组在下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：7.24±0.2 和 12.07±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图在表 4 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 4 所示。

表 4. 游离碱晶型 VI 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
7.24	M	17.69	VS	24.53	VS
9.04	S	18.53	S	25.01	VS
9.68	S	19.19	S	27.55	S
12.07	M	19.64	S	30.34	S
12.55	VS	19.97	S	31.46	S
13.37	S	21.08	VS	37.42	S
14.86	VS	21.58	VS		
16.15	VS	23.69	S		

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图基本如图 8 所表征。

在一个实施例中，所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图如图 8 所表征。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VI的差示扫描量热曲线在189.33℃ ± 3℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VI的差示扫描量热曲线在189.33℃ ± 1℃处具有

吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VI的差示扫描量热曲线在189.33℃ ± 0.5℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VI具有基本上如图9所示的差示扫描量热曲线。

在一个实施例中，所述游离碱晶型VI具有如图9所示的差示扫描量热曲线。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物VII型结晶，即游离碱晶型VII，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：14.92±0.2、16.13±0.2、17.59±0.2、20.87±0.2、21.20±0.2、21.71±0.2、24.12±0.2、24.62±0.2 和 25.12±0.2。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物VII型结晶，即游离碱晶型VII，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：14.92±0.2、16.13±0.2、17.59±0.2、20.87±0.2、21.20±0.2、21.71±0.2、24.12±0.2、24.62±0.2、25.12±0.2、37.40±0.2 和 43.55±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.17±0.2、9.07±0.2、9.67±0.2、10.37±0.2、12.61±0.2、14.39±0.2、19.21±0.2、19.73±0.2 和 20.05±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：27.25±0.2、27.39±0.2、27.76±0.2、28.97±0.2、30.36±0.2、31.25±0.2 和 31.67±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：5.00±0.2、6.91±0.2、7.19±0.2、11.58±0.2、13.46±0.2、33.47±0.2 和 34.98±0.2。

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图在表 5 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 5 所示。

表 5. 游离碱晶型 VII 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
5.00	M	16.13	VS	27.39	S
6.17	S	17.59	VS	27.76	S
6.91	M	19.21	S	28.97	S
7.19	M	19.73	S	30.36	S
9.07	S	20.05	S	31.25	S
9.67	S	20.87	VS	31.67	S
10.37	S	21.20	VS	33.47	M
11.58	M	21.71	VS	34.98	M
12.61	S	24.12	VS	37.40	VS
13.46	M	24.62	VS	43.55	VS
14.39	S	25.12	VS		
14.92	VS	27.25	S		

在一些实施方案中，所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图基本如图 10 所表征。

在一个实施例中，所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图如图 10 所表征。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VII的差示扫描量热曲线在189.36℃ ± 3℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VII的差示扫描量热曲线在189.36℃ ± 1℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VII的差示扫描量热曲线在189.36℃ ± 0.5℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述游离碱晶型VII具有基本上如图11所示的差示扫描量热曲线。

在一个实施例中，所述游离碱晶型VII具有如图11所示的差示扫描量热曲线。

在一些实施方案中，所述游离碱多晶型物为式 X 化合物盐酸盐的 I 型结晶，即盐酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：13.12±0.2、13.91±0.2、17.62±0.2、22.58±0.2 和 26.51±0.2。

在一些实施方案中，所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：8.39±0.2、10.18±0.2、15.25±0.2、18.64±0.2、20.96±0.2、25.52±0.2、27.01±0.2 和 29.48±0.2。

在一些实施方案中，所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：11.44±0.2、12.63±0.2、17.27±0.2、18.97±0.2、20.12±0.2、21.61±0.2、23.29±0.2 和 29.15±0.2。

在一些实施方案中，所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在表 6 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 6 所示。

表 6. 盐酸盐晶型 I 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
8.39	M	17.27	M	22.58	VS
10.18	M	17.62	S	23.29	M
11.44	M	18.64	M	25.52	M
12.63	M	18.97	M	26.51	S
13.12	S	20.12	M	27.01	M
13.91	S	20.96	M	29.15	M
15.25	M	21.61	M	29.48	M

在一些实施方案中，所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 13 所表征。

在一个实施例中，所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图如图 13 所表征。

在一些实施例中，所述盐酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在225.37℃ ± 3℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述盐酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在225.37℃ ± 1℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述盐酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在225.37℃ ± 0.5℃处具有

吸热峰。

在一些实施例中，所述盐酸盐晶型I具有基本上如图14所示的差示扫描量热曲线。

在一个实施例中，所述盐酸盐晶型I具有如图14所示的差示扫描量热曲线。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物硫酸盐的 I 型结晶，即硫酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：15.13±0.2、19.64±0.2 和 23.48±0.2。

在一些实施方案中，所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：11.62±0.2、12.77±0.2、13.13±0.2、22.25±0.2、24.80±0.2 和 26.09±0.2。

在一些实施方案中，所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：12.19±0.2、16.45±0.2 和 21.71±0.2。

在一些实施方案中，所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在表 7 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 7 所示。

表 7. 硫酸盐晶型 I 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
11.62	S	15.13	VS	22.25	S
12.19	M	16.45	M	23.48	VS
12.77	S	19.64	VS	24.80	S
13.13	S	21.71	M	26.09	S

在一些实施方案中，所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 15 所表征。

在一个实施例中，所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图如图 15 所表征。

在一些实施例中，所述硫酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在205.20℃ ± 3℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述硫酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在205.20℃ ± 1℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述硫酸盐晶型I的差示扫描量热曲线在205.20℃ ± 0.5℃处具有吸热峰。

在一些实施例中，所述硫酸盐晶型I具有基本上如图16所示的差示扫描量热曲线。

在一个实施例中，所述硫酸盐晶型I具有如图16所示的差示扫描量热曲线。

在一些实施方案中，所述多晶型物为式 X 化合物氢溴酸盐的 I 型结晶，即氢溴酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：16.70±0.2、23.51±0.2 和 23.96±0.2。

在一些实施方案中，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：11.84±0.2、12.79±0.2、19.34±0.2、20.23±0.2、23.09±0.2、24.34±0.2、25.37±0.2、26.21±0.2、26.99±0.2、28.04±0.2、33.22±0.2 和 35.96±0.2。

在一些实施方案中，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：11.48±0.2、13.64±0.2、15.46±0.2、15.96±0.2、17.66±0.2、

18.71±0.2、20.99±0.2、21.51±0.2、31.60±0.2、31.90±0.2、35.52±0.2、36.98±0.2、37.81±0.2、39.29±0.2 和 39.73±0.2。

在一些实施方案中，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在表 8 所示的 2θ(°)处具有峰，各峰相对强度如表 8 所示。

表 8. 氢溴酸盐晶型 I 的一个 X 射线粉末衍射图中的主要衍射峰位置及相对强度。

2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0	2θ(°)	I/I_0
11.48	M	20.23	S	28.04	S
11.84	S	20.99	M	31.60	M
12.79	S	21.51	M	31.90	M
13.64	M	23.09	S	33.22	S
15.46	M	23.51	VS	35.52	M
15.96	M	23.96	VS	35.96	S
16.70	VS	24.34	S	36.98	M
17.66	M	25.37	S	37.81	M
18.71	M	26.21	S	39.29	M
19.34	S	26.99	S	39.73	M

在一些实施方案中，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 17 所表征。

在一个实施例中，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图如图 17 所表征。

在本申请的第二方面，提供了式 X 所述化合物及其药学上可接受的盐的多晶型物的制备方法，可用于制备第一方面所述的多晶型物。

在本申请的第二方面，式 X 化合物的结构与上述一致。

在本申请的第二方面，提供了所述式 X 化合物的多晶型物的制备方法，包括如下步骤：

（a0）在溶剂中，将所述式 X 化合物溶清，形成溶液；

（b0）将所述溶液进行结晶处理，制备所述式 X 化合物的多晶型物。

本文中，为实现“溶清”，相应溶剂的量应当控制适合，以能将式 X 化合物完全溶解为宜。如用量太低，无法得到澄清的溶液，如果用量太多，在进行结晶处理时，可能会导致无法使晶体析出。

在一些实施方案中，所述步骤（a0）中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、50%(v/v)乙醇/水混合溶剂、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃及其混合。

在一些实施方案中，所述步骤（b0）中，所述结晶处理的方式可以选自降温结晶、挥发结晶或反溶剂结晶。

本文中，所述降温结晶的关键步骤是降温使晶体析出。

本文中，所述挥发结晶的关键步骤是挥发溶剂使晶体析出。

本文中，所述反溶剂结晶的关键步骤是“反溶剂添加”，也即添加反溶剂、不良溶剂或反溶剂与不良溶剂的组合，使晶体析出。优选添加反溶剂。

在一些实施方案中，所述步骤（b0）中，所述结晶处理的方法为缓慢降温、缓慢挥发或反溶剂添加。

本文中，缓慢降温的举例，如自然降温至室温。

本文中，缓慢挥发的举例，如室温自然挥发。

在一些实施方案中，制备的多晶型物为所述游离碱晶型 I，所述结晶处理通过降温结晶、挥发结晶或反溶剂结晶进行。

在一些实施例中，提供了一种所述游离碱晶型 I 的制备方法，包括如下步骤：

（a1）在溶剂存在下，将式 X 化合物溶清，形成溶液；

（b1）将所述溶液进行结晶处理。

在一些实施方案中，步骤（a1）中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、50%乙醇（也即 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂）、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃及其混合。

在一些实施方案中，步骤（a1）中，所述溶剂为乙腈、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯、50%乙醇、二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺。

在一些实施方案中，所述步骤（a1）中，于温度 T1 条件下将所述式 X 化合物溶清。在一些优选的实施方案中，所述温度 T1 优选高于室温。比如，将式 X 化合物加入到溶剂中，加热至温度 T1 后保持一段时间，使混合体系澄清（实现将式 X 化合物溶清），所得的澄清体系即所述溶液。所述温度 T1 可以为恒温条件（保持在恒定温度），也可以为一个温度区间（保持在恒定的温度区间）。在一些实施方案中，所述“将所述式 X 化合物溶清的步骤”于温度 T1 条件下进行，所述温度 T1 选自以下任一个温度区间：45℃～120℃、50℃～100℃、50℃～80℃和 70℃～80℃。在一些实施例中，将溶液升温至 45℃～120℃后保持一段时间，使式 X 化合物溶清；在一些实施例中，将溶液升温至 50℃～100℃；在一些实施例中，将溶液升温至 50℃～80℃；在一些实施例中，将溶液升温至 50℃左右（例如 50±5℃）；在一些实施例中，将溶液升温至 70℃～80℃。在一些实施例中，所述温度 T1 约为以下任一种温度：48℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃和 80℃，可以在所列举温度处恒温保持，也允许在一定范围内进行波动，比如±1℃、±2℃、±3℃、±4℃、±5℃等。在一些优选的实施例中，所述温度 T1 为恒温条件。

在一些实施方式中，所述步骤（b1）中，将所述溶液通过降温、挥发或反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（b1）中，所述结晶处理的方式为降温结晶，也即采用降温结晶方式进行结晶处理。所述降温是相对于步骤（a1）中的温度 T1 而言。一些实施方式中，将所述溶液降温至温度 T2 后保持一段时间，使晶体析出。所述温度 T2 可以为恒温条件（保持在恒定温度），也可以为一个温度区间（保持在恒定的温度区间）。在一些实施方案中，所述温度 T2 选自以下任一个温度区间：-10℃到室温、30℃～20℃、25℃～15℃、0℃～5℃、0℃～4℃、0℃以下和 0℃～-5℃。在一些实施方案中，所述温度 T2 选自以下任一个温度区间中的任意温度：-10℃到室温、30℃～20℃、25℃～15℃、0℃～5℃、0℃～4℃、0℃以下和 0℃～-5℃。在一些实施例中，将溶液降温至-10℃到室温范围内的任意温度；在一些实施例中，将溶液降温至室温；在一些实施例中，将溶液温降温至 30℃～20℃；

