

说明书

发明名称: 一种丙烯酰胺类化合物的晶型VI及其制备方法和用途 技术领域

[0001] 本发明属于化学小分子药物研究与开发的技术领域;更具体地,涉及一种丙烯酰胺类化合物的晶型VI及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] Bruton酪氨酸激酶(BTK)是Tec家族的非受体蛋白激酶,在大多数造血细胞如B细胞、肥大细胞和巨噬细胞中表达,但在T细胞、自然杀伤细胞和浆细胞中不表达[Smith,C.I.et al,Journal of Immunology(1994),152(2),557-65]。BTK是BCR和FcR信号传导途径的关键部分,并且对BTK的靶向抑制是一种治疗许多不同人类疾病(如B细胞恶性肿瘤、自身免疫性疾病和炎症病症)的新方法[Uckun,Fatih M.et al,Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry(2007),Shinohara et al,Cell 132(2008)pp794-806; Pan,Zhengying,Drug News&Perspectives(2008),21(7); 7(6),624-632; Gilfillan et al,Immunological Reviews 288(2009)pp 149-169; Davis et al,Nature,463(2010)pp 88-94]。

[0003] 共价Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂(包括伊布替尼(ibrutinib)和acalabrutinib)已经改变了一些BTK依赖性B细胞恶性肿瘤的治疗方式,其中,B细胞恶性肿瘤包括慢性淋巴细胞性白血病、Waldenstrom巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。尽管伊布替尼在B细胞恶性肿瘤中具有令人印象深刻的临床反应,但仍出现原发性和继发性抗性病例,其中预后不良且治疗选择有限。对不可逆的BTK抑制剂(如伊布替尼)产生抗性的大多数CLL患者都发生BTK-C481S突变。据报道,80%的复发CLL的患者将具有C481S突变[Maddocks KJ,et al.JAMA Oncol.2015; 1:80 - 87]。俄亥俄州立大学的另一个研究小组在Journal of Clinical Oncology[Vol 35, 第13号, 2017, 第1437页]上报道,在第四年,约有20%的使用伊布替尼的患者有临床进展。在这些复发的患者中,85%获得了C481S突变。此外,这些突变平均在复发前九个月内被检测到。

- [0004] 尽管BTK抑制剂如伊布替尼和ACP-196对本领域做出了重大贡献，但强烈需要在本领域继续寻找高效力且选择性的BTK抑制剂，所述BTK抑制剂不仅可以不可逆地抑制WT BTK，而且还可逆地抑制C481S突变体BTK。
- [0005] 专利公开号CN111741959A公开了用于治疗新生物性疾病肿瘤、自身免疫性疾病和炎症病症的小分子BTK抑制剂，并具体公开了代表性化合物：
- [0006] 中文化学名：(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺。
- [0007] 英文化学名：(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-dimethyl-1-oxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-cyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-3-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl)-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-2-(2-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamide.
- [0008] 固体物质由于分子结构的构型、构象、分子排列、分子作用力、共晶物质等各种因素影响，致使分子晶格空间排列不同，形成两种或两种以上不同的晶体结构，这种现象被称为“多晶现象”(Polymorphism Phenomenon)或“同质异晶现象”。“多晶现象”在固体药物中广泛存在，同一药物的不同晶型之间理化性质可能存在差异，如外观、密度、硬度、熔点、溶解度、稳定性、溶出度、溶出速率、生物利用度等方面可能会有显著不同，从而不同程度地影响药物的均一性、生物利用度、疗效和安全性等。此外，多晶型化合物的存在形态和数量是不可预期的，不同晶型的物理化学稳定性、可加工性、生物利用度、疗效和安全性等都不是显而易见性的。
- [0009] 因此，在新药研发过程中需要对药物化合物进行全面的结晶形式和无定形形式筛选，从多重因素进行考虑。特别地，对于上述用作小分子BTK抑制剂的化合物而言，其引湿性、稳定性、形态还需要进一步改善，因此，开发该化合物或其盐的可能具有药用价值的结晶形式，提高化合物的稳定性等特性具有潜在的药用和临床价值。
- [0010] 发明内容

- [0011] 针对上述现有技术问题，本发明的首要目的是在于提供一种丙烯酰胺类化合物的晶型VI，所述晶型VI具有稳定性好，引湿性低的优点。
- [0012] 本发明的上述目的通过以下技术方案得以实现：
- [0013] 上述丙烯酰胺类化合物，其中文名称为：(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺，其是一种已知的BTK及其突变体的抑制剂。
- [0014] 本申请的第一个目的在于提供上述化合物的晶型VI，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.9 \pm 0.2^\circ$ ；
- [0015] 专利CN111741959A公开了(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺化合物上述化合物的无定型的X射线粉末衍射图如图4所示，无定型在药物配制和开发中存在一些困难，诸如低稳定性、高引湿性以及较差的粉体性质，不利于药物开发。
- [0016] 发明人通过大量的实验研究发现了上述化合物的稳定结晶形式，晶型VI。本发明提供的晶型VI具有稳定性好、引湿性低、晶体形态学良好等优点。晶型VI在纯水以及不同pH值的缓冲溶液中形成的混悬液具有极其优异的稳定性。此外，晶型VI于60℃条件下放置30天，25℃/60%RH条件下放置24个月，40℃/75%RH条件下放置6个月晶型不变，有关物质未有显著变化，物理及化学稳定性较好。晶型VI的DVS结果显示其在80%相对湿度下增重0.79%，在95%相对湿度下增重1.34%，略有引湿性。晶型VI的晶体呈长棒状，分散性和流动性较好。
- [0017] 在一些实施方案中，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$ ；

[0018] 在一些实施方案中，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $4.3\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.3\pm0.2^\circ$ 、 $13.2\pm0.2^\circ$ 、 $13.6\pm0.2^\circ$ 、 $17.8\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 和 $21.5\pm0.2^\circ$ 。

[0019] 在一些实施方案中，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $4.3\pm0.2^\circ$ 、 $6.9\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $9.7\pm0.2^\circ$ 、 $11.3\pm0.2^\circ$ 、 $13.2\pm0.2^\circ$ 、 $13.6\pm0.2^\circ$ 、 $14.5\pm0.2^\circ$ 、 $17.8\pm0.2^\circ$ 、 $18.9\pm0.2^\circ$ 、 $20.1\pm0.2^\circ$ 和 $21.5\pm0.2^\circ$ 。

[0020] 在一些实施方案中，所述晶型VI的部分X射线粉末衍射图谱的特征峰信息如下表1所示。

[0021] 表1

2θ 值 (°)	d 间距值 (Å)	强度 (%)
4.3	20.34	15.2
6.9	12.72	12.2
8.3	10.69	100
9.7	9.15	15.2
11.3	7.82	42.7
13.2	6.72	57.2
13.6	6.49	40.2
14.5	6.09	13.1
17.8	4.97	22.7
18.9	4.68	80.6
20.1	4.41	20.2
21.5	4.14	41.8

