

一种GLP-1R激动剂的多晶型物及其制备方法与用途

- [0001] 本发明要求享有：
- [0002] 于2022年7月18日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为2021108454100，名称为“一种GLP-1R激动剂化合物的多晶型物及其制备方法与用途”的在先申请的优先权；
- [0003] 于2022年7月18日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为2021108438979，名称为“一种GLP-1R激动剂的多晶型物及其制备方法与用途”的在先申请的优先权；
- [0004] 该在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

- [0005] 本发明属于医药化学领域，具体涉及一种GLP-1R激动剂化合物的多晶型物及其制备方法和用途。

背景技术

- [0006] 糖尿病是由于人体胰岛素分泌(相对或绝对)不足或者胰岛素作用障碍导致的以高血糖为特征的慢性疾病。根据国际糖尿病-联盟(International diabetes federation,IDF)最新颁布的第九版世界糖尿病地图显示，2019年全球约有4.63亿成人(20-79岁)患糖尿病，预计到2030年糖尿病患病人数将达到5.78亿。若按照此趋势持续下去，2045年全球将有7亿糖尿病患者。因此，糖尿病已成为21世纪全球范围内面临的最为严峻的社会健康问题之一。
- [0007] 目前已有各种药理学方法用来治疗高血糖症及伴随发生的T2DM(Hamp p等人，《美国抗糖尿病药物的使用(Use of Antidiabetic Drugs in the U.S.)》，2003-2012,Diabetes Care 37:1367-1374,2014)。这些方法可分成六个主要类别，每个类别是通过不同的主要机制起作用。
- [0008] 胰岛素促分泌素，包含磺酰脲类、二肽基肽酶IV(PP-IV)抑制剂以及类升糖素肽-1受体(GLP-1R)激动剂，其通过在胰脏β细胞上作用而提高胰岛素分泌。磺酰脲的功效及耐受性有限，引起增重且常诱发低血糖症。DP-IV抑制剂的功效

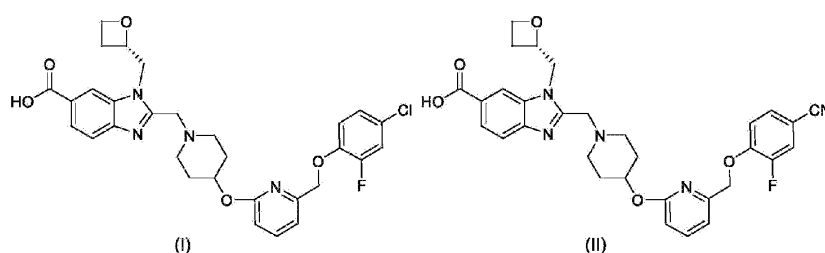
有限。市场上销售的GLP-1R激动剂是经皮下注射给药的肽，利拉鲁肽被批准用于治疗肥胖症。

- [0009] 双胍(例如甲福明(metformin))被认为主要通过降低肝脏葡萄糖生产而起作用，双胍常引起胃肠不适及乳酸中毒，进一步限制了其用途。
- [0010] α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose))会降低肠道葡萄糖吸收。这些药剂常引起胃肠不适。
- [0011] 噻唑烷二酮(thiazolidinedione)(例如匹格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone))是在肝、肌肉及脂肪组织的特定受体上起作用。它们调节脂质代谢且随后增强这些组织对胰岛素作用的反应。常使用这些药物可能导致增重且可能诱发水肿及贫血。
- [0012] 胰岛素单独或与上述药剂组合而用于更严重的病例，且常使用也可能导致增重且带有低血糖症风险。
- [0013] 钠-葡萄糖连结的转运蛋白共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、依格列净(ertugliflozin))抑制葡萄糖在肾脏中的再吸收且从而降低血液中的葡萄糖含量这种新兴药物类别可能与酮酸中毒及尿道感染相关联。
- [0014] 然而，除了GLP-1R激动剂及SGLT2抑制剂之外，所述药物的功效有限且未解决最重要的问题： β 细胞功能衰退及相关的肥胖症。因此需要具有较少副作用且方便投药的更有效的药物介入。
- [0015] GLP-1是肠内L细胞在反应食物摄取时所分泌的30个氨基酸长度的肠促胰岛素激素。已显示GLP-1以生理及葡萄糖依赖性方式刺激胰岛素分泌、降低升糖素分泌、抑制胃排空、降低食欲及刺激 β 细胞增生。在非临床试验中，GLP-1通过刺激对葡萄糖依赖性胰岛素分泌重要的基因转录及通过促进 β 细胞新生而促进持续的 β 细胞能力(Meier等人，《生物药物(Biodrugs.)》17(2):93-102,2013)
- [0016] 在健康的个体中，GLP-1通过刺激胰脏的葡萄糖依赖性胰岛素分泌，从而使未稍的葡萄糖吸收增加而起到调节餐后血糖含量的重要作用。GLP-1还抑制升糖素分泌，使得肝脏葡萄糖排出量降低。另外，GLP-1延迟胃排空及减慢小肠运

动而延迟食物吸收。在患有T2DM的人中，餐后GLP-1不会正常上升或上升量减少(Vikbol1等人，《糖尿病(iabetes.)》50609-613,2001)。

[0017] 科学研究已经对GLP-1的结构进行相应的改造和修饰，以增加其半衰期进而延长体内生物学效应。然而，目前临床上投入使用的长效GLP-1类似物如利拉鲁肽、艾塞那肽等均为多肽，频繁多次注射给药导致患者的依从性较差，因此小分子GLP-1R激动剂的开发将从提高患者的依从性、用药方便性以及降低药物副作用的目的出发，具有广阔的临床市场前景。

[0018] 杭州德睿智药科技有限公司(Mindrak AI Ltd.)研发了一类结构新颖的具有GLP-1R强效激活活性的小分子化合物，其中化学名称为(S)-2-(4-(6-(4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的化合物和化学名称为(S)-2-(4-(6-(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的化合物具有强效的激动活性和良好的成药性，其结构分别如下：



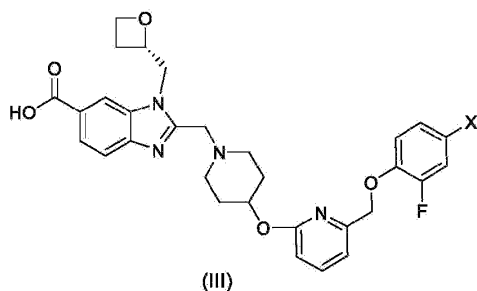
[0019] 游离态式(I)和式(II)化合物经发明人鉴定为无定型化合物，易吸潮或软化，长期保存容易发生晶型转变，因此不便于临床制剂开发。为满足临床研究以及上市药物制剂需要，迫切需要开发一种能够适合药物开发的聚集形态来克服现有技术存在的缺陷。

[0020] 药物的固体形态的成功开发通常要具有合成后能方便地分离与纯化的固体形态，可适用于工业化生产，能以较长的期限保存并最低限度的吸收水分、分解或转化为其他固体形态，并适用于给药后个体能迅速地吸收的剂型(如能溶解于水以及胃液中)等性质，为满足临床研究以及上市药物制剂需要，迫切需要开发一

种能够方便分离纯化，适合工业化生产，具有稳定的物理化学性质的药物固体形态。

[0021] 发明内容

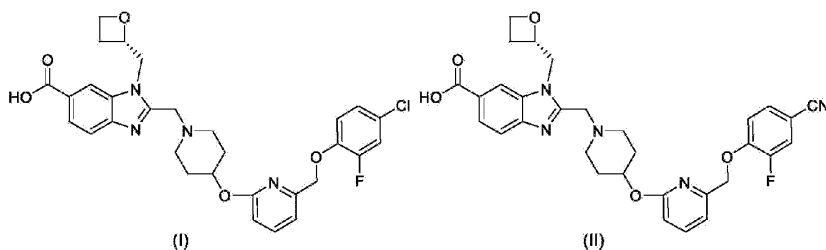
[0022] 为了解决现有技术存在的问题，本发明的第一方面，提供了一种如下所示化合物III的多晶型物；



[0023] 其中，X选自Cl或CN。

[0024] 根据本发明的是实施方案，所述多晶型物可以是化合物III的无溶剂合物晶型、水合物晶型或溶剂合物晶型。

[0025] 根据本发明的是实施方案，化合物III具有化合物I或化合物II所示的结构：



[0026] 化合物I的无溶剂合物晶型可以为如下晶型A、B、C、D、E、F；化合物I的水合物晶型可以为如下晶型G；化合物I的溶剂合物晶型可以为如下晶型H、I-1、I-2、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T。

[0027] 化合物II的无溶剂合物晶型可以为如下晶型2A、2B、2C、2D、2E；化合物II的水合物晶型可以为如下晶型2F和2G；化合物II的溶剂合物晶型可以为如下晶型2H、2I、2J-1、2J-2、2K、2L-1、2L-2、2M-1、2M-2、2N、2O、2P、2Q-1、2Q-2、2R、2S、2T、2U。

- [0028] 本发明提供化合物I的晶型A，其X-射线粉末衍射图包括位于 $19.79 \pm 0.2^\circ$, $13.13 \pm 0.2^\circ$, $22.07 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。
- [0029] 优选还包括位于 $7.80 \pm 0.2^\circ$, $13.59 \pm 0.2^\circ$, $11.43 \pm 0.2^\circ$, $18.07 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.45 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。
- [0030] 更优选还包括位于 $14.58 \pm 0.2^\circ$, $24.66 \pm 0.2^\circ$, $14.24 \pm 0.2^\circ$, $4.85 \pm 0.2^\circ$, $23.70 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.51 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。
- [0031] 优选地，所述晶型A的X-射线粉末衍射图具有如表1所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

[0032] 表1

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
4.85	13.1	18.07	20.8
7.80	37.6	19.79	100.0
9.48	42.2	22.07	44.2
11.43	29.1	23.70	12.5
12.45	18.6	24.66	14.7
13.13	51.3	25.79	8.3
13.59	31.1	26.51	12.5
14.24	13.3	31.12	8.3
14.58	17.8		

- [0033] 优选地，所述晶型A具有如表1所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0034] 优选地，所述晶型A具有基本如图1所示的X射线粉末衍射图。
- [0035] 优选地，所述晶型A的DSC分析在加热至峰值温度 99.81°C 附近出现吸热峰。
- [0036] 优选地，所述晶型A具有基本如图22所示的DSC图谱。
- [0037] 优选地，所述晶型A具有基本如图43所示的TGA图。
- [0038] 本发明提供化合物I的晶型B，其X-射线粉末衍射图包括位于 $13.79 \pm 0.2^\circ$, $22.36 \pm 0.2^\circ$, $17.66 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.41 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0039] 优选进一步还包括位于 $11.31 \pm 0.2^\circ$, $23.16 \pm 0.2^\circ$, $25.40 \pm 0.2^\circ$, $5.59 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.74 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0040] 更优选进一步还包括位于 $20.20 \pm 0.2^\circ$, $28.85 \pm 0.2^\circ$, $11.96 \pm 0.2^\circ$, $24.19 \pm 0.2^\circ$, $24.39 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.28 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0041] 优选地，所述晶型B的X-射线粉末衍射图具有如表2所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

[0042] 表2

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.59	11.3	23.16	17.0
7.28	2.9	24.19	3.3
8.74	8.8	24.39	3.0
11.31	17.0	25.40	14.7
11.96	3.7	27.41	19.7
13.79	100.0	28.85	5.3
16.98	17.4	29.42	2.2
17.66	70.5	30.66	2.7
20.20	6.7	31.42	2.0
22.36	71.9	32.93	2.9

- [0043] 优选地,所述的晶型B具有如表2所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0044] 优选地,所述晶型B具有基本如图2所示的X射线粉末衍射图。
- [0045] 优选地,所述晶型B的DSC分析在加热至峰值温度177.71℃附近出现吸热峰。
- [0046] 优选地,所述晶型B具有基本如图23所示的DSC图谱。
- [0047] 优选地,所述晶型B具有基本如图44所示的TGA图。
- [0048] 本发明提供化合物I的晶型C,其X-射线粉末衍射图包括位于 $11.27 \pm 0.2^\circ$, $19.30 \pm 0.2^\circ$, $17.92 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.04 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0049] 优选进一步还包括位于 $14.70 \pm 0.2^\circ$, $22.75 \pm 0.2^\circ$, $21.21 \pm 0.2^\circ$, $10.48 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.83 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0050] 更优选进一步还包括位于 $4.84 \pm 0.2^\circ$, $10.20 \pm 0.2^\circ$, $14.16 \pm 0.2^\circ$, $22.15 \pm 0.2^\circ$, $20.41 \pm 0.2^\circ$ 和 $10.98 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0051] 优选地,所述晶型C的X-射线粉末衍射图具有如表3所示的衍射角(2 θ),其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:
- [0052] 表3

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.84	36.3	20.41	18.0

9.74	5.0	20.65	15.0
10.20	27.6	21.21	46.9
10.48	46.1	22.15	23.2
10.98	16.3	22.75	48.7
11.27	100.0	24.41	12.2
12.03	6.7	25.33	8.5
12.54	7.8	26.26	8.9
14.16	23.4	26.88	14.3
14.70	53.2	28.22	12.5
16.45	12.6	29.01	8.5
17.27	6.1	30.74	6.5
17.92	63.1	31.40	7.6
18.83	42.1	34.65	4.0
19.30	74.2	36.35	4.8
20.04	56.3		

- [0053] 优选地，所述晶型C具有如表3所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0054] 优选地，所述晶型C具有基本如图3所示的X射线粉末衍射图。
- [0055] 优选地，所述晶型C的DSC分析在加热至峰值温度104.51℃附近出现吸热峰。
- [0056] 优选地，所述晶型C具有基本如图24所示的DSC图谱。
- [0057] 优选地，所述晶型C具有基本如图45所示的TGA图谱。
- [0058] 本发明提供化合物I的晶型D，其X-射线粉末衍射图包括位于 $14.49 \pm 0.2^\circ$, $16.98 \pm 0.2^\circ$, $11.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.17 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0059] 优选进一步还包括位于 $24.02 \pm 0.2^\circ$, $21.87 \pm 0.2^\circ$, $3.58 \pm 0.2^\circ$, $14.04 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.68 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0060] 更优选进一步还包括位于 $19.59 \pm 0.2^\circ$, $25.60 \pm 0.2^\circ$, $22.30 \pm 0.2^\circ$, $22.61 \pm 0.2^\circ$, $23.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.70 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0061] 优选地，所述晶型D的X-射线粉末衍射图具有如表4所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0062] 表4

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.58	33.8	22.30	20.8
6.69	2.5	22.61	20.5
7.24	4.3	23.16	8.2
9.70	17.4	23.53	20.4
11.51	86.8	24.02	34.8
14.04	32.8	25.11	10.2
14.49	100.0	25.60	27.5
15.00	10.5	26.00	8.2
15.91	12.1	26.92	6.4
16.98	61.5	28.17	3.1
17.47	8.3	28.47	7.5
18.17	41.4	29.12	7.2
18.62	15.6	30.15	6.4
19.01	13.0	30.50	4.6
19.59	27.7	31.36	3.4
20.45	16.0	33.81	2.4
20.68	29.9	34.69	3.5
21.87	34.4		

- [0063] 优选地，所述晶型D具有如表4所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0064] 优选地，所述晶型D具有基本如图4所示的X射线粉末衍射图。
- [0065] 优选地，所述晶型D的DSC分析在加热至峰值温度167.48℃附近出现吸热峰。
- [0066] 优选地，所述晶型D具有基本如图25所示的DSC图谱。
- [0067] 优选地，所述晶型D具有基本如图46所示的TGA图谱。
- [0068] 本发明提供化合物I的晶型E，其X-射线粉末衍射图包括位于 $11.49 \pm 0.2^\circ$, $12.17 \pm 0.2^\circ$, $21.15 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.16 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0069] 优选进一步还包括位于 $14.35 \pm 0.2^\circ$, $26.49 \pm 0.2^\circ$, $19.40 \pm 0.2^\circ$, $4.32 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.51 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0070] 更优选进一步还包括位于 $10.87 \pm 0.2^\circ$, $25.13 \pm 0.2^\circ$, $24.68 \pm 0.2^\circ$, $18.01 \pm 0.2^\circ$, $16.83 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0071] 优选地，所述晶型E的X-射线粉末衍射图具有如表5所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0072] 表5

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.32	32.3	21.87	7.1
10.87	26.9	22.95	4.7
11.49	100.0	23.28	7.9
12.17	92.0	23.92	7.6
13.14	15.6	24.24	5.8
13.61	6.2	24.68	20.8
14.35	46.1	25.13	25.5
15.19	16.2	26.08	11.3
15.48	6.2	26.49	44.1
16.83	17.2	28.30	3.1
17.51	30.3	28.79	4.8
18.01	18.4	29.96	3.6
18.85	10.4	30.21	6.1
19.40	43.1	31.69	4.5
20.16	66.7	34.99	3.0
21.15	98.3	36.05	2.8

- [0073] 优选地，所述晶型E具有如表5所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0074] 优选地，所述晶型E具有基本如图5所示的X射线粉末衍射图。
- [0075] 优选地，所述晶型E的DSC分析在加热至峰值温度112.00℃附近出现吸热峰。
- [0076] 优选地，所述晶型E具有基本如图26所示的DSC图谱。
- [0077] 优选地，所述晶型E具有基本如图47所示的TGA图。
- [0078] 本发明提供化合物I的晶型F，其X-射线粉末衍射图包括位于 $18.77 \pm 0.2^\circ$, $25.50 \pm 0.2^\circ$, $20.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.45 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0079] 优选进一步还包括位于 $10.77 \pm 0.2^\circ$, $12.70 \pm 0.2^\circ$, $21.33 \pm 0.2^\circ$, $24.50 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.89 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0080] 更优选进一步还包括位于 $14.72 \pm 0.2^\circ$, $19.24 \pm 0.2^\circ$, $9.68 \pm 0.2^\circ$, $11.7 \pm 0.2^\circ$, $20.49 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0081] 优选地，所述晶型F的X-射线粉末衍射图具有如表6所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0082] 表6

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
9.68	27.1	21.33	30.0
10.16	14.0	22.03	4.4
10.77	33.5	22.28	7.5
11.45	23.0	22.94	14.5
11.76	26.0	23.45	50.9
12.27	7.4	24.50	29.5
12.70	31.0	25.50	65.5
13.26	23.7	26.68	23.7
13.59	18.9	27.62	2.7
14.72	28.2	28.15	22.2
15.40	1.4	28.90	5.6
16.89	29.7	29.49	20.1
17.91	5.9	30.14	7.5
18.77	100.0	31.21	3.3
19.24	27.3	31.94	2.7
19.54	21.3	33.50	2.3
20.27	12.8	34.08	2.1

20.49	26.0	34.57	2.3
20.98	59.3		

- [0083] 优选地，所述晶型F具有如表6所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0084] 优选地，所述晶型F具有基本如图6所示的X射线粉末衍射图。
- [0085] 优选地，所述晶型F的DSC分析在加热至峰值温度169.00℃附近出现吸热峰。
- [0086] 优选地，所述晶型F具有基本如图27所示的DSC图谱。
- [0087] 优选地，所述晶型F具有基本如图48所示的TGA图。
- [0088] 本发明提供化合物I的水合物晶型G，其X-射线粉末衍射图包括位于18.66±0.2° ,18.81±0.2° ,3.62±0.2° 和22.24±0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0089] 优选进一步还包括位于15.33±0.2° ,17.88±0.2° ,14.76±0.2° ,20.51±0.2° 和11.08±0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0090] 更优选进一步还包括位于19.94±0.2° ,26.57±0.2° ,23.22±0.2° ,24.37±0.2° ,7.32±0.2° 和23.44±0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0091] 优选地，所述晶型G的X-射线粉末衍射图具有如表7所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为±0.20° ；
- [0092] 表7

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.62	62.0	18.81	63.5
7.32	21.0	19.94	33.4
7.70	7.2	20.51	35.4
8.72	16.8	22.24	59.6
10.22	12.5	23.22	25.6
11.08	34.1	23.44	16.4
12.48	14.6	24.37	18.8
14.76	40.4	26.57	27.9
15.33	52.0	28.08	5.7
16.45	11.6	30.21	11.1
17.88	50.6	31.30	7.2
18.66	100.0	33.39	4.8

- [0093] 优选地，所述晶型G具有如表7所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0094] 优选地，所述晶型G具有基本如图7所示的X射线粉末衍射图。
- [0095] 优选地，所述晶型G的DSC分析在加热至峰值温度89.95℃和104.07℃附近出现吸热峰。
- [0096] 优选地，所述晶型G具有基本如图28所示的DSC图谱。
- [0097] 优选地，所述晶型G具有基本如图49所示的TGA图。
- [0098] 优选地，所述晶型G为化合物I的二水合物。
- [0099] 本发明提供化合物I的甲基异丁酮溶剂合物的晶型H，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.75 \pm 0.2^\circ$, $8.61 \pm 0.2^\circ$, $19.84 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0100] 优选进一步还包括位于 $16.79 \pm 0.2^\circ$, $25.92 \pm 0.2^\circ$, $9.11 \pm 0.2^\circ$, $21.15 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.43 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0101] 更优选进一步还包括位于 $22.55 \pm 0.2^\circ$, $3.16 \pm 0.2^\circ$, $18.95 \pm 0.2^\circ$, $21.70 \pm 0.2^\circ$, $12.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.86 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0102] 优选地，所述晶型H的X-射线粉末衍射图具有如表8所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0103] 表8

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.16	28.1	18.95	27.4
4.28	12.0	19.33	9.7
6.78	10.4	19.84	71.5
7.69	12.5	20.51	8.3
8.61	86.7	21.15	32.8
9.11	34.6	21.70	26.5
10.75	100.0	22.55	30.4
12.54	24.1	23.39	12.4
12.97	20.2	24.01	20.0
13.53	10.7	24.52	7.0

14.35	16.1	25.92	43.1
14.96	11.6	26.68	20.8
15.43	31.2	27.29	17.2
16.16	9.9	29.23	6.8
16.45	13.1	29.96	4.6
16.79	45.1	30.06	5.6
17.28	10.7	31.17	7.7
17.86	22.5	35.30	4.3
18.48	45.3		

- [0104] 优选地，所述晶型H具有如表8所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0105] 优选地，所述晶型H具有基本如图8所示的X射线粉末衍射图。
- [0106] 优选地，所述晶型H的DSC分析在加热至峰值温度87.76℃附近出现吸热峰。
- [0107] 优选地，所述晶型H具有基本如图29所示的DSC图谱。
- [0108] 优选地，所述晶型H具有基本如图50所示的TGA图。
- [0109] 优选地，所述晶型H为化合物I的0.5甲基异丁酮溶剂合物。
- [0110] 本发明提供化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.53 \pm 0.2^\circ$, $10.75 \pm 0.2^\circ$, $4.22 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.39 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0111] 优选进一步还包括位于 $17.22 \pm 0.2^\circ$, $21.48 \pm 0.2^\circ$, $16.85 \pm 0.2^\circ$, $17.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.11 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0112] 更优选进一步还包括位于 $12.49 \pm 0.2^\circ$, $19.61 \pm 0.2^\circ$, $12.87 \pm 0.2^\circ$, $15.66 \pm 0.2^\circ$, $26.02 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.40 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0113] 优选地，所述晶型I-1的X-射线粉末衍射图具有如表9所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0114] 表9

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.22	37.6	19.61	13.2
6.84	4.8	20.57	7.0
8.53	100.0	21.48	23.3
9.11	15.2	22.40	7.3
10.75	46.0	23.41	4.4
12.49	13.5	23.86	3.7
12.87	11.8	24.70	4.0
13.69	5.1	26.02	9.1
14.59	3.6	26.66	2.1
15.66	9.2	27.24	4.1
16.40	5.1	27.69	4.0
16.85	21.7	28.98	4.6
17.22	24.8	30.81	3.6
17.53	16.1	31.13	5.1
18.39	30.5		13.2

- [0115] 优选地，所述晶型I-1具有如表9所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0116] 优选地，所述晶型I-1具有基本如图9所示的X射线粉末衍射图。
- [0117] 优选地，所述晶型I-1的DSC分析在加热至峰值温度103.27℃附近出现吸热峰。
- [0118] 优选地，所述晶型I-1具有基本如图30所示的DSC图谱。
- [0119] 优选地，所述晶型I-1具有基本如图51所示的TGA图。
- [0120] 优选地，所述晶型I-1为化合物I的单甲基叔丁基醚溶剂合物。
- [0121] 本发明提供化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2，其X-射线粉末衍射图包括位于 $16.88 \pm 0.2^\circ$, $18.87 \pm 0.2^\circ$, $20.90 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.60 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0122] 优选进一步还包括位于 $10.98 \pm 0.2^\circ$, $8.39 \pm 0.2^\circ$, $17.68 \pm 0.2^\circ$, $20.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.97 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0123] 更优选进一步还包括位于 $21.25 \pm 0.2^\circ$, $17.99 \pm 0.2^\circ$, $14.10 \pm 0.2^\circ$, $16.42 \pm 0.2^\circ$, $7.40 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.93 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0124] 优选地，所述晶型I-2的X-射线粉末衍射图具有如表10所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0125] 表10

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.74	26.1	18.87	90.9
7.04	12.7	19.32	28.4
7.40	36.9	19.97	49.1
8.39	53.3	20.51	61.9
9.60	67.1	20.90	86.5
10.56	35.4	21.25	47.1
10.98	56.4	21.93	35.7
11.55	4.8	22.64	24.6
12.44	11.5	23.15	24.6
13.24	7.7	23.56	8.7
13.62	3.4	24.03	9.0
14.10	47.7	24.37	19.1
14.39	18.1	25.36	21.4
14.92	27.1	25.75	12.9
15.31	4.2	26.53	29.5
15.74	16.2	27.17	29.6
16.00	8.5	27.83	6.1
16.42	38.6	28.59	10.0
16.88	100.0	30.09	13.5
17.20	31.0	31.62	8.0
17.68	63.6	36.48	6.5
17.99	47.6	38.31	4.3

- [0126] 优选地,所述晶型I-2具有如表10所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0127] 优选地,所述晶型I-2具有基本如图10所示的X射线粉末衍射图。
- [0128] 优选地,所述晶型I-2的DSC分析在加热至峰值温度97.11℃附近出现吸热峰。
- [0129] 优选地,所述晶型I-2具有基本如图31所示的DSC图谱。
- [0130] 优选地,所述晶型I-2具有基本如图52所示的TGA图。
- [0131] 优选地,所述晶型I-2为化合物I的1.5甲基叔丁基醚溶剂合物。
- [0132] 本发明提供化合物I的丙酮溶剂合物的晶型J,其X-射线粉末衍射图包括位于
12.02±0.2° ,18.03±0.2° ,8.04±0.2° 和7.67±0.2° 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0133] 优选进一步还包括位于19.54±0.2° ,23.50±0.2° ,16.05±0.2° ,21.21±0.2° 和
13.83±0.2° 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0134] 更优选进一步还包括位于11.10±0.2° ,17.43±0.2° ,16.54±0.2° ,8.92±0.
2° ,22.59±0.2° 和27.39±0.2° 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0135] 优选地,所述晶型J的X-射线粉末衍射图具有如表11所示的衍射角(2θ),其中
所述2θ角度的误差范围为±0.20° :
- [0136] 表11

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.83	20.4	16.54	28.5
7.67	44.9	17.43	29.8
8.04	56.1	18.03	61.4
8.54	21.1	19.54	43.6
8.92	26.1	21.21	38.6
10.69	7.6	22.59	24.3
11.10	31.9	23.50	41.8
12.02	100.0	25.83	18.5
13.83	34.5	27.39	21.4
14.48	16.4	29.32	9.9
16.05	39.4	30.93	17.0

- [0137] 优选地，所述晶型J具有如表11所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0138] 优选地，所述晶型J具有基本如图11所示的X射线粉末衍射图。
- [0139] 优选地，所述晶型J的DSC分析在加热至峰值温度93.18℃附近出现吸热峰。
- [0140] 优选地，所述晶型J具有基本如图32所示的DSC图谱。
- [0141] 优选地，所述晶型J具有基本如图53所示的TGA图。
- [0142] 优选地，所述晶型J为化合物I的0.5丙酮溶剂合物。
- [0143] 本发明提供化合物I的正庚烷溶剂合物的晶型K，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.19 \pm 0.2^\circ$, $18.02 \pm 0.2^\circ$, $7.69 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.69 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0144] 优选进一步还包括位于 $21.36 \pm 0.2^\circ$, $8.98 \pm 0.2^\circ$, $23.63 \pm 0.2^\circ$, $16.07 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.72 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0145] 更优选进一步还包括位于 $6.85 \pm 0.2^\circ$, $8.12 \pm 0.2^\circ$, $13.75 \pm 0.2^\circ$, $6.54 \pm 0.2^\circ$, $14.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0146] 优选地，所述晶型K的X-射线粉末衍射图具有如表12所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0147] 表12