在一些实施例中，将溶液降温至 25℃～15℃；在一些实施例中，将溶液降温至 0℃～5℃；在一些实施例中，将溶液降温至 0℃或 0℃以下；在一些实施例中，将溶液降温至 0℃到-5℃。在一些实施例中，所述温度 T2 约为以下任一种温度：-5℃、-4℃、-2℃、0℃、5℃、10℃、15℃、20℃和 25℃，可以在所列举温度处恒温保持，也允许在一定范围内进行波动，比如±1℃、±2℃、±3℃、±5℃等。在一些优选的实施例中，所述温度 T2 为恒温条件。

在一些实施方式中，通过以下任一种方案制备所述游离碱晶型 I：

（Ia）所述溶剂为乙腈、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂，所述结晶处理的方式为降温结晶；

（Ib）所述溶剂为 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂，所述结晶处理的方式为挥发结晶；或

（Ic）所述溶剂为二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺，所述结晶处理的方式为反溶剂结晶。

在一些实施方案中，用乙腈、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或 50%乙醇将式 X 化合物溶清，采用降温结晶方式进行结晶处理，得到本申请的游离碱晶型 I。

在一些实施例中，所述游离碱晶型 I 的制备方法包括如下步骤：在异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂中，于 50±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；将所述溶液降温至 0°C ～ 4°C 后保持一段时间，使晶体析出。在一些优选的实施例中，将所述溶液自然降温至室温，然后置于 0°C～4°C 使固体析出。

在一些实施例中，所述游离碱晶型 I 的制备方法包括如下步骤：在乙醇中，于 75±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；将所述溶液降温至室温，使晶体析出。

在一些实施例中，所述游离碱晶型 I 的制备方法包括如下步骤：在乙醇中，于 70±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；将所述溶液降温至室温，使晶体析出。在一些优选的实施例中，通过自然降温将所述溶液降温至室温。

在一些实施例中，所述游离碱晶型 I 的制备方法包括如下步骤：在乙腈中，于 75±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；将所述溶液降温至室温，使晶体析出。在一些优选的实施例中，通过自然降温将所述溶液降温至室温。

在一些实施方案中，用 50%乙醇将式 X 化合物溶清，通过挥发结晶方式进行结晶处理，得到游离碱晶型 I。

在一些实施例中，所述游离碱晶型 I 的制备方法包括如下步骤：于 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂中，将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；于室温，将所述溶液进行挥发结晶。在一些优选的实施例中，通过室温自然挥发将所述溶液进行挥发结晶。

在一些实施例中，所述游离碱晶型 I 的制备方法包括如下步骤：于二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺中，将所述式 X 化合物溶清，形成溶液；向所述溶液中添加正庚烷，使晶体析出。

在一些实施方案中，用二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺将式 X 化合物溶清，通过反溶剂结晶方式（或通过反溶剂添加方法）进行结晶处理，得到游离碱晶型 I。在其中的一些的实施方案中，所述反溶剂添加中使用的反溶剂为正庚烷。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的多晶型物为所述游离碱晶型IV，所述结晶处理通过挥发或反溶剂添加进行。

在第二方面的制备方法中得到的游离碱晶型 I 优选符合本文中任一种表征方式，包括但不限于 X 射线粉末衍射图、X 射线粉末衍射图的衍射角 2θ(°)特征峰组合、差示扫描量热曲线、差示扫描量热曲线吸热峰和 TGA-DSC 图。

在一些实施例中，提供了一种游离碱晶型IV的制备方法，所述制备方法包括步骤：

（a2）在溶剂存在下，将式 X 化合物溶清，形成溶液；

（b2）将所述溶液通过挥发或反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（a2）中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃及其混合。在一些实施方案中，所述溶剂为丙酮、乙腈、乙醇及其混合。

在一些实施方案中，用丙酮将式 X 化合物溶清，通过挥发结晶方式（例如缓慢挥发）进行结晶处理，得到游离碱晶型IV。

在一些实施方案中，用乙醇或乙腈将式 X 化合物溶清，通过反溶剂添加进行结晶处理，得到游离碱晶型IV。在其中的一些的实施方案中，使用的反溶剂为正庚烷。

在一些实施方案中，所述步骤（b2）中，将所述溶液通过缓慢挥发或反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的多晶型物为所述游离碱晶型 V，所述结晶处理通过挥发进行。在一些实施例中，所述结晶处理通过缓慢挥发进行。

在一些实施例中，提供了一种游离碱晶型V的制备方法，所述制备方法包括步骤：

（a3）在溶剂存在下，将式 X 化合物溶清，形成溶液；

（b3）将所述溶液通过挥发进行结晶处理。

在一些实施方案中，步骤（a3）中，所述溶剂为乙醇。

在一些实施方案中，所述步骤（b3）中，将所述溶液通过缓慢挥发进行结晶处理。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的多晶型物为所述游离碱晶型VI，所述结晶处理通过挥发进行。

在一些实施例中，提供了一种晶型VI的制备方法，所述制备方法包括步骤：

（a4）在溶剂存在下，将式 X 化合物溶清，形成溶液；

（b4）将所述溶液通过挥发进行结晶处理。

在一些实施方案中，步骤（a4）中，所述溶剂为乙腈、四氢呋喃、二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺。

在一些实施方案中，所述步骤（b4）中，将所述溶液通过缓慢挥发进行结晶处理。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的多晶型物为所述游离碱晶型VII，所述结晶处理通过反溶剂添加进行。

在一些实施例中，提供了一种游离碱晶型VII的制备方法，所述制备方法包括步骤：

（a5）在溶剂存在下，将式 X 化合物溶清，形成溶液；

（b5）将所述溶液通过反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（a5）中，所述溶剂为甲醇。

在一些实施方案中，所述步骤（b5）中，所述反溶剂添加中使用的反溶剂为正庚烷。

在本申请的第二方面，还提供了所述式 X 化合物的药学上可接受的盐的多晶型物的制

备方法，包括如下步骤：

（a'0）在溶剂中，将所述式 X 化合物与酸进行混合，形成溶液；

（b'0）将所述溶液进行结晶处理。

所述酸的种类根据药学上可接受的盐的种类来选择，用于和式 X 化合物成盐。

根据酸的用量来控制药学上可接受的盐中式 X 化合物与酸成分的摩尔比。优选使用过量的酸。

在一些实施例中，所述酸选自下组：盐酸、硫酸和氢溴酸。

在一些实施例中，采用一元酸，一元酸和式 X 化合物的摩尔比为 1.2:1。

在一些实施例中，采用二元酸，二元酸和式 X 化合物的摩尔比为 0.6:1。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的药学上可接受的盐的多晶型物为所述盐酸盐晶型 I，所述酸为盐酸，所述结晶处理通过降温、挥发或反溶剂添加进行。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的药学上可接受的盐的多晶型物为所述盐酸盐晶型 I，所述酸为盐酸，所述结晶处理通过缓慢降温、缓慢挥发或反溶剂添加进行。

在一些实施例中，提供了一种盐酸盐晶型 I 的制备方法，所述制备方法包括步骤：

（a6）在溶剂存在下，将式 X 化合物和稀盐酸溶液（举例如 1 M 的盐酸水溶液）进行混合，形成溶液；

（b6）将所述溶液通过降温、挥发或反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（a6）中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃及其混合。在一些实施方案中，所述溶剂为异丙醇或丙酮。

在一些实施方案中，所述步骤（a6）中，所述酸为 1 M 盐酸。

在一些实施方案中，所述步骤（a6）中，所述酸为 1 M 盐酸水溶液。

在一些实施方案中，所述步骤（b6）中，将所述溶液通过缓慢降温、缓慢挥发或反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（b6）中，通过反溶剂添加进行结晶处理，使用的反溶剂为正庚烷。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的药学上可接受的盐的多晶型物为所述硫酸盐晶型 I，所述酸为硫酸，所述结晶处理通过降温（优选缓慢降温）或反溶剂添加进行。

在一些实施例中，提供了一种硫酸盐晶型 I 的制备方法，所述制备方法包括步骤：

（a7）在溶剂存在下，将式 X 化合物和稀硫酸溶液（举例如 0.5 M 的硫酸水溶液）进行混合，形成溶液；

（b7）将所述溶液通过降温或反溶剂添加进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（a7）中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃及其混合。在一些实施方案中，所述溶剂选自乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯及其混合。

在一些实施方案中，所述步骤（a7）中，所述酸为 0.5 M 硫酸。

在一些实施方案中，所述步骤（a7）中，所述酸为 0.5 M 硫酸水溶液。

在一些实施方案中，所述步骤（b7）中，将所述溶液通过缓慢降温或反溶剂添加进行

结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（b7）中，所述结晶处理通过反溶剂添加进行，使用的反溶剂为正庚烷。

在一些实施例中，所述式 X 化合物的药学上可接受的盐的多晶型物为所述氢溴酸盐晶型 I，所述酸为氢溴酸，所述结晶处理通过降温（优选缓慢降温）进行。

在一些实施例中，提供了一种氢溴酸盐晶型 I 的制备方法，所述制备方法包括步骤：

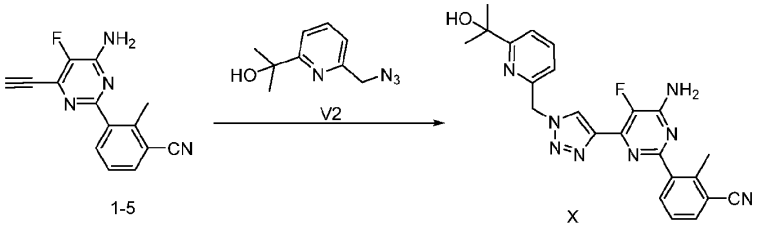
（a8）在溶剂存在下，将式 X 化合物和氢溴酸进行混合，形成溶液；

（b8）将所述溶液通过缓慢降温进行结晶处理。

在一些实施方案中，所述步骤（a8）中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃及其混合。在一些实施方案中，所述溶剂选自乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯及其混合。

在一些实施方案中，所述步骤（b8）中，将所述溶液通过缓慢降温进行结晶处理。

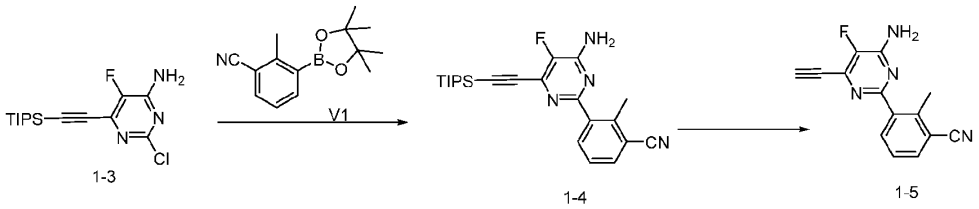
在一些实施方案中，所述的多晶型物的制备方法还包括制备所述式 X 化合物的如下步骤：



在有机溶剂中，通过化合物 **1-5** 和化合物 **V2** 进行反应，生成所述式 X 化合物。

所述有机溶剂的举例包括但不限于：四氢呋喃（THF）。

在一些实施方案中，所述的多晶型物的制备方法还包括制备所述化合物 **1-5** 的如下步骤：



通过化合物 **1-3** 与化合物 **V1** 进行反应生成化合物 **1-4**，然后脱除 TIPS，生成所述化合物 **1-5**；其中，所述 TIPS 为三异丙基硅基。