[0022] 在一些实施方案中，所述晶型VI具有基本上与图1一致的X射线粉末衍射图谱。

[0023] 在一些实施方案中，所述晶型VI为无水物。

[0024] 在一些实施方案中，所述晶型VI的纯度>85%。

[0025] 在一些实施方案中，所述晶型VI的纯度>95%。

[0026] 在一些实施方案中，所述晶型VI的纯度>99%。

- [0027] 在一些实施方案中，所述晶型VI的熔点起始峰在 $218.5 \pm 3^\circ\text{C}$ ，吸热熔融峰值在 $227.0 \pm 3^\circ\text{C}$ 。
- [0028] 在一些实施方案中，所述晶型VI具有基本上与图2一致的DSC图谱。
- [0029] 在一些实施方案中，所述晶型VI的热重分析曲线在 $30 \sim 150^\circ\text{C}$ 的失重为 $0.21\% \pm 0.1\%$ 。所述晶型VI在 $30 \sim 150^\circ\text{C}$ 间无显著阶梯式失重。
- [0030] 在一些实施方案中，所述晶型VI具有基本上与图3一致的TGA图谱。
- [0031] 进一步地，本发明还提供了一种上述化合物的新晶型V。
- [0032] 本发明提供的上述化合物的晶型V的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 。
- [0033] 在一些实施方案中，所述晶型V的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 。
- [0034] 在一些实施方案中，所述晶型V的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $4.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.7 \pm 0.2^\circ$ 。
- [0035] 在一些实施方案中，所述晶型V具有基本上与图7一致的X射线粉末衍射图谱。
- [0036] 在一些实施方案中，所述晶型V为水合物。
- [0037] 进一步地，本发明还提供了一种上述化合物的新晶型XIII。
- [0038] 本发明提供的上述化合物的晶型XIII的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 。
- [0039] 在一些实施方案中，所述晶型XIII的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 。
- [0040] 在一些实施方案中，所述晶型XIII的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 。

- [0041] 在一些实施方案中，所述晶型XIII具有基本上与图8一致的X射线粉末衍射图谱。
- [0042] 在一些实施方案中，所述晶型XIII为水合物。
- [0043] 在一些实施方案中，所述晶型XIII的差式扫描量热曲线在 $129.0 \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $261.5 \pm 3^\circ\text{C}$ 分别有一吸热熔融峰。
- [0044] 在一些实施方案中，所述晶型XIII具有基本上与图9一致的DSC图谱。
- [0045] 在一些实施方案中，所述晶型XIII的热重分析曲线在 $30 \sim 170^\circ\text{C}$ 间失重约14.71%。
- [0046] 在一些实施方案中，所述晶型XIII具有基本上与图10一致的TGA图谱。
- [0047] 进一步地，本发明的第二个目的在于提供一种化合物晶型VI的制备方法，包括，化合物加入第一溶剂中，使其溶解形成溶清液，然后采用结晶法处理溶清液，得到所述晶型VI；所述第一溶剂选自醇类、羧酸酯类、腈类、酮类、酰胺类、砒类、亚砒类、羧酸类、硝基化合物、吡啶类、呋喃类、烷基苯类、卤代烃类极性溶剂中的一种或多种；或
- [0048] 化合物加入第二溶剂中，进行浆化，冷却，分离析出晶型VI；所述第二溶剂选自醇类、醚类、烷烃类、羧酸酯类、腈类、酮类或烷基苯类溶剂中的一种或多种。
- [0049] 本发明提供的制备方法，工艺简单，溶剂绿色环保，收率较高，适合工业放大生产。
- [0050] 在一些实施方案中，所述结晶法为对溶清液进行挥发析晶，缓慢挥发所述第一溶剂，获得所述晶型VI。
- [0051] 在上述采用挥发析晶进行结晶时，在一些实施方案中，所述第一溶剂选自酮类和/或羧酸酯类极性溶剂；更具体地，所述第一溶剂选自含有3~6个碳原子的酮类极性溶剂和/或含有3~10个碳原子的羧酸酯类极性溶剂；更具体地，所述第一溶剂为丙酮和乙酸异丙酯的混合溶剂。
- [0052] 在一些实施方案中，当第一溶剂为丙酮和乙酸异丙酯的混合溶剂时，所述丙酮与化合物的体积质量比为 $40 \sim 60\text{mL/g}$ ，所述乙酸异丙酯与化合物的体积质量比为 $5 \sim 25\text{mL/g}$ 。

- [0053] 在一些实施方案中，所述结晶法为对溶清液进行蒸发析晶，获得所述晶型VI。
- [0054] 在上述采用蒸发析晶进行结晶时，在一些实施方案中，所述第一溶剂选自卤代烃类和/或酮类极性溶剂；更具体地，所述第一溶剂选自含有1~6个碳原子的卤代烃类极性溶剂和/或含有3~6个碳原子的酮类极性溶剂；更具体地，所述第一溶剂为二氯甲烷和丙酮。
- [0055] 在一些实施方案中，当第一溶剂为二氯甲烷和丙酮时，所述二氯甲烷与化合物的体积质量比为1~50mL/g，所述丙酮与化合物的体积质量比为1~100mL/g；更具体地，所述二氯甲烷与化合物的体积质量比为1~30mL/g，所述丙酮与化合物的体积质量比为1~50mL/g。
- [0056] 在一些实施方案中，化合物加入二氯甲烷中，室温溶解形成溶清液，减压浓缩至1/6~1/4体积，在35~45℃下缓慢滴加丙酮，使晶型VI析出，减压浓缩至2/5~2/3体积，降温至10~25℃，搅拌，抽滤，获得晶型VI。
- [0057] 在一些实施方案中，所述结晶法为往溶清液中加入不良溶剂，使晶型VI析出。
- [0058] 在上述采用不良溶剂进行结晶时，所述第一溶剂选自酰胺类、卤代烃类、亚砷类、呋喃类极性溶剂中的一种或多种；所述不良溶剂选自选自醇类、羧酸酯类、腈类、酮类、烷烃类、醚类、硝基化合物、烷基苯类中的一种或多种。所述晶型VI在上述第一溶剂中具有较好的溶解度，因此，上述第一溶剂可以作为晶型VI的良溶剂。而相对的，所述晶型VI在上述不良溶剂中具有较差的溶解度。
- [0059] 在一些实施方案中，所述第一溶剂选自卤代烃类极性溶剂，所述不良溶剂选自醚类溶剂；更具体地，所述第一溶剂选自含有1~6个碳原子的卤代烃类极性溶剂，所述不良溶剂选自含有2~6个碳原子的醚类溶剂；更具体地，所述第一溶剂为二氯甲烷，所述不良溶剂为甲基叔丁基醚。
- [0060] 在一些实施方案中，所述第一溶剂与化合物的体积质量比为1~50mL/g；所述不良溶剂与化合物的体积质量比为1~80mL/g；更具体地，所述第一溶剂与化合物的体积质量比为3~40mL/g；所述不良溶剂与化合物的体积质量比为3~50mL/g。