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.54	28.2	19.69	66.0
6.85	33.2	20.18	14.7
7.69	74.5	20.72	38.2
8.12	32.8	21.36	61.4
8.98	53.3	23.63	47.7
10.55	10.0	24.37	17.6
12.19	100.0	25.37	11.2
13.26	21.2	26.04	20.7
13.75	35.9	26.52	12.4
14.53	24.7	27.44	10.6
15.66	21.2	27.73	14.1
16.07	39.2	29.13	12.0
18.02	82.0	31.20	5.4

- [0148] 优选地，所述晶型K具有如表12所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0149] 优选地，所述晶型K具有基本如图12所示的X射线粉末衍射图。
- [0150] 优选地，所述晶型K的DSC分析在加热至峰值温度91.51℃附近出现吸热峰。
- [0151] 优选地，所述晶型K具有基本如图33所示的DSC图谱。
- [0152] 优选地，所述晶型K具有基本如图54所示的TGA图。
- [0153] 优选地，所述晶型K为化合物I的0.12正庚烷溶剂合物。
- [0154] 本发明提供化合物I的甲基环己烷溶剂合物的晶型L，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.98 \pm 0.2^\circ$, $15.54 \pm 0.2^\circ$, $9.09 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.01 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0155] 优选进一步还包括位于 $20.39 \pm 0.2^\circ$, $17.94 \pm 0.2^\circ$, $8.74 \pm 0.2^\circ$, $21.03 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0156] 更优选进一步还包括位于 $22.86 \pm 0.2^\circ$, $18.25 \pm 0.2^\circ$, $25.63 \pm 0.2^\circ$, $16.90 \pm 0.2^\circ$, $24.74 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.95 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0157] 优选地，所述晶型L的X-射线粉末衍射图具有如表13所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0158] 表13

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.35	23.5	16.90	35.5
6.25	18.5	17.94	71.0
6.73	17.5	18.25	44.0
7.83	24.5	19.01	78.0
8.74	59.5	20.39	72.5
9.09	84.0	21.03	57.0
10.98	100.0	22.86	48.5
13.46	55.0	24.74	35.0
15.54	100.0	25.63	41.5
16.58	26.5	25.95	33.5

- [0159] 优选地，所述晶型L具有如表13所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0160] 优选地，所述晶型L具有基本如图13所示的X射线粉末衍射图。
- [0161] 优选地，所述晶型L的DSC分析在加热至峰值温度88.68℃附近出现吸热峰。
- [0162] 优选地，所述晶型L具有基本如图34所示的DSC图谱。
- [0163] 优选地，所述晶型L具有基本如图55所示的TGA图。
- [0164] 优选地，所述晶型L为化合物I的0.15甲基环己烷溶剂合物。
- [0165] 本发明提供化合物I的甲苯溶剂合物的晶型M，其X-射线粉末衍射图包括位于 $18.62 \pm 0.2^\circ$, $9.60 \pm 0.2^\circ$, $16.34 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.62 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0166] 优选进一步还包括位于 $14.84 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$, $19.36 \pm 0.2^\circ$, $13.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.11 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0167] 更优选进一步还包括位于 $26.65 \pm 0.2^\circ$, $24.48 \pm 0.2^\circ$, $22.36 \pm 0.2^\circ$, $11.19 \pm 0.2^\circ$, $20.47 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0168] 优选地，所述晶型M的X-射线粉末衍射图具有如表14所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0169] 表14

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.79	12.5	25.34	2.4
7.79	1.8	25.58	17.3
9.60	96.6	26.06	4.0
10.46	2.6	26.41	5.7
11.19	20.0	26.65	25.7
11.87	6.3	27.08	4.0
13.08	33.9	27.28	2.6
13.67	8.3	27.63	6.9
14.31	1.1	28.62	1.5
14.84	38.6	29.21	4.0
15.78	6.4	29.43	3.1
16.34	51.2	29.76	7.6
17.33	4.0	30.00	5.1
18.19	18.0	30.23	5.4
18.62	100.0	30.83	1.3
19.05	35.4	31.24	2.9
19.36	34.8	31.77	3.3
20.26	17.2	32.61	4.1
20.47	19.8	33.34	1.3
20.67	12.9	33.84	6.9
21.39	10.9	34.20	2.2
21.62	47.0	35.25	2.5
22.11	29.5	35.64	2.2
22.36	21.4	37.41	2.1
23.82	12.6	37.85	2.2
24.48	21.8	38.83	1.0
24.93	4.5		

- [0170] 优选地，所述晶型M具有如表14所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0171] 优选地，所述晶型M具有基本如图14所示的X射线粉末衍射图。
- [0172] 优选地，所述晶型M的DSC分析在加热至峰值温度102.43℃附近出现吸热峰。
- [0173] 优选地，所述晶型M具有基本如图35所示的DSC图谱。
- [0174] 优选地，所述晶型M具有基本如图56所示的TGA图。
- [0175] 优选地，所述晶型M为化合物I的单甲苯溶剂合物。
- [0176] 本发明提供化合物I的二氧六环溶剂合物的晶型N，其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.10 \pm 0.2^\circ$, $20.66 \pm 0.2^\circ$, $22.71 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.21 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0177] 优选进一步还包括位于 $21.70 \pm 0.2^\circ$, $15.05 \pm 0.2^\circ$, $20.27 \pm 0.2^\circ$, $21.97 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.53 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0178] 更优选进一步还包括位于 $19.59 \pm 0.2^\circ$, $7.52 \pm 0.2^\circ$, $11.14 \pm 0.2^\circ$, $16.83 \pm 0.2^\circ$, $17.47 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.57 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

[0179] 优选地，所述晶型N的X-射线粉末衍射图具有如表15所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为± 0.20°：

[0180] 表15

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.85	7.6	21.70	40.1
7.17	5.1	21.97	35.1

7.52	28.2	22.71	48.0
8.53	36.8	23.57	26.5
8.87	2.2	23.84	14.5
9.77	25.7	24.44	16.9
10.75	19.5	25.12	8.2
11.14	29.4	26.08	13.7
12.63	4.2	26.98	8.4
13.38	7.1	27.27	14.0
13.71	11.6	27.58	13.2
14.34	25.9	27.94	5.5
15.05	38.1	28.50	4.9
15.34	6.7	28.81	6.3
16.12	9.4	29.16	6.3
16.83	28.4	29.57	4.7
17.10	100.0	30.37	3.7
17.47	28.2	30.86	4.5
17.67	15.4	31.61	3.2
18.21	44.1	32.43	4.6
18.46	8.5	32.78	2.4
18.91	6.8	34.46	3.0
19.17	15.7	35.99	3.7
19.59	30.8	36.62	3.9
20.27	35.3	36.99	4.3
20.66	49.5	38.20	3.0
21.19	24.9	38.95	1.1

- [0181] 优选地，所述晶型N具有如表15所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0182] 优选地，所述晶型N具有基本如图15所示的X射线粉末衍射图。
- [0183] 优选地，所述晶型N的DSC分析在加热至峰值温度116.48℃附近出现吸热峰。
- [0184] 优选地，所述晶型N具有基本如图36所示的DSC图谱。
- [0185] 优选地，所述晶型N具有基本如图57所示的TGA图。
- [0186] 优选地，所述晶型N为化合物I的1.5二氧六环溶剂合物。
- [0187] 本发明提供化合物I的DMF溶剂合物的晶型O，其X-射线粉末衍射图包括位于17.72 ± 0.2° ,13.14 ± 0.2° ,15.08 ± 0.2° 和24.77 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；

- [0188] 优选进一步还包括位于 $8.72 \pm 0.2^\circ$, $21.52 \pm 0.2^\circ$, $9.70 \pm 0.2^\circ$, $14.26 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0189] 更优选进一步还包括位于 $12.19 \pm 0.2^\circ$, $20.15 \pm 0.2^\circ$, $25.90 \pm 0.2^\circ$, $23.66 \pm 0.2^\circ$, $28.75 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.73 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0190] 优选地, 所述晶型O的X-射线粉末衍射图具有如表16所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

[0191] 表16

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
6.66	3.7	22.09	5.4
7.08	3.7	22.48	4.0
7.52	2.3	23.06	5.4
8.72	32.4	23.66	15.5
9.70	23.4	23.93	2.0
11.01	2.2	24.77	94.4
12.195	16.8	25.46	21.0
13.14	87.4	25.90	14.4
14.26	21.4	26.53	7.5
15.08	92.5	27.35	1.9
16.13	2.8	28.46	6.2
16.59	2.8	28.75	11.3
16.79	3.0	29.70	5.7
17.72	100.0	30.15	1.5
18.51	3.1	30.81	2.7
18.86	1.0	31.03	3.8

19.26	4.0	32.46	1.7
19.56	6.5	34.16	1.2
20.15	14.4	34.67	1.1
20.96	1.1	35.95	1.9
21.52	30.2	36.35	1.8
21.73	9.1	37.92	1.2

- [0192] 优选地, 所述晶型O具有如表16所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0193] 优选地, 所述晶型O具有基本如图16所示的X射线粉末衍射图。
- [0194] 优选地, 所述晶型O的DSC分析在加热至峰值温度 123.26°C 附近出现吸热峰。
- [0195] 优选地, 所述晶型O具有基本如图37所示的DSC图谱。
- [0196] 优选地, 所述晶型O具有基本如图58所示的TGA图。
- [0197] 优选地, 所述晶型O为化合物I的单DMF溶剂合物。

- [0198] 本发明提供化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P，其X-射线粉末衍射图包括位于 $14.63 \pm 0.2^\circ$, $13.16 \pm 0.2^\circ$, $16.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $14.36 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0199] 优选进一步还包括位于 $21.66 \pm 0.2^\circ$, $23.94 \pm 0.2^\circ$, $20.22 \pm 0.2^\circ$, $6.60 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.41 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0200] 更优选进一步还包括位于 $20.02 \pm 0.2^\circ$, $11.63 \pm 0.2^\circ$, $25.14 \pm 0.2^\circ$, $24.87 \pm 0.2^\circ$, $21.15 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0201] 优选地，所述晶型P的X-射线粉末衍射图具有如表17所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0202] 表17

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
6.60	18.6	25.14	11.6
8.41	14.9	25.69	9.7
9.70	3.6	26.20	3.8
11.63	13.6	26.53	10.0
13.16	80.7	27.27	3.8
14.36	26.8	27.48	5.1
14.63	100.0	28.76	3.8
15.15	2.1	29.29	5.9
16.63	11.0	29.51	4.2
16.98	47.9	29.86	2.2
17.90	10.1	30.33	3.3
19.54	5.1	31.16	2.3
20.02	14.6	31.77	3.1
20.22	25.9	33.08	2.9
20.86	16.6	33.66	1.3
21.15	11.3	34.22	1.0
21.66	24.6	34.73	2.9
22.32	6.9	36.49	1.4
22.77	2.7	38.25	0.8
23.36	5.6	38.64	1.1
23.94	22.3	39.17	2.1
24.87	11.4		

- [0203] 优选地，所述晶型P具有如表17所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0204] 优选地，所述晶型P具有基本如图17所示的X射线粉末衍射图。
- [0205] 优选地，所述晶型P的DSC分析在加热至峰值温度 117.63°C 附近出现吸热峰。
- [0206] 优选地，所述晶型P具有基本如图38所示的DSC图谱。
- [0207] 优选地，所述晶型P具有基本如图59所示的TGA图。
- [0208] 优选地，所述晶型P为化合物I的单N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。

- [0209] 本发明提供化合物I的正丁醇溶剂合物的晶型Q，其X-射线粉末衍射图包括位于 $18.05 \pm 0.2^\circ$, $10.71 \pm 0.2^\circ$, $12.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.78 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0210] 优选进一步还包括位于 $20.68 \pm 0.2^\circ$, $24.89 \pm 0.2^\circ$, $26.45 \pm 0.2^\circ$, $22.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0211] 更优选进一步还包括位于 $15.21 \pm 0.2^\circ$, $9.00 \pm 0.2^\circ$, $8.70 \pm 0.2^\circ$, $23.84 \pm 0.2^\circ$, $16.55 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.31 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0212] 优选地，所述晶型Q的X-射线粉末衍射图具有如表18所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

[0213] 表18

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.35	5.1	21.99	19.9
6.25	4.2	22.24	44.3
6.54	20.3	22.81	27.0
7.57	24.8	23.25	19.5
8.70	40.6	23.84	41.0
9.00	42.5	24.31	35.9
10.71	99.7	24.89	46.4
12.54	92.2	25.25	21.1
13.13	32.2	25.96	20.7
14.02	26.7	26.45	46.6
14.50	9.3	26.99	7.5
15.21	42.6	27.29	17.7
15.81	12.8	27.70	8.2
16.07	8.7	28.30	13.3
16.55	38.2	28.67	7.4
16.87	14.7	29.43	9.8
17.45	34.1	30.13	4.7
18.05	100.0	30.62	10.5
18.58	33.3	31.44	7.4
18.78	64.5	32.08	3.2
19.19	11.3	32.60	4.1
19.47	9.5	33.42	5.0
19.81	44.9	34.24	4.2
20.14	18.4	35.10	5.4
20.68	62.5	36.58	6.6
21.01	6.9	37.58	3.8
21.31	32.2	39.31	4.3
21.64	17.5		

- [0214] 优选地，所述晶型Q具有如表18所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0215] 优选地，所述晶型Q具有基本如图18所示的X射线粉末衍射图。
- [0216] 优选地，所述晶型Q的DSC分析在加热至峰值温度 100.61°C 附近出现吸热峰。
- [0217] 优选地，所述晶型Q具有基本如图39所示的DSC图谱。

- [0218] 优选地，所述晶型Q具有基本如图60所示的TGA图。
- [0219] 优选地，所述晶型Q为化合物I的0.5正丁醇溶剂合物。
- [0220] 本发明提供化合物I的正丙醇溶剂合物的晶型R，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.67 \pm 0.2^\circ$, $12.52 \pm 0.2^\circ$, $18.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.98 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0221] 优选进一步还包括位于 $6.54 \pm 0.2^\circ$, $20.68 \pm 0.2^\circ$, $18.84 \pm 0.2^\circ$, $7.55 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.67 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0222] 更优选进一步还包括位于 $19.85 \pm 0.2^\circ$, $26.59 \pm 0.2^\circ$, $15.19 \pm 0.2^\circ$, $13.05 \pm 0.2^\circ$, $14.06 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.55 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0223] 优选地，所述晶型R的X-射线粉末衍射图具有如表19所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

[0224] 表19

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
6.17	7.0	21.35	8.7
6.54	46.7	21.70	11.4
7.55	34.4	22.13	7.9
8.67	35.2	22.89	8.6
8.98	53.5	23.19	3.8
10.67	100.0	23.72	5.3
12.52	75.8	24.27	10.5

13.05	20.8	24.91	11.0
14.06	20.6	25.49	9.4
14.45	8.0	25.96	6.5
15.19	23.9	26.59	26.2
16.55	20.0	27.12	3.2
16.94	4.1	28.38	9.5
17.45	16.9	29.51	3.4
18.08	57.5	30.79	2.4
18.53	17.8	31.57	3.5
18.84	52.1	33.45	3.1
19.24	14.9	35.46	2.8
19.85	34.7	38.18	2.7
20.68	43.4		

- [0225] 优选地，所述晶型R具有如表19所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0226] 优选地，所述晶型R具有基本如图19所示的X射线粉末衍射图。
- [0227] 优选地，所述晶型R的DSC分析在加热至峰值温度 110.90°C 附近出现吸热峰。
- [0228] 优选地，所述晶型R具有基本如图40所示的DSC图谱。
- [0229] 优选地，所述晶型R具有基本如图61所示的TGA图。

- [0230] 优选地，所述晶型R为化合物I的单正丙醇溶剂合物。
- [0231] 本发明提供化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型S，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.17 \pm 0.2^\circ$, $8.19 \pm 0.2^\circ$, $7.67 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.96 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0232] 优选进一步还包括位于 $8.95 \pm 0.2^\circ$, $18.01 \pm 0.2^\circ$, $16.50 \pm 0.2^\circ$, $19.71 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.70 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0233] 更优选进一步还包括位于 $13.69 \pm 0.2^\circ$, $13.22 \pm 0.2^\circ$, $14.45 \pm 0.2^\circ$, $20.64 \pm 0.2^\circ$, $15.83 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0234] 优选地，所述晶型S的X-射线粉末衍射图具有如表20所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0235] 表20

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
4.07	8.4	20.12	4.4
6.48	10.0	20.64	12.7
6.81	9.6	21.11	7.1
7.67	42.3	21.35	6.9
8.19	69.0	21.74	1.4
8.95	33.3	22.26	3.1
10.46	6.0	22.79	5.6
12.17	100.0	23.00	2.2
13.22	13.4	23.70	18.4
13.69	15.3	24.37	5.3
13.96	38.4	25.27	1.1
14.45	14.2	25.82	6.2
15.43	3.3	26.37	4.4
15.83	14.5	27.70	4.6
16.50	22.3	29.10	3.1
17.76	7.6	30.81	1.1
18.01	37.6	31.30	1.9
19.71	21.4	31.94	0.8

- [0236] 优选地，所述晶型S具有如表20所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0237] 优选地，所述晶型S具有基本如图20所示的X射线粉末衍射图。
- [0238] 优选地，所述晶型S的DSC分析在加热至峰值温度 96.26°C 附近出现吸热峰。
- [0239] 优选地，所述晶型S具有基本如图41所示的DSC图谱。
- [0240] 优选地，所述晶型S具有基本如图62所示的TGA图。
- [0241] 优选地，所述晶型S为化合物I的0.5四氢呋喃溶剂合物。

- [0242] 本发明提供化合物I的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.79 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.66 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.12 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.87 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0243] 优选进一步还包括位于 $18.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.54 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.57 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.72 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0244] 更优选进一步还包括位于 $4.29 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.42 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0245] 优选地，所述晶型T的X-射线粉末衍射图具有如表21所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

[0246] 表21

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
4.29	15.2	19.42	10.6
6.72	16.5	19.99	14.9
7.32	1.7	20.47	8.1
7.71	12.7	20.71	5.8
8.66	71.9	21.27	18.7
9.12	52.0	21.87	7.7
9.62	1.9	22.30	5.0
10.79	100.0	22.85	3.5
12.62	16.1	23.62	3.4
13.05	9.5	24.14	1.4
13.57	19.5	25.03	2.4
14.41	15.3	25.95	8.9
15.54	24.9	26.22	5.7
16.57	10.8	26.70	2.8
16.87	48.4	27.44	9.1
17.45	8.1	28.17	1.9
17.82	4.1	29.37	1.8
18.64	26.4	31.50	2.9

- [0247] 优选地，所述晶型T具有如表21所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0248] 优选地，所述晶型T具有基本如图21所示的X射线粉末衍射图。
- [0249] 优选地，所述晶型T的DSC分析在加热至峰值温度 112.95°C 附近出现吸热峰。
- [0250] 优选地，所述晶型T具有基本如图42所示的DSC图谱。
- [0251] 优选地，所述晶型T具有基本如图63所示的TGA图。
- [0252] 优选地，所述晶型T为化合物I的单2-甲基四氢呋喃溶剂合物。
- [0253] 化合物II的无溶剂合物晶型可以为如下晶型2A、2B、2C、2D、2E；化合物II的水合物晶型可以为如下晶型2F和2G；化合物II的溶剂合物晶型可以

为如下晶型2H、2I、2J-1、2J-2、2K、2L-1、2L-2、2M-1、2M-2、2N、2O、2P、2Q-1、2Q-2、2R、2S、2T、2U。

- [0254] 本发明提供化合物II的晶型2A，X-射线粉末衍射图包括位于13.94 ± 0.2° ,22.07 ± 0.2° ,17.96 ± 0.2° 和17.57 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0255] 优选进一步还包括位于13.36 ± 0.2° ,5.92 ± 0.2° ,12.33 ± 0.2° ,23.04 ± 0.2° 和11.02 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0256] 更优选进一步还包括位于22.41 ± 0.2° ,7.42 ± 0.2° ,25.07 ± 0.2° ,27.00 ± 0.2° ,8.71 ± 0.2° 和16.60 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0257] 优选地，所述晶型2A的X-射线粉末衍射图具有如表2-1所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 ± 0.20° ；

[0258] 表2-1

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.92	21.5	19.96	6.4
7.42	11.0	22.07	48.6
8.71	7.8	22.41	11.1
11.02	14.6	23.04	15.7
11.92	5.2	23.78	4.8
12.33	17.3	25.07	9.7
13.36	26.8	27.00	9.1
13.94	100.0	28.22	3.8
16.60	6.8	29.49	2.2
17.57	42.2	30.50	4.1

17.96	46.1	30.99	2.2
-------	------	-------	-----

- [0259] 优选地，所述晶型2A具有如表2-1所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0260] 优选地，所述晶型2A具有基本如图2-1所示的X射线粉末衍射图。
- [0261] 优选地，所述晶型2A的DSC分析在加热至峰值温度189.90℃附近出现吸热峰。
- [0262] 优选地，所述晶型2A具有基本如图2-26所示的DSC图谱。
- [0263] 优选地，所述晶型2A具有基本如图2-51所示的TGA图。
- [0264] 本发明提供化合物II的晶型2B，其X-射线粉末衍射图包括位于13.16 ± 0.2° ,21.31 ± 0.2° ,25.46 ± 0.2° 和10.61 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0265] 优选进一步还包括位于16.79 ± 0.2° ,20.99 ± 0.2° ,18.76 ± 0.2° ,19.59 ± 0.2° 和9.71 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；

- [0266] 更优选进一步还包括位于 $23.72 \pm 0.2^\circ$, $11.68 \pm 0.2^\circ$, $23.92 \pm 0.2^\circ$, $20.57 \pm 0.2^\circ$, $16.48 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.23 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0267] 优选地,所述晶型2B的X-射线粉末衍射图具有如表2-2所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;
- [0268] 表2-2

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
9.71	59.9	19.59	62.8
10.01	13.3	20.23	31.0
10.61	92.7	20.57	32.2
11.68	35.6	20.99	81.9
12.31	14.3	21.31	96.0
12.71	21.4	22.16	21.4
13.16	100.0	23.72	47.6
14.64	27.4	23.92	33.5
15.87	7.1	24.56	26.4
16.48	31.2	25.46	95.2
16.79	82.7	26.45	20.4
17.15	19.1	28.30	27.7
17.96	25.4	29.00	10.8
18.76	74.8	29.64	29.5
19.02	13.9	31.51	8.7

- [0269] 优选地,所述的晶型2B具有如表2-2所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0270] 优选地,所述晶型2B具有基本如图2-2所示的X射线粉末衍射图。
- [0271] 优选地,所述晶型2B的DSC分析在加热至峰值温度 181.06°C 附近出现吸热峰。
- [0272] 优选地,所述晶型2B具有基本如图2-27所示的DSC图谱。
- [0273] 优选地,所述晶型2B具有基本如图2-52所示的TGA图。
- [0274] 本发明提供化合物II的晶型2C,其X-射线粉末衍射图包括位于 $13.63 \pm 0.2^\circ$, $5.62 \pm 0.2^\circ$, $17.12 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.68 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0275] 优选进一步还包括位于 $11.94 \pm 0.2^\circ$, $13.89 \pm 0.2^\circ$, $22.65 \pm 0.2^\circ$, $23.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.97 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0276] 更优选进一步还包括位于 $7.46 \pm 0.2^\circ$, $27.52 \pm 0.2^\circ$, $8.80 \pm 0.2^\circ$, $25.15 \pm 0.2^\circ$, $19.36 \pm 0.2^\circ$ 和 $5.88 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0277] 优选地,所述晶型2C的X-射线粉末衍射图具有如表2-3所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;
- [0278] 表2-3

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.62	60.9	17.97	12.8
5.88	5.5	19.36	6.6
7.46	12.4	20.47	2.7
8.80	7.2	21.17	3.0
11.94	33.9	22.10	3.2
12.32	5.3	22.65	19.9
13.63	100.0	23.63	15.9
13.89	33.5	25.15	7.0
17.12	59.5	27.52	8.6

17.68	42.9	28.13	4.7
-------	------	-------	-----

- [0279] 优选地，所述晶型2C具有如表2-3所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0280] 优选地，所述晶型2C具有基本如图2-3所示的X射线粉末衍射图。
- [0281] 优选地，所述晶型2C的DSC分析在加热至峰值温度171.63℃附近出现吸热峰。
- [0282] 优选地，所述晶型2C具有基本如图2-28所示的DSC图谱。
- [0283] 优选地，所述晶型2C具有基本如图2-53所示的TGA图谱。
- [0284] 本发明提供化合物II的晶型2D，其X-射线粉末衍射图包括位于5.62 ± 0.2° ,12.01 ± 0.2° ,5.24 ± 0.2° 和17.72 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0285] 优选进一步还包括位于13.65 ± 0.2° ,17.16 ± 0.2° ,23.63 ± 0.2° ,19.30 ± 0.2° 和16.43 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0286] 更优选进一步还包括位于15.85 ± 0.2° ,11.04 ± 0.2° ,7.50 ± 0.2° ,5.90 ± 0.2° ,22.18 ± 0.2° 和22.65 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0287] 优选地，所述晶型2D的X-射线粉末衍射图具有如表2-4所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为± 0.20° ；
- [0288] 表2-4

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.24	88.2	17.72	87.0
5.62	100.0	18.98	32.3
5.90	42.9	19.30	61.5
7.50	43.5	20.12	21.1
11.04	48.4	20.49	23.0
12.01	90.1	21.63	12.4
13.06	24.8	22.18	41.0
13.65	83.9	22.43	33.5
14.32	32.3	22.65	34.2
15.85	53.4	22.65	34.2
16.43	54.7	23.63	75.2
17.16	77.6	27.59	21.7

- [0289] 优选地,所述晶型2D具有如表2-4所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0290] 优选地,所述晶型2D具有基本如图2-4所示的X射线粉末衍射图。
- [0291] 优选地,所述晶型2D的DSC分析在加热至峰值温度168.79℃附近出现吸热峰。
- [0292] 优选地,所述晶型2D具有基本如图2-29所示的DSC图谱。
- [0293] 优选地,所述晶型2D具有基本如图2-54所示的TGA图谱。
- [0294] 本发明提供化合物II的晶型2E,其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.9 \pm 0.2^\circ$, $3.34 \pm 0.2^\circ$, $5.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0295] 优选进一步还包括位于 $17.14 \pm 0.2^\circ$, $11.96 \pm 0.2^\circ$, $12.19 \pm 0.2^\circ$, $13.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0296] 更优选进一步还包括位于 $19.53 \pm 0.2^\circ$, $22.14 \pm 0.2^\circ$, $8.87 \pm 0.2^\circ$, $19.32 \pm 0.2^\circ$, $23.90 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.83 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0297] 优选地,所述晶型2E的X-射线粉末衍射图具有如表2-5所示的衍射角(2θ),其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

[0298] 表2-5

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.34	71.0	15.86	10.5
5.63	51.8	17.14	47.4
5.90	11.0	17.96	100.0
7.46	28.7	19.32	15.6
8.24	12.6	19.53	18.2
8.87	16.9	19.83	13.6
11.07	9.2	21.09	9.2
11.96	46.2	22.14	18.2
12.19	42.1	23.90	15.6
13.63	47.9	25.87	12.1
13.98	41.5	27.48	7.9

- [0299] 优选地,所述晶型2E具有如表2-5所示的X-射线粉末衍射强度。

- [0300] 优选地,所述晶型2E具有基本如图2-5所示的X射线粉末衍射图。
- [0301] 优选地,所述晶型2E的DSC分析在加热至峰值温度110.30℃和169.27℃附近出现吸热峰。
- [0302] 优选地,所述晶型2E具有基本如图2-30所示的DSC图谱。
- [0303] 优选地,所述晶型2E具有基本如图2-55所示的TGA图。
- [0304] 本发明提供化合物II的水合物晶型2F,其X-射线粉末衍射图包括位于1
9.51 ± 0.2° ,13.71 ± 0.2° ,14.29 ± 0.2° 和18.09 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0305] 优选进一步还包括位于6.42 ± 0.2° ,12.11 ± 0.2° ,24.93 ± 0.2° ,17.86 ± 0.2° 和
20.57 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0306] 更优选进一步还包括位于21.37 ± 0.2° ,13.34 ± 0.2° ,23.39 ± 0.2° ,25.15 ± 0
.2° ,30.64 ± 0.2° 和17.25 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0307] 优选地,所述晶型2F的X-射线粉末衍射图具有如表2-6所示的衍射角(2 θ),其
中所述2 θ 角度的误差范围为 ± 0.20° :
- [0308] 表2-6