本领域技术人员知晓如何脱除 TIPS，这里不再赘述。

在本申请的第三方面提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：

(a)本申请第一方面中任一所述的多晶型物（式 X 化合物或其药学上可接受盐的多晶型物）；以及(b) 药学可接受的载体。

在本申请的第四方面提供了本申请的第一方面所述的多晶型物（式 X 化合物药或其药学上可接受盐的多晶型物）、或本申请第三方面所述药物组合物在制备预防、治疗或防治腺苷 A_{2A} 受体介导、腺苷 A_{2B} 受体介导或腺苷 A_{2A} 受体与腺苷 A_{2B} 共同介导的疾病的药物

中的应用。

在一些实施方式中，式 X 化合物成分作为 A_{2A}/A_{2B} 受体拮抗剂。

在一些实施方案中，所述疾病为肿瘤或免疫相关的疾病。

在一些实施方案中，所述疾病为肿瘤。本申请中，肿瘤包括但不限于癌症。

在一些实施方案中，所述疾病为癌症。

在一些实施方案中，所述肿瘤选自前列腺癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、脑癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、睾丸癌、头癌、颈癌、黑素瘤、基底癌、间皮内层癌、白血细胞癌、食道癌、乳腺癌、肌肉癌、结缔组织癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾上腺癌、甲状腺癌、肾癌和骨癌；还可以选自恶性胶质瘤、间皮瘤、肾细胞癌、胃癌、肉瘤、绒毛膜癌、皮肤基底细胞癌和睾丸精原细胞瘤。

在一些实施方案中，所述疾病为免疫相关的疾病。

在一些实施方案中，所述免疫相关的疾病选自类风湿性关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血性纤维肌痛、阿尔茨海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化和多发性硬化症。

在本申请的第五方面提供了一种预防、治疗或防治腺苷 A_{2A} 受体介导、腺苷 A_{2B} 受体介导或腺苷 A_{2A} 受体与腺苷 A_{2B} 共同介导的相关疾病的方法，包括给予所需患者治疗有效量的本申请第一方面所述的多晶型物（式 X 化合物的多晶型物或式 X 化合物药学上可接受盐的多晶型物）、或本申请第三方面所述药物组合物。

应理解，在本申请范围内，本申请的上述各技术特征和在下文（包括但不限于实施例）中描述的各技术特征之间都可以通过任意合适的方式互相组合，从而构成新的或优选的技术方案，只要能够用于实施本申请的即可。限于篇幅，在此不再一一累述。本申请的式 X 化合物具有较好的相关药理活性。

在肿瘤微环境内，A_{2A} 和 A_{2B} 两种腺苷受体广泛表达在免疫细胞中，具有很强的免疫抑制功能。细胞外腺苷浓度的增加是肿瘤细胞免疫逃逸的重要作用机制之一，其浓度水平是由 ATP 的水平以及 CD39 与 CD73 的表达水平共同决定的。细胞外腺苷浓度的增加与肿瘤微环境里细胞死亡或者缺氧释放大量的 ATP 相关，其浓度可以达到正常组织的 10 ~ 20 倍。腺苷与肿瘤微环境里的腺苷受体结合，可以抑制抗肿瘤反应，例如抑制 CD8+ T 细胞的功能，增强免疫抑制调节 T 细胞的功能，通过树突状细胞抑制抗原递呈细胞的功能等。一些研究表明，与 A_{2A} 受体结合还可以抑制自然杀伤细胞的肿瘤杀伤作用。进一步的一些研究表明，A_{2A} 腺苷受体拮抗剂能提高树突状抗原递呈细胞、T 细胞以及自然杀伤细胞的活力和杀伤能力，抑制调节性 T 细胞（T-regs）、骨髓来源的抑制性细胞（MDSCs）和肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的功能，消除肿瘤免疫耐受，促进肿瘤免疫应答的发生，进而导致肿瘤生长受到抑制，并延长小鼠的生存期。此外，A_{2B} 受体还被报道在鼠黑色素瘤和三阴乳腺癌模型中可以促进肿瘤的迁移，因此 A_{2B} 受体拮抗剂也是有效的肿瘤治疗靶标。所以阻断腺苷信号通路活化减少或解除免疫抑制，增强免疫细胞（尤其是 T 细胞的抗肿瘤功能）被认为是肿瘤治疗的有效手段之一。

本申请的式 X 化合物及其药学上可接受的盐的多晶型物（也即式 X 化合物的多晶型物

及式 X 化合物其药学上可接受的盐的多晶型物）具有较好的稳定性，因此具有进一步开发成为药物的可能。

附图说明

图1为本申请的一个实施例中游离碱晶型I的X射线粉末衍射（XRPD）图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图2为本申请的一个实施例中游离碱晶型I的TGA-DSC（热重分析-差示扫描量热分析）图谱，横坐标为温度（℃），左侧纵坐标为重量变化（%），右侧纵坐标轴为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图3为本申请的一个实施例中游离碱晶型I的动态水分吸附（DVS）图谱，横坐标为相对湿度（%）（Target RH (%)），纵坐标为样品重量变化（%）（Change In mass (%)-Ref）；

图4为本申请的一个实施例中游离碱晶型IV的X射线粉末衍射（XRPD）图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图5为本申请的一个实施例中游离碱晶型IV的差示扫描量热分析(DSC)图谱，横坐标为温度（℃），纵坐标为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图6为本申请的一个实施例中游离碱晶型V的X射线粉末衍射(XRPD)图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图7为本申请的一个实施例中游离碱晶型V的差示扫描量热分析(DSC)图谱，横坐标为温度（℃），纵坐标为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图8为本申请的一个实施例中游离碱晶型VI的X射线粉末衍射(XRPD)图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图9为本申请的一个实施例中游离碱晶型VI的差示扫描量热分析(DSC)图谱，横坐标为温度（℃），纵坐标为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图10为本申请的一个实施例中游离碱晶型VII的X射线粉末衍射(XRPD)图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图11为本申请的一个实施例中游离碱晶型VII的差示扫描量热分析(DSC)图谱，横坐标为温度（℃），纵坐标为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图12为本申请的一个实施例中游离碱晶型I在40℃/75%RH条件下的XRPD图谱对比，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图13为本申请的一个实施例中盐酸盐晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图14为本申请的一个实施例中盐酸盐晶型I的差示扫描量热分析(DSC)图谱，横坐标为温度（℃），纵坐标为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图15为本申请的一个实施例中硫酸盐晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图16为本申请的一个实施例中硫酸盐晶型I的差示扫描量热分析(DSC)图谱，横坐标为温度（℃），纵坐标为热流率（Heat Flow (Normalized) Q）（W/g）；

图17为本申请的一个实施例中氢溴酸盐晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图谱，使用Cu-Kα辐射，横坐标为角度2θ（°），纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图18为本申请的一个实施例中盐酸盐晶型I分别在60℃条件下、40℃/75%RH条件下的XRPD图谱对比，横坐标为Two-Theta（2θ），横坐标单位是deg（°）；纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；

图 19 为本申请的一个实施例中硫酸盐晶型 I 分别在 60℃条件下、40℃/75%RH 条件下的 XRPD 图谱对比，横坐标为 Two-Theta（2θ），横坐标单位是 deg（°）；纵坐标为强度（Intensity），纵坐标单位为计数（counts）；其中，“HY80****”为该硫酸盐化合物的样品编号；

图 20 为本申请的一个实施例中游离碱晶型 I 的红外光图谱，横坐标为波数（wavenumber）（cm^{-1}）；纵坐标为透过率（Transmittance）。

具体实施方式

下面结合一些附图、实施方式和实施例，对本申请作进一步详细的说明。应理解，这些实施方式和实施例仅用于说明本申请而不用于限制本申请的范围，提供这些实施方式和实施例的目的是使对本申请公开内容理解更加透彻全面。还应理解，本申请可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施方式和实施例，本领域技术人员可以在不违背本申请内涵的情况下作各种改动或修改，得到的等价形式同样落于本申请的保护范围。此外，在下文的描述中，给出了大量细节以便提供对本申请更为充分地理解，应理解，本申请可以无需一个或多个这些细节而得以实施。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本申请的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本申请的说明书中所使用的术语只是为了描述实施方式和实施例的目的，不是旨在于限制本申请。

术语

除非另外说明或存在矛盾之处，本文中使用的术语或短语具有以下含义：

本申请中，“和/或”、“或/和”、“及/或”的选择范围包括两个或两个以上相关所列项目中任一个项目，也包括相关所列项目的任意的和所有的组合，所述任意的和所有的组合包括任意的两个相关所列项目、任意的更多个相关所列项目、或者全部相关所列项目的组合。需要说明的是，当用至少两个选自“和/或”、“或/和”、“及/或”的连词组合连接至少三个项目时，应当理解，在本申请中，该技术方案毫无疑问地包括均用“逻辑与”连接的技术

方案，还毫无疑问地包括均用“逻辑或”连接的技术方案。比如，“A 及/或 B”包括 A、B 和 A+B 三种并列方案。又比如，“A，及/或，B，及/或，C，及/或，D”的技术方案，包括 A、B、C、D 中任一项（也即均用“逻辑或”连接的技术方案），也包括 A、B、C、D 的任意的和所有的组合，也即包括 A、B、C、D 中任两项或任三项的组合，还包括 A、B、C、D 的四项组合（也即均用“逻辑与”连接的技术方案）。

本申请中，“其组合”、“其任意组合”、“其任意组合方式”等中包括所列项目中任两个或任两个以上项目的所有合适的组合方式。

本申请中，“合适的组合方式”、“合适的方式”、“任意合适的方式”等中所述“合适”，以能够实施本申请的技术方案、解决本申请的技术问题、实现本申请预期的技术效果为准。

本申请中，“优选”、“更好”、“更佳”、“为宜”仅为描述效果更好的实施方式或实施例，应当理解，并不构成对本申请保护范围的限制。

本申请中，“可选地”、“可选的”、“可选”，指可有可无，也即指选自“有”或“无”两种并列方案中的任一种。如果一个技术方案中出现多处“可选”，如无特别说明，且无矛盾之处或相互制约关系，则每项“可选”各自独立。

本申请中，“第一方面”、“第二方面”、“第三方面”、“第四方面”等中，术语“第一”、“第二”、“第三”、“第四”等仅用于描述目的，不能理解为指示或暗示相对重要性或数量，也不能理解为隐含指明所指示的技术特征的重要性或数量。而且“第一”、“第二”、“第三”、“第四”等仅起到非穷举式的列举描述目的，应当理解并不构成对数量的封闭式限定。

本申请中，以开放式描述的技术特征中，包括所列举特征组成的封闭式技术方案，也包括包含所列举特征的开放式技术方案。

本申请中，涉及到数值区间（也即数值范围），如无特别说明，可选的数值分布在上述数值区间内视为连续，且包括该数值范围的两个数值端点（即最小值及最大值），以及这两个数值端点之间的每一个数值。如无特别说明，当数值区间仅仅指向该数值区间内的整数时，包括该数值范围的两个端点整数，以及两个端点之间的每一个整数。此外，当提供多个范围描述特征或特性时，可以合并这些范围。换言之，除非另有指明，否则本文中所公开之范围应理解为包括其中所归入的任何及所有的子范围。

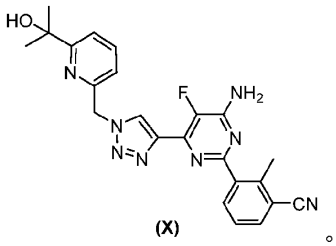
在本申请中，“M”、“nM”、“μM”和“mM”表示浓度时，如无其他说明，分别相当于 mol/L、nmol/L、μmol/L 和 mmol/L。

在本申请中，“具有(have)”是开放性的。例如，“在图谱的某些位置具有峰”，表示在图谱的这些位置存在峰，且不排除图谱的其他位置也存在峰。

发明人经过广泛而深入的研究，发现了式 X 化合物，发现其对腺苷 A_{2A} 受体、腺苷 A_{2B} 受体或者这两种受体具有高抑制活性。在此基础上，通过进一步研究意外发现了该式 X 化合物及其药学上可接受盐的一系列多晶型物，这些多晶型物不仅具有较好的稳定性，还具有较好的体内体外相关药理活性，因此具有进一步开发成为药物的可能。