- [0061] 在上述采用浆化法进行结晶时，在一些实施方案中，所述第二溶剂选自酮类和/或腈类溶剂；更具体地，所述第二溶剂选自含有3~6个碳原子的酮类溶剂和/或含有2~6个碳原子的腈类溶剂；更具体地，所述第二溶剂为乙腈或丙酮。
- [0062] 在一些实施方案中，所述第二溶剂与化合物的体积质量比为1~30mL/g；更具体地，体积质量比为5~20mL/g。
- [0063] 在一些实施方案中，所述浆化的温度为0~80℃；更具体地，所述浆化的温度为10~50℃。
- [0064] 在一些实施方案中，所述浆化的时间为1~120h，更具体地，所述浆化的时间为4~20h。
- [0065] 在一些实施方案中，所述浆化过程中还包括搅拌，例如搅拌1~24小时，或者更长时间；更具体地，搅拌至少4小时，例如5小时等。
- [0066] 进一步地，本发明的第三个目的在于提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述化合物的晶型VI和任选自药学上可接受的载体或辅料。
- [0067] 在一些实施方案中，所述辅料包括但不限于填充剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、pH调节剂、助流剂、润滑剂或其他合适的添加剂等等。
- [0068] 在一些实施方案中，所述药物组合物的制备方法为将含有晶型VI的药物组合物以粉末、颗粒、微丸等形式灌装制成胶囊或者制成片剂；更具体地，所述颗粒可通过湿法制粒或干法制粒及其他合适制粒方式制备。
- [0069] 在一些实施方案中，所述晶型VI可占药物组合物的1~99%(重量)；更具体地，为1~60%(重量)；更具体地，为1~50%(重量)；更具体地，为1~30%(重量)。
- [0070] 进一步地，本发明的第四个目的在于提供化合物的晶型VI或上述药物组合物在制备预防和/或治疗新生物性疾病肿瘤、自身免疫性疾病和炎症病症的药物中的应用。
- [0071] 在一些实施方案中，所述自身免疫性疾病和炎症病症为寻常型天疱疮、类风湿关节炎、哮喘、多发性硬化、系统性红斑狼疮或变态反应。
- [0072] 在一些实施方案中，所述新生物性疾病肿瘤为B细胞恶性肿瘤或实体瘤。

- [0073] 在一些实施方案中，所述新生物性疾病肿瘤为慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或多发性骨髓瘤(MM)。
- [0074] 进一步地，本发明的第五个目的在于提供一种预防和/或治疗新生物性疾病肿瘤、自身免疫性疾病和炎性病症的方法，包括给予受试者治疗有效量的化合物的晶型VI。
- [0075] 在一些实施方案中，所述晶型VI的给药剂量为0.5~200mg/天；在一些实施方案中，所述晶型VI的给药剂量为1~100mg/天；在一些实施方案中，所述晶型VI的给药剂量为5~50mg/天。上述给药频率为每天一至三次。
- [0076] 在一些实施方案中，本发明的晶型VI或药物组合物可以优选口服给药。更具体地，所述口服给药可以优选呈胶囊或片剂形式进行。
- [0077] 与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：
- [0078] 本发明提供的晶型VI具有稳定性好、引湿性低、晶体形态学良好等优点。晶型VI在纯水以及不同pH值的缓冲溶液中形成混悬液中具有极其优异的稳定性。此外，晶型VI于60℃条件下放置30天，25℃/60%RH条件下放置24个月，40℃/75%RH条件下放置6个月晶型不变，有关物质未有显著变化，物理及化学稳定性较好。晶型VI的DVS结果显示其在80%相对湿度下增重0.79%，在95%相对湿度下增重1.34%，略有引湿性。晶型VI的晶体呈长棒状，分散性和流动性较好。此外，所述晶型VI的制剂在动物体内PK中显示出良好的暴露量，满足药物体内暴露量要求。本发明提供的化合物的晶型VI有利于原料药的存储及制剂的制备，有利于药品质量和稳定性的提高，适合进行原料药工业生产以及制剂处方开发。

附图说明

- [0079] 图1为晶型VI的X-射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0080] 图2为晶型VI的差示扫描量热(DSC)图。
- [0081] 图3为晶型VI的热重分析(TGA)图。
- [0082] 图4为无定型的X-射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0083] 图5为化合物的核磁共振氢谱图。

- [0084] 图6为化合物的红外光谱图。
- [0085] 图7为晶型V的X-射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0086] 图8为晶型XIII的X-射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0087] 图9为晶型XIII的差示扫描量热(DSC)图。
- [0088] 图10为晶型XIII的热重分析(TGA)图。
- [0089] 图11为晶型VI的动态水分吸附(DVS)测试图。
- [0090] 图12为无定型的动态水分吸附(DVS)测试图。
- [0091] 图13为晶型XIII的动态水分吸附(DVS)测试图。
- [0092] 图14为晶型VI的影响因素稳定性试验图。
- [0093] 图15为晶型VI的偏光显微镜(400X)图。
- [0094] 图16为无定型的偏光显微镜(100X)图。
- [0095] 图17为晶型XIII的偏光显微镜(400X)图。

具体实施方式

- [0096] 在以下描述中，陈述了某些具体细节以提供对于本发明各种各样的实施方式的透彻理解。然而，本领域技术人员会理解，本发明可以在不使用这些细节的情况下实施。多个实施方式在下文中的描述是在理解如下内容的情况下作出，本公开要被看做是要求保护的主体内容的示例，而非旨在将随附权利要求限制到所说明的具体实施方式。在本公开的全文各处使用的标题仅仅是为了提供方便而非被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下说明的实施方式可以与其他任何标题下说明的实施方式组合。
- [0097] 本发明中，晶型可以通过多种技术手段进行确定，例如X射线粉末衍射(XRPD)、红外吸收光谱法(IR)、熔点法、差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TGA)、核磁共振法、拉曼光谱、X射线单晶衍射、溶解量热法、扫描电子显微镜(SEM)、定量分析、溶解度和溶解速度等等。
- [0098] 本发明中，X射线粉末衍射(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图的峰位置主要取决于晶型的结构，对实验细节相对不敏感，而其相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素。因此，在一些实施例中，本发明的晶型的特征在于具有某些峰位置

的XRPD图，其基本上如本发明附图中提供的XRPD图所示。同时，XRPD图的 2θ 的量度可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，XRPD图的 2θ 的量度可能会略有差别，因此所述 2θ 的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况，衍射峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。本发明中，XRPD的测试是用Bruker D8 Advance型号仪器测试的，铜靶，波长为 $1.54 \text{ \AA}$ 的 $K\alpha$ radiation(电压：40kV, 电流：40mA)。