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.42	29.2	20.57	18.6
8.72	9.8	21.37	17.8
9.50	6.1	22.23	3.3
11.31	10.0	22.81	6.2
12.11	27.9	23.39	16.2
12.95	7.9	24.03	3.1
13.34	16.3	24.54	6.5
13.71	74.6	24.93	26.5
14.29	42.3	25.15	14.0
14.63	5.2	25.55	3.5
15.23	6.5	26.14	10.9
16.46	3.8	26.41	7.6
17.25	12.1	27.06	9.8
17.86	20.4	27.54	6.5
18.09	36.8	30.64	12.6
19.51	100.0	31.82	4.8
20.13	2.8		

- [0309] 优选地,所述晶型2F具有如表2-6所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0310] 优选地,所述晶型2F具有基本如图2-6所示的X射线粉末衍射图。
- [0311] 优选地,所述晶型2F的DSC分析在加热至峰值温度114.41℃附近出现吸热峰。
- [0312] 优选地,所述晶型2F具有基本如图2-31所示的DSC图谱。
- [0313] 优选地,所述晶型2F具有基本如图2-56所示的TGA图。

- [0314] 优选地，所述晶型2F为化合物II的三水合物。
- [0315] 本发明提供化合物II的水合物晶型2G，其X-射线粉末衍射图包括位于1
7.45 ± 0.2° ,13.63 ± 0.2° ,5.61 ± 0.2° 和5.24 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0316] 优选进一步还包括位于13.89 ± 0.2° ,10.69 ± 0.2° ,11.78 ± 0.2° ,23.53 ± 0.2° 和
23.86 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0317] 更优选进一步还包括位于20.98 ± 0.2° ,27.54 ± 0.2° ,15.46 ± 0.2° ,22.52 ± 0
.2° ,6.89 ± 0.2° 和22.08 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0318] 优选地，所述晶型2G的X-射线粉末衍射图具有如表2-7所示的衍射角(2 θ)，
其中所述2 θ角度的误差范围为± 0.20° ；
- [0319] 表2-7

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.24	70.0	17.45	100.0
5.61	74.8	20.98	25.2
6.89	14.8	22.08	14.8
10.69	45.7	22.52	20.5
11.78	33.3	23.53	31.4
13.63	88.6	23.86	31.4
13.89	69.5	27.54	18.6
15.46	21.4		

- [0320] 优选地，所述晶型2G具有如表2-7所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0321] 优选地，所述晶型2G具有基本如图2-7所示的X射线粉末衍射图。
- [0322] 优选地，所述晶型2G的DSC分析在加热至峰值温度169.22℃附近出现吸热峰。
- [0323] 优选地，所述晶型2G具有基本如图2-32所示的DSC图谱。
- [0324] 优选地，所述晶型2G具有基本如图2-57所示的TGA图。
- [0325] 优选地，所述晶型2G为化合物II的二水合物。
- [0326] 本发明提供化合物II的二甲基亚砜溶剂合物的晶型2H，其X-射线粉末衍射图
包括位于14.84 ± 0.2° ,13.42 ± 0.2° ,24.68 ± 0.2° 和21.70 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处
的峰；
- [0327] 优选进一步还包括位于8.45 ± 0.2° ,24.46 ± 0.2° ,20.22 ± 0.2° ,17.22 ± 0.2° 和
3.23 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0328] 更优选进一步还包括位于14.61 ± 0.2° ,25.32 ± 0.2° ,15.56 ± 0.2° ,22.01 ± 0
.2° ,18.52 ± 0.2° 和21.21 ± 0.2° 的衍射角(2 θ)处的峰；

[0329] 优选地，所述晶型2H的X-射线粉末衍射图具有如表2-8所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为± 0.20° ；

[0330] 表2-8

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.23	23.8	19.59	7.1
6.64	9.9	19.84	5.6
7.36	4.9	20.22	26.8
8.45	29.6	20.78	7.4
10.03	3.7	21.21	13.2
11.51	6.5	21.70	29.9
13.42	51.0	22.01	15.5
14.61	19.5	22.41	6.8
14.84	100.0	22.61	3.7
15.56	16.7	23.00	8.2
16.63	5.9	24.46	28.3
17.22	25.6	24.68	30.4
17.71	8.5	25.32	19.5
18.52	14.5	28.24	6.2
18.72	8.7	28.90	6.2
19.15	8.2	31.43	4.5

- [0331] 优选地，所述晶型2H具有如表2-8所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0332] 优选地，所述晶型2H具有基本如图2-8所示的X射线粉末衍射图。
- [0333] 优选地，所述晶型2H的DSC分析在加热至峰值温度118.06℃附近出现吸热峰。
- [0334] 优选地，所述晶型2H具有基本如图2-33所示的DSC图谱。
- [0335] 优选地，所述晶型2H具有基本如图2-58所示的TGA图。
- [0336] 优选地，所述晶型2H为化合物II的单二甲基亚砷溶剂合物。
- [0337] 本发明提供化合物II的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.74 \pm 0.2^\circ$, $10.94 \pm 0.2^\circ$, $4.32 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.66 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0338] 优选进一步还包括位于 $13.18 \pm 0.2^\circ$, $9.25 \pm 0.2^\circ$, $18.79 \pm 0.2^\circ$, $17.12 \pm 0.2^\circ$ 和 12.79° 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0339] 更优选进一步还包括位于 $22.13 \pm 0.2^\circ$, $25.90 \pm 0.2^\circ$, $19.38 \pm 0.2^\circ$, $20.90 \pm 0.2^\circ$, $15.91 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.91 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0340] 优选地，所述晶型2I的X-射线粉末衍射图具有如表2-9所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为± 0.20° ；
- [0341] 表2-9

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.32	22.4	17.12	10.7
6.91	4.0	17.66	20.1
8.74	100.0	18.79	11.8
9.25	15.7	19.38	6.5
10.94	33.9	20.90	5.8
12.79	8.3	22.13	7.8
13.18	16.3	23.90	3.9

15.91	5.0	25.90	6.7
-------	-----	-------	-----

- [0342] 优选地，所述晶型2I具有如表2-9所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0343] 优选地，所述晶型2I具有基本如图2-9所示的X射线粉末衍射图。
- [0344] 优选地，所述晶型2I的DSC分析在加热至峰值温度115.84℃附近出现吸热峰。
- [0345] 优选地，所述晶型2I具有基本如图2-34所示的DSC图谱。
- [0346] 优选地，所述晶型2I具有基本如图2-59所示的TGA图。
- [0347] 优选地，所述晶型2I为化合物II的0.5甲基叔丁基醚溶剂合物。
- [0348] 本发明提供化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.15 \pm 0.2^\circ$, $8.91 \pm 0.2^\circ$, $8.18 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0349] 优选进一步还包括位于 $13.93 \pm 0.2^\circ$, $17.94 \pm 0.2^\circ$, $19.48 \pm 0.2^\circ$, $23.72 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0350] 更优选进一步还包括位于 $14.37 \pm 0.2^\circ$, $20.43 \pm 0.2^\circ$, $6.75 \pm 0.2^\circ$, $22.68 \pm 0.2^\circ$, $13.60 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.41 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0351] 优选地，所述晶型2J-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-10所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0352] 表2-10

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.75	18.1	17.10	10.6
7.63	50.6	17.94	45.7
8.18	53.7	19.48	41.6
8.91	81.7	20.43	20.0
12.15	100.0	21.09	8.6
13.07	9.9	21.39	13.8
13.60	16.2	22.68	17.0
13.93	46.1	23.72	28.9
14.37	22.8	25.68	13.6
15.81	24.4	27.41	14.0
16.48	13.1		

- [0353] 优选地, 所述晶型2J-1具有如表2-10所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0354] 优选地, 所述晶型2J-1具有基本如图2-10所示的X射线粉末衍射图。
- [0355] 优选地, 所述晶型2J-1的DSC分析在加热至峰值温度103.13℃附近出现吸热峰。
- [0356] 优选地, 所述晶型2J-1具有基本如图2-35所示的DSC图谱。
- [0357] 优选地, 所述晶型2J-1具有基本如图2-60所示的TGA图。
- [0358] 优选地, 所述晶型2J-1为化合物II的0.2正庚烷溶剂合物。
- [0359] 本发明提供化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-2, 其X-射线粉末衍射图包括位于 $3.52 \pm 0.2^\circ$, $17.76 \pm 0.2^\circ$, $14.19 \pm 0.2^\circ$ 和 $10.61 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0360] 优选进一步还包括位于 $7.05 \pm 0.2^\circ$, $21.35 \pm 0.2^\circ$, $16.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.49 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0361] 优选地, 所述晶型2J-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-11所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

[0362] 表2-11

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.52	100	16.24	6.1
7.05	22.5	17.76	76.6
10.61	30.2	19.49	4.8
14.19	41.8	21.35	12.7

- [0363] 优选地, 所述晶型2J-2具有如表2-11所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0364] 优选地, 所述晶型2J-2具有基本如图2-11所示的X射线粉末衍射图。
- [0365] 优选地, 所述晶型2J-2的DSC分析在加热至峰值温度76.82℃附近出现吸热峰。
- [0366] 优选地, 所述晶型2J-2具有基本如图2-36所示的DSC图谱。
- [0367] 优选地, 所述晶型2J-2具有基本如图2-61所示的TGA图。
- [0368] 优选地, 所述晶型2J-2为化合物II的0.5正庚烷溶剂合物。
- [0369] 本发明提供化合物II的甲苯溶剂合物的晶型2K, 其X-射线粉末衍射图包括位于 $9.52 \pm 0.2^\circ$, $18.45 \pm 0.2^\circ$, $19.09 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0370] 优选进一步还包括位于 $16.24 \pm 0.2^\circ$, $14.76 \pm 0.2^\circ$, $13.04 \pm 0.2^\circ$, $22.11 \pm 0.2^\circ$ 和 $3.50 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

- [0371] 更优选进一步还包括位于 $18.23 \pm 0.2^\circ$, $17.96 \pm 0.2^\circ$, $26.57 \pm 0.2^\circ$, $20.31 \pm 0.2^\circ$, $14.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.76 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0372] 优选地,所述晶型2K的X-射线粉末衍射图具有如表2-12所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;
- [0373] 表2-12

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.50	23.4	19.36	17.2
5.62	11.7	20.31	20.5
7.73	8.2	20.51	16.6
9.52	100.0	21.05	4.3
10.46	4.9	21.48	47.9
11.15	16.8	22.11	31.7
11.75	6.0	22.48	11.3
11.94	7.3	23.76	17.3
13.04	31.7	24.15	15.1
13.63	19.5	24.44	17.1
13.85	5.5	25.36	15.6
14.76	35.1	25.78	3.4
15.71	3.5	26.31	6.0
16.24	45.5	26.57	20.8
17.12	11.5	27.19	7.8
17.69	13.7	27.77	4.1
17.96	22.0	28.96	4.1
18.23	23.2	29.51	6.4
18.45	70.8	29.88	4.8
18.80	17.0	31.76	4.7
19.09	49.3	33.54	5.0

- [0374] 优选地,所述晶型2K具有如表2-12所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0375] 优选地,所述晶型2K具有基本如图2-12所示的X射线粉末衍射图。
- [0376] 优选地,所述晶型2K的DSC分析在加热至峰值温度 107.92°C , 172.19°C 和 184.68°C 附近出现吸热峰。
- [0377] 优选地,所述晶型2K具有基本如图2-37所示的DSC图谱。
- [0378] 优选地,所述晶型2K具有基本如图2-62所示的TGA图。
- [0379] 优选地,所述晶型2K为化合物II的0.75甲苯溶剂合物。
- [0380] 本发明提供化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1,其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.66 \pm 0.2^\circ$, $10.79 \pm 0.2^\circ$, $26.00 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.62 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0381] 优选进一步还包括位于 $9.13 \pm 0.2^\circ$, $18.60 \pm 0.2^\circ$, $16.90 \pm 0.2^\circ$, $15.58 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.43 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

- [0382] 更优选进一步还包括位于 $13.03 \pm 0.2^\circ$, $17.43 \pm 0.2^\circ$, $6.74 \pm 0.2^\circ$, $26.72 \pm 0.2^\circ$, $26.27 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.40 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0383] 优选地,所述晶型2L-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-13所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:
- [0384] 表2-13
- | $2\theta (^\circ)$ | 强度% | $2\theta (^\circ)$ | 强度% |
|--------------------|-------|--------------------|------|
| 4.28 | 9.0 | 18.60 | 32.9 |
| 6.40 | 13.3 | 19.43 | 24.2 |
| 6.74 | 21.4 | 19.62 | 40.4 |
| 7.71 | 7.4 | 20.04 | 9.6 |
| 8.66 | 100.0 | 20.71 | 10.6 |
| 9.13 | 39.7 | 20.94 | 11.7 |
| 10.79 | 77.4 | 21.32 | 12.5 |
| 12.64 | 16.5 | 21.62 | 10.6 |
| 13.03 | 23.1 | 21.91 | 11.7 |
| 13.60 | 12.5 | 22.40 | 19.1 |
- | | | | |
|-------|------|-------|------|
| 14.04 | 9.2 | 22.88 | 8.1 |
| 14.51 | 12.1 | 23.59 | 14.1 |
| 14.91 | 8.2 | 24.03 | 9.2 |
| 15.58 | 24.7 | 26.00 | 41.4 |
| 16.54 | 8.9 | 26.27 | 19.5 |
| 16.90 | 31.7 | 26.72 | 20.3 |
| 17.43 | 21.7 | 27.44 | 16.6 |
| 17.84 | 6.2 | | |
- [0385] 优选地,所述晶型2L-1具有如表2-13所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0386] 优选地,所述晶型2L-1具有基本如图2-13所示的X射线粉末衍射图。
- [0387] 优选地,所述晶型2L-1的DSC分析在加热至峰值温度 106.45°C 附近出现吸热峰。
- [0388] 优选地,所述晶型2L-1具有基本如图2-38所示的DSC图谱。
- [0389] 优选地,所述晶型2L-1具有基本如图2-63所示的TGA图。
- [0390] 优选地,所述晶型2L-1为化合物II的0.75甲基异丁酮溶剂合物。
- [0391] 本发明提供化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2,其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.68 \pm 0.2^\circ$, $10.83 \pm 0.2^\circ$, $13.10 \pm 0.2^\circ$ 和 $11.06 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

- [0392] 优选进一步还包括位于 $17.49 \pm 0.2^\circ$, $9.15 \pm 0.2^\circ$, $16.96 \pm 0.2^\circ$, $18.69 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.74 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0393] 更优选进一步还包括位于 $12.62 \pm 0.2^\circ$, $19.63 \pm 0.2^\circ$, $19.37 \pm 0.2^\circ$, $22.01 \pm 0.2^\circ$, $15.65 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.33 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0394] 优选地,所述晶型2L-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-14所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

[0395] 表2-14

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
6.74	12.1	17.49	23.3
8.68	100.0	18.69	13.8
9.15	17.9	19.37	8.9
10.83	41.7	19.63	9.4
11.06	28.2	20.90	6.2
12.62	11.6	21.33	8.0
13.10	29.5	22.01	8.7
15.65	8.5	22.41	7.2
16.96	14.8	27.52	5.4

- [0396] 优选地,所述晶型2L-2具有如表2-14所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0397] 优选地,所述晶型2L-2具有基本如图2-14所示的X射线粉末衍射图。
- [0398] 优选地,所述晶型2L-2的DSC分析在加热至峰值温度 102.87°C 附近出现吸热峰。
- [0399] 优选地,所述晶型2L-2具有基本如图2-39所示的DSC图谱。
- [0400] 优选地,所述晶型2L-2具有基本如图2-64所示的TGA图。
- [0401] 优选地,所述晶型2L-2为化合物II的0.3甲基异丁酮溶剂合物。
- [0402] 本发明提供化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1,其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.78 \pm 0.2^\circ$, $10.98 \pm 0.2^\circ$, $17.67 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.20 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0403] 优选进一步还包括位于 $19.32 \pm 0.2^\circ$, $25.69 \pm 0.2^\circ$, $13.23 \pm 0.2^\circ$, $22.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.29 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0404] 更优选进一步还包括位于 $18.93 \pm 0.2^\circ$, $26.53 \pm 0.2^\circ$, $26.04 \pm 0.2^\circ$, $15.87 \pm 0.2^\circ$, $21.25 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.85 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0405] 优选地,所述晶型2M-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-15所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

[0406] 表2-15

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.18	6.5	17.67	28.0
6.48	4.0	18.93	20.2
6.85	8.9	19.32	27.7
8.78	100.0	20.36	4.3
9.29	22.4	20.65	8.9
10.98	43.6	21.25	10.9

12.85	9.8	22.24	22.8
13.23	23.4	23.20	5.3
13.63	7.1	23.84	9.1
13.88	7.2	25.69	27.4
14.70	3.8	26.04	15.9
15.42	6.6	26.53	17.2
15.87	12.0	27.21	9.0
16.48	3.6	28.00	3.6
17.20	27.7		

- [0407] 优选地,所述晶型2M-1具有如表2-15所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0408] 优选地,所述晶型2M-1具有基本如图2-15所示的X射线粉末衍射图。
- [0409] 优选地,所述晶型2M-1的DSC分析在加热至峰值温度113.56℃附近出现吸热峰。
- [0410] 优选地,所述晶型2M-1具有基本如图2-40所示的DSC图谱。
- [0411] 优选地,所述晶型2M-1具有基本如图2-65所示的TGA图。
- [0412] 优选地,所述晶型2M-1为化合物II的单环戊基甲醚溶剂合物。
- [0413] 本发明提供化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2,其X-射线粉末衍射图包括位于 $5.16 \pm 0.2^\circ$, $10.83 \pm 0.2^\circ$, $15.66 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.29 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0414] 优选进一步还包括位于 $17.63 \pm 0.2^\circ$, $17.90 \pm 0.2^\circ$, $8.80 \pm 0.2^\circ$, $13.03 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.88 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0415] 更优选进一步还包括位于 $25.73 \pm 0.2^\circ$, $11.99 \pm 0.2^\circ$, $19.28 \pm 0.2^\circ$, $20.20 \pm 0.2^\circ$, $23.57 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.20 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0416] 优选地,所述晶型2M-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-16所示的衍射角(2θ),其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;
- [0417] 表2-16

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.16	100.0	19.28	39.3
7.01	23.1	19.77	13.6
8.80	65.2	20.20	35.4
10.83	95.3	21.29	74.1
11.99	42.3	21.68	16.4
13.03	62.4	22.207	33.4
13.26	21.4	22.50	24.0
14.10	27.3	23.57	34.5
15.66	83.0	23.88	49.9
17.23	26.2	25.73	48.5
17.63	73.8	26.53	15.3
17.90	68.2	27.39	17.5
18.95	32.6	29.93	21.7

- [0418] 优选地,所述晶型2M-2具有如表2-16所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0419] 优选地,所述晶型2M-2具有基本如图2-16所示的X射线粉末衍射图。
- [0420] 优选地,所述晶型2M-2的DSC分析在加热至峰值温度110.50℃和165.01℃附近出现吸热峰。
- [0421] 优选地,所述晶型2M-2具有基本如图2-41所示的DSC图谱。
- [0422] 优选地,所述晶型2M-2具有基本如图2-66所示的TGA图。
- [0423] 优选地,所述晶型2M-2为化合物II的单环戊基甲醚溶剂合物。
- [0424] 本发明提供化合物II的甲乙酮溶剂合物的晶型2N,其X-射线粉末衍射图包括位于 $3.34 \pm 0.2^\circ$, $10.88 \pm 0.2^\circ$, $9.13 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.64 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0425] 优选进一步还包括位于 $7.73 \pm 0.2^\circ$, $19.87 \pm 0.2^\circ$, $8.78 \pm 0.2^\circ$, $12.78 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.25 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0426] 更优选进一步还包括位于 $18.29 \pm 0.2^\circ$, $19.08 \pm 0.2^\circ$, $21.19 \pm 0.2^\circ$, $11.69 \pm 0.2^\circ$, $19.49 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.01 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰;
- [0427] 优选地,所述晶型2N的X-射线粉末衍射图具有如表2-17所示的衍射角(2 θ),其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;
- [0428] 表2-17

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.34	100.0	12.78	27.7

6.25	25.7	17.01	19.0
6.64	57.7	18.29	25.3
7.73	45.1	19.08	24.1
8.78	33.2	19.49	19.8
9.13	87.7	19.87	35.2
10.88	97.2	21.19	21.7
11.69	20.2		

- [0429] 优选地,所述晶型2N具有如表2-17所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0430] 优选地,所述晶型2N具有基本如图2-17所示的X射线粉末衍射图。
- [0431] 优选地,所述晶型2N的DSC分析在加热至峰值温度102.66℃和113.16℃附近出现吸热峰。
- [0432] 优选地,所述晶型2N具有基本如图2-42所示的DSC图谱。
- [0433] 优选地,所述晶型2N具有基本如图2-67所示的TGA图。
- [0434] 优选地,所述晶型2N为化合物II的0.3甲乙酮溶剂合物。
- [0435] 本发明提供化合物II的甲基环己烷溶剂合物的晶型2O,其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.72 \pm 0.2^\circ$, $10.92 \pm 0.2^\circ$, $13.14 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.23 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0436] 优选进一步还包括位于 $17.10 \pm 0.2^\circ$, $18.78 \pm 0.2^\circ$, $17.55 \pm 0.2^\circ$, $15.79 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.89 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0437] 更优选进一步还包括位于 $22.05 \pm 0.2^\circ$, $12.77 \pm 0.2^\circ$, $19.30 \pm 0.2^\circ$, $20.84 \pm 0.2^\circ$, $23.74 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.45 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0438] 优选地,所述晶型2O的X-射线粉末衍射图具有如表2-18所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;
- [0439] 表2-18

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
6.49	5.1	16.70	3.5
6.89	10.9	17.10	14.8
7.92	4.3	17.55	12.4
8.72	100.0	18.78	14.2
9.23	18.1	19.30	7.8
10.92	36.2	20.25	3.3
12.77	9.6	20.84	6.9
13.14	24.8	21.65	3.1
13.80	4.7	22.05	10.6
14.70	3.8	23.74	6.8
15.79	11.4	26.45	5.5

- [0440] 优选地,所述晶型2O具有如表2-18所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0441] 优选地,所述晶型2O具有基本如图2-18所示的X射线粉末衍射图。
- [0442] 优选地,所述晶型2O的DSC分析在加热至峰值温度111.80℃附近出现吸热峰。
- [0443] 优选地,所述晶型2O具有基本如图2-43所示的DSC图谱。
- [0444] 优选地,所述晶型2O具有基本如图2-68所示的TGA图。
- [0445] 优选地,所述晶型2O为化合物II的单甲基环己烷溶剂合物。
- [0446] 本发明提供化合物II的DMF溶剂合物的晶型2P,其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.98 \pm 0.2^\circ$, $9.31 \pm 0.2^\circ$, $17.68 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.67 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0447] 优选进一步还包括位于 $19.65 \pm 0.2^\circ$, $5.78 \pm 0.2^\circ$, $6.24 \pm 0.2^\circ$, $16.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0448] 更优选进一步还包括位于 $24.09 \pm 0.2^\circ$, $18.25 \pm 0.2^\circ$, $25.26 \pm 0.2^\circ$, $20.67 \pm 0.2^\circ$, $18.84 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
- [0449] 优选地,所述晶型2P的X-射线粉末衍射图具有如表2-19所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

[0450] 表2-19

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
5.78	21	18.56	9.1
6.24	20.3	18.84	13.1
9.31	69.8	19.65	29.4
10.98	100.0	20.67	13.5
11.63	11.0	21.19	16.9

11.88	9.4	22.19	11.1
12.56	8.8	24.09	16.9
14.93	8.9	24.48	8.6
16.54	20.2	25.26	14.6
17.68	49.9	25.67	31.3
18.25	15.8	27.95	6.7

- [0451] 优选地,所述晶型2P具有如表2-19所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0452] 优选地,所述晶型2P具有基本如图2-19所示的X射线粉末衍射图。
- [0453] 优选地,所述晶型2P的DSC分析在加热至峰值温度105.14℃附近出现吸热峰。
- [0454] 优选地,所述晶型2P具有基本如图2-44所示的DSC图谱。
- [0455] 优选地,所述晶型2P具有基本如图2-69所示的TGA图。

- [0456] 优选地，所述晶型2P为化合物II的单DMF溶剂合物。
- [0457] 本发明提供化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $3.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.90 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0458] 优选进一步还包括位于 $18.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.93 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0459] 更优选进一步还包括位于 $13.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.07 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.76 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0460] 优选地，所述晶型2Q-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-20所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：
- [0461] 表2-20

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.53	40.6	13.18	16.7
6.76	10.9	14.28	8.6
7.11	7.9	15.69	7.9
7.54	17.6	16.24	9.2
8.45	15.7	16.93	20.9
8.74	100.0	17.65	21.3
9.19	17.6	17.90	28.5
9.63	12.6	18.77	21.8
10.89	61.5	20.83	9.2
12.81	10.9	22.07	12.3

- [0462] 优选地，所述晶型2Q-1具有如表2-20所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0463] 优选地，所述晶型2Q-1具有基本如图2-20所示的X射线粉末衍射图。
- [0464] 优选地，所述晶型2Q-1的DSC分析在加热至峰值温度 111.13°C 附近出现吸热峰。
- [0465] 优选地，所述晶型2Q-1具有基本如图2-45所示的DSC图谱。
- [0466] 优选地，所述晶型2Q-1具有基本如图2-70所示的TGA图。
- [0467] 优选地，所述晶型2Q-1为化合物II的单2-甲基四氢呋喃溶剂合物。
- [0468] 本发明提供化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.76 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.21 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.02 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

[0469] 优选进一步还包括位于 $18.80 \pm 0.2^\circ$, $6.79 \pm 0.2^\circ$, $19.65 \pm 0.2^\circ$, $17.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.08 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0470] 更优选进一步还包括位于 $13.18 \pm 0.2^\circ$, $15.68 \pm 0.2^\circ$, $4.34 \pm 0.2^\circ$, $13.70 \pm 0.2^\circ$, $12.74 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0471] 优选地, 所述晶型2Q-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-21所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

[0472] 表2-21

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
4.34	18.6	18.58	9.0
6.44	11.4	18.80	30.6
6.79	26.3	19.65	23.4
7.79	5.7	20.21	6.6
8.76	100.0	20.64	5.9
9.21	42.7	20.97	7.0
10.89	85.3	21.46	11.7

12.74	12.7	22.08	11.7
13.18	19.8	22.48	10.0
13.70	13.6	23.066	5.4
14.53	8.7	24.17	4.0
15.68	19.3	26.08	20.2
16.75	11.3	26.81	8.0
17.02	36.1	27.62	9.2
17.63	22.9	18.58	9.0

[0473] 优选地, 所述晶型2Q-2具有如表2-21所示的X-射线粉末衍射强度。

[0474] 优选地, 所述晶型2Q-2具有基本如图2-21所示的X射线粉末衍射图。

[0475] 优选地, 所述晶型2Q-2的DSC分析在加热至峰值温度 114.18°C 附近出现吸热峰。

[0476] 优选地, 所述晶型2Q-2具有基本如图2-46所示的DSC图谱。

[0477] 优选地, 所述晶型2Q-2具有基本如图2-71所示的TGA图。

[0478] 优选地, 所述晶型2Q-2为化合物II的单2-甲基四氢呋喃溶剂合物。

[0479] 本发明提供化合物II的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R, 其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.79 \pm 0.2^\circ$, $9.15 \pm 0.2^\circ$, $3.44 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0480] 优选进一步还包括位于 $25.83 \pm 0.2^\circ$, $19.26 \pm 0.2^\circ$, $20.86 \pm 0.2^\circ$, $16.76 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0481] 更优选进一步还包括位于 $16.51 \pm 0.2^\circ$, $9.55 \pm 0.2^\circ$, $17.18 \pm 0.2^\circ$, $19.54 \pm 0.2^\circ$, $14.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.34 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0482] 优选地,所述晶型2R的X-射线粉末衍射图具有如表2-22所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

[0483] 表2-22

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.44	62.9	16.76	33.3
6.11	13.9	17.18	22.9
6.68	12.9	17.63	59.4
7.01	13.9	17.97	14.3
7.34	21.4	18.41	20.4
8.33	13.7	19.26	41.6
9.15	77.6	19.54	22.0
9.55	24.3	20.47	10.2
10.79	100.0	20.86	37.1
11.43	14.7	21.49	13.1
11.66	14.7	22.21	16.1
12.31	11.8	23.23	18.4
13.78	16.7	23.80	18.8
14.08	21.6	24.09	14.5
14.67	17.6	25.48	28.4
15.36	8.4	25.83	49.0
16.51	26.1	27.19	16.9