本申请的化合物

在本申请中，式 X 化合物为 3-（4-氨基-5-氟-6-（1-（（6-（2-羟基丙烷-2-基）吡啶-2-基）甲基）-1H-1,2,3-三唑-4-基）嘧啶-2-基）-2-甲基苯甲腈，具有式（X）所示结构，



(X)。

所述式 X 化合物从结构上是一种嘧啶衍生物。该式 X 化合物对是一种 A_{2A}/A_{2B} 双重受体拮抗剂，可以同时阻断 A_{2A} 和 A_{2B} 这两种受体的活化，对腺苷 A_{2A} 受体、腺苷 A_{2B} 受体或这两种受体具有高抑制活性。从机制上说，其是在调控不同的免疫细胞群，综合阻断微环境内腺苷带来的免疫抑制作用，对肿瘤治疗有着深远的临床应用价值，可以用于肿瘤相关疾病、免疫相关疾病或者肿瘤及免疫相关疾病的治疗。

在本申请中，“A_{2A}/A_{2B} 受体拮抗剂”表示既为 A_{2A} 受体拮抗剂，也为 A_{2B} 受体拮抗剂，既可以阻断 A_{2A} 受体的活化，也可以阻断 A_{2B} 受体的活化。

本申请还包括式 X 化合物及其药学上可接受盐的多晶型物，其中，药学上可接受的盐没有特别限定，但是优选选自盐酸盐、硫酸盐和氢溴酸盐。

在本申请中，多晶型物包括但不限于游离碱的多晶型物、药学上可接受的盐的多晶型物。

在本申请中，式 X 化合物的多晶型物，如无特别限定，指式 X 化合物的游离碱的多晶型物，包括但不限于本申请中的游离碱晶型 I、游离碱晶型 IV、游离碱晶型 V、游离碱晶型 VI 和游离碱晶型 VII。

在本申请中，式 X 化合物及其药学上可接受的盐的多晶型物包括但不限于式 X 化合物的游离碱晶型 I、游离碱晶型IV、游离碱晶型V、游离碱晶型VI、游离碱晶型VII、盐酸盐晶型 I、硫酸盐晶型 I 和氢溴酸盐晶型 I。

在本申请中，式 X 化合物的 I 型结晶、式 X 化合物的游离碱晶型 I 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的游离碱晶型 I 指式 X 化合物的晶型 I。

在本申请中，式 X 化合物的 IV 型结晶、式 X 化合物的游离碱晶型 IV 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的游离碱晶型 IV 指式 X 化合物的晶型 IV。

在本申请中，式 X 化合物的 V 型结晶、式 X 化合物的游离碱晶型 V 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的游离碱晶型 V 指式 X 化合物的晶型 V。

在本申请中，式 X 化合物的 VI 型结晶、式 X 化合物的游离碱晶型 VI 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的游离碱晶型 VI 指式 X 化合物的晶型 VI。

在本申请中，式 X 化合物的 VII 型结晶、式 X 化合物的游离碱晶型 VII 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的游离碱晶型 VII 指式 X 化合物的晶型 VII。

在本申请中，式 X 化合物盐酸盐的 I 型结晶、式 X 化合物的盐酸盐晶型 I 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的盐酸盐晶型 I 指式 X 化合物的盐酸盐晶型 I。

在本申请中，式 X 化合物硫酸盐的 I 型结晶、式 X 化合物的硫酸盐晶型 I 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的硫酸盐晶型 I 指式 X 化合物的硫酸盐晶型

I。

在本申请中，式 X 化合物氢溴酸盐的 I 型结晶、式 X 化合物的氢溴酸盐晶型 I 具有相同含义，可以互换使用。如无特别限定，本申请中的氢溴酸盐晶型 I 指式 X 化合物的氢溴酸盐晶型 I。

如本文所用，“药物”包括在在体内或体外提供生理作用、药理作用或者生理及药理作用的任何药剂、化合物、组合物或混合物，且往往提供的是有益效果。所述“药物”在体内产生生理作用、药理作用或者生理及药理作用的范围没有特别限制，可以为全身效果，也可以只在局部产生效果。所述“药物”的活性没有特别限制，可以为能与其它物质发生相互作用的活性物质，也可以为不发生相互作用的惰性物质。

如本文所用，“治疗有效量”是指将引起个体的生物学或医学响应的本申请化合物的量，例如为个体带来生理上、药理上或者生理及药理上积极效果的本申请化合物的量，所述生理上、药理上或者生理及药理上积极效果包括但不限于降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病进程或预防疾病等。

如本文所用，“药学上可接受的”指在合理医学判断范围内适于施用患者且与合理益处/风险比相称，可适用于药学上的配体、材料、组合物或剂型。

如本文所用，“药学可接受的载体”原则上应当是无毒、惰性的。“药学可接受的载体”的形态没有特别限定，包括但不限于固态、半固态、液态等。所述药学可接受的载体应与患者相兼容，所述患者以哺乳动物为佳，更优选为人。所述药学可接受的载体的作用之一是适合将活性试剂输送到目标靶点而不终止试剂的活性。如本文所用，语言“药学上可接受的载体”包括与药物施用相容的缓冲剂、注射用无菌水、溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂及诸如此类。在与配制物中其他成分兼容且对患者无害的意义上，每种载体必须为“药学上可接受的”。

如本文所用，“药学上可接受的盐”是指所示结构中的任一化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。本文中，主要指式 X 化合物与酸形成的适合用作药物的盐。

如本文所用，“患者”是指一种动物，优选为哺乳动物，更好的为人。术语“哺乳动物”主要是指温血脊椎类哺乳动物，包括但不限于：如猫、狗、兔、熊、狐狸、狼、猴子、鹿、鼠、猪、牛、羊、马和人类。

在本申请中，化合物、多晶型物、药物组合物或药剂等的施用方式没有特别限制。代表性的施用方式包括但并不限于：口服、瘤内、直肠、肠胃外（静脉内、肌肉内或皮下）注射、和局部给药。

如本文所用，“治疗”是指减轻、延缓进展、衰减、预防，或维持现有疾病或病症(例如癌症)。治疗还包括将疾病或病症的一个或多个症状治愈、预防其发展或减轻到某种程度。

在本申请中，“预防和/或治疗”表示预防、治疗或防治。其中，“防治”表示同时具备预防和治疗功效。

本申请中，“使用 Cu-Kα 辐射”指相应的谱图使用 Cu 靶的 Kα 射线检测获得，当采用其他方法检测时，各衍射峰可以存在本领域可接受范围内的偏差，不应理解为对本申请的限制。

多晶型物

固体以无定形、结晶或半结晶的形式存在。对于小分子（优选分子量不超过 1000 Da）有机化合物而言，主要以无定形或结晶形式存在。在结晶形式的情况下，分子定位于三维晶格格位内。当化合物从溶液或浆液中结晶出来时，它可以以不同的空间点阵排列结晶（这种性质被称作“多晶型现象”），形成具有不同的结晶形式的晶体，这各种结晶形式被称作“多晶型物”。给定物质的不同多晶型物可在一个或多个物理属性方面（如溶解度、溶解速率、真比重、晶形、堆积方式、流动性和固态稳定性中的一个或多个）彼此不同。

结晶

可以通过操作溶液，使得感兴趣化合物的溶解度极限被超过，从而完成生产规模的结晶。这可以通过多种方法来完成，例如，在相对高的温度下溶解化合物，然后冷却溶液至饱和极限以下；或者通过沸腾、常压蒸发、真空干燥，或通过其它的一些方法来减小液体体积；可通过加入反溶剂，或者加入化合物在其中具有低的溶解度的不良溶剂，或者加入这样的反溶剂或不良溶剂的混合物，来降低感兴趣化合物的溶解度。另一种可选方法是调节 pH 值以降低溶解度。有关结晶方面的详细描述可以参见 Crystallization, 第三版, J W Mullens, Butterworth-Heineman Ltd.，1993, ISBN 0750611294。

晶型的鉴定和性质

本申请中，制备了式X化合物的晶型，还采用包括但不限于如下的多种方式和仪器对其性质进行了研究。

X射线粉末衍射(XRPD)

测定晶型的X射线粉末衍射的方法在本领域中是已知的。XRPD可检测晶型的变化、结晶度、晶构状态等信息，是鉴别晶型的常用手段。XRPD图谱的峰位置主要取决于晶型的结构，不同仪器之间，XRPD图谱的2θ（Two-Theta）的量度可能会略有差别，因此XRPD图谱中特征峰的2θ的数值不能视为绝对的。根据本申请试验所用仪器状况，衍射峰允许存在一定的误差（如±0.2°）。可以理解，对于不同的测试仪器及测试状况而言，误差范围也不是绝对的。本申请的式X化合物的晶型，具有特定的晶型形态，在XRPD图中具有特定的特征峰。

示差扫描量热分析(DSC)

又称“差示量热扫描分析”，是在加热过程中，测量被测物质与参比物之间的能量差与温度之间关系的一种技术。DSC图谱上的峰位置、形状和峰数目与物质的性质有关，故可以定性地用来鉴定物质。本领域常用该方法来检测物质的相变温度、玻璃化转变温度、反应热等多种参数。不同仪器之间，DSC图谱的峰位置可能会略有差别，因此DSC图谱中DSC吸热峰的峰位置的数值不能视为绝对的。根据本申请试验所用仪器状况，实验误差或差别的数值也不是绝对的，可能小于等于5℃，或小于等于4℃，或小于等于3℃，或小于等于2℃，或小于等于1℃。

热重分析(TGA)

TGA是在程序控制下，测定物质的质量随温度变化的一种技术，适用于检查晶体中溶剂的丧失或样品升华、分解的过程，可推测晶体中含结晶水或结晶溶剂的情况。TGA曲线显示的质量变化取决于样品制备和仪器等许多因素；不同仪器之间TGA检测的质量变化略有差别。根据本申请试验所用的仪器状况，质量变化的误差不是绝对的，

允许存在一定的误差（如±0.1%）。

本申请中，“X射线粉末衍射图在特定衍射角2θ(°)处具有峰”，这里的峰指的是衍射峰，前述语句表示该峰的峰值在所指示的数值范围内，所指示的数值点，所指示数值范围的附近或所指示数值点的附近。由于测量仪器及测量状况等测量因素的不同，实际得到的X射线粉末衍射图中的某个峰或某些峰值的位置可能会略有偏移，也即与本申请指示的特征峰组合或者X射线粉末衍射图之间可能略有差别，但是，可以理解的是，对于本领域技术人员而言，能够从整体上鉴别略有差别的特征峰组合或者X射线粉末衍射图是否可以从实质上被认定为本申请所述的晶型一致。也因此，这些从实质上被认定为与发明的晶型一致的，应当认为在本申请的保护范围内。举例如，“X 射线粉末衍射图在 16.63°±0.2°衍射角处具有峰”表示，该峰的峰值可以位于16.63°±0.2°范围内及该范围的附近，只要不影响从整体上对晶型进行鉴别即可。此外，这里的“±0.2°”仅表示该峰值在衍射角位置上的误差，与该峰的峰形、峰宽等其他因素无关。

本申请中，“X射线粉末衍射图基本如特定图所表征”中的“基本”也应当作类似理解，只要能够从整体认定某个X射线粉末衍射图与本申请所述的X射线粉末衍射图构成实质上的一致，则应当认为落入了本申请的保护范围内。