[0099] 本发明中，差示扫描量热(DSC)是通过程序控制，不断加热或降温，以测量样品与惰性参比物(常用 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$)之间的能量差随温度变化的技术。DSC曲线的熔化峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素，而峰位置对实验细节相对不敏感。因此，在一些实施例中，本发明所述晶型的特征在于具有特征峰位置的DSC图，其基本上如本发明附图中提供的DSC图所示。同时，DSC图谱可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，DSC图谱的峰位置和峰值可能会略有差别，因此所述DSC吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况，熔化峰存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0100] 本发明中，差示扫描量热(DSC)还可用于检测分析晶型是否有转晶或混晶现象。化学组成相同的固体，在不同的热力学条件下，常会形成晶体结构不同的同质异构体，或称为变体，这种现象称为同质多晶或同质多相现象。当温度和压力条件变化时，变体之间会发生相互转变，此现象称为晶型转变。由于晶型转变，晶体的力学、电学、磁学等性能会发生巨大的变化。当晶型转变的温度在可测范围内时，在差示扫描量热(DSC)图上可观察到这一转变过程，其特征在于DSC图具有反映这一转变过程的放热峰，且同时具有两个或多个吸热峰，分别为转变前后的不同晶型的特征吸热峰。

[0101] 本发明中，热重分析(TGA)是通过程序控制，测定物质的质量随温度变化的技术，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；不同仪器以及不同样品之间，TGA检测的质量变化略有差别。根据本发明试验所用的仪器状况，质量变化存在 $\pm 0.1\%$ 的误差容限。

- [0102] 此外，当提及例如XRPD图、TGA图、DSC图、DVS图等时，术语“基本上与图...一致”是指不一定与本文描述的那些相同，但当由本领域普通技术人员考虑时，落入实验误差或偏差的限度内的图谱。
- [0103] 本发明中，“第一溶剂”是指选自醇类、羧酸酯类、腈类、酮类、酰胺类、砜类、亚砜类、羧酸类、硝基化合物、吡啶类、呋喃类、烷基苯类、卤代烃类极性溶剂中的一种或多种；更具体而言，所述第一溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、三氟乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、聚乙二醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、丙酮、丁酮、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、二甲基亚砜、氯仿、二氯甲烷、蚁酸、乙酸、硝基甲烷、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯，以及它们任意组合形成的混合物等。其中，烷基苯为苯上的氢原子经一个或多个含有1~6个碳原子的烷烃取代；更具体地，烷基苯为苯上的氢原子经一个或多个甲基取代。
- [0104] 本发明中，“第二溶剂”是指选自醇类、醚类、烷烃类、羧酸酯类、腈类、酮类或烷基苯类溶剂中的一种或多种；更具体地，所述第二溶剂包括但不限于1,4-二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、2-丙酮，以及它们任意组合形成的混合物等。其中，烷基苯为苯上的氢原子经一个或多个含有1~6个碳原子的烷烃取代；更具体地，烷基苯为苯上的氢原子经一个或多个甲基取代。
- [0105] 本发明中，良溶剂选自酰胺类、卤代烃类、亚砜类、呋喃类极性溶剂中的一种或多种；更具体而言，良溶剂包括但并不限于N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、四氢呋喃，以及它们的混合物等。
- [0106] 本发明中，不良溶剂选自醇类、羧酸酯类、腈类、酮类、烷烃类、醚类、硝基化合物、烷基苯类中的一种或多种；更具体地，不良溶剂包括但不限于异丙醇、乙酸异丙酯、乙腈、丙酮、丁酮、甲基乙基酮、庚烷、己烷、1,4-二氧六环、甲基叔丁基醚、异丙醚、硝基甲烷、甲苯，以及它们的混合物等。其中，烷基苯为苯上的氢原子经一个或多个含有1~6个碳原子的烷烃取代；更具体地，烷基苯为苯上的氢原子经一个或多个甲基取代。

- [0107] 本发明中，“良溶剂”是指在该溶剂中，化合物的晶型VI溶解度大于1g/L，大于2g/L，大于3g/L，大于4g/L，大于5g/L，大于6g/L，大于7g/L，大于8g/L，大于9g/L，大于10g/L，大于15g/L，大于20g/L，大于30g/L，大于40g/L，大于50g/L，大于60g/L，大于70g/L，大于80g/L，大于90g/L，或者大于100g/L。在某些实施例中，以在溶解溶剂中的溶解度为计算基础，化合物的晶型VI在良溶剂和不良溶剂中的溶解度相差大约10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%，80%，或者90%。在一些实施例中，化合物的晶型VI在良溶剂中的溶解度大于其在不良溶剂中的溶解度，化合物的晶型VI在良溶剂中的溶解度比在不良溶剂中的溶解度大约高10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%，80%，或者90%。
- [0108] 本发明中，“不良溶剂”是指能够促进溶液过饱和和/或结晶化的溶剂。在一些实施例中，化合物的晶型VI在不良溶剂中的溶解度小于0.001g/L，小于0.1g/L，小于0.2g/L，小于0.3g/L，小于0.4g/L，小于0.5g/L，小于0.6g/L，小于0.7g/L，小于0.8g/L，小于1g/L。
- [0109] 合适的药物载体包括水、各种有机溶剂、各种惰性稀释剂等；合适的辅料包括填充剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、pH调节剂、助流剂、润滑剂或其他合适的添加剂等等。如果需要，药物组合物可含有各种添加剂，诸如香料、粘合剂和赋形剂。对于口服给药，片剂和胶囊可含有各种赋形剂，适合的赋形剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素；各种填充剂，诸如一水乳糖与微晶纤维素等；各种助流剂，诸如二氧化硅；各种崩解剂，诸如交联羧甲基纤维素钠、淀粉、海藻酸和一些硅酸盐；以及各种粘合剂，诸如聚维酮K30、蔗糖、明胶和阿拉伯胶；以及pH调节剂，如富马酸等。此外，包括硬脂酸镁和滑石填料的润滑剂或抗粘剂通常用于片剂的生产。相同类型的固体组分也可用于配制软和硬明胶胶囊。当口服给药需要含水悬浮液时，活性化合物可与各种甜味剂或调味剂、颜料或染料组合混合。如果需要，可以使用各种乳化剂或产生悬浮液；可以使用稀释剂诸如水、乙醇、丙二醇、甘油或它们的组合。

- [0110] 本发明中，药物组合物可以以如下形式给药：以诸如胶囊、片剂、丸剂、粉末形式口服给药，持续释放注射剂(诸如无菌溶液、悬浮液或乳液)形式给药；通过局部治疗形式，诸如糊剂、乳霜或软膏；或通过栓剂诸如栓剂形式；或通过吸入或吹入的形式给药。药物组合物可以是适合于精确剂量应用的单位剂型。
- [0111] 药物组合物可以单位剂型调配，各剂量含有约5mg到约100mg、更通常约10mg到约30mg的活性成分。术语“单位剂型”指的是适合作为用于人类受检者和其他哺乳动物的单一剂量的物理上的离散单元，各单元含有经计算以与适合的医药赋形剂联合生产所要求的治疗效果的预定量的活性物质。
- [0112] 用于吸入或吹入的药物组合物包括于医药学上可接受的、水性或有机溶剂或其混合物中的溶液、悬浮液或粉剂。液体或固体组合物可能含有如上所述的适合的医药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中，组合物是通过口服或鼻呼吸途径投药以达成局部或全身性效果。组合物可通过使用惰性气体来喷雾。喷雾溶液可直接从喷雾设备呼吸，或者喷雾设备可连接于面罩塞条(tent)或间歇性正压呼吸器。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式传递配方的设备以经口或经鼻方式投与。
- [0113] 投与患者的晶型或组合物的量将视投与对象、如预防或治疗的投药目的、患者的状态、投药方式等因素而定。在治疗性应用中，组合物可以足以治愈或至少部分地阻止疾病和其并发症的症状的量投给已经遭受疾病的患者。有效剂量将视受治疗的疾病病状和由主治临床医师根据疾病的严重性、患者的年龄、体重和一般病状等因素所做出的判断而定。
- [0114] 术语“治疗”指的是(例如)预防、抑制以及改善个体中的疾病、病状或病症。
- [0115] 短语“治疗有效量”指的是研究人员、兽医、医师或其他临床医师所寻找的、在组织、系统、动物、个体或人类中引发生物学或医学反应的活性化合物或医药剂的量。
- [0116] 实施例1
- [0117] 1.二氯甲烷/甲基叔丁基醚体系溶析结晶制备晶型VI
- [0118] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法，得到了化合物，(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡

噻-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式);

[0119] (2)将5.0g的化合物原料加入二氯甲烷(20mL),加热至40℃溶清,滴加甲基叔丁基醚(80mL),析晶,后缓慢降温至0℃,搅拌5h,抽滤,干燥得到4.51g类白色固体粉末,收率为90.2%,测XRPD,为晶型VI。

[0120] 2.晶型VI的鉴定

[0121] (1)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定:使用Cu-K α 辐射,具有下列以角度2 θ 表示的特征峰:4.3 $\pm$ 0.2°、6.9 $\pm$ 0.2°、8.3 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°、11.3 $\pm$ 0.2°、13.2 $\pm$ 0.2°、13.6 $\pm$ 0.2°、14.5 $\pm$ 0.2°、17.8 $\pm$ 0.2°、18.9 $\pm$ 0.2°、20.1 $\pm$ 0.2°和21.5 $\pm$ 0.2°,其图谱如图1所示,为化合物的晶型VI。

[0122] (2)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q200差示扫描量热(DSC)分析鉴定:扫描速度为10℃/分钟,包含227.0℃的吸热峰(熔点起始峰值为218.5℃),存在 $\pm$ 3℃的误差容限,其图谱如图2所示。

[0123] (3)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q500热重(TGA)分析鉴定:扫描速度为10℃/分钟,其在30~150℃间失重为0.21%,其图谱如图3所示。

[0124] 实施例2

[0125] 1.二氯甲烷/丙酮体系蒸发结晶制备晶型VI

[0126] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法,得到了化合物,(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式);

[0127] (2)将30.0g的化合物原料加入二氯甲烷(150mL),室温搅拌溶解,然后减压浓缩4/5的二氯甲烷溶液,控温40℃下缓慢滴加丙酮(300mL),析晶,然后继续减压浓缩1/2的溶液,后降温至20℃,搅拌1h,抽滤,干燥得到27.9g类白色固体粉末,收率为93.0%,测XRPD,为晶型VI。

[0128] 2.晶型VI的鉴定

[0129] (1)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定：使用Cu-K α 辐射，具有下列以角度 2θ 表示的特征峰： $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 和 $21.5\pm 0.2^\circ$ ，其图谱与图1基本一致。

[0130] (2)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q200差示扫描量热(DSC)分析鉴定：扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ ，包含 227.0°C 的吸热峰(熔点起始峰值为 218.5°C)，存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限，其图谱与图2基本一致。

[0131] (3)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q500热重(TGA)分析鉴定：扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ ，其在 $30\sim 150^\circ\text{C}$ 间失重为 0.21% ，其图谱与图3基本一致。

[0132] 实施例3

[0133] 1.丙酮/乙酸异丙酯体系挥发结晶制备晶型VI

[0134] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法，得到了化合物，(S)-N-(5-(((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式)；

[0135] (2)将100mg的化合物原料加入丙酮(5mL)和乙酸异丙酯(1.5mL)，加热至 50°C 溶解，后敞口缓慢挥发溶剂，析出固体，干燥得到83mg类白色固体粉末，收率为83%，测XRPD，为晶型VI。

[0136] 2.晶型VI的鉴定

[0137] (1)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定：使用Cu-K α 辐射，具有下列以角度 2θ 表示的特征峰： $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 和 $21.5\pm 0.2^\circ$ ，其图谱与图1基本一致。

- [0138] (2)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q200差示扫描量热(DSC)分析鉴定：扫描速度为10℃/分钟，包含227.0℃的吸热峰(熔点起始峰值为218.5℃)，存在±3℃的误差容限，其图谱与图2基本一致。
- [0139] (3)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q500热重(TGA)分析鉴定：扫描速度为10℃/分钟，其在30~150℃间失重为0.21%，其图谱与图3基本一致。
- [0140] 实施例4
- [0141] 1.丙酮体系浆料转化法制备晶型VI
- [0142] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法，得到了化合物，(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式)；
- [0143] (2)将2.0g的化合物-原料加入丙酮(30mL)，50℃下混悬搅拌12h，后缓慢降温至0℃，搅拌5h，抽滤，干燥得到1.88g类白色固体粉末，收率为94.0%，测XRPD，为晶型VI。
- [0144] 2.晶型VI的鉴定
- [0145] (1)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定：使用Cu-K α 辐射，具有下列以角度2 θ 表示的特征峰：4.3±0.2°、6.9±0.2°、8.3±0.2°、9.7±0.2°、11.3±0.2°、13.2±0.2°、13.6±0.2°、14.5±0.2°、17.8±0.2°、18.9±0.2°、20.1±0.2°和21.5±0.2°，其图谱与图1基本一致。
- [0146] (2)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q200差示扫描量热(DSC)分析鉴定：扫描速度为10℃/分钟，包含227.0℃的吸热峰(熔点起始峰值为218.5℃)，存在±3℃的误差容限，其图谱与图2基本一致。
- [0147] (3)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q500热重(TGA)分析鉴定：扫描速度为10℃/分钟，其在30~150℃间失重为0.21%，其图谱与图3基本一致。
- [0148] 实施例5
- [0149] 1.乙腈体系浆料转化法制备晶型VI

- [0150] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法,得到了化合物,(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式);
- [0151] (2)将1.0g的化合物原料加入乙腈(10mL), 25℃下混悬搅拌24h, 抽滤, 干燥得到0.89g类白色固体粉末, 收率为89.0%, 测XRPD, 为晶型VI。
- [0152] 2.晶型VI的鉴定
- [0153] (1)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定: 使用Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: $4.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$, 其图谱与图1基本一致。
- [0154] (2)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q200差示扫描量热(DSC)分析鉴定: 扫描速度为10℃/分钟, 包含227.0℃的吸热峰(熔点起始峰值为218.5℃), 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限, 其图谱与图2基本一致。
- [0155] (3)上述步骤(2)中制备的类白色固体粉末通过TA Q500热重(TGA)分析鉴定: 扫描速度为10℃/分钟, 其在30~150℃间失重为0.21%, 其图谱与图3基本一致。
- [0156] 对比例1
- [0157] 1.化合物的制备
- [0158] 参照专利公开号CN111741959A中的制备方法, 得到了化合物,(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺。
- [0159] 2.化合物的鉴定
- [0160] 取适量的步骤1中的化合物固体测试XRPD, 其图谱如图4所示, 为无定型。测定步骤1中化合物的核磁共振氢谱和红外光谱, 结果显示, 其核磁共振氢谱和红外