[0484] 优选地,所述晶型2R具有如表2-22所示的X-射线粉末衍射强度。

[0485] 优选地,所述晶型2R具有基本如图2-22所示的X射线粉末衍射图。

[0486] 优选地,所述晶型2R的DSC分析在加热至峰值温度 128.45°C 附近出现吸热峰。

[0487] 优选地,所述晶型2R具有基本如图2-47所示的DSC图谱。

[0488] 优选地,所述晶型2R具有基本如图2-72所示的TGA图。

[0489] 优选地,所述晶型2R为化合物II的单N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。

[0490] 本发明提供化合物II的三氟乙醇溶剂合物的晶型2S,其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.64 \pm 0.2^\circ$, $4.01 \pm 0.2^\circ$, $8.72 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.28 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0491] 优选进一步还包括位于 $13.63 \pm 0.2^\circ$, $10.89 \pm 0.2^\circ$, $12.17 \pm 0.2^\circ$, $19.65 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.65 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0492] 更优选进一步还包括位于 $26.08 \pm 0.2^\circ$, $15.8 \pm 0.2^\circ$, $21.35 \pm 0.2^\circ$, $7.61 \pm 0.2^\circ$, $22.49 \pm 0.2^\circ$ 和 $5.61 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

[0493] 优选地，所述晶型2S的X-射线粉末衍射图具有如表2-23所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

[0494] 表2-23

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.01	60.0	15.81	26.3
5.61	16.9	17.64	100.0
7.61	21.9	19.65	34.4
8.28	54.7	21.35	24.4
8.72	57.2	22.49	17.5
10.89	41.6	23.65	34.1
12.17	39.4	26.08	29.4
13.63	42.5		

- [0495] 优选地，所述晶型2S具有如表2-23所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0496] 优选地，所述晶型2S具有基本如图2-23所示的X射线粉末衍射图。
- [0497] 优选地，所述晶型2S的DSC分析在加热至峰值温度123.79℃和169.39℃附近出现吸热峰。
- [0498] 优选地，所述晶型2S具有基本如图2-48所示的DSC图谱。
- [0499] 优选地，所述晶型2S具有基本如图2-73所示的TGA图。
- [0500] 优选地，所述晶型2S为化合物II的单三氟乙醇溶剂合物。
- [0501] 本发明提供化合物II的四氢呋喃溶剂合物的晶型2T，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.17 \pm 0.2^\circ$ ， $8.92 \pm 0.2^\circ$ ， $7.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.22 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0502] 优选进一步还包括位于 $13.99 \pm 0.2^\circ$ ， $17.96 \pm 0.2^\circ$ ， $9.27 \pm 0.2^\circ$ ， $19.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.57 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0503] 更优选进一步还包括位于 $11.10 \pm 0.2^\circ$ ， $15.89 \pm 0.2^\circ$ ， $14.33 \pm 0.2^\circ$ ， $19.77 \pm 0.2^\circ$ ， $20.39 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.61 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；
- [0504] 优选地，所述晶型2T的X-射线粉末衍射图具有如表2-24所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：
- [0505] 表2-24

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.51	14.5	15.38	13.2
6.37	10.5	15.89	25.4
6.70	16.3	16.61	19.9
7.63	57.2	17.96	35.8
8.22	39.2	19.51	28.9
8.92	75.5	19.77	22.2
9.27	28.9	20.39	21.8
10.51	8.6	21.15	12.2
11.10	26.2	21.55	10.9
12.17	100.0	22.80	12.8
13.05	16.3	23.78	18.5
13.57	28.5	25.98	10.3
13.99	38.8	27.38	7.3
14.33	22.4		

- [0506] 优选地，所述晶型2T具有如表2-24所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0507] 优选地，所述晶型2T具有基本如图2-24所示的X射线粉末衍射图。
- [0508] 优选地，所述晶型2T的DSC分析在加热至峰值温度110.50℃附近出现吸热峰。
- [0509] 优选地，所述晶型2T具有基本如图2-49所示的DSC图谱。
- [0510] 优选地，所述晶型2T具有基本如图2-74所示的TGA图。
- [0511] 优选地，所述晶型2T为化合物II的0.3四氢呋喃溶剂合物。
- [0512] 本发明提供化合物II的二氧六环溶剂合物的晶型2U，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.86 \pm 0.2^\circ$, $10.98 \pm 0.2^\circ$, $9.27 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.12 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0513] 优选进一步还包括位于 $19.05 \pm 0.2^\circ$, $19.55 \pm 0.2^\circ$, $15.70 \pm 0.2^\circ$, $13.36 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.79 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0514] 更优选进一步还包括位于 $25.85 \pm 0.2^\circ$, $12.87 \pm 0.2^\circ$, $22.48 \pm 0.2^\circ$, $13.69 \pm 0.2^\circ$, $4.39 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.86 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
- [0515] 优选地，所述晶型2U的X-射线粉末衍射图具有如表2-25所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；
- [0516] 表2-25

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.39	9.6	15.70	19.5
6.35	8.3	17.12	39.0
6.79	16	17.86	9.1
7.77	6.3	19.05	21.8
8.86	100.0	19.55	21.1
9.27	44.9	20.36	6.8
10.98	71.6	20.70	8.5
12.87	13.2	21.07	7.3
13.36	17.0	21.48	8.0
13.69	12.3	22.48	12.6
14.59	8.6	25.85	15.5

- [0517] 优选地，所述晶型2U具有如表2-25所示的X-射线粉末衍射强度。
- [0518] 优选地，所述晶型2U具有基本如图2-25所示的X射线粉末衍射图。
- [0519] 优选地，所述晶型2U的DSC分析在加热至峰值温度109.16℃附近出现吸热峰。
- [0520] 优选地，所述晶型2U具有基本如图2-50所示的DSC图谱。
- [0521] 优选地，所述晶型2U具有基本如图2-75所示的TGA图。
- [0522] 优选地，所述晶型2U为化合物II的0.5二氧六环溶剂合物。
- [0523] 本发明第二方面提供一种前述化合物III的多晶型物的制备方法，选自如下制备方法：
- [0524] 方法一：步骤1：将化合物III溶解或分散在溶剂中；步骤2：0~50℃搅拌析晶；或者，向化合物澄清溶液中加入反溶剂析出；或者，缓慢挥发该化合物的澄清溶液；
- [0525] 方法二：将化合物III分散在溶剂中以及分散在这些媒介的气氛中得到晶体；
- [0526] 方法三：联合使用方法一和方法二制备得到化合物III的多晶型。
- [0527] 作为进一步优选的方案，所述溶剂为水、有机溶剂或其混合溶剂，所述有机溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物；优选的，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲基异丁酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、三氯乙烷、四氯化碳、甲基叔丁基醚、2-甲氧基乙醚、异丙醚、乙醚、正庚烷、正己烷、异辛烷、戊烷、环己烷、环戊烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或其混合物。

- [0528] 本发明第三方面提供一种药物组合物，包括前述化合物III的多晶型物中的至少一种及可药用的载体。
- [0529] 本发明第四方面提供一种前述化合物III的多晶型物在制备治疗代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病药物中的应用。
- [0530] 本发明第五方面提供一种前述化合物III的多晶型物，其用作治疗代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病的药物。
- [0531] 本发明第六方面提供一种前述化合物III的多晶型物，其用作治疗T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肾疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪细胞囤积、睡眠窒息症、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症、NAFLD、NAS、纤维变性、硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、受损的血管顺应性、充血心力衰竭、心肌梗塞、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征XI、经前综合征、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢不良、受损的空腹血糖病况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织异常、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高apoB脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知功能受损、炎性肠病、短肠征、克隆病、结肠炎、肠易激综合征、多囊性卵巢综合征的预防或治疗及成瘾的治疗的药物。
- [0532] 作为优选的方案，前述化合物III的多晶型物，其用作治疗T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不

良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症的药物。

[0533] 本发明还提供一种治疗疾病的方法，包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述化合物III的多晶型物或所述药物组合物中的至少一种。

[0534] 根据本发明的实施方案，所述疾病选自代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病。

[0535] 根据本发明的实施方案，所述疾病选自T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肾疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪细胞囤积、睡眠窒息症、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症、NAFLD、NAS、纤维变性、硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、受损的血管顺应性、充血心力衰竭、心肌梗塞、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征XI、经前综合征、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢不良、受损的空腹血糖病况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织异常、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高apoB脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知功能受损、炎性肠病、短肠征、克隆病、结肠炎、肠易激综合征、多囊性卵巢综合征。

有益效果

[0536] 本发明提供了化合物III的多晶型物及其制备方法，得到多晶型物相较于无定形物，具有稳定性好、流动性好、易于粉碎等优点，更适合用于临床制剂开发。本发明提供的制备方法：工艺简洁、易于实施，反应条件温和，产品收率高。此外，不需要多次纯化，操作安全环保，有利于多晶型的工业化生产，能够满

足临床药物制剂开发需要，具有重要的临床应用价值，有望加速开发成新一代GLP-1R小分子激动剂。

附图说明

- [0537] 图1显示了本发明的化合物I的晶型A的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0538] 图2显示了本发明的化合物I的晶型B的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0539] 图3显示了本发明的化合物I的晶型C的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0540] 图4显示了本发明的化合物I的晶型D的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0541] 图5显示了本发明的化合物I的晶型E的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0542] 图6显示了本发明的化合物I的晶型F的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0543] 图7显示了本发明的化合物I的水合物晶型G的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0544] 图8显示了本发明的化合物I的甲基异丁酮溶剂合物的晶型H的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0545] 图9显示了本发明的化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-1的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0546] 图10显示了本发明的化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0547] 图11显示了本发明的化合物I的丙酮溶剂合物的晶型J的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0548] 图12显示了本发明的化合物I的正庚烷溶剂合物的晶型K的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

- [0549] 图13显示了本发明的化合物I的甲基环己烷溶剂合物的晶型L的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0550] 图14显示了本发明的化合物I的甲苯溶剂合物的晶型M的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0551] 图15显示了本发明的化合物I的二氧六环溶剂合物的晶型N的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0552] 图16显示了本发明的化合物I的DMF溶剂合物的晶型O的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0553] 图17显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0554] 图18显示了本发明的化合物I的正丁醇溶剂合物的晶型Q的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0555] 图19显示了本发明的化合物I的正丙醇溶剂合物的晶型R的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0556] 图20显示了本发明的化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型S的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0557] 图21显示了本发明的化合物I的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0558] 图22显示了本发明的化合物I的晶型A的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。
- [0559] 图23显示了本发明的化合物I的晶型B的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。
- [0560] 图24显示了本发明的化合物I的晶型C的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。
- [0561] 图25显示了本发明的化合物I的晶型D的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。
- [0562] 图26显示了本发明的化合物I的晶型E的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。

- [0563] 图27显示了本发明的化合物I的晶型F的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0564] 图28显示了本发明的化合物I的水合物晶型G的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0565] 图29显示了本发明的化合物I的甲基异丁酮溶剂合物H的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0566] 图30显示了本发明的化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-1的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0567] 图31显示了本发明的化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0568] 图32显示了本发明的化合物I的丙酮溶剂合物的晶型J的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0569] 图33显示了本发明的化合物I的正庚烷溶剂合物的晶型K的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0570] 图34显示了本发明的化合物I的甲基环己烷溶剂合物的晶型L的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0571] 图35显示了本发明的化合物I的甲苯溶剂合物的晶型M的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0572] 图36显示了本发明的化合物I的二氧六环溶剂合物的晶型N的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0573] 图37显示了本发明的化合物I的DMF溶剂合物的晶型O的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0574] 图38显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0575] 图39显示了本发明的化合物I的正丁醇溶剂合物的晶型Q的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0576] 图40显示了本发明的化合物I的正丙醇溶剂合物的晶型R的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

- [0577] 图41显示了本发明的化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型S的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0578] 图42显示了本发明的化合物I的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0579] 图43显示了本发明的化合物I-的晶型A的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0580] 图44显示了本发明的化合物I的晶型B的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0581] 图45显示了本发明的化合物I的晶型C的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0582] 图46显示了本发明的化合物I的晶型D的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0583] 图47显示了本发明的化合物I的晶型E的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0584] 图48显示了本发明的化合物I的晶型F的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0585] 图49显示了本发明的化合物I的水合物晶型G的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0586] 图50显示了本发明的化合物I的甲基异丁酮溶剂合物H的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0587] 图51显示了本发明的化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物I-1的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0588] 图52显示了本发明的化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0589] 图53显示了本发明的化合物I的丙酮溶剂合物的晶型J的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0590] 图54显示了本发明的化合物I的正庚烷溶剂合物的晶型K的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

- [0591] 图55显示了本发明的化合物I的甲基环己烷溶剂合物的晶型L的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0592] 图56显示了本发明的化合物I的甲苯溶剂合物的晶型M的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0593] 图57显示了本发明的化合物I的二氧六环溶剂合物的晶型N的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0594] 图58显示了本发明的化合物I的DMF溶剂合物的晶型O的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0595] 图59显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0596] 图60显示了本发明的化合物I的正丁醇溶剂合物的晶型Q的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0597] 图61显示了本发明的化合物I的正丙醇溶剂合物的晶型R的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0598] 图62显示了本发明的化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型S的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0599] 图63显示了本发明的化合物I的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0600] 图64显示了本发明的化合物I的无定形固体的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0601] 图65显示了本发明的化合物I的无定形固体的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0602] 图66显示了本发明的化合物I的无定形固体的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0603] 图67显示了本发明的化合物I的无定形固体的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。
- [0604] 图68显示了本发明的化合物I的晶型D的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。

- [0605] 图2-1显示了本发明的化合物II的晶型2A的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0606] 图2-2显示了本发明的化合物II的晶型2B的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0607] 图2-3显示了本发明的化合物II的晶型2C的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0608] 图2-4显示了本发明的化合物II的晶型2D的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0609] 图2-5显示了本发明的化合物II的晶型2E的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0610] 图2-6显示了本发明的化合物II的水合物晶型2F的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0611] 图2-7显示了本发明的化合物II的水合物晶型2G的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0612] 图2-8显示了本发明的化合物II的二甲基亚砜溶剂合物的晶型2H的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0613] 图2-9显示了本发明的化合物II的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0614] 图2-10显示了本发明的化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-1的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0615] 图2-11显示了本发明的化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-2的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0616] 图2-12显示了本发明的化合物II的甲苯溶剂合物的晶型2K的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0617] 图2-13显示了本发明的化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。
- [0618] 图2-14显示了本发明的化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度), 纵坐标表示峰强度。

- [0619] 图2-15显示了本发明的化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0620] 图2-16显示了本发明的化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0621] 图2-17显示了本发明的化合物II的甲乙酮溶剂合物的晶型2N的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0622] 图2-18显示了本发明的化合物II的甲基环己烷溶剂合物的晶型2O的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0623] 图2-19显示了本发明的化合物II的DMF溶剂合物的晶型2P的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0624] 图2-20显示了本发明的化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0625] 图2-21显示了本发明的化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0626] 图2-22显示了本发明的化合物II的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0627] 图2-23显示了本发明的化合物II的三氟乙醇溶剂合物的晶型2S的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0628] 图2-24显示了本发明的化合物II的四氢呋喃溶剂合物的晶型2T的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0629] 图2-25显示了本发明的化合物II的二氧六环溶剂合物的晶型2U的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度),纵坐标表示峰强度。
- [0630] 图2-26显示了本发明的化合物II的晶型2A的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。
- [0631] 图2-27显示了本发明的化合物II的晶型2B的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。
- [0632] 图2-28显示了本发明的化合物II的晶型2C的DSC图。横坐标表示温度(°C),纵坐标表示热流(mW)。

- [0633] 图2-29显示了本发明的化合物II的晶型2D的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0634] 图2-30显示了本发明的化合物II的晶型2E的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0635] 图2-31显示了本发明的化合物II的水合物晶型2F的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0636] 图2-32显示了本发明的化合物II的水合物晶型2G的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0637] 图2-33显示了本发明的化合物II的二甲基亚砷溶剂合物的晶型2H的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0638] 图2-34显示了本发明的化合物II的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0639] 图2-35显示了本发明的化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-1的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0640] 图2-36显示了本发明的化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-2的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0641] 图2-37显示了本发明的化合物II的甲苯溶剂合物的晶型2K的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0642] 图2-38显示了本发明的化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0643] 图2-39显示了本发明的化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0644] 图2-40显示了本发明的化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0645] 图2-41显示了本发明的化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0646] 图2-42显示了本发明的化合物II的甲乙酮溶剂合物的晶型2N的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

- [0647] 图2-43显示了本发明的化合物II的甲基环己烷溶剂合物的晶型2O的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0648] 图2-44显示了本发明的化合物II的DMF溶剂合物的晶型2P的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0649] 图2-45显示了本发明的化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0650] 图2-46显示了本发明的化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0651] 图2-47显示了本发明的化合物II的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0652] 图2-48显示了本发明的化合物II的三氟乙醇溶剂合物的晶型2S的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0653] 图2-49显示了本发明的化合物II的四氢呋喃溶剂合物的晶型2T的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0654] 图2-50显示了本发明的化合物II的二氧六环溶剂合物的晶型2U的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0655] 图2-51显示了本发明的化合物II的晶型2A的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0656] 图2-52显示了本发明的化合物II的晶型2B的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0657] 图2-53显示了本发明的化合物II的晶型2C的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0658] 图2-54显示了本发明的化合物II的晶型2D的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0659] 图2-55显示了本发明的化合物II的晶型2E的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0660] 图2-56显示了本发明的化合物II的水合物晶型2F的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

- [0661] 图2-57显示了本发明的化合物II的水合物晶型2G的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0662] 图2-58显示了本发明的化合物II的二甲基亚砜溶剂合物的晶型2H的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0663] 图2-59显示了本发明的化合物II的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0664] 图2-60显示了本发明的化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-1的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0665] 图2-61显示了本发明的化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-2的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0666] 图2-62显示了本发明的化合物II的甲苯溶剂合物的晶型2K的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0667] 图2-63显示了本发明的化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0668] 图2-64显示了本发明的化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0669] 图2-65显示了本发明的化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0670] 图2-66显示了本发明的化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0671] 图2-67显示了本发明的化合物II的甲乙酮溶剂合物的晶型2N的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0672] 图2-68显示了本发明的化合物II的甲基环己烷溶剂合物的晶型2O的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0673] 图2-69显示了本发明的化合物II的DMF溶剂合物的晶型2P的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0674] 图2-70显示了本发明的化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

- [0675] 图2-71显示了本发明的化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0676] 图2-72显示了本发明的化合物II的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0677] 图2-73显示了本发明的化合物II的三氟乙醇溶剂合物的晶型2S的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0678] 图2-74显示了本发明的化合物II的四氢呋喃溶剂合物的晶型2T的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0679] 图2-75显示了本发明的化合物II的二氧六环溶剂合物的晶型2U的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0680] 图2-76显示了本发明的化合物II的X-射线粉末衍射图。横坐标表示 2θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。
- [0681] 图2-77显示了本发明的化合物II的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。
- [0682] 图2-78显示了本发明的化合物II的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。
- [0683] 图2-79显示了本发明的化合物II的晶型2A的DVS图。横坐标表示相对湿度(%), 纵坐标表示重量变化(%)。
- [0684] 术语定义与说明
- [0685] 除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。
- [0686] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

- [0687] 本文所用的"多晶型物"是指具有相同化学组成但构成该晶体的分子、原子和/或离子的不同空间排列的晶型。尽管多晶型物具有相同的化学组成,但它们的堆积和几何排列不同,并可能表现出不同的物理性质,如熔点、形状、颜色、密度、硬度、可形变性、稳定性、溶解度、溶出速率和类似性质。根据他们的温度-稳定性关系,两种多晶型物可以是单变性或互变性的。对于单变体系,在温度变化时,两种固相之间的相对稳定性保持不变。相反,在互变性体系中,存在一个过渡温度,在此两种相的稳定性转换(Theory and Origin of Polymorphism in "Polymorphism in Pharmaceutical Solids"(1999)ISBN:)-8247-0237)。这种化合物以不同晶体结构存在的现象被称作药物多晶型现象。
- [0688] 本发明的各种结晶结构可以使用本领域普通技术人员已知的各种分析技术彼此区分。这类技术包括但不限于,X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析法(TGA)。
- [0689] 本文所用的术语"室温"或"RT"是指20至25°C(68-77° F)的环境温度。
- [0690] 本文所使用的关于X射线衍射峰位置的术语“基本上相同的”意指考虑典型的峰位置和强度可变性。例如,本领域技术人员将理解,峰位置(2θ)将由于XRPD仪器不同,而造成测量值有所变化,有时这种变化达有时多达0.2°。此外,本领域技术人员将理解,XRPD样品制样方法,XRPD仪器,样品结晶度,样品用量以及晶体择优取向等因素将导致样品XRPD衍射图中相对峰强度的改变。
- [0691] 本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。
- [0692] 本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。
- [0693] 下面会通过实施例具体描述本发明,这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

- [0694] 本发明所使用的所有溶剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。
- [0695] 在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,溶剂为干燥溶剂,温度单位为摄氏度(°C)。
- [0696] 方法和材料
- [0697] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)来确定的。NMR位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker avance-400MHz核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)或氘代甲醇(MeOD-d₄),内标为四甲基硅烷(TMS),化学位移是以10-6ppm作为单位。
- [0698] HPLC的测定使用Agilent 1260高效液相色谱仪或效能相当的高效液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6mm色谱柱或效能相当的色谱柱)。
- [0699] 化合物III的多晶型物通过X射线粉末衍射图来表征。在具有使用Cu K α 辐射以反射方式操作Bruker D8 Advance粉末衍射仪上采集所述盐的X射线粉末衍射图。该仪器采用Cu K α 照射(40kV, 40mA),于室温下使用SSD160-2探测器进行。扫描范围在2 θ 区间自3°至40°,扫描速度为0.1s/step。使用DIFFRAC.ME A.CENTER软件,分析衍射图。
- [0700] XRPD样品的制备,通过是将样品至于单晶硅片上,用玻璃片或等效物压样品粉末以确保样品的表面平坦并有适当的高度。然后将样品支架放入Bruker D8 Advance仪器,并使用上文描述的仪器参数采集X射线粉末衍射图。由包括以下的多种因素产生与这类X射线粉末衍射分析结果相关的测量差异:(a)样品制备物(例如样品高度)中的误差,(b)仪器误差,(c)校准差异,(d)操作人员误差(包括在测定峰位置时出现的那些误差),和(e)物质的性质(例如优选的定向误差)。校准误差和样品高度误差经常导致所有峰在相同方向中的位移。一般地说,这个校准因子将使测量的峰位置与预期的峰位置一致并且可以在预期的2 θ 值 $\pm$ 0.2°的范围中。
- [0701] 用差示扫描量热法(DSC)表征化合物III的酸式盐或碱式盐的晶型的实验方法为,取少量结晶型化合物III的多晶型物,置于与仪器配套并可压盖的铝坩埚中,装载样品后用铝盘压盖,压盖后送入仪器检测。本发明中差示扫描量热法

所有使用的仪器型号为METTLER TOLEDO DSC 3, 扫描参数设置为采用氮气气氛, 升温速度为10.0k/min。

[0702] 用热重分析法(TGA)表征化合物III的多晶型物的实验方法为, 取少量化合物III的多晶型物的粉末, 置于与仪器配套的氧化铝坩埚中, 装载样品后, 送入仪器检测。本发明中差示扫描量热法所有使用的仪器型号为METTLER TOLEDO TGA 2, 扫描参数设置为采用氮气气氛, 升温速度为10.0k/min。

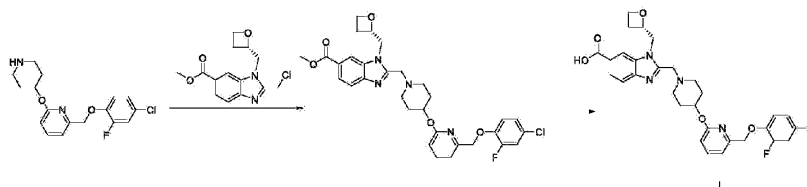
[0703] 用动态水分吸附法(DVS)表征化合物III的酸式盐或碱式盐的实验方法为, 取少量化合物III的多晶型物粉末, 置于与仪器配套的精密样品盘中, 装载样品后, 送入仪器检测。本发明中动态水分吸附法所有使用的仪器型号为Intrinsic PLUS, 实验参数设置为设定恒定温度为25℃, 单位时间的质量百分比变化率(dm/dt)=0.02%/min作为达到平衡的判定标准, 程序湿度变化循环设置为, 初始相对湿度为0%, 终点时相对湿度为90%。

具体实施方式

[0704] 下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解, 下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明, 而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

[0705] 除非另有说明, 以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品, 或者可以通过已知方法制备。

[0706] 实施例1(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物I的无定形物)的制备



[0707] 步骤一: (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成

- [0708] 将溶有(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.5g, 5.1mmol)、2-(4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(1.8g, 5.5mmol)和碳酸钾(1.8g, 13.0mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(80mL)混合溶液在60℃下搅拌3小时, 然后用水(100mL)淬火, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。用盐水(50mL×3)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化残余物, 得到(S)-2-((4-((6-((4-氯基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.0g, 收率: 33.5%)。
- [0709] 步骤二: (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成
- [0710] 向溶有(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.0g, 1.7mmol)的四氢呋喃/水(20mL/20mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(0.13g, 5.4mmol), 并在室温下搅拌混合物16小时。用甲酸将所得混合物调节至pH=5-6, 在真空中除去溶剂。残留物通过反相快速柱层析纯化, 得到(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(0.69g, 收率: 70.5%)。通过XRPD, DSC和TGA表征。所得化合物I为无定形物, 其X-射线粉末衍射图、DSC图和TGA图分别见图64、图65和图66。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.27(s,1H),7.80(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.44(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.28(t,J=8.8Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.12-5.06(m,1H),4.95-4.93(m,1H),4.81-4.76(m,1H),4.66-4.62(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.6Hz,1H),3.78(d,J=13.6Hz,1H),2.79-2.67(m,2H),2.46-2.41(m,1H),2.32(s,2H),1.92-1.91(m,2H),1.63-1.59(m,2H)。
- [0711] 实施例2化合物I的晶型A的制备

- [0712] 将200mg化合物I加入到7.5mL异丙醇中，50℃超声促溶，过滤，滤液置于5℃搅拌约16h，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的晶型A，对产物进行XRPD(图1)、DSC(图22)和TGA(图43)分析表征。
- [0713] 实施例3化合物I的晶型B的制备
- [0714] 将200mg化合物I加入到3mL乙酸乙酯中，50℃超声促溶，过滤，滤液置于5℃搅拌约16h，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的晶型B，对产物进行XRPD(图2)、DSC(图23)和TGA(图44)分析表征。
- [0715] 实施例4化合物I的晶型C的制备
- [0716] 将200mg化合物I加入到9mL乙腈中，50℃超声促溶，过滤，滤液置于5℃搅拌约16h，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的晶型C，对产物进行XRPD(图3)、DSC(图24)和TGA(图45)分析表征。
- [0717] 实施例5化合物I的晶型D的制备
- [0718] 将200mg化合物I加入到2.5mL异丙醚/乙酸乙酯(6:1v:v)中，50℃搅拌2小时后，降温至5℃搅拌2小时，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的晶型D，对产物进行XRPD(图4)、DSC(图25)和TGA(图46)分析表征。
- [0719] 实施例6化合物I的晶型E的制备
- [0720] 将20mg化合物I悬浮于0.5mL正己烷/二氯甲烷(3:1v:v)中，于5℃搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的晶型E，对产物进行XRPD(图5)、DSC(图26)和TGA(图47)分析表征。实施例7化合物I的晶型F的制备
- [0721] 将20mg化合物I悬浮于0.5mL水/丙酮(6:1v:v)中，50℃搅拌2小时后，降温至5℃搅拌2小时，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的晶型F，对产物进行XRPD(图6)、DSC(图27)和TGA(图48)分析表征。
- [0722] 实施例8化合物I的水合物的晶型G的制备
- [0723] 将100mg化合物I悬浮于2.5mL水中，于5℃搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的水合物的晶型G，对产物进行XRPD(图7)、DSC(图28)和TGA(图49)分析表征。
- [0724] 实施例9化合物I的甲基异丁酮溶剂合物的晶型H的制备

- [0725] 将20mg化合物I悬浮于0.5mL甲基异丁酮中，室温搅拌3天，过滤，滤饼40℃烘箱烘干，得化合物的甲基异丁酮溶剂合物的晶型H，对产物进行XRPD(图8)、DSC(图29)和TGA(图50)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.73(br,1H),8.27(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.74(t,J=7.6Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.43(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.30(t,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10–5.08(m,1H),4.95–4.93(m,1H),4.78–4.76(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.51–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.95(d,J=13.6Hz,1H),3.78(d,J=13.6Hz,1H),2.73–2.69(m,3H),2.32–2.28(m,4H),2.06–1.91(m,4H),1.63–1.59(m,2H), 0.86–0.84(d,J=6.8Hz,4H).
- [0726] 实施例10化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-1的制备
- [0727] 将20mg化合物I悬浮于1.0mL乙酸乙酯中，过滤以获得澄清溶液。然后将该溶液放入含有3mL甲基叔丁基醚的20mL小瓶中，用瓶盖密封20mL小瓶，在室温下放置3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-1，对产物进行XRPD(图9)、DSC(图30)和TGA(图51)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.72(br,1H),8.27(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.75(t,J=7.6Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.44(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.30(t,J=8.8Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10–5.08(m,1H),4.95–4.93(m,1H),4.78–4.76(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.50–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.96(d,J=13.6Hz,1H),3.79(d,J=13.6Hz,1H),3.08(s,3H),2.72–2.70(m,3H),2.32–2.28(m,4H),1.99–1.91(m,4H),1.63–1.59(m,2H),1.11(s,8H).
- [0728] 实施例11化合物I的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2的制备
- [0729] 将20mg化合物I悬浮于0.5mL甲基叔丁基醚/乙酸异丙酯(4:1v:v)中，在室温下搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2，对产物进行XRPD(图10)、DSC(图31)和TGA(图52)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.72(br,1H),8.27(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.76(t,J=7.6Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.31(t,J=8.8Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),

5.18(s,2H),5.11–5.09(m,1H),4.96–4.94(m,1H),4.78–4.76(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.50–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.96(d,J=13.6Hz,1H),3.79(d,J=13.6Hz,1H),3.08(s,4H),2.73–2.70(m,3H),2.32–2.28(m,3H),1.99–1.91(m,2H),1.63–1.59(m,2H),1.11(s,12H).