可以理解的是，本申请中的差示扫描量热（DSC）曲线及其中显示的吸热峰位置，也应当作类似理解，允许与本申请披露的某个数值或某个数值范围或某个谱图之间略有不符，但只要能够从整体上认定差示扫描量热曲线中的部分或全部吸热峰位置、或整个曲线与本申请实质上一致，则应当认为落入了本申请的保护范围内。

可以理解的是，对于其他表征结晶类型的谱图（如红外谱图）也可以作类似理解。

本申请所述的“溶清”指的是用溶剂将式X化合物或其药学上可接受盐完全溶解。

本申请所述的“在溶剂存在下”，指用于溶清化合物或其盐的体系包括溶剂，还允许存在非溶剂的可溶成分、不可溶成分或者可溶成分及不可溶成分。本申请所述的“在溶剂存在下”至少包括“在溶剂中”的技术方案。而且，“在溶剂中”也是开放式的描述，包括仅用“溶剂”进行溶清的封闭式情形，也包括“溶剂中”还存在助溶成分的开放式情形。

本申请所述的“降温”是指在用溶剂将式X化合物或其药学上可接受盐在相对高的温度下溶清，然后一定温度下冷却，得到晶体的一种方法。

本申请所述的“挥发”是指将含有式X化合物或其药学上可接受盐的溶液置于一定温度下挥发掉溶剂，得到晶体的一种方法。

本申请所述的“反溶剂添加”是指向含有式X化合物或其药学上可接受盐的溶液中加入另一种合适溶剂，析出得到晶体的一种方法。该合适溶剂可以为反溶剂、不良溶剂或其组合。在一些实施例中，优选反溶剂。

假如期望盐的形成与结晶同时发生，如果盐在反应介质中比原料溶解度小，那么加入适当的酸或碱可导致所需盐的直接结晶。同样，在最终想要的形式比反应物溶解度小的介质中，合成反应的完成可使最终产物直接结晶。

结晶的优化可包括用所需形式的晶体作为晶种接种于结晶介质中。另外，许多结晶方法可以使用上述策略的组合。一个实施例是在高温下将感兴趣的化合物溶解在溶剂中，随后通过受控方式加入适当体积的抗溶剂，以使体系正好在饱和水平之下。此时，可加入所

需形式的晶种（并保持晶种的完整性），将体系冷却以完成结晶。

如本文所用，术语“室温”一般指 4℃ ~ 30℃，进一步可以指 20℃ ± 5℃。在本申请的一些实施例中，室温是指 20℃ ~ 30℃。

本申请中的温度参数，如无特别限定，既允许为恒温处理，也允许在一定温度区间内存在变动。应当理解的是，所述的恒温处理允许温度在仪器控制的精度范围内进行波动。

本申请中，允许用“其混合”表示两个或更多个所列示物质所形成的混合物。比如“所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、50%(v/v)乙醇/水混合溶剂、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃及其混合”中的“其混合”表示前述所列溶剂以任意合适的方式形成的混合溶剂，首先，所形成的混合物应当仍然可作为溶剂使用，其次，可以理解的是仅指向可以实现的混合溶剂。

在本申请中，“%(v/v)”表示体积百分比。比如，“50%(v/v)乙醇/水混合溶剂”表示乙醇与水按照 1:1 体积比混合而成的混合物。

在本申请中，50%乙醇，如无特别限定，指的是由无水乙醇与水按照体积比 1:1 形成的混合溶剂，也可以简记为 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂。

多晶型物的鉴定和性质

本申请在制备了式 X 化合物的多晶型物后，采用包括但不限于如下的多种方式和仪器对其性质进行了研究。

X 射线粉末衍射

本申请的式 X 化合物药学上可接受盐的多晶型物，具有特定的晶型形态，在 X 射线粉末衍射图（XPRD）中具有特定的特征峰。作为实施方式之一，本申请的一些实施例中 XPRD 图谱在 Equinox3000S/N X 射线粉末衍射分析仪上采集，XPRD 参数如表 9 所示。

表 9. 本申请的一些实施例中 XPRD 测试参数。

参数项	XPRD 参数
X 射线源	Cu K (λ=1.54056 Angstrom)
光管设定	40 千伏，30 毫安
检测器	PSD
扫描范围（2Theta）	0° ~ 120°
扫描步长（2Theta）	0.03°
扫描速率	1 秒/步

2Theta 也即 2θ，以“°”为单位，该单位也可以记为“deg”。

在 X 射线粉末衍射图中，各峰的位置由 2θ(°)确定。可以理解，不同的仪器、不同的条件或者不同的仪器及条件可能导致产生的数据会略有不同，各峰的位置和相对强度会有变化。本领域技术人员应理解，在依据 XRPD 图谱判定晶型时，低衍射角度处的峰及其强度、峰形完整性等要素是相对更具有参考意义的。本申请中，申请人经过进一步的研究，发现在使用上述仪器测试 XRPD 图谱时，在高衍射角度处的 2θ (°)值为 37.4°和 43.6°两处附近有可能会出现空白金属盘的强背景峰，比如，图 4 中 37°附近的峰推测为空白金属盘产生的峰（如表 2 中的 37.76°处的峰），图 6 中 37°附近的峰以及 43°附近的峰推测为空白金属盘产生的峰（如表 3 中的 37.43°、43.60°处的峰），图 8 中 37°附近的峰推测为空白金属盘产生的峰（如表 4 中的 37.42°处的峰），图 10 中 37°附近的峰以及 43°附近的峰推测为空白

金属盘产生的峰（如表 5 中的 37.40°、43.55°处的峰）。峰的强度划分仅仅反映了各位置上峰的近似大小。在本申请中，对各晶型的衍射峰进行分析时，均以前述方法获得的 XRPD 图谱中峰高最高的衍射峰作为基峰，定义其相对强度为 100%，作为 I_0（例如，本申请一些实施例中，游离碱晶型 I 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 21.41 的峰为基峰，游离碱晶型 IV 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 16.46 的峰为基峰，游离碱晶型 V 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 14.35 的峰为基峰，游离碱晶型 VI 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 24.53 的峰为基峰，游离碱晶型 VII 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 37.40 的峰为基峰，盐酸盐晶型 I 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 22.58 的峰为基峰，硫酸盐晶型 I 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 23.48 的峰为基峰，氢溴酸盐晶型 I 的 XRPD 图谱中 2θ(°)值为 23.51 的峰为基峰），其它各峰以其峰高与基峰峰高的比值作为其相对强度 I/I_0。本申请中，各峰相对强度的划分定义如表 10 所示。

表 10. 本申请中 XPRD 图谱各峰相对强度的划分定义。

相对强度 I/I_0(%)	定义
50～100	VS(很强)
25～50	S(强)
10～25	M(中等)
1～10	W(弱)

差示扫描量热(DSC)

作为实施方式之一，本申请的一些实施例中 DSC 图谱在 DISCOVERY DSC25 差示扫描量热仪上采集，测试参数如表 11 所示。

表 11. 本申请的一些实施例中 DSC 测试参数。

参数项	DSC 参数
方法	线性升温
样品盘	铝盘，压盖
温度范围	25°C ~ 300°C
扫描速率（℃/分钟）	10
保护气体	氮气

热重分析(TGA)

作为实施方式之一，本申请的一些实施例中 TGA 图谱在 DISCOVERY TGA550 热重分析仪上采集，测试参数如表 12 所示。

表 12. 本申请的一些实施例中 TGA 测试参数。

参数项	参数
方法	线性升温
样品盘	铂金坩埚
扫描范围	RT-400 度
扫描速率（℃/分钟）	10
保护气体	氮气

红外光谱（IR）分析

使用 Agilent Cary 630 FTIR 红外光谱仪，采用固体溴化钾(KBr)压片法进行测试。

可以理解的是，使用与上述仪器作用相同的其他类型的仪器或使用不同与本申请中使用的测试条件时，可能会得到另外的数值，因此，所引用的数值不应视为绝对的数值。

由于仪器的误差或操作人员的区别，本领域技术人员能理解，以上用于表征晶体的物理性质的参数可能有微小的差别，所以上述的参数仅用于辅助表征本申请提供的多晶型物，而不能视为是对本申请的多晶型物的限制。

以下进一步提供一些实施例。

下面结合一些实施例，进一步阐述本申请。应理解，这些实施例仅用于说明本申请而不用于限制本申请的范围。下列实施例中未注明条件细节的实验方法，优先参考本申请文件中给出的指引，还可以按照本领域的实验手册或常规条件，还可以参考本领域已知的其它实验方法，或者按照制造厂商所建议的条件。

本申请中涉及的百分比含量，如无特别说明，对于气-气混合物指体积百分比，对于固相-固相混合物指质量百分比 wt%，对于液相-液相混合物指体积百分比%(v/v)，对于固液混合物指质量百分比 wt%或者固液百分比%(w/v)。

以下实施例中，50%乙醇指 50%(v/v)的乙醇/水混合溶剂。

试剂与仪器

本申请中，化合物的结构和纯度通过核磁共振(^{1}H NMR)和、或液质联用质谱(LC-MS)来确定。^{1}H NMR：BrukerAVANCE-400 核磁仪，内标为四甲基硅烷(TMS)。LC-MS：Agilent 1200 HPLC System/6140 MS 液质联用质谱仪(生产商：安捷伦)，柱子 WatersX-Bridge，150 mm × 4.6 mm，3.5μm。

XPRD 测试采用表 9 所示的参数。

DSC 测试采用表 11 所示的参数。

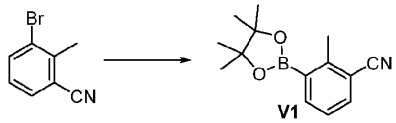
本申请已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可以于 ABCR GmbH&Co.KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)和达瑞化学品等公司处购买。

如本文所用，DCM 表示二氯甲烷，DMF 表示二甲基甲酰胺，DMSO 表示二甲基亚砜，THF 表示四氢呋喃，EA 表示乙酸乙酯，PE 表示石油醚，Et_3N 表示三乙胺，NH_4F 表示氟化铵，t-BuOH 表示叔丁醇，$Pd(dppf)Cl_2$ 表示[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯，CuI 表示碘化亚铜，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 表示双（三苯基膦）氯化钯(Ⅱ)，DPPA 表示叠氮磷酸二苯酯，DBU 表示 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

如本文所用，Captisol 表示磺丁基环糊精。

以下实施例中，盐酸溶液、硫酸溶液和氢溴酸溶液，均指水溶液。

中间体 V1 的制备

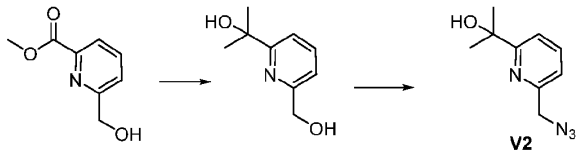


V1

将 2-甲基-3-溴苯腈（15 g）、双联频哪醇硼酸酯（23.32 g）、醋酸钾（15.02 g）和 $Pd(dppf)Cl_2$（2.80 g）溶解于 DMSO（20 mL）和二氧六环（100 mL）的混合溶液中，氮气保护下，在 100 ºC 下搅拌 3.5 h。反应完全后，减压蒸干溶剂得到固体产物，通过柱层析（EA:PE = 15%