外光谱图均与目标化合物的结构一致，核磁共振氢谱见图5，核磁共振氢谱具体数据见下表2，红外光谱见图6，红外光谱具体数据见下表3。

[0161] 表2

¹ H 化学位移 (ppm, TMS)	质子数	多重性 (J in Hz) *	归属
9.25, 9.20**	1	s, s	6
9.18, 9.17**	1	s, s	20
8.61	1	d, J = 5.2	36
8.38	1	s	25
8.17 ~ 8.13	2	m	35
		s	29
7.51 ~ 7.45	1	m	2
7.20	1	d, J = 8.4	3
6.83	1	s	51
6.44 ~ 6.39	1	m	24a
6.32 ~ 6.25	1	dd, J = 10.0, 10.4	22
5.79 ~ 5.76	1	dd, J = 10.0, 1.2	24b
5.15	1	d, J = 12.8	41
4.69	1	d, J = 12.0	40a
4.52 ~ 4.46	1	m	43b

4.39	1	t, $J = 11.2$	40b
4.14	2	t, $J = 5.6$	44
4.07 ~ 4.04	2	dd, $J = 10.8, 3.2$	16a, 18a
3.84	1	d, $J = 11.2$	43b
3.65	3	s	33
3.40	2	t, $J = 11.6$	16b, 18b
3.10 ~ 2.99	3	m	8, 9a, 11a
2.92 ~ 2.87	1	m	12a
2.82	1	m	12b
2.56	2	d, $J = 5.2$	52
2.50 ~ 2.44	2	s	54
	1	m	14
2.41 ~ 2.36	1	m	11b
2.09	1	t, $J = 10.0$	9b
1.84 ~ 1.81	2	m	15a, 19a
1.68 ~ 1.57	2	m	15b, 19b
1.26	6	s	55, 56
0.79	3	d, $J = 5.2$	13

[0162] 备注：m为多重峰；s为单峰；d为双峰；t为三重峰；dd为双二重峰。

[0163] 表3

吸收峰 (cm ⁻¹)	吸收强度	振动类型	归属
3319	w	O-H 和 N-H 伸缩振动	醇羟基 O-H 和氨基 N-H
3080	w	C-H 伸缩振动	芳环 C-H
2952 ~ 2840	w	C-H 伸缩振动	烷基 C-H
1684, 1645, 1625 ~ 1616	s	C=O 伸缩振动	酰胺基 C=O
1595, 1582, 1533 ~ 1447	s	C=C 和 C=N 伸缩振动	芳环 C=C 和芳杂环 C=N
1397, 1351, 1296	s	C-H 弯曲振动 C-N 伸缩振动	烷基 C-H 和芳胺 C-N
1237	m	C-N 伸缩振动	酰胺 C-N
1192, 1138	s	C-C 和 C-O 伸缩振动	烷基 C-C 和脂肪醚 C-O
1058, 1012	s	C-N 和 C-O 伸缩振动	氨基 C-N 和醇羟基 C-O
858, 822	s	C-H 弯曲振动	芳环 C-H

[0164] 备注：m代表中等，s代表强，w代表弱。

[0165] 对比例2

[0166] 1.三氟乙醇/水体系结晶制备晶型V

[0167] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法，得到了化合物，(S)-N-(5-(((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式)；

[0168] (2)将1.0g的化合物原料加入三氟乙醇(3mL)，50℃下搅拌溶清，然后缓慢滴加纯水(8mL)，析晶，继续在50℃下搅拌18h，抽滤，室温晾置4h后得到0.95g类白色固体粉末，收率为95.0%，测XRPD，为晶型V。

[0169] 2.晶型V的鉴定

[0170] 上述步骤(2)制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定：使用Cu-K α 辐射，具有下列以角度 2θ 表示的特征峰： $4.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.7 \pm 0.2^\circ$ ，其图谱如图7所示，为晶型V。

[0171] 对比例3

[0172] 1.二甲基亚砜体系浆料转化法制备晶型XIII

[0173] (1)参照专利公开号CN111741959A中的制备方法，得到了化合物，(S)-N-(5-(((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(不限定固体形式)；

[0174] (2)将1.5g的化合物原料加入二甲基亚砜(18mL)，25℃下混悬搅拌24h，抽滤，干燥得到1.34g类白色固体粉末，收率为89.3%，测XRPD，为晶型XIII。

[0175] 2.晶型XIII的鉴定

[0176] (1)上述步骤(2)制备的类白色固体粉末通过Bruker D8 Advance射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定：使用Cu-K α 辐射，具有下列以角度 2θ 表示的特征峰： $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、

15.1±0.2°、16.9±0.2°、17.6±0.2°、18.8±0.2°、19.3±0.2°、20.0±0.2°、20.8±0.2°、21.5±0.2°和24.3±0.2°，其图谱如图8所示，为晶型XIII。

[0177] (2)上述步骤(2)制备的类白色固体粉末通过TA Q200差示扫描量热(DSC)分析鉴定：扫描速度为10℃/分钟，包含129.0℃和261.5℃的两个吸热峰，存在±3℃的误差容限，其图谱如图9所示。

[0178] (3)上述步骤(2)制备的类白色固体粉末通过TA Q500热重(TGA)分析鉴定：扫描速度为10℃/分钟，其在30℃~170℃间失重约14.71%，其图谱如图10所示。

[0179] 试验例1动态水分吸附实验

[0180] 分别取适量的实施例1制备得到的晶型VI、对比例1制备得到的无定型和对比例3制备得到的晶型XIII进行动态水分吸附(DVS)测试。表4为晶型VI、无定型和晶型XIII的DVS实验结果，由表4可知：晶型VI至80%RH增重约0.79%，至95%RH增重约1.34%(见图11，质量变化存在±0.1%的误差容限)，为略有引湿性；而无定型至80%RH增重约4.55%，至95%RH增重约6.76%(见图12)，晶型XIII至80%RH增重约6.53%，至95%RH增重约14.45%(见图13)，均为有引湿性，这表明晶型VI具有更低的引湿性，有利于药品长时间的贮存。

[0181] 表4

晶型	吸附增重量 (80%RH)	吸附增重量 (95%RH)	引湿性
晶型VI	0.79%	1.34%	略有引湿性
无定型	4.55%	6.76%	有引湿性
晶型XIII	6.53%	14.45%	有引湿性

[0182] 关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定(中国药典2010年版附录药物引湿性试验指导原则，实验条件：25±0.2℃，80%相对湿度)：