[0730] 实施例12化合物I的丙酮溶剂合物的晶型J的制备

[0731] 称取约20mg化合物I，分三次加入0.5mL丙酮，每次研磨5min。所得固体在50℃烘箱烘干，得化合物的丙酮溶剂合物的晶型J，对产物进行XRPD(图11)、DSC(图32)和TGA(图53)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.70(br,1H),8.27(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.44(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.28(t,J=8.8Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.12–5.07(m,1H),4.95–4.92(m,1H),4.81–4.77(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.52–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.94(d,J=13.6Hz,1H),3.78(d,J=13.6Hz,1H),2.73–2.69(m,3H),2.46–2.32(m,3H),2.09(s,3H),1.92–1.91(m,2H),1.63–1.59(m,2H).

[0732] 实施例13化合物I的正庚烷溶剂合物的晶型K的制备

[0733] 称取约20mg化合物I悬浮于0.5mL正庚烷/四氢呋喃(3:1v:v)中，5℃搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物的正庚烷溶剂合物的晶型K，对产物进行XRPD(图12)、DSC(图33)和TGA(图54)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.80(br,1H),8.26(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10–5.08(m,1H),4.94–4.92(m,1H),4.81–4.78(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.50–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.94(d,J=13.6Hz,1H),3.78(d,J=13.6Hz,1H),2.73–2.69(m,3H),2.43–2.32(m,3H),1.92–1.91(m,2H),1.63–1.61(m,2H),1.24(s,1.2H),0.87–0.85(m,0.7H).

[0734] 实施例14化合物I的甲基环己烷溶剂合物的晶型L的制备

[0735] 称取约20mg化合物I悬浮于0.5mL甲基环己烷/四氢呋喃(6:1v:v)中，于50℃搅拌2小时后，降温至5℃继续搅拌2小时，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得

化合物的甲基环己烷溶剂合物的晶型L, 对产物进行XRPD(图13)、DSC(图34)和TGA(图55)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.81(br,1H),8.26(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10–5.08(m,1H),4.94–4.92(m,1H),4.81–4.78(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.50–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.95(d,J=13.6Hz,1H),3.79(d,J=13.6Hz,1H),2.73–2.70(m,3H),2.43–2.32(m,3H),1.92–1.91(m,2H),1.63–1.59(m,2H),1.25–0.83(m,2H).

[0736] 实施例15化合物I的甲苯溶剂合物的晶型M的制备

[0737] 称取约20mg化合物I溶解于0.5mL甲苯中, 过滤以获得澄清溶液。然后将该溶液放入含有3mL异丙醚的20mL小瓶中。用瓶盖密封20mL小瓶, 在室温下放置2天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的甲苯溶剂合物的晶型M, 对产物进行XRPD(图14)、DSC(图35)和TGA(图56)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.73(br,1H),8.26(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.30–7.14(m,8H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10–5.08(m,1H),4.94–4.92(m,1H),4.81–4.78(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.50–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.95(d,J=13.6Hz,1H),3.79(d,J=13.6Hz,1H),2.73–2.70(m,3H),2.43–2.30(m,7H),1.92–1.91(m,2H),1.63–1.59(m,2H).

[0738] 实施例16化合物I的二氧六环溶剂合物的晶型N的制备

[0739] 称取约20mg化合物I悬浮于0.5mL正庚烷/二氧六环(3:1v:v)中, 于5℃搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的二氧六环溶剂合物的晶型N, 对产物进行XRPD(图15)、DSC(图36)和TGA(图57)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.81(br,1H),8.26(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10–5.08(m,1H),4.94–4.92(m,1H),4.81–4.78(m,1H),4.66–4.63(m,1H),4.50–4.49(m,1H),4.38

-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.6Hz,1H),3.79(d,J=13.6Hz,1H),3.57(s,14H),2.73

-2.69(m,3H),2.51-2.32(m,3H),1.92-1.91(m,2H),1.63-1.61(m,2H).

[0740] 实施例17化合物I的DMF溶剂合物的晶型O的制备

[0741] 称取约20mg化合物I溶解于0.5mL DMF/异丙醚(1:4v:v)中, 溶液置于室温下敞口静置挥发1天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的DMF溶剂合物的晶型O, 对产物进行XRPD(图16)、DSC(图37)和TGA(图58)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.81(br,1H),8.26(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.94-4.92(m,1H),4.78-4.76(m,1H),4.66-4.63(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.6Hz,1H),3.79(d,J=13.6Hz,1H),2.89(s,3H),2.73-2.70(m,3H),2.43-2.32(m,3H),1.92-1.91(m,2H),1.63-1.59(m,2H).

[0742] 实施例18化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P的制备

[0743] 称取约20mg化合物I悬浮于0.5mL N-甲基吡咯烷酮/异丙醚(1:9v:v)中, 于5℃搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P, 对产物进行XRPD(图17)、DSC(图38)和TGA(图59)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.76(br,1H),8.27(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),5.19(s,2H),5.10-5.09(m,1H),4.94-4.92(m,1H),4.81-4.78(m,1H),4.66-4.63(m,1H),4.50-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.96(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),3.32-3.29(m,3H),2.73-2.70(m,6H),2.43-2.32(m,3H),2.20-2.16(m,2H),1.94-1.88(m,4H),1.63-1.61(m,2H).

[0744] 实施例19化合物I的正丁醇溶剂合物的晶型Q的制备

[0745] 称取约20mg化合物I悬浮于0.5mL正丁醇中, 于50℃搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的正丁醇溶剂合物的晶型Q, 对产物进行XRPD(图18)、DSC(图39)和TGA(图60)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.73(br,1H),8.27(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,

1H), 7.73(dJ=8.4Hz, 1H), 7.45(ddJ=11.2Hz, 2.0Hz, 1H), 7.29(tJ=8.8Hz, 1H), 7.20(dJ=8.4Hz, 1H), 7.04(dJ=7.2Hz, 1H), 6.72(dJ=8.0Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 5.10–5.08(m, 1H), 4.94–4.92(m, 1H), 4.81–4.78(m, 1H), 4.66–4.63(m, 1H), 4.50–4.49(m, 1H), 4.39–4.31(m, 1.8H), 3.94(dJ=13.6Hz, 1H), 3.79(dJ=13.6Hz, 1H), 3.39–3.38(m, 1.6H), 2.70–2.69(m, 3H), 2.43–2.32(m, 3H), 1.92–1.91(m, 2H), 1.63–1.59(m, 2H), 1.39–1.28(m, 3.2H), 0.88–0.85(m, 2.3H).

[0746] 实施例20化合物I的正丙醇溶剂合物的晶型R的制备

[0747] 称取约20mg化合物I悬浮于0.5mL甲基叔丁基醚/正丙醇(1:1v:v)中, 于50℃搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的正丙醇溶剂合物的晶型R, 对产物进行XRPD(图19)、DSC(图40)和TGA(图61)分析表征。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.80(br, 1H), 8.27(s, 1H), 7.81(ddJ=8.4Hz, 1.2Hz, 1H), 7.79(tJ=7.6Hz, 1H), 7.72(dJ=8.4Hz, 1H), 7.45(ddJ=11.2Hz, 2.0Hz, 1H), 7.29(tJ=8.8Hz, 1H), 7.19(dJ=8.4Hz, 1H), 7.04(dJ=7.2Hz, 1H), 6.72(dJ=8.0Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 5.10–5.08(m, 1H), 4.94–4.92(m, 1H), 4.81–4.78(m, 1H), 4.66–4.63(m, 1H), 4.50–4.49(m, 1H), 4.38–4.36(m, 1.6H), 3.95(dJ=13.6Hz, 1H), 3.79(dJ=13.6Hz, 1H), 3.36–3.32(m, 1H), 2.71–2.69(m, 3H), 2.49–2.32(m, 3H), 1.92–1.91(m, 2H), 1.63–1.59(m, 2H), 1.44–1.39(m, 1.6H), 0.85–0.82(m, 2.5H).

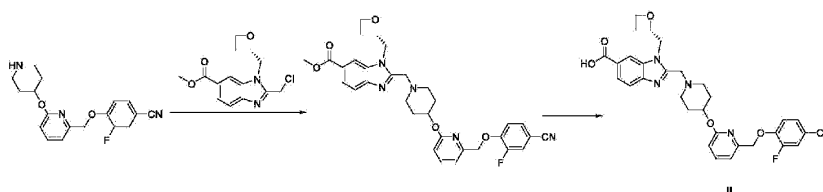
[0748] 实施例21化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型S的制备

[0749] 称取约20mg化合物I溶解于0.5mL四氢呋喃中, 将该溶液放入含有3mL异丙醚的20mL小瓶中。用瓶盖密封20mL小瓶, 并在室温下静置2天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的四氢呋喃溶剂合物的晶型S, 对产物进行XRPD(图20)、DSC(图41)和TGA(图62)分析表征。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.80(br, 1H), 8.26(s, 1H), 7.81(ddJ=8.4Hz, 1.2Hz, 1H), 7.79(tJ=7.6Hz, 1H), 7.72(dJ=8.4Hz, 1H), 7.45(ddJ=11.2Hz, 2.0Hz, 1H), 7.29(tJ=8.8Hz, 1H), 7.19(dJ=8.4Hz, 1H), 7.04(dJ=7.2Hz, 1H), 6.72(dJ=8.0Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 5.10–5.08(m, 1H), 4.94–4.92(m, 1H), 4.78–4.76(m, 1H), 4.66–4.63(m, 1H), 4.50–4.49(m, 1H), 4.38–4.36(m, 1H), 3.95(dJ=13.6Hz, 1H), 3.79(dJ=13.6Hz, 1H), 3.62–3.59(m, 2.8H), 2.73–2.69(m, 3H), 2.43–2.32(m, 3H), 1.92–1.90(m, 2H), 1.78–1.74(m, 2.7H), 1.63–1.61(m, 2H).

[0750] 实施例22化合物I的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T的制备

[0751] 称取约20mg化合物I溶解于0.5mL 2-甲基四氢呋喃中, 将该溶液放入含有3mL 乙醚的20mL小瓶中。用瓶盖密封20mL小瓶, 并在室温下静置2天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T, 对产物进行 XRPD(图21)、DSC(图42)和TGA(图63)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.80(br,1H),8.27(s,1H),7.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),7.19(dJ=8.4Hz,1H),7.04(dJ=7.2Hz,1H),6.72(dJ=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.94-4.92(m,1H),4.78-4.76(m,1H),4.66-4.63(m,1H),4.50-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.95(dJ=13.6Hz,1H),3.83-3.74(m,2.5H),3.56-3.54(m,1H),2.73-2.69(m,3H),2.43-2.32(m,3H),1.94-1.89(m,3H),1.89-1.79(m,1.6H),1.63-1.61(m,2H),1.36-1.26(m,2H),1.12(dJ=6.8Hz,2.3H)。

[0752] 实施例2-1(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的制备



[0753] 步骤一: (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成

[0754] 将溶有(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.5g, 5.1mmol)、2-(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(1.8g, 5.5mmol)和碳酸钾(1.8g, 13.0mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(80mL)混合溶液在60℃下搅拌3小时, 然后用水(100mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。用盐水(50mL×3)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化残余物, 得到(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.1g, 收率: 37.2%)。

- [0755] 步骤二：(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成
- [0756] 向溶有(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.1g, 1.9mmol)的四氢呋喃/水(20mL/20mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(0.13g, 5.4mmol), 并在室温下搅拌混合物16小时。用甲酸将所得混合物调节至pH=5-6, 在真空中除去溶剂。残留物通过反相快速柱层析纯化, 得到(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(0.70g, 收率: 65.5%)。通过XRPD, DSC和TGA表征, 所得化合物II为弱晶态化合物, 其X-射线粉末衍射图、DSC图和TGA图分别见图2-76、图2-77和图2-78。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.23(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.6Hz,1H),7.80(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.73(t,J=8.0Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),7.45(t,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.74(m,1H),4.65-4.61(m,1H),4.50-4.47(m,1H),4.40-4.35(m,1H),3.93(d,J=13.6Hz,1H),3.78(d,J=13.6Hz,1H),2.79-2.67(m,3H),2.51-2.41(m,1H),2.32-2.27(m,2H),1.92-1.89(m,2H)1.63-1.60(m,2H).
- [0757] 实施例2-2化合物II的晶型2A的制备
- [0758] 将200mg化合物II加入到5.0mL异丙醇中, 在室温下搅拌1天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物II的晶型2A, 对产物进行XRPD(图2-1)、DSC(图2-26)和TGA(图2-51)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.76(s,1H),8.27(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.6Hz,1H),7.80(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.64(m,2H),7.44(t,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.74(m,1H),4.66-4.61(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.40-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.73-2.69(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.91-1.89(m,2H)1.63-1.61(m,2H).
- [0759] 实施例2-3化合物II的晶型2B的制备

- [0760] 将20mg化合物II加入到0.5mL丙酮/水(1:6v:v)中,于50℃搅拌3天,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的晶型2B,对产物进行XRPD(图2-2)、DSC(图2-27)和TGA(图2-52)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.76(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.6Hz,1H),7.80(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.65(m,2H),7.45(t,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.74(m,1H),4.66-4.63(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.40-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.51-2.30(m,3H),1.91-1.89(m,2H)1.61-1.59(m,2H).
- [0761] 实施例2-4化合物II的晶型2C的制备
- [0762] 将20mg化合物II溶解在0.2mL乙醇/甲苯(2:1v:v)中,室温放置,缓慢挥发溶剂,所得固体在50℃下干燥,得化合物II的晶型2C,对产物进行XRPD(图2-3)、DSC(图2-28)和TGA(图2-53)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.76(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.6Hz,1H),7.80(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.65(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.05(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.09(m,1H),4.92-4.91(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.39-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.91-1.89(m,2H)1.61-1.59(m,2H).
- [0763] 实施例2-5化合物II的晶型2D的制备
- [0764] 将20mg化合物II加入到0.5mL乙酸异丙酯/二氯甲烷(6:1v:v)中,在室温下搅拌3天,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的晶型2D,对产物进行XRPD(图2-4)、DSC(图2-29)和TGA(图2-54)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.77(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.8Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.91(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.39-4.36(m,1H),3.92(d,J=13.5Hz,1H),3.76(d,J=13.5Hz,1H),2.76-2.71(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.96-1.90(m,2H)1.61-1.59(m,2H).

[0765] 实施例2-6化合物II的晶型2E的制备

[0766] 将20mg化合物II悬浮于0.5mL氯仿/正庚烷(1:9v:v)中, 于50℃搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物II的晶型2E, 对产物进行XRPD(图2-5)、DSC(图2-30)和TGA(图2-55)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.75(br,1H), 8.26(s,1H), 7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H), 7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H), 7.72(tJ=8.1Hz,1H), 7.71-7.63(m,2H), 7.45(tJ=8.6Hz,1H), 7.05(dJ=7.5Hz,1H), 6.73(dJ=8.5Hz,1H), 5.31(s,2H), 5.11-5.08(m,1H), 4.92-4.90(m,1H), 4.80-4.77(m,1H), 4.66-4.64(m,1H), 4.50-4.48(m,1H), 4.38-4.36(m,1H), 3.92(dJ=13.5Hz,1H), 3.78(dJ=13.5Hz,1H), 2.67-2.60(m,3H), 2.50-2.30(m,3H), 1.90-1.88(m,2H), 1.62-1.60(m,2H).

[0767] 实施例2-7化合物II的水合物晶型2F的制备

[0768] 将20mg化合物II悬浮于0.5mL乙醇/水(1:4v:v)中, 在室温下搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物II的晶型2F, 对产物进行XRPD(图2-6)、DSC(图2-31)和TGA(图2-56)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.69(br,1H), 8.26(s,1H), 7.87(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H), 7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H), 7.73(tJ=8.1Hz,1H), 7.71-7.63(m,2H), 7.44(tJ=8.6Hz,1H), 7.06(dJ=7.5Hz,1H), 6.74(dJ=8.5Hz,1H), 5.31(s,2H), 5.11-5.08(m,1H), 4.92-4.90(m,1H), 4.80-4.77(m,1H), 4.66-4.64(m,1H), 4.50-4.48(m,1H), 4.38-4.36(m,1H), 3.92(dJ=13.5Hz,1H), 3.78(dJ=13.5Hz,1H), 2.67-2.60(m,3H), 2.50-2.30(m,3H), 1.90-1.88(m,2H), 1.62-1.60(m,2H).

[0769] 实施例2-8化合物II的水合物晶型2G的制备

[0770] 将20mg化合物II悬浮于0.5mL乙酸乙酯/甲苯(1:3v:v)中, 于50℃搅拌3天, 过滤, 滤饼50℃烘箱烘干, 得化合物II的水合物的晶型2G, 对产物进行XRPD(图2-7)、DSC(图2-32)和TGA(图2-57)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.71(br,1H), 8.26(s,1H), 7.87(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H), 7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H), 7.73(tJ=8.1Hz,1H), 7.71-7.63(m,2H), 7.445(tJ=8.5Hz,1H), 7.06(dJ=7.5Hz,1H), 6.73(dJ=8.5Hz,1H), 5.31(s,2H), 5.10-5.08(m,1H), 4.92-4.90(m,1H), 4.80-4.78(m,1H), 4.66-4.64(m,1H), 4.50-4.48(m,1H), 4.38-4.36(m,1H), 3.94(dJ=13.5Hz,1H), 3.78(dJ=13.5Hz,1H), 2.70-2.69(m,3H), 2.50-2.30(m,3H), 1.90-1.88(m,2H), 1.61-1.59(m,2H).

[0771] 实施例2-9化合物II的二甲基亚砜溶剂合物的晶型2H的制备

[0772] 将20mg化合物II放至3mL小瓶中，将其置于含有3mL DMSO的20mL小瓶中。用盖子密封20mL小瓶，并在室温条件下保持10天，所得固体50℃烘箱烘干，得化合物II的水合物的晶型2H，对产物进行XRPD(图2-8)、DSC(图2-33)和TGA(图2-58)分析表征。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.23(s,1H),7.97(dd,J=8.5Hz,1.2Hz,1H),7.69-7.65(m,2H),7.56(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.50(d,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),7.32(t,J=8.7Hz,1H),7.05(d,J=8.5Hz,1H),7.51-7.49(m,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),5.25(s,3H),5.15-5.03(m,1H),4.74-4.73(m,2H),4.51-4.49(m,1H),4.04(d,J=13.5Hz,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),2.83-2.79(m,3H),2.65(s,6H),2.48-2.46(m,3H),2.01-1.99(m,2H),1.30-1.29(m,2H).

[0773] 实施例2-10化合物II的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I的制备

[0774] 将20mg化合物II悬浮于0.5mL二氧六环/甲基叔丁基醚(1:9v:v)中，于50℃搅拌2小时后，降温至5℃继续搅拌2小时，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I，对产物进行XRPD(图2-9)、DSC(图2-34)和TGA(图2-59)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.76(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.75(t,J=8.1Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.05(d,J=5.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.91-4.90(m,1H),4.79-4.76(m,1H),4.65-4.62(m,1H),4.50-4.47(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),3.57(s,1.5H),2.75-2.69(m,3H),2.50-2.41(m,3H),1.91-1.89(m,2H),1.63-1.58(m,2H),1.11(s,4.5H).

[0775] 实施例2-11化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-1的制备

[0776] 将20mg化合物II悬浮于0.5mL丙酮/正庚烷(1:4v:v)中，在5℃下搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-1，对产物进行XRPD(图2-10)、DSC(图2-35)和TGA(图2-60)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.75(br,1H),8.26(s,1H),7.87(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.05(d,J=5.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.

08(m,1H),4.91-4.90(m,1H),4.79-4.76(m,1H),4.65-4.61(m,1H),4.51-4.48(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.94(dJ=13.5Hz,1H),3.78(dJ=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.50-2.43(m,3H),1.90-1.88(m,2H), 1.61-1.59(m,2H), 1.24(s,2H), 0.86(s,1.3H).

[0777] 实施例2-12化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-2的制备

[0778] 将20mg化合物II溶解在3.0mL氯仿/正庚烷(2:1v:v)中,室温放置,缓慢挥发溶剂,所得固体在50℃下干燥,得化合物II的正庚烷溶剂合物的晶型2J-2,对产物进行XRPD(图2-11)、DSC(图2-36)和TGA(图2-61)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.55(br,1H),8.27(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(tJ=8.1Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.43(tJ=8.5Hz,1H),7.06(dJ=5.5Hz,1H),6.74(dJ=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.91-4.90(m,1H),4.78-4.76(m,1H),4.67-4.65(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.92(dJ=13.5Hz,1H),3.80(dJ=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.33-2.30(m,3H),1.90-1.88(m,2H), 1.61-1.59(m,2H), 1.24(s,4H), 0.87-0.86(m,2.5H).

[0779] 实施例2-13化合物II的甲苯溶剂合物的晶型2K的制备

[0780] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL甲苯中,50℃搅拌2小时后,降温至5℃继续搅拌2小时,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的甲苯溶剂合物的晶型2K,对产物进行XRPD(图2-12)、DSC(图2-37)和TGA(图2-62)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.73(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(tJ=8.1Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.45(tJ=8.5Hz,1H),7.27-7.13(m,4H),7.06(dJ=5.5Hz,1H),6.74(dJ=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.81-4.79(m,1H),4.65-4.62(m,1H),4.52-4.49(m,1H),4.40-4.36(m,1H),3.92(dJ=13.5Hz,1H),3.80(dJ=13.5Hz,1H),2.75-2.69(m,3H),2.46-2.41(m,3H),2.30(s,2.5H),1.90-1.88(m,2H), 1.63-1.58(m,2H).

[0781] 实施例2-14化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1的制备

- [0782] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL甲基异丁酮中，于室温下搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1，对产物进行XRPD(图2-13)、DSC(图2-38)和TGA(图2-63)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.76(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.79(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.67-7.62(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=5.5Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.81-4.79(m,1H),4.65-4.62(m,1H),4.52-4.49(m,1H),4.40-4.36(m,1H),3.93(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.43-2.30(m,5H),2.06(s,2H),2.00-1.98(m,0.6H),1.90-1.88(m,2H),1.61-1.59(m,2H),0.85(d,J=5.8Hz,4H).
- [0783] 实施例2-15化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2的制备
- [0784] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL甲基异丁酮/氯仿(9:1v:v)中，50℃搅拌2小时后，降温至5℃继续搅拌2小时，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2，对产物进行XRPD(图2-14)、DSC(图2-39)和TGA(图2-64)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.76(br,1H),8.26(s,1H),7.89(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.79(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=5.5Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.81-4.79(m,1H),4.65-4.62(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.39-4.36(m,1H),3.92(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.43-2.29(m,3.5H),2.06(s,1H),2.00-1.98(m,0.3H),1.91-1.89(m,2H),1.61-1.59(m,2H),0.85(d,J=5.8Hz,2.2H).
- [0785] 实施例2-16化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1的制备
- [0786] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL甲醇/环戊基甲醚(1:6v:v)中，于室温下搅拌3天，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1，对产物进行XRPD(图2-15)、DSC(图2-40)和TGA(图2-65)分析表征。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.74(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.81(dd,J=1.7,8.8Hz,1H),7.73(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5

.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.81-4.76(m,1H),4.66-4.62(m,1H),4.52-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.79(d,J=13.5Hz,1H),3.75-3.74(m,1H),3.31(s,3H),2.75-2.69(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.91-1.89(m,2H),1.63-1.46(m,10H).

[0787] 实施例2-17化合物II的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2的制备

[0788] 称取约20mg化合物II溶解于0.8mL二氧六环/甲苯(1:1v:v)中,将该溶液滴加入3.0mL环戊基甲醚中,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物的环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2,对产物进行XRPD(图2-16)、DSC(图2-41)和TGA(图2-66)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.88(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.8Hz,1H),7.73(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.77-4.76(m,1H),4.66-4.62(m,1H),4.50-4.49(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.93(d,J=13.5Hz,1H),3.77(d,J=13.5Hz,1H),3.75-3.74(m,0.3H),3.32(s,1.2H),2.75-2.69(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.91-1.90(m,2H),1.63-1.50(m,6H).

[0789] 实施例2-18化合物II的甲乙酮溶剂合物的晶型2N的制备

[0790] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL甲乙酮/乙腈(1:2v:v)中,于50℃搅拌3天,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的甲乙酮溶剂合物的晶型2N,对产物进行XRPD(图2-17)、DSC(图2-42)和TGA(图2-67)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.65(br,1H),8.26(s,1H),7.87(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.6Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.78(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.50-4.48(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.79(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.46-2.30(m,4H),2.07(s,1.2H),1.91-1.89(m,2H),1.61-1.59(m,2H),0.93-0.89(m,1.2H).

[0791] 实施例2-19化合物II的甲基环己烷溶剂合物的晶型2O的制备

- [0792] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL丙酮/甲基环己烷(1:4v:v)中,于室温下搅拌3天,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的甲基环己烷溶剂合物的晶型2O,对产物进行XRPD(图2-18)、DSC(图2-43)和TGA(图2-68)分析表征。¹
- ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.77(br,1H),8.26(s,1H),7.87(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.79(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.71-7.62(m,2H),7.45(t,J=8.6Hz,1H),7.05(d,J=7.5Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.11-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.77(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.50-4.48(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.93(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.50-2.32(m,3H),1.90-1.88(m,2H),1.62-1.60(m,7H),1.55-1.05(m,5H),0.84(d,J=3.9Hz,4H).
- [0793] 实施例2-20化合物II的DMF溶剂合物的晶型2P的制备
- [0794] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL DMF/甲基叔丁基醚(1:9v:v)中,于50℃搅拌3天,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的DMF溶剂合物的晶型2P对产物进行XRPD(图2-19)、DSC(图2-44)和TGA(图2-69)分析表征。¹
- ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.72(br,1H),8.26(s,1H),7.86(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.46(t,J=8.5Hz,1H),7.05(d,J=7.5Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.11-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.77(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.50-4.48(m,1H),4.39-4.37(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.89-2.69(m,9H),2.50-2.30(m,3H),1.91-1.89(m,2H)1.61-1.59(m,2H).
- [0795] 实施例2-21化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1的制备
- [0796] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL 2-甲基四氢呋喃中,于5℃搅拌3天,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1,对产物进行XRPD(图2-20)、DSC(图2-45)和TGA(图2-70)分析表征。¹
- ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.55(br,1H),8.27(s,1H),7.88(dd,J=2.1Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(t,J=8.1Hz,1H),7.68-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.6Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.80-4.77 (m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.51-

4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.92(dJ=13.5Hz,1H),3.85–3.52(m,6H),2.70–2.69(m,3H),2.45–2.30(m,3H),1.95–1.77(m,7H), 1.62–1.60(m,2H),1.34–1.29(m,2H),1.24(dJ=6.8Hz,5H).