~ 40%，体积比）分离得到化合物 **V1**（21.05 g）。MS（ESI）: 244.1[M+H]$^+$。

中间体 V2 的制备

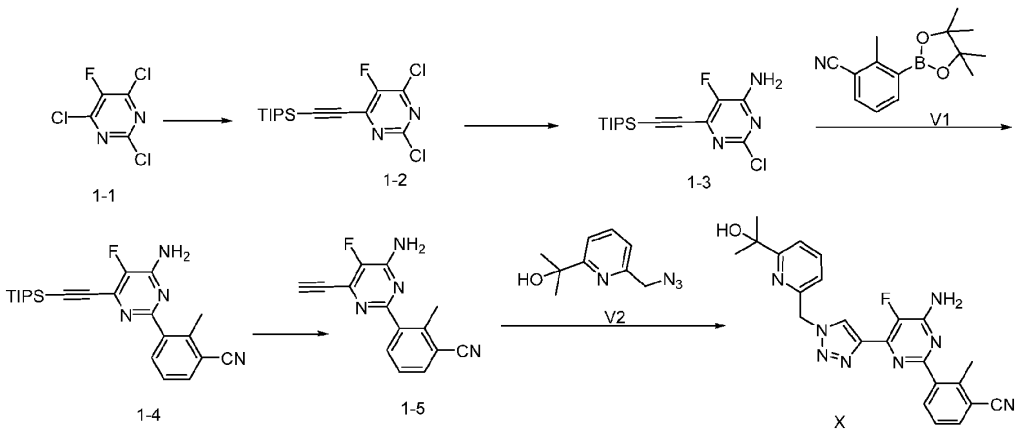


V2

步骤 1：将 6-（羟甲基）吡啶甲酸甲酯（50 g）溶解在 THF（800 mL）中，在氩气保护下滴加到甲基溴化镁（3.0 M, 398.82 mL）中，控制温度 0℃ ~ 15℃，有大量气体放出，然后室温搅拌过夜。将反应液缓慢加入固体冰中，然后加入饱和氯化铵溶液，用 DCM（300 mL × 10）萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经硅胶柱分离纯化（EA:PE = 0% ~ 100%，体积比），得到无色油状物 2-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）丙-2-醇（30 g），MS（ESI）: 168.1[M+H]$^+$。

步骤 2：将化合物 2-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）丙-2-醇（30 g）溶解在 DCM（100 mL）中，室温搅拌及氩气保护下加入 DPPA（54.31 g），然后冰浴条件下缓慢滴加 DBU（40.17 mL），滴加完毕后，升温至 50℃搅拌过夜。将上述反应液加入到 100 mL 水中，用 DCM（200 mL × 2），无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，进行硅胶柱分离（EA:PE = 0% ~ 30%，体积比）纯化，得到化合物 **V2**（30 g）。MS（ESI）: 193[M+H]$^+$。

实施例 1. 式 X 化合物（也即化合物 X）的制备



步骤 1：将化合物 **1-1**（2,4,6-三氯-5-氟嘧啶，40 g）、三异丙基硅基乙炔（38.03 g）溶解在 THF（400 mL）中，在氩气保护下降温到 0℃，依次加入 CuI（3.78 g）和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$（6.97 g），然后缓慢滴加 Et_3N（60.17 g, 595.79 mmol）。滴加完毕后，0℃搅拌 2 小时，升温至室温继续搅拌 6 小时，然后降温至 0℃，滴加 NH_3/H_2O（氨水溶液，120 g，浓度 80%），然后室温搅拌过夜。LC-MS 检测反应完全，得到化合物 **1-2**，MS（ESI）: 347 [M+H]$^+$。

步骤 2： 向步骤 1 最后得到的反应液中加入大量水，用 DCM（200 mL × 3）萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，大量固体析出，搅拌加入石油醚 60 mL，过滤得到化合物 **1-3**（31 g），剩下的母液经硅胶柱分离纯化（DCM:PE = 30% ~ 80%，体积比）得到化合物 **1-3** (43 g) ，MS（ESI）: 328.1 [M+H]$^+$。

步骤 3：化合物 **1-3**（41 g）和化合物 **V1**（42.56 g）溶解在二氧六环（400 mL）和水（60 mL）的混合溶剂中，室温搅拌氩气保护下，依次加入 Na_2CO_3（26.51 g）和 $Pd(dppf)_2Cl$

（4.57 g），然后升温至 100℃搅拌 24 小时。反应液倒入冰水中，用 DCM（300 mL × 2）萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经过硅胶柱分离纯化得到化合物 **1-4**（(44 g)。MS（ESI）: 409.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **1-4**（44 g）加入到甲醇（400 mL）中，室温搅拌加入 NH_4F（47.60 g），氩气保护下升温至 70℃搅拌 8 小时。将反应液边搅拌边加入大量水，有大量固体洗出，过滤得到褐色化合物 **1-5**（27 g）。MS（ESI）: 253.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：将化合物 1-**5**（27 g）和中间体 **V2**（22 g）溶解在 THF（200 mL）和 t-BuOH（200 mL）的混合溶剂中，氩气保护下室温搅拌，依次加入 $Cu_2SO_4 \cdot 5H_2O$（2.87 g）的水溶液（200 mL 水），抗坏血酸钠（4.56 g），然后升温至 60℃搅拌 24 小时。将反应液倒入水中，加入饱和碳酸钠，DCM（300 mL × 3）萃取，无水硫酸钠干燥，经硅胶柱分离纯化（DCM(含 2%的三乙胺)：EA = 0 ~ 10%，体积比）得到 30 g 化合物 **X**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.34 (s, 6H)。MS（ESI）: 445.2 $[M+H]^+$。将所得固体化合物 **X** 送 XRPD 检测，其 X 射线粉末衍射图中未显示出特征峰，因此，本例得到的化合物 **X** 为无定形形式。

实施例 2. 游离碱晶型 I 的制备

2.1. 方法一

称取约 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入适量的异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或 50%乙醇在 50°C 左右条件下加热至溶清，取出玻璃小瓶放在室温下降温，降到室温后再放置冰箱中降温至 0°C ~ 4°C，待固体析出，离心后弃去上清液，将固体放置烘箱中烘干，进行 XPRD 检测。所得固体产物的 XPRD 图如图 1 所示，在本申请中定义为游离碱晶型 I。游离碱晶型 I 的 DSC 图谱如图 2 所示，其中吸热峰为 190.36°C。游离碱晶型 I 的 DVS 图谱如图 3 所示，其中游离碱晶型 I 在 25°C 下，相对湿度 0% ~ 80%RH 变化过程中，吸附导致的重量变化小于 0.2%，几乎无吸湿性。

2.2. 方法二

称取约 30 g 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入 150Ml 乙腈或乙醇，加热至回流。降至室温，有固体析出，过滤得到固体产物。得到的固体进行 XPRD 检测，得到游离碱晶型 I。

2.3. 方法三

称取约 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入适量的 50%乙醇使其溶清，将溶液放置室温下进行缓慢挥发，取挥发得到的固体进行 XPRD 检测，得到游离碱晶型 I。

2.4. 方法四

称取 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺使其溶清，向溶液中添加反溶剂正庚烷，有固体颗粒析出。得到的固体进行 XPRD 检测，得到游离碱晶型I。

实施例 3. 游离碱晶型IV的制备

3.1. 方法一

称取 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入适量的丙酮使其溶清，将溶液放置室温下进行缓慢挥发，得到固体。所得固体产物的 XPRD 图谱如图 4 所示，在本申请中定义为游离碱晶型IV。游离碱晶型IV的差示扫描量热分析图谱如图 5 所示，游离碱晶型IV在 156.16°C 处有放热峰，在 189.64°C 处有吸热峰（吸热峰位置与游离碱晶型I相似），说明游离碱晶型IV为亚稳定晶型，在升温过程中可能会转变为游离碱晶型I。

3.2. 方法二

称取 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入适量的乙醇或乙腈使其溶清，溶解后添加反溶剂正庚烷，有固体颗粒析出，得到的固体进行 XPRD 检测，为游离碱晶型IV。

实施例 4. 游离碱晶型V的制备

称取约 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入适量的乙醇使其溶清，将溶液放置室温下进行缓慢挥发，取挥发得到的固体，进行 XPRD 检测，所得固体产物的 XPRD 图谱如图 6 所示，在本申请中定义为游离碱晶型V。游离碱晶型V的 DSC 图谱如图 7 所示，游离碱晶型V分别在 128.28°C 处有一个放热峰（可能是晶体未干燥完全，有部分结晶水），在 164.51°C 处有一个结晶放热峰，在 189.94°C 处有吸热峰（吸热峰位置与游离碱晶型I相似），说明游离碱晶型V为亚稳定晶型，在升温过程中可能会转变为游离碱晶型I。

实施例. 5 游离碱晶型VI的制备

分别称取约 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，分别加入乙腈、四氢呋喃、二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺使其溶清，将溶液放置室温下进行缓慢挥发，取挥发得到的固体，进行 XPRD 检测。所得固体产物的 XPRD 图谱如图 8 所示，在本申请中定义为游离碱晶型VI。游离碱晶型VI的 DSC 图谱如图 9 所示，游离碱晶型VI在 159.40°C 处有一个结晶放热峰，在 189.33°C 处有吸热峰（吸热峰位置与游离碱晶型I相似），说明游离碱晶型VI为亚稳定晶型，在升温过程中可能会转变为游离碱晶型I。

实施例 6. 游离碱晶型VII的制备

称取 20 mg 化合物 **X**（无定形）于玻璃小瓶中，加入甲醇使其溶清，添加反溶剂正庚烷，有固体颗粒析出。得到的固体进行 XPRD 检测。所得固体产物的 X 射线粉末衍射图如图 10 所示，在本申请中定义为游离碱晶型VII。游离碱晶型VII的差示扫描量热分析图谱如图 11 所示，游离碱晶型VII在 189.36°C 处有吸热峰（吸热峰位置与游离碱晶型I相似），说明游离碱晶型VII为亚稳定晶型，在升温过程中可能会转变为游离碱晶型I。

实施例 7. 混悬振摇

称取约 20 mg 化合物 **X**（游离碱晶型 I）于玻璃小瓶中，多个实验组分别加入 1 Ml 下表中的溶剂，将玻璃小瓶在室温下混悬振摇 24 h 后，离心后弃去上清液，将固体放置烘箱中烘干，进行 XPRD 检测。各实验组的实验结果如表 13 所示，游离碱晶型 I 在所示 7 种溶剂中混悬振摇后晶型均未改变。

表 13. 混悬振摇多晶筛选结果

编号	试剂	室温，1 天	室温，7 天	50°C，1 天
1	水	晶型 I	晶型 I	晶型 I
2	正庚烷	晶型 I	晶型 I	晶型 I
3	甲基叔丁基醚	晶型 I	晶型 I	晶型 I

4	乙醇	晶型 I	晶型 I	晶型 I
5	异丙醇	晶型 I	晶型 I	晶型 I
6	乙酸乙酯	晶型 I	晶型 I	晶型 I
7	50%乙醇	晶型 I	晶型 I	晶型 I

实施例 8. 晶型竞争实验

为检测化合物 **X** 最稳定的晶型，进行了晶型竞争实验。分别称取 10 mg 的游离碱晶型 I、游离碱晶型IV、游离碱晶型V、游离碱晶型VI、游离碱晶型VII，充分混合，称取 20 mg 混合后的晶型于玻璃小瓶中，分别加入 1 Ml 表 14 中的溶剂，在室温下混悬振摇 24 h 后，离心取沉淀，干燥后测 XPRD。XPRD 结果显示，混合后的晶型分别在不同溶剂中混合振摇 24 h 后，均转化为游离碱晶型 I，因此判定游离碱晶型 I 为稳定晶型。

表 14. 混合振摇多晶筛选结果

编号	试剂	晶型
1	乙醇	I
2	异丙醇	I
3	乙酸乙酯	I
4	水	I
5	丙酮	I

实施例 9 游离碱晶型I的稳定性实验

分别称取约 20 mg 游离碱晶型 I 于玻璃样品瓶中，在加速条件（40°C，75%RH）下开盖放置，分别在 1 周、2 周、1 个月、2 个月及 4 个月取样进行 XPRD 检测。从图 12 可以看出，游离碱晶型I物理稳定性良好，在不同采样时间获得的 XPRD 图谱高度一致。