[0183] 潮解：吸收足量水分形成液体；

[0184] 极具引湿性：引湿增重不小于15%；

[0185] 有引湿性：引湿增重小于15%但不小于2%；

[0186] 略有引湿性：引湿增重小于2%但不小于0.2%；

[0187] 无或几乎无引湿性：引湿增重小于0.2%。

[0188] 试验例2在纯水及缓冲溶液中的稳定性试验

[0189] 将化合物的晶型VI、无定型、晶型V和晶型XIII分别在纯水以及不同pH值的缓冲溶液中形成混悬液，25℃下搅拌24h，过滤得固体，取样测定XRPD，具体实验结果如下表5所示。表5为各晶型在纯水以及缓冲溶液中的稳定性实验，由表5可知，晶型VI在纯水和缓冲溶液中25℃混悬24h，晶型不变，而无定型、晶型V和晶型XIII在纯水和缓冲溶液中25℃混悬24h后转变为其他晶型，表明晶型VI具有更好的稳定性。

[0190] 表5

起始晶型	溶剂	温度	混悬结果
晶型 VI	纯水	25℃	晶型 VI
	pH 4.5 缓冲液	25℃	晶型 VI
	pH 6.8 缓冲液	25℃	晶型 VI
无定型	纯水	25℃	转变为其他晶型
	pH 4.5 缓冲液	25℃	转变为其他晶型
	pH 6.8 缓冲液	25℃	转变为其他晶型
晶型 V	纯水	25℃	转变为其他晶型
	pH 4.5 缓冲液	25℃	转变为其他晶型
	pH 6.8 缓冲液	25℃	转变为其他晶型
晶型 XIII	纯水	25℃	转变为其他晶型
	pH 4.5 缓冲液	25℃	转变为其他晶型
	pH 6.8 缓冲液	25℃	转变为其他晶型

[0191] 试验例3影响因素稳定性试验

[0192] 根据药物制剂稳定性试验指导原则，对化合物的晶型VI、无定型和晶型XIII进行影响因素实验，包括高温试验、高湿试验和强光照射试验，考察影响上述晶型的稳定性因素，采用XRPD分析鉴定不同条件下的晶型结果，采用HPLC分析鉴定不同条件下的纯度结果。其中，晶型VI的结果由图14所示(图中，强度由低到高，分别是0天、高温5天、高温10天、高温15天、高温30天、高湿5天、高湿10天、高湿15天、高湿30天、光照5天、光照10天、光照15天和光照30天)。

[0193] (1)高湿试验

[0194] 取晶型VI、无定型和晶型XIII样品适量，平铺至称量瓶中，在25℃、RH 92.5±5%恒温恒湿箱中放置，然后分别于5、10、15和30天取上述样品，采用X射线粉末衍射(XRPD)测试其晶型情况，采用HPLC测试样品纯度。表6为晶型VI、无定型和晶型XIII的高湿试验结果，由表6可知：晶型VI在25℃，92.5±5%RH条件下放置30天后，晶型不变，纯度也未见明显降低；而无定型和晶型XIII在25℃，92.5±5%RH条件下放置30天后，晶型也未发生转变，但纯度均发生不同程度的降低，表明晶型VI具有更好的稳定性。

[0195] 表6

起始晶型	稳定性放置条件	放置时间	晶型	纯度
晶型 VI 纯度 99.32%	温度 25℃、相对湿度 92.5±5%	5 天	晶型 VI	99.35%
		10 天	晶型 VI	99.35%
		15 天	晶型 VI	99.32%
		30 天	晶型 VI	99.31%
无定型 纯度 98.80%	温度 25℃、相对湿度 92.5±5%	5 天	无定型	98.72%
		10 天	无定型	98.50%
		15 天	无定型	98.38%
		30 天	无定型	98.21%
晶型 XIII 纯度 99.01%	温度 25℃、相对湿度 92.5±5%	5 天	晶型 XIII	98.92%
		10 天	晶型 XIII	98.86%
		15 天	晶型 XIII	98.81%
		30 天	晶型 XIII	98.77%

[0196] (2)高温试验

[0197] 取晶型VI、无定型和晶型XIII样品适量，平铺至称量瓶中，在60℃干燥箱中放置，然后分别于5、10、15和30天取上述样品，采用X射线粉末衍射(XRPD)测试其晶型情况，采用HPLC测试样品纯度。表7为晶型VI、无定型和晶型XIII的高温试验结果，由表7可知：晶型VI在60℃条件下放置30天后，晶型不变，纯度略微降低；无定型在60℃条件下放置30天后，晶型也未转变，但纯度降低较明显；

而晶型XIII在60℃条件下放置5天后就已发生转晶，放置30天后纯度也有较明显的降低，表明晶型VI具有更好的稳定性。

[0198] 表7

起始晶型	稳定性放置条件	放置时间	晶型	纯度
晶型 VI 纯度 99.32%	温度 60℃	5 天	晶型 VI	99.31%
		10 天	晶型 VI	99.25%
		15 天	晶型 VI	98.96%
		30 天	晶型 VI	98.72%
无定型 纯度 98.80%	温度 60℃	5 天	无定型	98.61%
		10 天	无定型	98.44%
		15 天	无定型	98.39%
		30 天	无定型	97.88%
晶型 XIII 纯度 99.01%	温度 60℃	5 天	转为其他晶型	98.79%
		10 天	转为其他晶型	98.54%
		15 天	转为其他晶型	98.20%
		30 天	转为其他晶型	97.85%

[0199] (3)光照试验

[0200] 取晶型VI、无定型和晶型XIII样品适量，平铺至称量瓶中，在可见光4500Lux±500Lux、紫外光1.7W•h/m²的恒温恒湿箱(25℃、RH 60%±5%)中放置，然后分别于5、10、15和30天取上述样品，采用X射线粉末衍射(XRPD)测试其晶型情况，采用HPLC测试样品纯度。表8为晶型VI、无定型和晶型XIII的光照试验结果，由表8可知：晶型VI在可见光4500Lux±500Lux、紫外光1.7W•h/m²的条件下放置30天保持晶型不变，纯度略微降低；无定型和晶型XIII在可见光4500Lux±500Lux、紫外光1.7W•h/m²的条件下放置30天后，晶型也未转变，但纯度降低较明显。

[0201] 表8

起始晶型	稳定性放置条件	放置时间	晶型	纯度
晶型 VI	可见光 4500 Lux	5 天	晶型 VI	99.17%

纯度 99.32%	±500 Lux、紫外光 1.7 W*h/m ²	10 天	晶型 VI	99.23%
		15 天	晶型 VI	98.71%
		30 天	晶型 VI	98.14%
无定型 纯度 98.80%	可见光 4500 Lux ±500 Lux、紫外光 1.7 W*h/m ²	5 天	无定型	98.46%
		10 天	无定型	97.98%
		15 天	无定型	97.29%
		30 天	无定型	96.55%
晶型 XIII 纯度 99.01%	可见光 4500 Lux ±500 Lux、紫外光 1.7 W*h/m ²	5 天	晶型 XIII	98.65%
		10 天	晶型 XIII	98.32%
		15 天	晶型 XIII	97.76%
		30 天	晶型 XIII	97.15%