[0797] 实施例2-22化合物II的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2的制备

[0798] 称取约20mg化合物II悬浮于0.5mL 2-甲基四氢呋喃/正己烷(1:2v:v)中,于50℃搅拌2小时后,降温至5℃继续搅拌2小时,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物I的2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2,对产物进行XRPD(图2-21)、DSC(图2-46)和TGA(图2-71)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.75(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.1Hz,11.5Hz,1H),7.81(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(tJ=8.1Hz,1H),7.68–7.62(m,2H),7.45(tJ=8.6Hz,1H),7.06(dJ=6.5Hz,1H),6.74(dJ=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09–5.08(m,1H),4.92–4.90(m,1H),4.77–4.75(m,1H),4.66–4.64(m,1H),4.51–4.49(m,1H),4.38–4.36(m,1H),3.92(dJ=13.5Hz,1H),3.81–3.54(m,3H),2.70–2.69(m,3H),2.45–2.30(m,3H),1.92–1.79(m,2H),1.63–1.60(m,2H),1.34–1.29(m,2H),1.24(dJ=6.8Hz,2H).

[0799] 实施例2-23化合物II的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R的制备

[0800] 将20mg化合物II溶于0.5mL N-甲基吡咯烷酮/乙酸乙酯(1:1v:v)中,滴加入4.0mL甲基叔丁基醚,室温搅拌1小时,过滤,滤饼50℃烘箱烘干,得化合物II的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R,对产物进行XRPD(图2-22)、DSC(图2-47)和TGA(图2-72)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.70(br,1H),8.26(s,1H),7.87(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.5Hz,1H),7.73(tJ=8.1Hz,1H),7.67–7.63(m,2H),7.45(tJ=8.6Hz,1H),7.06(dJ=7.5Hz,1H),6.74(dJ=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.09–5.08(m,1H),4.92–4.90(m,1H),4.79–4.77(m,1H),4.66–4.62(m,1H),4.52–4.47(m,1H),4.40–4.35(m,1H),3.94(dJ=13.5Hz,1H),3.78(dJ=13.5Hz,1H),2.75–2.70(m,8H),2.50–2.30(m,3H),2.20–2.16(m,3H),1.94–1.86(m,5H)1.61–1.59(m,2H).

[0801] 实施例2-24化合物II的三氟乙醇溶剂合物的晶型2S的制备

[0802] 将20mg化合物II溶解于0.2mL三氟乙醇/乙酸乙酯(1:1v:v)中,将该溶液放入含有3.0mL甲基叔丁基醚的20mL小瓶中。用瓶盖密封20mL小瓶,保持在室温下

放置2天后，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的三氟乙醇溶剂合物的晶型2S，对产物进行XRPD(图2-23)、DSC(图2-48)和TGA(图2-73)分析表征。¹
HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.75(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.8Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=6.5Hz,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.08(m,1H),4.92-4.91(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.39-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.92-3.86(m,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),2.70-2.69(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.90-1.88(m,2H),1.61-1.59(m,2H).

[0803] 实施例2-25化合物II的四氢呋喃溶剂合物的晶型2T的制备

[0804] 将20mg化合物II溶解于0.5mL四氢呋喃中，在室温下缓慢挥发2天后，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的四氢呋喃溶剂合物的晶型2T，对产物进行XRPD(图2-24)、DSC(图2-49)和TGA(图2-74)分析表征。¹
HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.78(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.5Hz,1H),7.80(dd,J=1.7,8.8Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.71-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),5.31(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.92-4.90(m,1H),4.81-4.76(m,1H),4.66-4.62(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.40-4.36(m,1H),3.94(d,J=13.5Hz,1H),3.78(d,J=13.5Hz,1H),3.62-3.59(m,1.4H),2.75-2.69(m,3H),2.50-2.30(m,3H),1.90-1.88(m,2H),1.78-1.76(m,1.4H),1.63-1.60(m,2H).

[0805] 实施例2-26化合物II的二氧六环溶剂合物的晶型2U的制备

[0806] 将20化合物II溶解于0.3mL二氧六环中，将该溶液放入含有3.0mL正己烷的20mL小瓶中。用瓶盖密封20mL小瓶，保持在室温下放置11天后，过滤，滤饼50℃烘箱烘干，得化合物II的二氧六环溶剂合物的晶型2U，对产物进行XRPD(图2-25)、DSC(图2-50)和TGA(图2-75)分析表征。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.78(br,1H),8.26(s,1H),7.88(dd,J=2.0Hz,11.6Hz,1H),7.79(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.73(t,J=8.0Hz,1H),7.68-7.63(m,2H),7.45(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),5.31(s,2H),5.10-5.09(m,1H),4.92-4.91(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.51-4.49(m,1H),4.38-4.36(m

,1H),3.94(dJ=13.5Hz,1H),3.78(dJ=13.5Hz,1H),3.57(s,6H),2.70–2.69(m,3H),2.50–2.30(m,3H),1.90–1.88(m,2H)1.61–1.59(m,2H).

[0807] 测试例1化合物I的多晶型在生物媒介中的平衡溶解度研究

[0808] 对化合物I无定形固体和化合物I的晶型D测试水(H₂O)、模拟空腹胃液(FaSSGF)、模拟空腹肠液(FaSSIF)和模拟饱腹肠液(FeSSIF)平衡溶解度。试验中，将固体在对应缓冲液中配置成悬浮液(~10mg/mL)，并在37±2℃下混合。24小时后对悬浮液进行取样，上清液过滤测定浓度，固体测试XRPD。检测结果如下表所示：

固体形态	制备方法	溶液	平衡溶解度	晶型是否变化
化合物 I 无定形固体	实施例 1	H ₂ O	0.19 mg/mL	否
		FaSSGF	0.02 mg/mL	是, 转变成盐酸盐
		FaSSIF	0.05 mg/mL	是, 转变成晶型 D

化合物 I 的晶型 D	实施例 5	FeSSIF	0.16 mg/mL	是, 转变成晶型 D
		H ₂ O	0.17 mg/mL	否
		FaSSGF	0.02 mg/mL	是, 转变成盐酸盐
		FaSSIF	0.15 mg/mL	否
		FeSSIF	0.17 mg/mL	否

[0809] 从上述实验结果可以看出，化合物I的晶型D在生物媒介中的稳定性明显优于化合物I的无定形固体，化合物I的晶型D除在FaSSGF体系中晶型转变称盐酸盐外，其余样品均未观察到晶型变化。其在FaSSIF体系的溶解度也得到明显提高，能够满足药物临床制剂开发的需要。因此，游离态化合物I成盐后在溶解度和药物释放行为方面可以得到显著改善。

[0810] 化合物I的多晶型的固态稳定性研究

[0811] 对化合物I无定形固体和化合物I的晶型D分别在长期(25℃/60%RH)、加速(40℃/75%RH)和高温(60℃，RH<30%)条件下放置7天，测试HPLC纯度及晶型变化，考察固体稳定性，结果如下表所示：

固态形态	起始纯度 (%)	25℃/60%RH,7 天		40℃/75%RH,7 天		60℃, 7 天	
		晶型变化	纯度 (%)	晶型变化	纯度 (%)	晶型变化	纯度 (%)
化合物 I 无定形固体	98.98	否	98.94	否	95.86	否	89.15
化合物 I 的晶型 D	99.15	否	99.10	否	98.98	否	98.61

[0812] 从上述实验结果可以看出，化合物I的无定形固体在长期条件下放置7天纯度无明显变化，在加速条件和高温条件下7天降解严重明显；化合物I的晶型D在长期

条件下放置7天纯度无明显变化，在加速和高温条件下放置7天略微下降，并且晶型均无明显变化，晶型D的稳定性明显优于无定形固体。

- [0813] 化合物I的吸湿行为测试
- [0814] 发明人按照动态水分吸附法，评估25℃下样品随湿度变化的稳定性风险，对化合物I代表晶型D进行DVS测试，评价化合物晶型的吸湿性，化合物的无定形固体的DVS图谱如图67所示，化合物的晶型D的DVS图谱如图68所示，所得结果如下表：

固体形态	80%RH 样品重量变化(%)	晶型是否变化	引湿性
化合物 I 无定形固体	0.90	否	略有引湿性
化合物 I 的晶型 D	1.08	否	略有引湿性

- [0815] 从上述实验结果可以看出，在0-90%RH的吸附曲线上，在80%RH条件下，化合物I无定形固体和晶型D样品都略有引湿性，无明显差异，均未观察到固体形态变化。

- [0816] 本发明化合物I的部分晶型的热分析汇总如下表：

晶型	DSC 吸热峰温度	TGA 分析	溶剂残留/溶剂合物
晶型 A	99.81℃	在 30-120℃失重 0.9286%	N/A
晶型 B	177.71℃	在 30-120℃失重 0.0576%	N/A
晶型 C	104.51℃	在 30-120℃失重 0.2388%	N/A
晶型 D	167.48℃	在 30-120℃失重 0.2692%	N/A
晶型 E	112.00℃	在 30-120℃失重 0.2854%	N/A
晶型 F	169.00℃	在 30-120℃失重 0.1495%	N/A
晶型 G	89.95℃和 104.07℃	在 30-120℃失重 5.5541%	二水合物
晶型 H	87.76℃	在 30-100℃失重 7.1770%	0.5 甲基异丁酮溶剂合物
晶型 I-1	103.27℃	在 30-140℃失重 12.2415%	单甲基叔丁基醚溶剂合物
晶型 I-2	97.11℃	在 30-150℃失重 17.6425%	1.5 甲基叔丁基醚溶剂合物
晶型 J	93.18℃	在 30-185℃失重 6.0000%	0.5 丙酮溶剂合物
晶型 K	91.51℃	在 30-100℃失重 2.4728%	0.12 正庚烷溶剂合物
晶型 L	88.68℃	在 30-100℃失重 2.6978%	0.15 甲基环己烷溶剂合物
晶型 M	102.43℃	在 30-200℃失重 13.2754%	单甲苯溶剂合物
晶型 N	116.48℃	在 30-180℃失重 19.7479%	1.5 二氧六环溶剂合物
晶型 O	123.26℃	在 30-200℃失重 11.1205%	单 DMF 溶剂合物
晶型 P	117.63℃	在 30-200℃失重 17.7804%	单 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物
晶型 Q	100.61℃	在 30-120℃失重 7.2704%	0.5 正丁醇溶剂合物

晶型 R	110.90℃	在 30-200℃失重 9.3140%	单正丙醇溶剂合物
晶型 S	96.26℃	在 30-120℃失重 6.1410%	0.5 四氢呋喃溶剂合物
晶型 T	112.95℃	在 30-200℃失重 12.7701%	单 2-甲基四氢呋喃溶剂合物

- [0817] 测试例2化合物II的多晶型在生物媒介中的平衡溶解度研究
- [0818] 对化合物II的晶型2A测试水(H₂O)、模拟空腹胃液(FaSSGF)、模拟空腹肠液(FaSSIF)和模拟饱腹肠液(FeSSIF)平衡溶解度。试验中，将固体在对应缓冲液中配

置成悬浮液(~10mg/mL)，并在37±2℃下混合。24小时后对悬浮液进行取样，上清液过滤测定浓度，固体测试XRPD。检测结果如下表所示：

固体形态	制备方法	溶液	平衡溶解度	晶型是否变化
化合物 II 的晶型 2A	实施例 2-2	H ₂ O	0.09 mg/mL	否
		FaSSGF	0.18 mg/mL	是，转变成盐酸盐
		FaSSIF	0.04 mg/mL	否
		FeSSIF	0.19 mg/mL	否

[0819] 从上述实验结果可以看出，化合物II的晶型2A在生物媒介中的稳定性明显优于化合物II的无定形固体，化合物II的晶型2A除在FaSSGF体系中晶型转变称盐酸盐外，在其余生物媒介中的稳定性较好，均未观察到晶型变化，能够满足药物临床制剂开发的需要。

[0820] 化合物II的多晶型的固态稳定性研究

[0821] 对化合物II的晶型2A分别在长期(25℃/60%RH)、加速(40℃/75%RH)和高温(60℃，RH<30%)条件下放置7天，测试HPLC纯度及晶型变化，考察固体稳定性，结果如下表所示：

固态形态	起始纯度 (%)	25℃/60%RH,7 天		40℃/75%RH,7 天		60℃， 7 天	
		晶型变化	纯度 (%)	晶型变化	纯度 (%)	晶型变化	纯度 (%)
化合物 II 的晶型 2A	97.71	否	97.65	否	97.38	否	97.63

[0822] 从上述实验结果可以看出，化合物II的晶型2A在长期、加速和高温条件条件下放置7天，纯度均无明显变化，并且晶型也未变化，说明晶型2A的固态稳定性较好。

[0823] 化合物II的吸湿行为测试

[0824] 发明人按照动态水分吸附法，评估25℃下样品随湿度变化的稳定性风险，对化合物II代表晶型2A进行DVS测试，评价化合物晶型的吸湿性，化合物II的晶型2A的DVS图谱如图2-79所示，所得结果如下表：

固体形态	80%RH 样品重量变化 (%)	晶型是否变化	引湿性
化合物 II 的晶型 2A	0.71	否	略有引湿性

[0825] 从上述实验结果可以看出，在0-90%RH的吸附曲线上，在80%RH条件下，化合物II晶型2A样品略有引湿性，未观察到固体形态变化。

[0826] 本发明化合物II的部分晶型的热分析汇总如下表：

晶型	DSC 吸热峰温度	TGA 分析	溶剂残留/溶剂合物
晶型 2A	189.90°C	在 30-220°C 增重 0.7069%	N/A
晶型 2B	181.06°C	在 30-220°C 增重 0.4739%	N/A
晶型 2C	171.63°C	在 30-220°C 失重 0.2373%	N/A
晶型 2D	168.79°C	在 30-220°C 失重 1.9365%	N/A
晶型 2E	110.30°C, 169.27°C	在 30-220°C 失重 0.8772%	N/A
晶型 2F	114.41°C	在 30-210°C 失重 9.0819%	三水合物
晶型 2G	169.22°C	在 30-220°C 失重 6.9565%	二水合物
晶型 2H	118.06°C	在 30-140°C 失重 5.6617%	单二甲基亚砜溶剂合物
晶型 2I	115.84°C	在 30-200°C 失重 13.0397%	0.5 甲基叔丁基醚溶剂合物
晶型 2J-1	103.13°C	在 30-120°C 失重 3.0362%	0.2 正庚烷溶剂合物
晶型 2J-2	76.82°C	在 30-150°C 失重 7.4737%	0.5 正庚烷溶剂合物
晶型 2K	107.92°C, 172.19°C 和 184.68°C	在 30-220°C 失重 9.7222%	0.75 甲苯溶剂合物
晶型 2L-1	106.45°C	在 30-120°C 失重 9.9209%	0.75 甲基异丁酮溶剂合物
晶型 2L-2	102.87°C	在 30-120°C 失重 4.8624%	0.3 甲基异丁酮溶剂合物
晶型 2M-1	113.56°C	在 30-200°C 失重 11.6634%	单环戊基甲醚溶剂合物

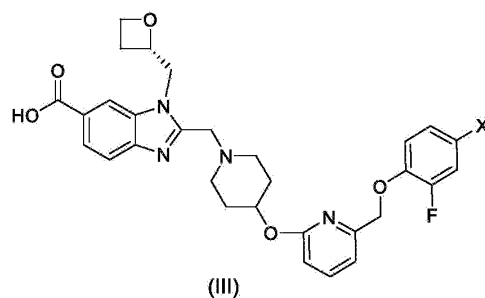
晶型 2M-2	110.50°C, 165.01°C	在 30-180°C 失重 15.2574%	单环戊基甲醚溶剂合物
晶型 2N	102.66°C, 113.16°C	在 30-220°C 失重 3.5103%	0.3 甲乙醚溶剂合物
晶型 2O	111.80°C	在 30-230°C 失重 11.3122%	单甲基环己烷溶剂合物
晶型 2P	105.14°C	在 30-230°C 失重 7.3916%	单 DMF 溶剂合物
晶型 2Q-1	111.13°C	在 30-230°C 失重 10.3779%	单 2-甲基四氢呋喃溶剂合物
晶型 2Q-2	114.18°C	在 30-200°C 失重 9.2323%	单 2-甲基四氢呋喃溶剂合物
晶型 2R	128.45°C	在 30-230°C 失重 13.9744%	单 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物
晶型 2S	123.79°C, 169.39°C	在 30-220°C 失重 14.6675%	单三氟乙醇溶剂合物
晶型 2T	110.50°C	在 30-130°C 失重 2.9438%	0.3 四氢呋喃溶剂合物
晶型 2U	109.16°C	在 30-130°C 失重 6.2753%	0.5 二氧六环溶剂合物

[0827] 以上对本发明技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本发明的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权利要求书

[权利要求 1]

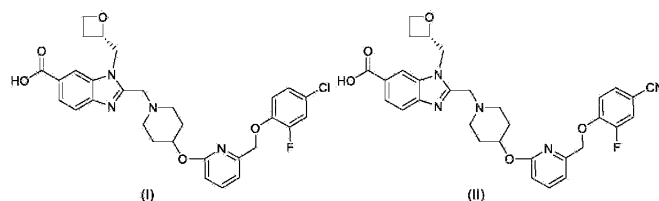
化合物III的多晶型物：



其中，X选自Cl或CN。

[权利要求 2]

根据权利要求1所述的多晶型物，其特征在于，所述多晶型物可以是化合物III的无溶剂合物晶型、水合物晶型或溶剂合物晶型；
优选地，化合物III具有化合物I或化合物II所示的结构：



[权利要求 3]

根据权利要求1或2所述的多晶型物，其特征在于，所述多晶型物为化合物I的无溶剂晶型，其包括如下无溶剂晶型
A、B、C、D、E、F，其中：

所述晶型A，其X-射线粉末衍射图包括位于 $19.79 \pm 0.2^\circ$ ， $13.$

$13 \pm 0.2^\circ$ ， $22.07 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。

优选还包括位于 $7.80 \pm 0.2^\circ$ ， $13.59 \pm 0.2^\circ$ ， $11.43 \pm 0.2^\circ$ ， $18.07 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.45 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。

更优选还包括位于 $14.58 \pm 0.2^\circ$ ， $24.66 \pm 0.2^\circ$ ， 14.2

$4 \pm 0.2^\circ$ ， $4.85 \pm 0.2^\circ$ ， $23.70 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.51 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰。

优选地，所述晶型A的X-射线粉末衍射图具有如表1所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表1

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.85	13.1	18.07	20.8
7.80	37.6	19.79	100.0
9.48	42.2	22.07	44.2
11.43	29.1	23.70	12.5
12.45	18.6	24.66	14.7
13.13	51.3	25.79	8.3
13.59	31.1	26.51	12.5
14.24	13.3	31.12	8.3
14.58	17.8		

优选地，所述晶型A具有如表1所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型A具有基本如图1所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型A的DSC分析在加热至峰值温度99.81℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型A具有基本如图22所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型A具有基本如图43所示的TGA图；

所述晶型B，其X-射线粉末衍射图包括位于 $13.79 \pm 0.2^\circ$,22.36 $\pm 0.2^\circ$,17.66 $\pm 0.2^\circ$ 和27.41 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $11.31 \pm 0.2^\circ$,23.16 $\pm 0.2^\circ$,25.40 $\pm 0.2^\circ$,5.59 $\pm 0.2^\circ$ 和8.74 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $20.20 \pm 0.2^\circ$,28.85 $\pm 0.2^\circ$,1.96 $\pm 0.2^\circ$,24.19 $\pm 0.2^\circ$,24.39 $\pm 0.2^\circ$ 和7.28 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型B的X-射线粉末衍射图具有如表2所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.59	11.3	23.16	17.0
7.28	2.9	24.19	3.3
8.74	8.8	24.39	3.0
11.31	17.0	25.40	14.7
11.96	3.7	27.41	19.7
13.79	100.0	28.85	5.3
16.98	17.4	29.42	2.2
17.66	70.5	30.66	2.7
20.20	6.7	31.42	2.0
22.36	71.9	32.93	2.9

优选地，所述的晶型B具有如表2所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型B具有基本如图2所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型B的DSC分析在加热至峰值温度177.71℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型B具有基本如图23所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型B具有基本如图44所示的TGA图；

所述晶型C，其X-射线粉末衍射图包括位于 $11.27 \pm 0.2^\circ$,19.30 $\pm 0.2^\circ$,17.92 $\pm 0.2^\circ$ 和20.04 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $14.70 \pm 0.2^\circ$,22.75 $\pm 0.2^\circ$,21.21 $\pm 0.2^\circ$,10.48 $\pm 0.2^\circ$ 和18.83 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $4.84 \pm 0.2^\circ$,10.20 $\pm 0.2^\circ$,14.16 $\pm 0.2^\circ$,22.15 $\pm 0.2^\circ$,20.41 $\pm 0.2^\circ$ 和10.98 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型C的X-射线粉末衍射图具有如表3所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表3

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
4.84	36.3	20.41	18.0
9.74	5.0	20.65	15.0
10.20	27.6	21.21	46.9
10.48	46.1	22.15	23.2
10.98	16.3	22.75	48.7
11.27	100.0	24.41	12.2
12.03	6.7	25.33	8.5
12.54	7.8	26.26	8.9
14.16	23.4	26.88	14.3
14.70	53.2	28.22	12.5
16.45	12.6	29.01	8.5
17.27	6.1	30.74	6.5
17.92	63.1	31.40	7.6
18.83	42.1	34.65	4.0
19.30	74.2	36.35	4.8
20.04	56.3		

优选地，所述晶型C具有如表3所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型C具有基本如图3所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型C的DSC分析在加热至峰值温度104.51℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型C具有基本如图24所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型C具有基本如图45所示的TGA图谱；

所述晶型D，其X-射线粉末衍射图包括位于 $14.49 \pm 0.2^\circ$,16.
 $98 \pm 0.2^\circ$, $11.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.17 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
优选进一步还包括位于 $24.02 \pm 0.2^\circ$, $21.87 \pm 0.2^\circ$,3.
 $58 \pm 0.2^\circ$, $14.04 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.68 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
更优选进一步还包括位于 $19.59 \pm 0.2^\circ$, $25.60 \pm 0.2^\circ$,2
 $2.30 \pm 0.2^\circ$, $22.61 \pm 0.2^\circ$, $23.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.70 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)
处的峰；
优选地，所述晶型D的X-射线粉末衍射图具有如表4所示的衍射角
(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表4

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
3.58	33.8	22.30	20.8
6.69	2.5	22.61	20.5
7.24	4.3	23.16	8.2
9.70	17.4	23.53	20.4
11.51	86.8	24.02	34.8
14.04	32.8	25.11	10.2
14.49	100.0	25.60	27.5
15.00	10.5	26.00	8.2
15.91	12.1	26.92	6.4
16.98	61.5	28.17	3.1
17.47	8.3	28.47	7.5
18.17	41.4	29.12	7.2
18.62	15.6	30.15	6.4
19.01	13.0	30.50	4.6
19.59	27.7	31.36	3.4
20.45	16.0	33.81	2.4
20.68	29.9	34.69	3.5
21.87	34.4		

优选地，所述晶型D具有如表4所示的X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型D具有基本如图4所示的X射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型D的DSC分析在加热至峰值温度 167.48°C 附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型D具有基本如图25所示的DSC图谱；
优选地，所述晶型D具有基本如图46所示的TGA图谱；
所述晶型E，其X-射线粉末衍射图包括位于 $11.49 \pm 0.2^\circ$,12.
 $17 \pm 0.2^\circ$, $21.15 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.16 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；
优选进一步还包括位于 $14.35 \pm 0.2^\circ$, $26.49 \pm 0.2^\circ$,19
 $.40 \pm 0.2^\circ$, $4.32 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.51 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $10.87 \pm 0.2^\circ$, $25.13 \pm 0.2^\circ$, $24.68 \pm 0.2^\circ$, $18.01 \pm 0.2^\circ$, $16.83 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选地,所述晶型E的X-射线粉末衍射图具有如表5所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

表5

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
4.32	32.3	21.87	7.1
10.87	26.9	22.95	4.7
11.49	100.0	23.28	7.9
12.17	92.0	23.92	7.6

13.14	15.6	24.24	5.8
13.61	6.2	24.68	20.8
14.35	46.1	25.13	25.5
15.19	16.2	26.08	11.3
15.48	6.2	26.49	44.1
16.83	17.2	28.30	3.1
17.51	30.3	28.79	4.8
18.01	18.4	29.96	3.6
18.85	10.4	30.21	6.1
19.40	43.1	31.69	4.5
20.16	66.7	34.99	3.0
21.15	98.3	36.05	2.8

优选地,所述晶型E具有如表5所示的X-射线粉末衍射强度;

优选地,所述晶型E具有基本如图5所示的X射线粉末衍射图;

优选地,所述晶型E的DSC分析在加热至峰值温度 112.00°C 附近出现吸热峰;

优选地,所述晶型E具有基本如图26所示的DSC图谱;

优选地,所述晶型E具有基本如图47所示的TGA图;

所述晶型F,其X-射线粉末衍射图包括位于 $18.77 \pm 0.2^\circ$, $25.50 \pm 0.2^\circ$, $20.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.45 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选进一步还包括位于 $10.77 \pm 0.2^\circ$, $12.70 \pm 0.2^\circ$, $21.33 \pm 0.2^\circ$, $24.50 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.89 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

更优选进一步还包括位于 $14.72 \pm 0.2^\circ$, $19.24 \pm 0.2^\circ$, $9.68 \pm 0.2^\circ$, $11.7 \pm 0.2^\circ$, $20.49 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选地，所述晶型F的X-射线粉末衍射图具有如表6所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表6

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
9.68	27.1	21.33	30.0
10.16	14.0	22.03	4.4
10.77	33.5	22.28	7.5
11.45	23.0	22.94	14.5
11.76	26.0	23.45	50.9
12.27	7.4	24.50	29.5
12.70	31.0	25.50	65.5
13.26	23.7	26.68	23.7
13.59	18.9	27.62	2.7
14.72	28.2	28.15	22.2
15.40	1.4	28.90	5.6
16.89	29.7	29.49	20.1
17.91	5.9	30.14	7.5
18.77	100.0	31.21	3.3
19.24	27.3	31.94	2.7
19.54	21.3	33.50	2.3
20.27	12.8	34.08	2.1
20.49	26.0	34.57	2.3
20.98	59.3		

优选地，所述晶型F具有如表6所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型F具有基本如图6所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型F的DSC分析在加热至峰值温度169.00℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型F具有基本如图27所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型F具有基本如图48所示的TGA图；

优选地，所述多晶型物为化合物I的水合物晶型G；

所述水合物晶型G，其X-射线粉末衍射图包括位于 $18.66 \pm 0.2^\circ$ ， $18.81 \pm 0.2^\circ$ ， $3.62 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.24 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $15.33 \pm 0.2^\circ$ ， $17.88 \pm 0.2^\circ$ ， $14.76 \pm 0.2^\circ$ ， $20.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $11.08 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $19.94 \pm 0.2^\circ$ ， $26.57 \pm 0.2^\circ$ ， $23.22 \pm 0.2^\circ$ ， $24.37 \pm 0.2^\circ$ ， $7.32 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.44 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型G的X-射线粉末衍射图具有如表7所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表7

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.62	62.0	18.81	63.5
7.32	21.0	19.94	33.4
7.70	7.2	20.51	35.4
8.72	16.8	22.24	59.6
10.22	12.5	23.22	25.6
11.08	34.1	23.44	16.4
12.48	14.6	24.37	18.8
14.76	40.4	26.57	27.9
15.33	52.0	28.08	5.7
16.45	11.6	30.21	11.1
17.88	50.6	31.30	7.2
18.66	100.0	33.39	4.8

优选地，所述晶型G具有如表7所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型G具有基本如图7所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型G的DSC分析在加热至峰值温度89.95℃和104.07℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型G具有基本如图28所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型G具有基本如图49所示的TGA图；

优选地，所述晶型G为化合物I的二水合物；

优选地，所述多晶型物为化合物I的溶剂合物晶型，其包括如下溶剂合物晶型H、I-1、I-2、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T，其中：

所述甲基异丁酮溶剂合物的晶型H，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.75 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.84 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $16.79 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.92 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.11 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.15 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.43 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $3.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.86 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型H的X-射线粉末衍射图具有如表8所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表8

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.16	28.1	18.95	27.4
4.28	12.0	19.33	9.7
6.78	10.4	19.84	71.5
7.69	12.5	20.51	8.3
8.61	86.7	21.15	32.8
9.11	34.6	21.70	26.5
10.75	100.0	22.55	30.4
12.54	24.1	23.39	12.4
12.97	20.2	24.01	20.0
13.53	10.7	24.52	7.0
14.35	16.1	25.92	43.1
14.96	11.6	26.68	20.8