实施例 10. 盐酸盐晶型 I

10.1. 方法一

称取 20 mg 化合物 **X**（无定形），按照酸和化合物 **X** 摩尔比 1.2:1 的比例加入 1 M 盐酸溶液，后加入 2 Ml 丙酮或异丙醇，加热超声溶清，50 ℃ 保温反应 4 h，后缓慢降温使析出固体，离心收集固体。所得固体挥干溶剂后用于 XRPD 测试，其 X 射线粉末衍射图如图 13 所示，在本申请中定义为盐酸盐晶型 I。盐酸盐晶型 I 的差示扫描量热分析图谱如图 14 所示，其在 225.37 °C 处有吸热峰。

10.2. 方法二

称取 20 mg 化合物 **X**（无定形），按照酸和化合物 **X** 摩尔比 1.2:1 的比例加入 1 M 盐酸溶液，后加入 2 Ml 丙酮或异丙醇，加热超声使澄清，50 ℃ 保温反应 4 h，降至室温，加入反溶剂正庚烷使析出固体，离心收集固体，所得固体挥干溶剂，得到盐酸盐晶型 I。

实施例 11. 硫酸盐晶型 I

11.1. 方法一

称取 20 mg 化合物 **X**，按照酸和化合物 **X** 摩尔比 0.6:1 的比例加入 0.5 M 硫酸溶液，然后加入 2 Ml 异丙醇、乙醇或丙酮，加热超声使澄清，50 ℃ 保温反应 4 h，后缓慢降温使析出固体，离心收集固体。所得固体挥干溶剂后用于 XRPD 测试，其 X 射线粉末衍射图如

图 15 所示，在本申请中定义为硫酸盐晶型 I。硫酸盐晶型 I 的差示扫描量热分析图谱如图 16 所示，硫酸盐晶型 I 在 205.20 °C 处有吸热峰。

11.2. 方法二

称取 20 mg 化合物 **X**，按照酸和化合物 **X** 摩尔比 0.6:1 的比例加入 0.5 M 硫酸溶液，然后加入 2 Ml 乙酸乙酯，加热超声使澄清，50 ℃ 保温反应 4 h，澄清溶液通过将至室温，加入反溶剂正庚烷，得到硫酸盐晶型 I。

11.3. 方法三

称取 300 mg 化合物 **X**（无定形）加至小烧杯中，加入 5 Ml 丙酮超声使溶解。50 °C 条件下，边搅拌边缓慢滴加 900 Ml 0.5 M 硫酸溶液，保温反应 4 h，溶液浑浊状态。离心弃去上清液，分离出固体，并用丙酮洗涤 3~5 次。40 °C 条件下真空干燥过夜，即得硫酸盐晶型 I。

实施例 12. 氢溴酸盐晶型 I

称取 20 mg 化合物 **X**，按照酸和化合物 **X** 摩尔比 1.2:1 的比例加入 1 mol/L 氢溴酸，后加入 1 Ml ~ 3 Ml 异丙醇、乙醇、丙酮或乙酸乙酯，加热超声使澄清，50 ℃ 保温反应 4 h，然后缓慢降温使析出固体，离心收集固体。所得固体挥干溶剂后用于 XRPD 测试。其 X 射线粉末衍射图如图 17 所示，在本申请中定义为氢溴酸盐晶型 I。

实施例 13. 盐酸盐晶型 I 和硫酸盐晶型 I 的稳定性实验

分别称取适量盐酸盐晶型 I 和硫酸盐晶型 I 样品，在加速（40°C/75%RH）在开盖条件下放置和高温（60°C）条件下密闭放置，于 9 天、14 天和 28 天分别进行 XPRD 检测。结果如图 18 和图 19 所示。从图 18 和图 19 可以看出，盐酸盐晶型 I 和硫酸盐晶型 I 具有良好的晶型稳定性，图 18 和图 19 中，在不同采样时间获得的 XPRD 图谱均高度一致。

生物测试

下述测试例中，使用的样品为化合物 **X**，还使用了化合物 **D1** 作为对照品。

测试例 1：对 A2A 受体和 A2B 受体的抑制活性

CHO-K1/ADORA2A/Gα15（GenScript，M00246）和 CHO-K1/ADORA2B/Gα15（GenScript，M00329）细胞培养在 Ham's F-12（Gibco，31765092）培养基内，培养基条件为含 10% FBS、200 μg/Ml Zeocin（博来霉素）及 100 μg/Ml Hygromycin B（潮霉素 B）或 10% FBS、400 μg/Ml G418 及 100 μg/Ml Hygromycin B，培养条件细节详见对应说明书。筛选步骤如下：

1. 用不含血清的培养基将细胞密度调整为 6×10^5 个/Ml。

2. 384 孔板（Greiner Bio-One，784075）中每孔分别依次加入 5 Ml 细胞液、2.5 Ml 的 NECA（Sigma，119140-10MG）和 2.5 Ml 的化合物溶液，NECA 终浓度为 50 Nm（CHO-K1/ADORA2A）或 10 Nm（CHO-K1/ADORA2B），化合物终浓度为 3 μM 起始向下三倍稀释。

3. 置于 37 ℃ 培养箱静置培养 30 min。

4. 依次加入 5 Ml 的 Camp-d_2 和 5 Ml 的 Camp-ab（Cisbio，62AM4PEB）。

5. 384 孔板避光室温放置 1 h。

6. 读板（Victor X5，PerkinElmer），Xlfit 非线性回归分析数据，算出化合物的 IC_{50}。结果如表 15 所示。

表 15. 化合物对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体的抑制活性

化合物编号	A_{2A} 受体(IC_{50}/Mm)	A_{2B} 受体(IC_{50}/Mm)
X	0.001	0.003

由表 14 可知，本申请化合物 X 对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体均具有较高的抑制活性。

测试例 2：对 A2A 受体和 A2B 受体的抑制活性

CHO-K1/ADORA2A/Gα15 （ GenScript ， M00246 ） 和 CHO-K1/ADORA2B/Gα15（GenScript，M00329）细胞培养在 Ham's F-12（Gibco，31765092）培养基内，培养基条件为含 10% FBS、200 μg/Ml Zeocin 及 100 μg/Ml Hygromycin B 或 10% FBS、400 μg/Ml G418 及 100 μg/Ml Hygromycin B，培养条件细节详见对应说明书。筛选步骤如下：

1. 用不含血清的培养基将细胞密度调整为 6×10^5 个/Ml。

2. 384 孔板（Greiner Bio-One，784075）中每孔分别依次加入 5 μL 细胞液、2.5 μL 的 NECA（ Sigma， 119140-10MG ）和 2.5 μL 的化合物溶液，NECA 终浓度为 1 μM（CHO-K1/ADORA2A）或 0.1 μM（CHO-K1/ADORA2B），化合物终浓度为 3 μM 起始向下 3 倍稀释。

3. 置于 37 ℃ 培养箱静置培养 30 min。

4. 依次加入 5 μL 的 cAMP-d_2 和 5 μL 的 cAMP-ab（Cisbio，62AM4PEB）。

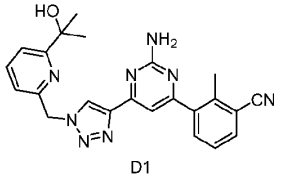
5. 384 孔板避光室温放置 1 h。

6. 读板（Victor X5，PerkinElmer），XLfit 非线性回归分析数据，算出化合物的 IC_{50}。结果如表 16 所示。

表 16. 化合物对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体的抑制活性

化合物编号	A_{2A} 受体(IC_{50}/μM)	A_{2B} 受体(IC_{50}/μM)
X	0.024	0.062
D1	0.065	0.075

化合物 D1 结构如下所示，CAS 号为 2239273-34-6。供应商：苏州楚凯药业有限公司；批号：2009010AHP07。



D1

测试例 3：体内药代试验

应用LC/MS/MS法测定了小鼠分别静脉注射给药和口服灌胃给药本申请化合物X后不同时刻血浆中的药物浓度，研究本申请化合物 X 在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药

代动力学特征。

实验方案：

试验动物：健康成年雄性 ICR 小鼠（体重 25 g ~ 40 g，12 只，静脉注射组小鼠自由饮水和饮食，灌胃给药组禁食过夜，给药 4 h 后自由饮水和饮食），由北京维通利华实验动物技术有限公司提供；

给药方式与剂量：给药前挑选符合实验要求的动物，称重标记。ICR 小鼠尾静脉给药（2 mg/kg, 5% DMSO, pH4.5 20% Captisol）和灌胃给药(10 mg/kg, 5% DMSO, pH4.5 20% Captisol)。

血样采集：采集血样前，绑定小鼠，每一只给药的小鼠在预定的采血时间点（静脉给药：分别于给药后的 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7.5 h 和 24 h 采血，共 9 个时间点；灌胃给药：分别于给药后的 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7.5 h 和 24h 采血，共 9 个时间点），通过颈静脉采血约 100 μL。血液转移至预先加入 K2EDTA 的 1.5 mL 试管中，离心 4 min (8000 rpm, 4 ℃)，分离出血浆，整个过程在采血后 15 min 内完成。所有的样品都需要存放于-20 ℃ 冰箱直至样品分析。应用 LC/MS/MS 法测定药物浓度。

本申请化合物 X 在静脉给药方式下，小鼠体内的药代动力学性质参数如表 17 所示。

表 17. 静脉给药方式下药代动力学参数

化合物编号	清除率 CLz (mL/min/kg)	曲线下面积 AUC_{0-t} (hr·ng/mL)
化合物 X	14.7	2252
D1	19.0	1646

本申请化合物 X 在灌胃给药方式下，小鼠体内的药代动力学性质参数如表 18 所示。

表 18. 胃给药方式下药代动力学参数

化合物编号	C_{max} (ng/mL)	曲线下面积 AUClast (hr·ng/mL)
化合物 X	8730	10446
D1	5957	10291

测试例 4：本申请化合物 X 的体内药效实验

实验方案：本测试例考察小鼠结肠癌细胞株 MC38(#22)-hpd-L1 皮下移植瘤小鼠，通过口服给药途径施用本申请化合物 X 后，测试其对结肠癌 MC38(#22)-hpd-L1 荷瘤鼠的体内药效。

实验材料：C57BL/6mice 小鼠(雌性)；小鼠结肠癌 MC38(#22)-hpd-L1 细胞（上海交通大学细胞库），体外单层培养，培养条件为采用含 10%胎牛血清 RPMI-1640 培养基，37 ℃ 5% CO_2 培养箱中培养。用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞处于指数生长期，饱和度为 80% ~ 90%时，收取细胞，计数。

化合物配制：量取化合物，加入到溶媒（40% captisol 的乙酸缓冲液，pH3.8）中，制成 10 mg/mL 的样品。取 75 μLTecentriq 溶液（60 mg/mL）加入 8.925 mL 磷酸盐缓冲液（PBS）配制成 0.5 mg/mL 的磷酸溶液（磷酸盐缓冲液）。

实验操作：将细胞重悬于磷酸盐缓冲液，密度为 5×10^6 个细胞/mL。将 0.1 mL PBS（含

5×10^5 个 MC38(#22)-hpd-L1 细胞）皮下接种于每只小鼠的右后背，接种当天按照小鼠体重进行随机分组，每组 10 只，开始给药，每天 2 次给药，持续 22 天。整个实验期间，每天称重并监测动物的健康。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。

肿瘤体积 V 的计算公式为：$V=0.5\times a\times b^2$，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。相对肿瘤增殖率 T/C(%)＝Vt/Vc×100%（Vt：治疗组平均瘤体积；Vc：阴性对照组平均瘤体积）。Vt 与 Vc 取同一天数据。结果如表 19 所示。

表 19. 测试例 4 得到的相对肿瘤增殖率

化合物编号	剂量（mg/kg）	肿瘤体积（mm^3）	T/C(%)
溶媒组	/	1191	/
化合物 X	10	899	75.5
	30	405	34.0
	100	286	24.0
化合物 D1	100	902	75.8