[0202] 试验例4加速稳定性试验

[0203] 实验过程：将实施例1制备得到的晶型VI于加速稳定性(40±2℃，RH=75±5%)条件下放置1、3和6个月后取样测定XRPD，表9为晶型VI的加速稳定性试验结果，由表9可知：晶型VI在加速稳定性条件下放置6个月保持晶型不变，具有优异的物理、化学稳定性。

[0204] 表9

放置条件	40±2℃, 75±5 RH %			
	0天	1月	3月	6月
晶型	晶型 VI	晶型 VI	晶型 VI	晶型 VI
纯度	99.32%	99.18%	98.98%	98.54%

[0205] 试验例5长期稳定性试验

[0206] 实验过程：将实施例1制备得到的晶型VI于长期稳定性(25±2℃，RH=60±5%)条件下放置1、6、12、18和24个月后取样测定XRPD。表10为晶型VI的

长期稳定性试验结果，由下表10可知：晶型VI在长期稳定性条件下放置24个月保持晶型不变，纯度未见明显降低，具有优异的物理、化学稳定性。

[0207] 表10

放置条件	25±2°C, 60±5 RH %					
	0天	1月	6月	12月	18月	24月
晶型	晶型VI	晶型VI	晶型VI	晶型VI	晶型VI	晶型VI
纯度	99.32%	99.31%	99.35%	99.28%	99.31%	99.30%

[0208] 试验例6晶型VI、无定型和晶型XIII的形态对比研究

[0209] 实验过程：分别对实施例1制备得到的晶型VI，对比例1制备得到的无定型以及对比例3制备得到的晶型XIII进行偏光显微镜拍摄，如图15～图17所示。由图15～图17可知：从偏光显微镜的拍摄结果看，晶型VI的晶体呈长棒状，分散性和流动性都比较好；无定型固体呈不规则玻璃态，存在显著的团聚结块情况；而晶型XIII的晶体细小，也存在结块成团现象，流动性较差。

[0210] 试验例7晶型VI片剂的动物体内PK测试

[0211] 实验过程：以实施例1制备得到的晶型VI为原料药晶型，微晶纤维素作为填充剂，交联羧甲纤维素钠作为崩解剂，硬脂酸镁作为抗粘剂，富马酸为pH调节剂的基本处方，制备片剂用于动物体内PK测试。表11为晶型VI制剂动物体内PK(比格犬，给药剂量为10mg/kg)实验，由表11可知：晶型VI的片剂药物在动物体内暴露量良好，满足暴露量要求。

[0212] 表11

犬口服 (10 mg/kg)	PK (制剂)	性别	C _{max} (ng·mL ⁻¹)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h·mL ⁻¹)
		雄 (n=2)	5310	1.50	2.52	22900
		雌 (n=2)	3535	1.0	2.95	21900

[0213] 上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺化合物的晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 。
- [权利要求 3] 根据权利要求2所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 。
- [权利要求 4] 根据权利要求3所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $4.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 。
- [权利要求 5] 根据权利要求4所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的X射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角度值的衍射峰： $4.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 。
- [权利要求 6] 根据权利要求5所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI具有基本上与图1一致的X射线粉末衍射图谱。
- [权利要求 7] 根据权利要求1所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI为无水物。

- [权利要求 8] 根据权利要求1所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的纯度>85%；优选地，所述晶型VI的纯度>95%；优选地，所述晶型VI的纯度>99%。
- [权利要求 9] 根据权利要求1~8任一项所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI的熔点起始峰在 $218.5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 。
- [权利要求 10] 根据权利要求9所述晶型VI，其特征在于，所述晶型VI具有基本上与图2一致的DSC图谱。
- [权利要求 11] 权利要求1~10任一项所述(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺化合物的晶型VI的制备方法，其特征在于，化合物加入第一溶剂中，使其溶解形成溶清液，然后采用结晶法处理溶清液，得到所述晶型VI；所述第一溶剂选自醇类、羧酸酯类、腈类、酮类、酰胺类、砜类、亚砜类、羧酸类、硝基化合物、吡啶类、呋喃类、烷基苯类、卤代烃类极性溶剂中的一种或多种；或
化合物加入第二溶剂中，进行浆化，冷却，分离析出晶型VI；所述第二溶剂选自醇类、醚类、烷烃类、羧酸酯类、腈类、酮类或烷基苯类溶剂中的一种或多种。
- [权利要求 12] 根据权利要求11所述制备方法，其特征在于，所述结晶法为对溶清液进行挥发析晶，挥发所述第一溶剂，获得所述晶型VI。
- [权利要求 13] 根据权利要求12所述制备方法，其特征在于，所述第一溶剂选自酮类和/或羧酸酯类极性溶剂；
优选地，所述第一溶剂选自含有3~6个碳原子的酮类极性溶剂和含有3~10个碳原子的羧酸酯类极性溶剂。
- [权利要求 14] 根据权利要求11所述制备方法，其特征在于，所述结晶法为对溶清液进行蒸发析晶，获得所述晶型VI。

- [权利要求 15] 根据权利要求14所述制备方法，其特征在于，所述第一溶剂选自卤代烃类和/或酮类极性溶剂；
优选地，所述第一溶剂选自含有1~6个碳原子的卤代烃类极性溶剂和含有3~6个碳原子的酮类极性溶剂。
- [权利要求 16] 根据权利要求11所述制备方法，其特征在于，所述结晶法为往溶液中加入不良溶剂，使晶型VI析出。
- [权利要求 17] 根据权利要求16所述制备方法，其特征在于，所述第一溶剂选自酰胺类、卤代烃类、亚砷类、呋喃类极性溶剂中的一种或多种；所述不良溶剂选自醇类、羧酸酯类、腈类、酮类、烷烃类、醚类、硝基化合物、烷基苯类中的一种或多种；
优选地，所述第一溶剂选自卤代烃类极性溶剂，所述不良溶剂选自醚类溶剂。
- [权利要求 18] 根据权利要求11所述制备方法，其特征在于，所述第二溶剂为酮类和/或腈类溶剂；
优选地，所述第二溶剂为含有3~6个碳原子的酮类溶剂或含有2~6个碳原子的腈类溶剂。
- [权利要求 19] 根据权利要求11或18所述制备方法，其特征在于，所述第二溶剂与化合物的体积质量比为1~30mL/g。
- [权利要求 20] 一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的权利要求1~10任一项化合物的晶型VI和任选自药学上可接受的载体或辅料。
- [权利要求 21] 权利要求1~10任一项所述(S)-N-(5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺化合物的晶型VI或权利要求17所述药物组合物在制备预防和/或治疗新生物性疾病肿瘤、自身免疫性疾病和炎症病症的药物中的用途。

- [权利要求 22] 根据权利要求21所述用途，其特征在于，所述自身免疫性疾病和炎症病症为寻常型天疱疮、类风湿关节炎、哮喘、多发性硬化、系统性红斑狼疮或变态反应。
- [权利要求 23] 根据权利要求22所述用途，其特征在于，所述新生物性疾病肿瘤为B细胞恶性肿瘤或实体瘤。
- [权利要求 24] 根据权利要求23所述用途，其特征在于，所述新生物性疾病肿瘤为慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。