15.43	31.2	27.29	17.2
16.16	9.9	29.23	6.8
16.45	13.1	29.96	4.6
16.79	45.1	30.06	5.6
17.28	10.7	31.17	7.7
17.86	22.5	35.30	4.3
18.48	45.3		

优选地，所述晶型H具有如表8所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型H具有基本如图8所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型H的DSC分析在加热至峰值温度87.76℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型H具有基本如图29所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型H具有基本如图50所示的TGA图；

优选地，所述晶型H为化合物I的0.5甲基异丁酮溶剂合物；

所述甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.53 \pm 0.2^\circ$, $10.75 \pm 0.2^\circ$, $4.22 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.39 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $17.22 \pm 0.2^\circ$, $21.48 \pm 0.2^\circ$, $16.85 \pm 0.2^\circ$, $17.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.11 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $12.49 \pm 0.2^\circ$, $19.61 \pm 0.2^\circ$, $12.87 \pm 0.2^\circ$, $15.66 \pm 0.2^\circ$, $26.02 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.40 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型I-1的X-射线粉末衍射图具有如表9所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表9

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.22	37.6	19.61	13.2
6.84	4.8	20.57	7.0
8.53	100.0	21.48	23.3
9.11	15.2	22.40	7.3
10.75	46.0	23.41	4.4
12.49	13.5	23.86	3.7
12.87	11.8	24.70	4.0
13.69	5.1	26.02	9.1
14.59	3.6	26.66	2.1
15.66	9.2	27.24	4.1
16.40	5.1	27.69	4.0
16.85	21.7	28.98	4.6
17.22	24.8	30.81	3.6
17.53	16.1	31.13	5.1
18.39	30.5		13.2

优选地，所述晶型I-1具有如表9所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型I-1具有基本如图9所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型I-1的DSC分析在加热至峰值温度103.27℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型I-1具有基本如图30所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型I-1具有基本如图51所示的TGA图；

优选地，所述晶型I-1为化合物I的单甲基叔丁基醚溶剂合物；

所述甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型I-2，其X-射线粉末衍射图包括位于 $16.88 \pm 0.2^\circ$, $18.87 \pm 0.2^\circ$, $20.90 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.60 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $10.98 \pm 0.2^\circ$, $8.39 \pm 0.2^\circ$, $17.68 \pm 0.2^\circ$, $20.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.97 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $21.25 \pm 0.2^\circ$, $17.99 \pm 0.2^\circ$, $14.10 \pm 0.2^\circ$, $16.42 \pm 0.2^\circ$, $7.40 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.93 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型I-2的X-射线粉末衍射图具有如表10所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的 误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表10

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.74	26.1	18.87	90.9
7.04	12.7	19.32	28.4
7.40	36.9	19.97	49.1
8.39	53.3	20.51	61.9
9.60	67.1	20.90	86.5
10.56	35.4	21.25	47.1
10.98	56.4	21.93	35.7
11.55	4.8	22.64	24.6
12.44	11.5	23.15	24.6
13.24	7.7	23.56	8.7
13.62	3.4	24.03	9.0
14.10	47.7	24.37	19.1
14.39	18.1	25.36	21.4
14.92	27.1	25.75	12.9
15.31	4.2	26.53	29.5
15.74	16.2	27.17	29.6
16.00	8.5	27.83	6.1
16.42	38.6	28.59	10.0
16.88	100.0	30.09	13.5
17.20	31.0	31.62	8.0
17.68	63.6	36.48	6.5
17.99	47.6	38.31	4.3

优选地，所述晶型I-2具有如表10所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型I-2具有基本如图10所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型I-2的DSC分析在加热至峰值温度97.11℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型I-2具有基本如图31所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型I-2具有基本如图52所示的TGA图；

优选地，所述晶型I-2为化合物I的1.5甲基叔丁基醚溶剂合物；

所述丙酮溶剂合物的晶型J，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.02 \pm 0.2^\circ$, $18.03 \pm 0.2^\circ$, $8.04 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.67 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $19.54 \pm 0.2^\circ$, $23.50 \pm 0.2^\circ$, $16.05 \pm 0.2^\circ$, $21.21 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.83 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $11.10 \pm 0.2^\circ$, $17.43 \pm 0.2^\circ$, $16.54 \pm 0.2^\circ$, $8.92 \pm 0.2^\circ$, $22.59 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.39 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型J的X-射线粉末衍射图具有如表11所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表11

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.83	20.4	16.54	28.5
7.67	44.9	17.43	29.8
8.04	56.1	18.03	61.4
8.54	21.1	19.54	43.6
8.92	26.1	21.21	38.6
10.69	7.6	22.59	24.3
11.10	31.9	23.50	41.8
12.02	100.0	25.83	18.5
13.83	34.5	27.39	21.4
14.48	16.4	29.32	9.9
16.05	39.4	30.93	17.0

优选地，所述晶型J具有如表11所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型J具有基本如图11所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型J的DSC分析在加热至峰值温度93.18℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型J具有基本如图32所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型J具有基本如图53所示的TGA图；

优选地，所述晶型J为化合物I的0.5丙酮溶剂合物；

所述正庚烷溶剂合物的晶型K，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.19 \pm 0.2^\circ$, $18.02 \pm 0.2^\circ$, $7.69 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.69 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $21.36 \pm 0.2^\circ$, $8.98 \pm 0.2^\circ$, $23.63 \pm 0.2^\circ$, $16.07 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.72 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $6.85 \pm 0.2^\circ$, $8.12 \pm 0.2^\circ$, $13.75 \pm 0.2^\circ$, $6.54 \pm 0.2^\circ$, $14.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型K的X-射线粉末衍射图具有如表12所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表12

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.54	28.2	19.69	66.0
6.85	33.2	20.18	14.7
7.69	74.5	20.72	38.2
8.12	32.8	21.36	61.4
8.98	53.3	23.63	47.7
10.55	10.0	24.37	17.6
12.19	100.0	25.37	11.2
13.26	21.2	26.04	20.7
13.75	35.9	26.52	12.4
14.53	24.7	27.44	10.6
15.66	21.2	27.73	14.1
16.07	39.2	29.13	12.0
18.02	82.0	31.20	5.4

优选地，所述晶型K具有如表12所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型K具有基本如图12所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型K的DSC分析在加热至峰值温度91.51℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型K具有基本如图33所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型K具有基本如图54所示的TGA图；

优选地，所述晶型K为化合物I的0.12正庚烷溶剂合物；

所述甲基环己烷溶剂合物的晶型L，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.98 \pm 0.2^\circ$, $15.54 \pm 0.2^\circ$, $9.09 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.01 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $20.39 \pm 0.2^\circ$, $17.94 \pm 0.2^\circ$, $8.74 \pm 0.2^\circ$, $21.03 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $22.86 \pm 0.2^\circ$, $18.25 \pm 0.2^\circ$, $25.63 \pm 0.2^\circ$, $16.90 \pm 0.2^\circ$, $24.74 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.95 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型L的X-射线粉末衍射图具有如表13所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表13

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.35	23.5	16.90	35.5
6.25	18.5	17.94	71.0
6.73	17.5	18.25	44.0
7.83	24.5	19.01	78.0
8.74	59.5	20.39	72.5
9.09	84.0	21.03	57.0
10.98	100.0	22.86	48.5

13.46	55.0	24.74	35.0
15.54	100.0	25.63	41.5
16.58	26.5	25.95	33.5

优选地，所述晶型L具有如表13所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型L具有基本如图13所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型L的DSC分析在加热至峰值温度88.68℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型L具有基本如图34所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型L具有基本如图55所示的TGA图；

优选地，所述晶型L为化合物I的0.15甲基环己烷溶剂合物；

所述甲苯溶剂合物的晶型M，其X-射线粉末衍射图包括位于

$18.62 \pm 0.2^\circ$, $9.60 \pm 0.2^\circ$, $16.34 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.62 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)

处的峰；

优选进一步还包括位于 $14.84 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$, 19

$.36 \pm 0.2^\circ$, $13.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.11 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $26.65 \pm 0.2^\circ$, $24.48 \pm 0.2^\circ$, 2

$2.36 \pm 0.2^\circ$, $11.19 \pm 0.2^\circ$, $20.47 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)

处的峰；

优选地，所述晶型M的X-射线粉末衍射图具有如表14所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表14

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.79	12.5	25.34	2.4
7.79	1.8	25.58	17.3
9.60	96.6	26.06	4.0
10.46	2.6	26.41	5.7
11.19	20.0	26.65	25.7
11.87	6.3	27.08	4.0
13.08	33.9	27.28	2.6
13.67	8.3	27.63	6.9
14.31	1.1	28.62	1.5
14.84	38.6	29.21	4.0
15.78	6.4	29.43	3.1
16.34	51.2	29.76	7.6
17.33	4.0	30.00	5.1
18.19	18.0	30.23	5.4
18.62	100.0	30.83	1.3
19.05	35.4	31.24	2.9
19.36	34.8	31.77	3.3
20.26	17.2	32.61	4.1
20.47	19.8	33.34	1.3
20.67	12.9	33.84	6.9
21.39	10.9	34.20	2.2
21.62	47.0	35.25	2.5
22.11	29.5	35.64	2.2
22.36	21.4	37.41	2.1
23.82	12.6	37.85	2.2
24.48	21.8	38.83	1.0
24.93	4.5		

优选地，所述晶型M具有如表14所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型M具有基本如图14所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型M的DSC分析在加热至峰值温度102.43℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型M具有基本如图35所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型M具有基本如图56所示的TGA图；

优选地，所述晶型M为化合物I的单甲苯溶剂合物；

所述二氧六环溶剂合物的晶型N，其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.10 \pm 0.2^\circ$, $20.66 \pm 0.2^\circ$, $22.71 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.21 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $21.70 \pm 0.2^\circ$, $15.05 \pm 0.2^\circ$, $20.27 \pm 0.2^\circ$, $21.97 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.53 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $19.59 \pm 0.2^\circ$, $7.52 \pm 0.2^\circ$, $11.14 \pm 0.2^\circ$, $16.83 \pm 0.2^\circ$, $17.47 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.57 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型N的X-射线粉末衍射图具有如表15所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为± 0.20°：

表15

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.85	7.6	21.70	40.1
7.17	5.1	21.97	35.1
7.52	28.2	22.71	48.0
8.53	36.8	23.57	26.5
8.87	2.2	23.84	14.5
9.77	25.7	24.44	16.9
10.75	19.5	25.12	8.2
11.14	29.4	26.08	13.7
12.63	4.2	26.98	8.4
13.38	7.1	27.27	14.0
13.71	11.6	27.58	13.2
14.34	25.9	27.94	5.5
15.05	38.1	28.50	4.9
15.34	6.7	28.81	6.3
16.12	9.4	29.16	6.3
16.83	28.4	29.57	4.7
17.10	100.0	30.37	3.7
17.47	28.2	30.86	4.5
17.67	15.4	31.61	3.2
18.21	44.1	32.43	4.6
18.46	8.5	32.78	2.4
18.91	6.8	34.46	3.0
19.17	15.7	35.99	3.7
19.59	30.8	36.62	3.9
20.27	35.3	36.99	4.3
20.66	49.5	38.20	3.0
21.19	24.9	38.95	1.1

优选地，所述晶型N具有如表15所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型N具有基本如图15所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型N的DSC分析在加热至峰值温度116.48℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型N具有基本如图36所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型N具有基本如图57所示的TGA图；

优选地，所述晶型N为化合物I的1.5二氧六环溶剂合物；

所述DMF溶剂合物的晶型O，其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.72 \pm 0.2^\circ$ ， $13.14 \pm 0.2^\circ$ ， $15.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.77 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $8.72 \pm 0.2^\circ$ ， $21.52 \pm 0.2^\circ$ ， $9.70 \pm 0.2^\circ$ ， $14.26 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $12.19 \pm 0.2^\circ$, $20.15 \pm 0.2^\circ$, $25.90 \pm 0.2^\circ$, $23.66 \pm 0.2^\circ$, $28.75 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.73 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选地,所述晶型O的X-射线粉末衍射图具有如表16所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表16

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
------------------------	-----	------------------------	-----

6.66	3.7	22.09	5.4
7.08	3.7	22.48	4.0
7.52	2.3	23.06	5.4
8.72	32.4	23.66	15.5
9.70	23.4	23.93	2.0
11.01	2.2	24.77	94.4
12.195	16.8	25.46	21.0
13.14	87.4	25.90	14.4
14.26	21.4	26.53	7.5
15.08	92.5	27.35	1.9
16.13	2.8	28.46	6.2
16.59	2.8	28.75	11.3
16.79	3.0	29.70	5.7
17.72	100.0	30.15	1.5
18.51	3.1	30.81	2.7
18.86	1.0	31.03	3.8
19.26	4.0	32.46	1.7
19.56	6.5	34.16	1.2
20.15	14.4	34.67	1.1
20.96	1.1	35.95	1.9
21.52	30.2	36.35	1.8
21.73	9.1	37.92	1.2

优选地,所述晶型O具有如表16所示的X-射线粉末衍射强度;

优选地,所述晶型O具有基本如图16所示的X射线粉末衍射图;

优选地,所述晶型O的DSC分析在加热至峰值温度 123.26°C 附近出现吸热峰;

优选地,所述晶型O具有基本如图37所示的DSC图谱;

优选地,所述晶型O具有基本如图58所示的TGA图;

优选地,所述晶型O为化合物I的单DMF溶剂合物;

所述N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型P,其X-射线粉末衍射图包括位于 $14.63 \pm 0.2^\circ$, $13.16 \pm 0.2^\circ$, $16.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $14.36 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选进一步还包括位于 $21.66 \pm 0.2^\circ$, $23.94 \pm 0.2^\circ$, $20.22 \pm 0.2^\circ$, $6.60 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.41 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
更优选进一步还包括位于 $20.02 \pm 0.2^\circ$, $11.63 \pm 0.2^\circ$, $5.14 \pm 0.2^\circ$, $24.87 \pm 0.2^\circ$, $21.15 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
优选地,所述晶型P的X-射线粉末衍射图具有如表17所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

表17

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
6.60	18.6	25.14	11.6
8.41	14.9	25.69	9.7
9.70	3.6	26.20	3.8
11.63	13.6	26.53	10.0
13.16	80.7	27.27	3.8
14.36	26.8	27.48	5.1
14.63	100.0	28.76	3.8
15.15	2.1	29.29	5.9
16.63	11.0	29.51	4.2
16.98	47.9	29.86	2.2
17.90	10.1	30.33	3.3
19.54	5.1	31.16	2.3
20.02	14.6	31.77	3.1
20.22	25.9	33.08	2.9
20.86	16.6	33.66	1.3
21.15	11.3	34.22	1.0

21.66	24.6	34.73	2.9
22.32	6.9	36.49	1.4
22.77	2.7	38.25	0.8
23.36	5.6	38.64	1.1
23.94	22.3	39.17	2.1
24.87	11.4		

优选地,所述晶型P具有如表17所示的X-射线粉末衍射强度;
优选地,所述晶型P具有基本如图17所示的X射线粉末衍射图;
优选地,所述晶型P的DSC分析在加热至峰值温度 117.63°C 附近出现吸热峰;
优选地,所述晶型P具有基本如图38所示的DSC图谱;
优选地,所述晶型P具有基本如图59所示的TGA图;
优选地,所述晶型P为化合物I的单N-甲基吡咯烷酮溶剂合物;

所述正丁醇溶剂合物的晶型Q，其X-射线粉末衍射图包括位于 $18.05 \pm 0.2^\circ$, $10.71 \pm 0.2^\circ$, $12.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.78 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $20.68 \pm 0.2^\circ$, $24.89 \pm 0.2^\circ$, $26.45 \pm 0.2^\circ$, $22.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $15.21 \pm 0.2^\circ$, $9.00 \pm 0.2^\circ$, $8.70 \pm 0.2^\circ$, $23.84 \pm 0.2^\circ$, $16.55 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.31 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型Q的X-射线粉末衍射图具有如表18所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表18

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
4.35	5.1	21.99	19.9
6.25	4.2	22.24	44.3
6.54	20.3	22.81	27.0
7.57	24.8	23.25	19.5
8.70	40.6	23.84	41.0
9.00	42.5	24.31	35.9
10.71	99.7	24.89	46.4
12.54	92.2	25.25	21.1
13.13	32.2	25.96	20.7
14.02	26.7	26.45	46.6
14.50	9.3	26.99	7.5
15.21	42.6	27.29	17.7
15.81	12.8	27.70	8.2
16.07	8.7	28.30	13.3
16.55	38.2	28.67	7.4
16.87	14.7	29.43	9.8
17.45	34.1	30.13	4.7
18.05	100.0	30.62	10.5
18.58	33.3	31.44	7.4
18.78	64.5	32.08	3.2
19.19	11.3	32.60	4.1
19.47	9.5	33.42	5.0
19.81	44.9	34.24	4.2
20.14	18.4	35.10	5.4
20.68	62.5	36.58	6.6
21.01	6.9	37.58	3.8
21.31	32.2	39.31	4.3
21.64	17.5		

优选地，所述晶型Q具有如表18所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型Q具有基本如图18所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型Q的DSC分析在加热至峰值温度 100.61°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型Q具有基本如图39所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型Q具有基本如图60所示的TGA图；

优选地，所述晶型Q为化合物I的0.5正丁醇溶剂合物；

所述正丙醇溶剂合物的晶型R，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.67 \pm 0.2^\circ$, $12.52 \pm 0.2^\circ$, $18.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.98 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $6.54 \pm 0.2^\circ$, $20.68 \pm 0.2^\circ$, $18.84 \pm 0.2^\circ$, $7.55 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.67 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $19.85 \pm 0.2^\circ$, $26.59 \pm 0.2^\circ$, $5.19 \pm 0.2^\circ$, $13.05 \pm 0.2^\circ$, $14.06 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.55 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型R的X-射线粉末衍射图具有如表19所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表19

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
6.17	7.0	21.35	8.7
6.54	46.7	21.70	11.4
7.55	34.4	22.13	7.9
8.67	35.2	22.89	8.6
8.98	53.5	23.19	3.8
10.67	100.0	23.72	5.3
12.52	75.8	24.27	10.5
13.05	20.8	24.91	11.0
14.06	20.6	25.49	9.4
14.45	8.0	25.96	6.5
15.19	23.9	26.59	26.2
16.55	20.0	27.12	3.2
16.94	4.1	28.38	9.5
17.45	16.9	29.51	3.4
18.08	57.5	30.79	2.4
18.53	17.8	31.57	3.5
18.84	52.1	33.45	3.1
19.24	14.9	35.46	2.8
19.85	34.7	38.18	2.7
20.68	43.4		

优选地，所述晶型R具有如表19所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型R具有基本如图19所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型R的DSC分析在加热至峰值温度110.90℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型R具有基本如图40所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型R具有基本如图61所示的TGA图；

优选地，所述晶型R为化合物I的单正丙醇溶剂合物；

所述四氢呋喃溶剂合物的晶型S，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.17 \pm 0.2^\circ$, $8.19 \pm 0.2^\circ$, $7.67 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.96 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $8.95 \pm 0.2^\circ$, $18.01 \pm 0.2^\circ$, $16.50 \pm 0.2^\circ$, $19.71 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.70 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $13.69 \pm 0.2^\circ$, $13.22 \pm 0.2^\circ$, $14.45 \pm 0.2^\circ$, $20.64 \pm 0.2^\circ$, $15.83 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型S的X-射线粉末衍射图具有如表20所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表20

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
4.07	8.4	20.12	4.4
6.48	10.0	20.64	12.7

6.81	9.6	21.11	7.1
7.67	42.3	21.35	6.9
8.19	69.0	21.74	1.4
8.95	33.3	22.26	3.1
10.46	6.0	22.79	5.6
12.17	100.0	23.00	2.2
13.22	13.4	23.70	18.4
13.69	15.3	24.37	5.3
13.96	38.4	25.27	1.1
14.45	14.2	25.82	6.2
15.43	3.3	26.37	4.4
15.83	14.5	27.70	4.6
16.50	22.3	29.10	3.1
17.76	7.6	30.81	1.1
18.01	37.6	31.30	1.9
19.71	21.4	31.94	0.8

优选地，所述晶型S具有如表20所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型S具有基本如图20所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型S的DSC分析在加热至峰值温度 96.26°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型S具有基本如图41所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型S具有基本如图62所示的TGA图；

优选地，所述晶型S为化合物I的0.5四氢呋喃溶剂合物；

所述2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型T，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.79 \pm 0.2^\circ$, $8.66 \pm 0.2^\circ$, $9.12 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.87 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $18.64 \pm 0.2^\circ$, $15.54 \pm 0.2^\circ$, $21.27 \pm 0.2^\circ$, $13.57 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.72 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $4.29 \pm 0.2^\circ$, $14.41 \pm 0.2^\circ$, $19.99 \pm 0.2^\circ$, $7.71 \pm 0.2^\circ$, $16.57 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.42 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型T的X-射线粉末衍射图具有如表21所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表21

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
4.29	15.2	19.42	10.6
6.72	16.5	19.99	14.9
7.32	1.7	20.47	8.1
7.71	12.7	20.71	5.8
8.66	71.9	21.27	18.7
9.12	52.0	21.87	7.7
9.62	1.9	22.30	5.0
10.79	100.0	22.85	3.5
12.62	16.1	23.62	3.4
13.05	9.5	24.14	1.4
13.57	19.5	25.03	2.4
14.41	15.3	25.95	8.9
15.54	24.9	26.22	5.7
16.57	10.8	26.70	2.8
16.87	48.4	27.44	9.1
17.45	8.1	28.17	1.9
17.82	4.1	29.37	1.8
18.64	26.4	31.50	2.9

优选地，所述晶型T具有如表21所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型T具有基本如图21所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型T的DSC分析在加热至峰值温度 112.95°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型T具有基本如图42所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型T具有基本如图63所示的TGA图；

优选地，所述晶型T为化合物I的单2-甲基四氢呋喃溶剂合物。

[权利要求 4] 根据权利要求1或2所述的多晶型物，其特征在于，所述多晶型物为化合物II的无溶剂晶型，其包括如下无溶剂晶型2A、2B、2C、2D、2E，其中：

所述晶型2A，X-射线粉末衍射图包括位于 $13.94 \pm 0.2^\circ$,22.07 $\pm 0.2^\circ$,17.96 $\pm 0.2^\circ$ 和17.57 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $13.36 \pm 0.2^\circ$,5.92 $\pm 0.2^\circ$,12.33 $\pm 0.2^\circ$,23.04 $\pm 0.2^\circ$ 和11.02 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $22.41 \pm 0.2^\circ$,7.42 $\pm 0.2^\circ$,25.07 $\pm 0.2^\circ$,27.00 $\pm 0.2^\circ$,8.71 $\pm 0.2^\circ$ 和16.60 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2A的X-射线粉末衍射图具有如表2-1所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-1

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
5.92	21.5	19.96	6.4
7.42	11.0	22.07	48.6
8.71	7.8	22.41	11.1
11.02	14.6	23.04	15.7
11.92	5.2	23.78	4.8
12.33	17.3	25.07	9.7
13.36	26.8	27.00	9.1
13.94	100.0	28.22	3.8
16.60	6.8	29.49	2.2
17.57	42.2	30.50	4.1
17.96	46.1	30.99	2.2

优选地，所述晶型2A具有如表2-1所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2A具有基本如图2-1所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2A的DSC分析在加热至峰值温度189.90℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2A具有基本如图2-26所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2A具有基本如图2-51所示的TGA图；

所述晶型2B，其X-射线粉末衍射图包括位于 $13.16 \pm 0.2^\circ$,21.31 $\pm 0.2^\circ$,25.46 $\pm 0.2^\circ$ 和10.61 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $16.79 \pm 0.2^\circ$,20.99 $\pm 0.2^\circ$,18.76 $\pm 0.2^\circ$,19.59 $\pm 0.2^\circ$ 和9.71 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $23.72 \pm 0.2^\circ$, $11.68 \pm 0.2^\circ$, $23.92 \pm 0.2^\circ$, $20.57 \pm 0.2^\circ$, $16.48 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.23 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选地,所述晶型2B的X-射线粉末衍射图具有如表2-2所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

表2-2

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
9.71	59.9	19.59	62.8
10.01	13.3	20.23	31.0
10.61	92.7	20.57	32.2
11.68	35.6	20.99	81.9
12.31	14.3	21.31	96.0
12.71	21.4	22.16	21.4
13.16	100.0	23.72	47.6
14.64	27.4	23.92	33.5
15.87	7.1	24.56	26.4
16.48	31.2	25.46	95.2

16.79	82.7	26.45	20.4
17.15	19.1	28.30	27.7
17.96	25.4	29.00	10.8
18.76	74.8	29.64	29.5
19.02	13.9	31.51	8.7

优选地,所述的晶型2B具有如表2-2所示的X-射线粉末衍射强度;

优选地,所述晶型2B具有基本如图2-2所示的X射线粉末衍射图;

优选地,所述晶型2B的DSC分析在加热至峰值温度 181.06°C 附近出现吸热峰;

优选地,所述晶型2B具有基本如图2-27所示的DSC图谱;

优选地,所述晶型2B具有基本如图2-52所示的TGA图;

所述晶型2C,其X-射线粉末衍射图包括位于 $13.63 \pm 0.2^\circ$, $5.62 \pm 0.2^\circ$, $17.12 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.68 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选进一步还包括位于 $11.94 \pm 0.2^\circ$, $13.89 \pm 0.2^\circ$, $22.65 \pm 0.2^\circ$, $23.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.97 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

更优选进一步还包括位于 $7.46 \pm 0.2^\circ$, $27.52 \pm 0.2^\circ$, $8.80 \pm 0.2^\circ$, $25.15 \pm 0.2^\circ$, $19.36 \pm 0.2^\circ$ 和 $5.88 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选地，所述晶型2C的X-射线粉末衍射图具有如表2-3所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表2-3

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.62	60.9	17.97	12.8
5.88	5.5	19.36	6.6
7.46	12.4	20.47	2.7
8.80	7.2	21.17	3.0
11.94	33.9	22.10	3.2
12.32	5.3	22.65	19.9
13.63	100.0	23.63	15.9
13.89	33.5	25.15	7.0
17.12	59.5	27.52	8.6
17.68	42.9	28.13	4.7

优选地，所述晶型2C具有如表2-3所示的X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型2C具有基本如图2-3所示的X射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型2C的DSC分析在加热至峰值温度171.63℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2C具有基本如图2-28所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2C具有基本如图2-53所示的TGA图谱；

所述晶型2D，其X-射线粉末衍射图包括位于 $5.62 \pm 0.2^\circ$ ，12.