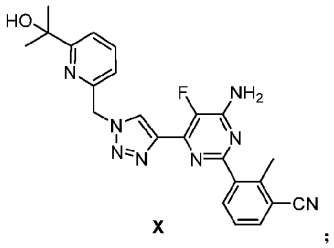
在本申请提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。除非和本申请的发明目的或技术方案相冲突，否则，本申请涉及的引用文献以全部内容、全部目的被引用。本申请中涉及引用文献时，相关技术特征、术语、名词、短语等在引用文献中的定义也一并被引用。本申请中涉及引用文献时，被引用的相关技术特征的举例、优选方式也可作为参考纳入本申请中，但以能够实施本申请为限。应当理解，当引用内容与本申请中的描述相冲突时，以本申请为准或者适应性地根据本申请的描述进行修正。

以上所述实施方式和实施例的各技术特征可以进行任意合适方式的组合，为使描述简洁，未对上述实施方式和实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为在本说明书记载的范围中。

以上所述实施例仅表达了本申请的几种实施方式，便于详细地理解本申请的技术方案，但并不能因此而理解为对本申请保护范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本申请的保护范围。此外应理解，在阅读了本申请的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本申请作各种改动或修改，得到的等价形式同样落于本申请的保护范围。还应当理解，本领域技术人员在本申请提供的技术方案的基础上，通过合乎逻辑的分析、推理或者有限的试验得到的技术方案，均在本申请所附权利要求的保护范围内。因此，本申请专利的保护范围应以所附权利要求的内容为准，说明书及附图可以用于解释权利要求的内容。

权利要求书

1．一种式 X 所示的化合物或其药学上可接受的盐的多晶型物，其中，



X ；

所述药学上可接受的盐为无机盐。

2．如权利要求 1 所述的多晶型物，其中，所述药学上可接受的盐选自下组中任一种：盐酸、硫酸和氢溴酸。

3．如权利要求 1~2 中任一项所述的多晶型物，其中，所述式 X 化合物的多晶型物选自以下任一组：

所述式 X 化合物的游离碱晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：18.08±0.2、21.41±0.2 和 24.83±0.2；

所述式 X 化合物的游离碱晶型IV，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：13.04±0.2、15.80±0.2、16.46±0.2 和 23.89±0.2；

所述式 X 化合物的游离碱晶型V，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：6.17±0.2、9.37±0.2、10.39±0.2、11.65±0.2、14.35±0.2、15.74±0.2 和 17.21±0.2；

所述式 X 化合物的游离碱晶型VI，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：12.55±0.2、14.86±0.2、16.15±0.2、17.69±0.2、21.08±0.2、21.58±0.2、24.53±0.2 和 25.01±0.2；

所述式 X 化合物的游离碱晶型VII，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：14.92±0.2、16.13±0.2、17.59±0.2、20.87±0.2、21.20±0.2、21.71±0.2、24.12±0.2、24.62±0.2 和 25.12±0.2。

4．如权利要求 3 所述的多晶型物，其中，所述式 X 化合物的多晶型物选自以下任一组：

所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包括 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：12.90±0.2、15.26±0.2、16.47±0.2、17.81±0.2、19.57±0.2、22.01±0.2 和 25.43±0.2；

所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.32±0.2、9.08±0.2、9.58±0.2、14.12±0.2、20.14±0.2、20.59±0.2 和 27.53±0.2；

所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)

处的峰：21.65±0.2、22.31±0.2、24.55±0.2、24.86±0.2、25.70±0.2、26.08±0.2 和 27.31±0.2；

所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图还包含在 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：9.04±0.2、9.68±0.2、13.37±0.2、18.53±0.2、19.19±0.2、19.64±0.2、19.97±0.2、23.69±0.2、27.55±0.2、30.34±0.2 和 31.46±0.2；

所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.17±0.2、9.07±0.2、9.67±0.2、10.37±0.2、12.61±0.2、14.39±0.2、19.21±0.2、19.73±0.2 和 20.05±0.2。

5．如权利要求 4 所述的多晶型物，其中，所述式 X 化合物的多晶型物选自以下任一组：

所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包括 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：9.50±0.2、10.13±0.2、12.53±0.2、18.89±0.2、19.94±0.2 和 20.33±0.2；

所述游离碱晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图还包含 1 个或 2 个选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：7.64±0.2 和 8.34±0.2；

所述游离碱晶型 V 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：6.91±0.2、8.08±0.2、8.70±0.2、12.77±0.2 和 13.25±0.2；

所述游离碱晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图还包含在 1 个或 2 个选自下组在下组的衍射角 2θ(°)处的峰：7.24±0.2 和 12.07±0.2；

所述游离碱晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处的峰：27.25±0.2、27.39±0.2、27.76±0.2、28.97±0.2、30.36±0.2、31.25±0.2 和 31.67±0.2。

6. 如权利要求 1~5 中任一项所述的多晶型物，其中，

所述游离碱晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所表征；

所述游离碱晶型IV的 X 射线粉末衍射图基本如图 4 所表征；

所述游离碱晶型V的 X 射线粉末衍射图基本如图 6 所表征；

所述游离碱晶型VI的 X 射线粉末衍射图基本如图 8 所表征；

所述游离碱晶型VII的 X 射线粉末衍射图基本如图 10 所表征。

7. 如权利要求 1~6 中任一项所述的多晶型物，其中，使用 Cu-Kα 辐射获得各 X 射线粉末衍射图。

8. 如权利要求 1~7 中任一项所述的多晶型物，其中，

所述游离碱晶型 I 的差示扫描量热曲线在 190.15±3℃处具有吸热峰；

所述游离碱晶型IV的差示扫描量热曲线在 189.64±3℃处具有吸热峰；

所述游离碱晶型 V 的差示扫描量热曲线在 189.94±3℃处具有吸热峰；

所述游离碱晶型VI的差示扫描量热曲线在 189.33±3℃处具有吸热峰；

所述游离碱晶型VII的差示扫描量热曲线在 189.36±3℃处具有吸热峰。

9. 如权利要求 1~8 中任一项所述的多晶型物，其中，所述游离碱晶型 I 具有选自下组的一个或多个特征：

（1）其 TGA-DSC 图谱基本如图 2 所表征；

（2）其 DVS 图谱基本如图 3 所表征；和

（3）其红外光图谱基本如图 20 所表征。

10．如权利要求 1~2 所述的多晶型物，其中，所述式 X 化合物药学上可接受的盐的多晶型物选自以下任一组：

所述式 X 化合物的盐酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：13.12±0.2、13.91±0.2、17.62±0.2、22.58±0.2 和 26.51±0.2；

所述式 X 化合物的硫酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：15.13±0.2、19.64±0.2 和 23.48±0.2；

所述式 X 化合物的氢溴酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在下组的衍射角 2θ(°)处具有峰：16.70±0.2、23.51±0.2 和 23.96±0.2。

11．如权利要求 10 所述的多晶型物，其中，所述式 X 化合物药学上可接受的盐的多晶型物选自以下任一组：

所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：8.39±0.2、10.18±0.2、15.25±0.2、18.64±0.2、20.96±0.2、25.52±0.2、27.01±0.2 和 29.48±0.2；

所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：11.62±0.2、12.77±0.2、13.13±0.2、22.25±0.2、24.80±0.2 和 26.09±0.2；

所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：11.84±0.2、12.79±0.2、19.34±0.2、20.23±0.2、23.09±0.2、24.34±0.2、25.37±0.2、26.21±0.2、26.99±0.2、28.04±0.2、33.22±0.2 和 35.96±0.2。

12．如权利要求 11 所述的多晶型物，其中，所述式 X 化合物药学上可接受的盐的多晶型物选自以下任一组：

所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)处具有的峰：11.44±0.2、12.63±0.2、17.27±0.2、18.97±0.2、20.12±0.2、21.61±0.2、23.29±0.2 和 29.15±0.2；

所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图还包含 2 个或 2 个以上选自下组的衍射角 2θ(°)

处具有的峰：12.19±0.2、16.45±0.2 和 21.71±0.2；

所述氢溴酸盐晶型I的X射线粉末衍射图还包含2个或2个以上选自下组的衍射角2θ(°)处具有的峰：11.48±0.2、13.64±0.2、15.46±0.2、15.96±0.2、17.66±0.2、18.71±0.2、20.99±0.2、21.51±0.2、31.60±0.2、31.90±0.2、35.52±0.2、36.98±0.2、37.81±0.2、39.29±0.2 和 39.73±0.2。

13. 如权利要求 10~12 中任一项所述的多晶型物， 其中，

所述盐酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 13 所表征；

所述硫酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 15 所表征；

所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 17 所表征。

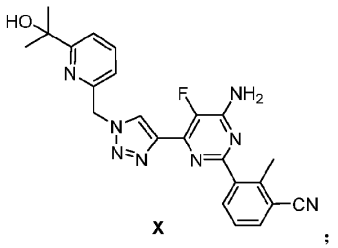
14. 如权利要求 10~13 中任一项所述的多晶型物，其中，使用 Cu-Kα 辐射获得各 X 射线粉末衍射图。

15. 如权利要求 10~14 中任一项所述的多晶型物，其中，

所述盐酸盐晶型 I 的差示扫描量热曲线在 225.37±3℃处具有吸热峰；

所述硫酸盐晶型 I 的差示扫描量热曲线在 205.20±3℃处具有吸热峰。

16. 一种式 X 化合物的多晶型物的制备方法，其中，所述式 X 化合物结构如式 X 所示：



X ；

该制备方法包括如下步骤：

在溶剂存在下，将所述式 X 化合物溶清，形成溶液；

将所述溶液进行结晶处理，制备所述式 X 化合物的多晶型物。

17. 如权利要求 16 所述的多晶型物的制备方法，其中，所述式 X 化合物的多晶型物为游离碱晶型 I。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的多晶型物的制备方法，其中，所述溶剂选自乙腈、水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、50%(v/v)乙醇/水混合溶剂、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃及其混合。

19. 如权利要求 16~18 中任一项所述的多晶型物的制备方法，其中，选自以下任一组：

（Ia）所述溶剂为乙腈、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂，所述结晶处理的方式为降温结晶；

（Ib）所述溶剂为 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂，所述结晶处理的方式为挥发结晶；

（Ic）所述溶剂为二甲亚砜或 N,N-二甲基乙酰胺，所述结晶处理的方式为反溶剂结晶。

20. 如权利要求 16~19 中任一项所述的多晶型物的制备方法，其中，包括如下步骤：

在异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或 50%(v/v)乙醇/水混合溶剂中，于 50±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；

将所述溶液降温至 0°C ~ 4°C，使晶体析出。

21 如权利要求 16~19 中任一项所述的多晶型物的制备方法，其中，包括如下步骤：

在乙腈中，于 75±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；或者在乙醇中，于 70±5°C 将所述式 X 化合物溶清，形成所述溶液；

将所述溶液降温至室温，使晶体析出。

22. 一种药物组合物，其中，所述药物组合物包括：

(a) 权利要求 1~15 任一项所述的多晶型物、或权利要求 16~21 任一项所述的制备方法制备得到的多晶型物；以及

(b) 药学可接受的载体。

23. 权利要求 1~15 任一项所述的多晶型物、或权利要求 16~21 任一项所述的制备方法制备得到的多晶型物、或权利要求 22 所述药物组合物在制备预防、治疗或防治由腺苷 A_{2A} 受体介导、腺苷 A_{2B} 受体介导或腺苷 A_{2A} 受体与腺苷 A_{2B} 共同介导的肿瘤或免疫相关疾病的药物中的应用。

24. 如权利要求 23 所述的应用，其中，式 X 化合物成分作为 A_{2A}/A_{2B} 受体拮抗剂。