$01 \pm 0.2^\circ$ ， $5.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.72 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $13.65 \pm 0.2^\circ$ ， $17.16 \pm 0.2^\circ$ ，23

$.63 \pm 0.2^\circ$ ， $19.30 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.43 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $15.85 \pm 0.2^\circ$ ， $11.04 \pm 0.2^\circ$ ，7

$.50 \pm 0.2^\circ$ ， $5.90 \pm 0.2^\circ$ ， $22.18 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.65 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2D的X-射线粉末衍射图具有如表2-4所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表2-4

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.24	88.2	17.72	87.0
5.62	100.0	18.98	32.3
5.90	42.9	19.30	61.5
7.50	43.5	20.12	21.1
11.04	48.4	20.49	23.0
12.01	90.1	21.63	12.4

13.06	24.8	22.18	41.0
13.65	83.9	22.43	33.5
14.32	32.3	22.65	34.2
15.85	53.4	22.65	34.2
16.43	54.7	23.63	75.2
17.16	77.6	27.59	21.7

优选地，所述晶型2D具有如表2-4所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2D具有基本如图2-4所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2D的DSC分析在加热至峰值温度168.79℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2D具有基本如图2-29所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2D具有基本如图2-54所示的TGA图谱；

所述晶型2E，其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.96 \pm 0.2^\circ$,3.
 $34 \pm 0.2^\circ$, $5.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $17.14 \pm 0.2^\circ$, $11.96 \pm 0.2^\circ$,12
.19 $\pm 0.2^\circ$, $13.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $19.53 \pm 0.2^\circ$, $22.14 \pm 0.2^\circ$,8
.87 $\pm 0.2^\circ$, $19.32 \pm 0.2^\circ$, $23.90 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.83 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)
处的峰；

优选地，所述晶型2E的X-射线粉末衍射图具有如表2-5所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-5

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.34	71.0	15.86	10.5
5.63	51.8	17.14	47.4
5.90	11.0	17.96	100.0
7.46	28.7	19.32	15.6
8.24	12.6	19.53	18.2
8.87	16.9	19.83	13.6
11.07	9.2	21.09	9.2
11.96	46.2	22.14	18.2
12.19	42.1	23.90	15.6
13.63	47.9	25.87	12.1
13.98	41.5	27.48	7.9

优选地，所述晶型2E具有如表2-5所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2E具有基本如图2-5所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2E的DSC分析在加热至峰值温度110.30℃和16
9.27℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2E具有基本如图2-30所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2E具有基本如图2-55所示的TGA图；

优选地，所述多晶型物为化合物II的水合物晶型，其包括如下水合物晶型2F和2G，其中：

所述水合物晶型2F，其X-射线粉末衍射图包括位于 $19.51 \pm 0.2^\circ$, $13.71 \pm 0.2^\circ$, $14.29 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.09 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $6.42 \pm 0.2^\circ$, $12.11 \pm 0.2^\circ$, $24.93 \pm 0.2^\circ$, $17.86 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.57 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $21.37 \pm 0.2^\circ$, $13.34 \pm 0.2^\circ$, $23.39 \pm 0.2^\circ$, $25.15 \pm 0.2^\circ$, $30.64 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.25 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2F的X-射线粉末衍射图具有如表2-6所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-6

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
6.42	29.2	20.57	18.6
8.72	9.8	21.37	17.8
9.50	6.1	22.23	3.3

11.31	10.0	22.81	6.2
12.11	27.9	23.39	16.2
12.95	7.9	24.03	3.1
13.34	16.3	24.54	6.5
13.71	74.6	24.93	26.5
14.29	42.3	25.15	14.0
14.63	5.2	25.55	3.5
15.23	6.5	26.14	10.9
16.46	3.8	26.41	7.6
17.25	12.1	27.06	9.8
17.86	20.4	27.54	6.5
18.09	36.8	30.64	12.6
19.51	100.0	31.82	4.8
20.13	2.8		

优选地，所述晶型2F具有如表2-6所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2F具有基本如图2-6所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2F的DSC分析在加热至峰值温度114.41℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2F具有基本如图2-31所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2F具有基本如图2-56所示的TGA图；

优选地，所述晶型2F为化合物II的三水合物；

所述水合物晶型2G，其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.45 \pm 0.2^\circ$, $13.63 \pm 0.2^\circ$, $5.61 \pm 0.2^\circ$ 和 $5.24 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $13.89 \pm 0.2^\circ$, $10.69 \pm 0.2^\circ$, $11.78 \pm 0.2^\circ$, $23.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.86 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $20.98 \pm 0.2^\circ$, $27.54 \pm 0.2^\circ$, $15.46 \pm 0.2^\circ$, $22.52 \pm 0.2^\circ$, $6.89 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.08 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2G的X-射线粉末衍射图具有如表2-7所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-7

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
5.24	70.0	17.45	100.0
5.61	74.8	20.98	25.2
6.89	14.8	22.08	14.8
10.69	45.7	22.52	20.5
11.78	33.3	23.53	31.4
13.63	88.6	23.86	31.4
13.89	69.5	27.54	18.6
15.46	21.4		

优选地，所述晶型2G具有如表2-7所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2G具有基本如图2-7所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2G的DSC分析在加热至峰值温度 169.22°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2G具有基本如图2-32所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2G具有基本如图2-57所示的TGA图；

优选地，所述晶型2G为化合物II的二水合物；

优选地，所述多晶型物为化合物II的溶剂合物晶型，其包括如下溶剂合物晶型2H、2I、2J-1、2J-2、2K、2L-1、2L-2、2M-1、2M-2、2N、2O、2P、2Q-1、2Q-2、2R、2S、2T、2U，其中：

所述二甲基亚砜溶剂合物的晶型2H，其X-射线粉末衍射图包括位于 $14.84 \pm 0.2^\circ$, $13.42 \pm 0.2^\circ$, $24.68 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.70 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $8.45 \pm 0.2^\circ$, $24.46 \pm 0.2^\circ$, $20.$

$22 \pm 0.2^\circ$, $17.22 \pm 0.2^\circ$ 和 $3.23 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $14.61 \pm 0.2^\circ$, $25.32 \pm 0.2^\circ$, 1

$5.56 \pm 0.2^\circ$, $22.01 \pm 0.2^\circ$, $18.52 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.21 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2H的X-射线粉末衍射图具有如表2-8所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-8

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
3.23	23.8	19.59	7.1
6.64	9.9	19.84	5.6
7.36	4.9	20.22	26.8
8.45	29.6	20.78	7.4
10.03	3.7	21.21	13.2
11.51	6.5	21.70	29.9
13.42	51.0	22.01	15.5
14.61	19.5	22.41	6.8
14.84	100.0	22.61	3.7
15.56	16.7	23.00	8.2
16.63	5.9	24.46	28.3
17.22	25.6	24.68	30.4
17.71	8.5	25.32	19.5
18.52	14.5	28.24	6.2
18.72	8.7	28.90	6.2
19.15	8.2	31.43	4.5

优选地，所述晶型2H具有如表2-8所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2H具有基本如图2-8所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2H的DSC分析在加热至峰值温度 118.06°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2H具有基本如图2-33所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2H具有基本如图2-58所示的TGA图；

优选地，所述晶型2H为化合物II的单二甲基亚砜溶剂合物；

所述甲基叔丁基醚溶剂合物的晶型2I，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.74 \pm 0.2^\circ$, $10.94 \pm 0.2^\circ$, $4.32 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.66 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $13.18 \pm 0.2^\circ$, $9.25 \pm 0.2^\circ$, $18.79 \pm 0.2^\circ$, $17.12 \pm 0.2^\circ$ 和 12.79° 的衍射角(2θ)处的峰;
更优选进一步还包括位于 $22.13 \pm 0.2^\circ$, $25.90 \pm 0.2^\circ$, $9.38 \pm 0.2^\circ$, $20.90 \pm 0.2^\circ$, $15.91 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.91 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
优选地,所述晶型2I的X-射线粉末衍射图具有如表2-9所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表2-9

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
4.32	22.4	17.12	10.7
6.91	4.0	17.66	20.1
8.74	100.0	18.79	11.8
9.25	15.7	19.38	6.5
10.94	33.9	20.90	5.8
12.79	8.3	22.13	7.8
13.18	16.3	23.90	3.9
15.91	5.0	25.90	6.7

优选地,所述晶型2I具有如表2-9所示的X-射线粉末衍射强度;
优选地,所述晶型2I具有基本如图2-9所示的X射线粉末衍射图;
优选地,所述晶型2I的DSC分析在加热至峰值温度 115.84°C 附近出现吸热峰;
优选地,所述晶型2I具有基本如图2-34所示的DSC图谱;
优选地,所述晶型2I具有基本如图2-59所示的TGA图;
优选地,所述晶型2I为化合物II的0.5甲基叔丁基醚溶剂合物;
所述正庚烷溶剂合物的晶型2J-1,其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.15 \pm 0.2^\circ$, $8.91 \pm 0.2^\circ$, $8.18 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
优选进一步还包括位于 $13.93 \pm 0.2^\circ$, $17.94 \pm 0.2^\circ$, $19.48 \pm 0.2^\circ$, $23.72 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
更优选进一步还包括位于 $14.37 \pm 0.2^\circ$, $20.43 \pm 0.2^\circ$, $6.75 \pm 0.2^\circ$, $22.68 \pm 0.2^\circ$, $13.60 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.41 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

优选地，所述晶型2J-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-10所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表2-10

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.75	18.1	17.10	10.6
7.63	50.6	17.94	45.7
8.18	53.7	19.48	41.6
8.91	81.7	20.43	20.0
12.15	100.0	21.09	8.6
13.07	9.9	21.39	13.8
13.60	16.2	22.68	17.0
13.93	46.1	23.72	28.9
14.37	22.8	25.68	13.6
15.81	24.4	27.41	14.0
16.48	13.1		

优选地，所述晶型2J-1具有如表2-10所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2J-1具有基本如图2-10所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2J-1的DSC分析在加热至峰值温度103.13℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2J-1具有基本如图2-35所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2J-1具有基本如图2-60所示的TGA图；

优选地，所述晶型2J-1为化合物II的0.2正庚烷溶剂合物；

所述正庚烷溶剂合物的晶型2J-2，其X-射线粉末衍射图包括位于3.52±0.2° ,17.76±0.2° ,14.19±0.2° 和10.61±0.2° 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于7.05±0.2° ,21.35±0.2° ,16.24±0.2° 和19.49±0.2° 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2J-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-11所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表2-11

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.52	100	16.24	6.1
7.05	22.5	17.76	76.6
10.61	30.2	19.49	4.8
14.19	41.8	21.35	12.7

优选地，所述晶型2J-2具有如表2-11所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2J-2具有基本如图2-11所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2J-2的DSC分析在加热至峰值温度76.82℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2J-2具有基本如图2-36所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2J-2具有基本如图2-61所示的TGA图；

优选地，所述晶型2J-2为化合物II的0.5正庚烷溶剂合物；

所述甲苯溶剂合物的晶型2K，其X-射线粉末衍射图包括位于 $9.52 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.09 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $16.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.76 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.11 \pm 0.2^\circ$ 和 $3.50 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $18.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.96 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.76 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2K的X-射线粉末衍射图具有如表2-12所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-12

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.50	23.4	19.36	17.2
5.62	11.7	20.31	20.5
7.73	8.2	20.51	16.6
9.52	100.0	21.05	4.3
10.46	4.9	21.48	47.9
11.15	16.8	22.11	31.7
11.75	6.0	22.48	11.3
11.94	7.3	23.76	17.3
13.04	31.7	24.15	15.1
13.63	19.5	24.44	17.1
13.85	5.5	25.36	15.6
14.76	35.1	25.78	3.4
15.71	3.5	26.31	6.0
16.24	45.5	26.57	20.8
17.12	11.5	27.19	7.8
17.69	13.7	27.77	4.1
17.96	22.0	28.96	4.1
18.23	23.2	29.51	6.4
18.45	70.8	29.88	4.8
18.80	17.0	31.76	4.7
19.09	49.3	33.54	5.0

优选地，所述晶型2K具有如表2-12所示的X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型2K具有基本如图2-12所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2K的DSC分析在加热至峰值温度107.92℃,172.19℃和184.68℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2K具有基本如图2-37所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2K具有基本如图2-62所示的TGA图；

优选地，所述晶型2K为化合物II的0.75甲苯溶剂合物；

所述甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.66 \pm 0.2^\circ$, $10.79 \pm 0.2^\circ$, $26.00 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.62 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $9.13 \pm 0.2^\circ$, $18.60 \pm 0.2^\circ$, $16.$

$90 \pm 0.2^\circ$, $15.58 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.43 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $13.03 \pm 0.2^\circ$, $17.43 \pm 0.2^\circ$, 6
 $.74 \pm 0.2^\circ$, $26.72 \pm 0.2^\circ$, $26.27 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.40 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2L-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-13所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-13

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
4.28	9.0	18.60	32.9
6.40	13.3	19.43	24.2
6.74	21.4	19.62	40.4
7.71	7.4	20.04	9.6
8.66	100.0	20.71	10.6
9.13	39.7	20.94	11.7
10.79	77.4	21.32	12.5
12.64	16.5	21.62	10.6
13.03	23.1	21.91	11.7
13.60	12.5	22.40	19.1
14.04	9.2	22.88	8.1
14.51	12.1	23.59	14.1
14.91	8.2	24.03	9.2

15.58	24.7	26.00	41.4
16.54	8.9	26.27	19.5
16.90	31.7	26.72	20.3
17.43	21.7	27.44	16.6
17.84	6.2		

优选地，所述晶型2L-1具有如表2-13所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2L-1具有基本如图2-13所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2L-1的DSC分析在加热至峰值温度106.45℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2L-1具有基本如图2-38所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2L-1具有基本如图2-63所示的TGA图；

优选地，所述晶型2L-1为化合物II的0.75甲基异丁酮溶剂合物；

所述甲基异丁酮溶剂合物的晶型2L-2，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.68 \pm 0.2^\circ$, $10.83 \pm 0.2^\circ$, $13.10 \pm 0.2^\circ$ 和 $11.06 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $17.49 \pm 0.2^\circ$, $9.15 \pm 0.2^\circ$, $16.$

$96 \pm 0.2^\circ$, $18.69 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.74 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $12.62 \pm 0.2^\circ$, $19.63 \pm 0.2^\circ$, 1

$9.37 \pm 0.2^\circ$, $22.01 \pm 0.2^\circ$, $15.65 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.33 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2L-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-14所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表2-14

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.74	12.1	17.49	23.3
8.68	100.0	18.69	13.8
9.15	17.9	19.37	8.9
10.83	41.7	19.63	9.4
11.06	28.2	20.90	6.2
12.62	11.6	21.33	8.0
13.10	29.5	22.01	8.7
15.65	8.5	22.41	7.2
16.96	14.8	27.52	5.4

优选地，所述晶型2L-2具有如表2-14所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2L-2具有基本如图2-14所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2L-2的DSC分析在加热至峰值温度102.87℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2L-2具有基本如图2-39所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2L-2具有基本如图2-64所示的TGA图；

优选地，所述晶型2L-2为化合物II的0.3甲基异丁酮溶剂合物；

所述环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.78 \pm 0.2^\circ$, $10.98 \pm 0.2^\circ$, $17.67 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.20 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $19.32 \pm 0.2^\circ$, $25.69 \pm 0.2^\circ$,13

.23±0.2° , $22.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.29 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $18.93 \pm 0.2^\circ$, $26.53 \pm 0.2^\circ$,2

$6.04 \pm 0.2^\circ$, $15.87 \pm 0.2^\circ$, $21.25 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.85 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2M-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-15所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°：

表2-15

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.18	6.5	17.67	28.0
6.48	4.0	18.93	20.2
6.85	8.9	19.32	27.7
8.78	100.0	20.36	4.3
9.29	22.4	20.65	8.9

10.98	43.6	21.25	10.9
12.85	9.8	22.24	22.8
13.23	23.4	23.20	5.3
13.63	7.1	23.84	9.1
13.88	7.2	25.69	27.4
14.70	3.8	26.04	15.9
15.42	6.6	26.53	17.2
15.87	12.0	27.21	9.0
16.48	3.6	28.00	3.6
17.20	27.7		

优选地，所述晶型2M-1具有如表2-15所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2M-1具有基本如图2-15所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2M-1的DSC分析在加热至峰值温度113.56℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2M-1具有基本如图2-40所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2M-1具有基本如图2-65所示的TGA图；

优选地，所述晶型2M-1为化合物II的单环戊基甲醚溶剂合物；

所述环戊基甲醚溶剂合物的晶型2M-2，其X-射线粉末衍射图包括位于 $5.16 \pm 0.2^\circ$, $10.83 \pm 0.2^\circ$, $15.66 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.29 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $17.63 \pm 0.2^\circ$, $17.90 \pm 0.2^\circ$,8.

$80 \pm 0.2^\circ$, $13.03 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.88 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $25.73 \pm 0.2^\circ$, $11.99 \pm 0.2^\circ$,1

$9.28 \pm 0.2^\circ$, $20.20 \pm 0.2^\circ$, $23.57 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.20 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2M-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-16所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-16

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.16	100.0	19.28	39.3
7.01	23.1	19.77	13.6
8.80	65.2	20.20	35.4
10.83	95.3	21.29	74.1
11.99	42.3	21.68	16.4
13.03	62.4	22.207	33.4
13.26	21.4	22.50	24.0
14.10	27.3	23.57	34.5
15.66	83.0	23.88	49.9
17.23	26.2	25.73	48.5
17.63	73.8	26.53	15.3
17.90	68.2	27.39	17.5
18.95	32.6	29.93	21.7

优选地，所述晶型2M-2具有如表2-16所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2M-2具有基本如图2-16所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2M-2的DSC分析在加热至峰值温度110.50℃和165.01℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2M-2具有基本如图2-41所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2M-2具有基本如图2-66所示的TGA图；

优选地，所述晶型2M-2为化合物II的单环戊基甲醚溶剂合物；

所述甲乙酮溶剂合物的晶型2N，其X-射线粉末衍射图包括位于 $3.34 \pm 0.2^\circ$, $10.88 \pm 0.2^\circ$, $9.13 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.64 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $7.73 \pm 0.2^\circ$, $19.87 \pm 0.2^\circ$, 8.7

$8 \pm 0.2^\circ$, $12.78 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.25 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $18.29 \pm 0.2^\circ$, $19.08 \pm 0.2^\circ$, 2

$1.19 \pm 0.2^\circ$, $11.69 \pm 0.2^\circ$, $19.49 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.01 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2N的X-射线粉末衍射图具有如表2-17所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-17

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.34	100.0	12.78	27.7
6.25	25.7	17.01	19.0
6.64	57.7	18.29	25.3
7.73	45.1	19.08	24.1
8.78	33.2	19.49	19.8
9.13	87.7	19.87	35.2
10.88	97.2	21.19	21.7
11.69	20.2		

优选地，所述晶型2N具有如表2-17所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2N具有基本如图2-17所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2N的DSC分析在加热至峰值温度102.66℃和113.16℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2N具有基本如图2-42所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2N具有基本如图2-67所示的TGA图；

优选地，所述晶型2N为化合物II的0.3甲乙酮溶剂合物；

所述甲基环己烷溶剂合物的晶型2O，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.72 \pm 0.2^\circ$, $10.92 \pm 0.2^\circ$, $13.14 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.23 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $17.10 \pm 0.2^\circ$, $18.78 \pm 0.2^\circ$, $17.55 \pm 0.2^\circ$, $15.79 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.89 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $22.05 \pm 0.2^\circ$, $12.77 \pm 0.2^\circ$, $9.30 \pm 0.2^\circ$, $20.84 \pm 0.2^\circ$, $23.74 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.45 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2O的X-射线粉末衍射图具有如表2-18所示的衍射角(2θ)，其中所述2θ角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-18

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
6.49	5.1	16.70	3.5
6.89	10.9	17.10	14.8
7.92	4.3	17.55	12.4
8.72	100.0	18.78	14.2
9.23	18.1	19.30	7.8
10.92	36.2	20.25	3.3
12.77	9.6	20.84	6.9
13.14	24.8	21.65	3.1
13.80	4.7	22.05	10.6
14.70	3.8	23.74	6.8
15.79	11.4	26.45	5.5

优选地，所述晶型2O具有如表2-18所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2O具有基本如图2-18所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2O的DSC分析在加热至峰值温度111.80℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2O具有基本如图2-43所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2O具有基本如图2-68所示的TGA图；

优选地，所述晶型2O为化合物II的单甲基环己烷溶剂合物；

所述DMF溶剂合物的晶型2P，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.98 \pm 0.2^\circ$, $9.31 \pm 0.2^\circ$, $17.68 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.67 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $19.65 \pm 0.2^\circ$, $5.78 \pm 0.2^\circ$, $6.24 \pm 0.2^\circ$, $16.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $24.09 \pm 0.2^\circ$, $18.25 \pm 0.2^\circ$, $5.26 \pm 0.2^\circ$, $20.67 \pm 0.2^\circ$, $18.84 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2P的X-射线粉末衍射图具有如表2-19所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表2-19

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
5.78	21	18.56	9.1
6.24	20.3	18.84	13.1
9.31	69.8	19.65	29.4
10.98	100.0	20.67	13.5
11.63	11.0	21.19	16.9
11.88	9.4	22.19	11.1
12.56	8.8	24.09	16.9
14.93	8.9	24.48	8.6
16.54	20.2	25.26	14.6
17.68	49.9	25.67	31.3
18.25	15.8	27.95	6.7

优选地，所述晶型2P具有如表2-19所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2P具有基本如图2-19所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2P的DSC分析在加热至峰值温度105.14℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2P具有基本如图2-44所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2P具有基本如图2-69所示的TGA图；

优选地，所述晶型2P为化合物II的单DMF溶剂合物；

所述2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-1，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.74 \pm 0.2^\circ$, $10.89 \pm 0.2^\circ$, $3.53 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.90 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $18.77 \pm 0.2^\circ$, $17.65 \pm 0.2^\circ$, $16.93 \pm 0.2^\circ$, $7.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $9.19 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $13.18 \pm 0.2^\circ$, $8.45 \pm 0.2^\circ$, $9.63 \pm 0.2^\circ$, $22.07 \pm 0.2^\circ$, $6.76 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2Q-1的X-射线粉末衍射图具有如表2-20所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-20

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.53	40.6	13.18	16.7
6.76	10.9	14.28	8.6
7.11	7.9	15.69	7.9
7.54	17.6	16.24	9.2
8.45	15.7	16.93	20.9
8.74	100.0	17.65	21.3
9.19	17.6	17.90	28.5
9.63	12.6	18.77	21.8
10.89	61.5	20.83	9.2
12.81	10.9	22.07	12.3

优选地，所述晶型2Q-1具有如表2-20所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2Q-1具有基本如图2-20所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2Q-1的DSC分析在加热至峰值温度 111.13°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2Q-1具有基本如图2-45所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2Q-1具有基本如图2-70所示的TGA图；

优选地，所述晶型2Q-1为化合物II的单2-甲基四氢呋喃溶剂合物；

所述2-甲基四氢呋喃溶剂合物的晶型2Q-2，其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.76 \pm 0.2^\circ$ ， $10.89 \pm 0.2^\circ$ ， $9.21 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.02 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $18.80 \pm 0.2^\circ$ ， $6.79 \pm 0.2^\circ$ ， $19.$

$65 \pm 0.2^\circ$ ， $17.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.08 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $13.18 \pm 0.2^\circ$ ， $15.68 \pm 0.2^\circ$ ， 4
 $.34 \pm 0.2^\circ$ ， $13.70 \pm 0.2^\circ$ ， $12.74 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2Q-2的X-射线粉末衍射图具有如表2-21所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-21

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
4.34	18.6	18.58	9.0
6.44	11.4	18.80	30.6
6.79	26.3	19.65	23.4
7.79	5.7	20.21	6.6
8.76	100.0	20.64	5.9
9.21	42.7	20.97	7.0
10.89	85.3	21.46	11.7
12.74	12.7	22.08	11.7
13.18	19.8	22.48	10.0
13.70	13.6	23.066	5.4
14.53	8.7	24.17	4.0
15.68	19.3	26.08	20.2
16.75	11.3	26.81	8.0
17.02	36.1	27.62	9.2
17.63	22.9	18.58	9.0

优选地，所述晶型2Q-2具有如表2-21所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2Q-2具有基本如图2-21所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2Q-2的DSC分析在加热至峰值温度 114.18°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2Q-2具有基本如图2-46所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2Q-2具有基本如图2-71所示的TGA图；

优选地，所述晶型2Q-2为化合物II的单2-甲基四氢呋喃溶剂合物；

所述N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型2R，其X-射线粉末衍射图包括位于 $10.79 \pm 0.2^\circ$, $9.15 \pm 0.2^\circ$, $3.44 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.63 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $25.83 \pm 0.2^\circ$, $19.26 \pm 0.2^\circ$, $20.86 \pm 0.2^\circ$, $16.76 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.48 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $16.51 \pm 0.2^\circ$, $9.55 \pm 0.2^\circ$, $17.18 \pm 0.2^\circ$, $19.54 \pm 0.2^\circ$, $14.08 \pm 0.2^\circ$ 和 $7.34 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰；

优选地，所述晶型2R的X-射线粉末衍射图具有如表2-22所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-22

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.44	62.9	16.76	33.3
6.11	13.9	17.18	22.9
6.68	12.9	17.63	59.4
7.01	13.9	17.97	14.3
7.34	21.4	18.41	20.4
8.33	13.7	19.26	41.6
9.15	77.6	19.54	22.0
9.55	24.3	20.47	10.2
10.79	100.0	20.86	37.1
11.43	14.7	21.49	13.1
11.66	14.7	22.21	16.1
12.31	11.8	23.23	18.4
13.78	16.7	23.80	18.8
14.08	21.6	24.09	14.5
14.67	17.6	25.48	28.4
15.36	8.4	25.83	49.0

16.51	26.1	27.19	16.9
-------	------	-------	------

优选地，所述晶型2R具有如表2-22所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2R具有基本如图2-22所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2R的DSC分析在加热至峰值温度 128.45°C 附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2R具有基本如图2-47所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2R具有基本如图2-72所示的TGA图；

优选地，所述晶型2R为化合物II的单N-甲基吡咯烷酮溶剂合物；

所述三氟乙醇溶剂合物的晶型2S，其X-射线粉末衍射图包括位于 $17.64 \pm 0.2^\circ$ ， $4.01 \pm 0.2^\circ$ ， $8.72 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.28 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $13.63 \pm 0.2^\circ$ ， $10.89 \pm 0.2^\circ$ ， 12
 $.17 \pm 0.2^\circ$ ， $19.65 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.65 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

更优选进一步还包括位于 $26.08 \pm 0.2^\circ$ ， $15.8 \pm 0.2^\circ$ ， 21
 $.35 \pm 0.2^\circ$ ， $7.61 \pm 0.2^\circ$ ， $22.49 \pm 0.2^\circ$ 和 $5.61 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选地，所述晶型2S的X-射线粉末衍射图具有如表2-23所示的衍射角(2 θ)，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ：

表2-23

2 θ (°)	强度%	2 θ (°)	强度%
4.01	60.0	15.81	26.3
5.61	16.9	17.64	100.0
7.61	21.9	19.65	34.4
8.28	54.7	21.35	24.4
8.72	57.2	22.49	17.5
10.89	41.6	23.65	34.1
12.17	39.4	26.08	29.4
13.63	42.5		

优选地，所述晶型2S具有如表2-23所示的X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型2S具有基本如图2-23所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述晶型2S的DSC分析在加热至峰值温度123.79℃和16
9.39℃附近出现吸热峰；

优选地，所述晶型2S具有基本如图2-48所示的DSC图谱；

优选地，所述晶型2S具有基本如图2-73所示的TGA图；

优选地，所述晶型2S为化合物II的单三氟乙醇溶剂合物；

所述四氢呋喃溶剂合物的晶型2T，其X-射线粉末衍射图包括位于 $12.17 \pm 0.2^\circ$ ， $8.92 \pm 0.2^\circ$ ， $7.63 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.22 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)处的峰；

优选进一步还包括位于 $13.99 \pm 0.2^\circ$, $17.96 \pm 0.2^\circ$, $9.27 \pm 0.2^\circ$, $19.51 \pm 0.2^\circ$ 和 $13.57 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
更优选进一步还包括位于 $11.10 \pm 0.2^\circ$, $15.89 \pm 0.2^\circ$, $4.33 \pm 0.2^\circ$, $19.77 \pm 0.2^\circ$, $20.39 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.61 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
优选地,所述晶型2T的X-射线粉末衍射图具有如表2-24所示的衍射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

表2-24

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
4.51	14.5	15.38	13.2
6.37	10.5	15.89	25.4
6.70	16.3	16.61	19.9
7.63	57.2	17.96	35.8
8.22	39.2	19.51	28.9
8.92	75.5	19.77	22.2
9.27	28.9	20.39	21.8
10.51	8.6	21.15	12.2
11.10	26.2	21.55	10.9
12.17	100.0	22.80	12.8

13.05	16.3	23.78	18.5
13.57	28.5	25.98	10.3
13.99	38.8	27.38	7.3
14.33	22.4		

优选地,所述晶型2T具有如表2-24所示的X-射线粉末衍射强度;
优选地,所述晶型2T具有基本如图2-24所示的X射线粉末衍射图;
优选地,所述晶型2T的DSC分析在加热至峰值温度 110.50°C 附近出现吸热峰;
优选地,所述晶型2T具有基本如图2-49所示的DSC图谱;
优选地,所述晶型2T具有基本如图2-74所示的TGA图;
优选地,所述晶型2T为化合物II的0.3四氢呋喃溶剂合物;
所述二氧六环溶剂合物的晶型2U,其X-射线粉末衍射图包括位于 $8.86 \pm 0.2^\circ$, $10.98 \pm 0.2^\circ$, $9.27 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.12 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;
优选进一步还包括位于 $19.05 \pm 0.2^\circ$, $19.55 \pm 0.2^\circ$, $15.70 \pm 0.2^\circ$, $13.36 \pm 0.2^\circ$ 和 $6.79 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)处的峰;

更优选进一步还包括位于 $25.85 \pm 0.2^\circ$, $12.87 \pm 0.2^\circ$, 2
 $2.48 \pm 0.2^\circ$, $13.69 \pm 0.2^\circ$, $4.39 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.86 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2θ)
处的峰;

优选地,所述晶型2U的X-射线粉末衍射图具有如表2-25所示的衍
射角(2θ),其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$:

表2-25

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
4.39	9.6	15.70	19.5
6.35	8.3	17.12	39.0
6.79	16	17.86	9.1
7.77	6.3	19.05	21.8
8.86	100.0	19.55	21.1
9.27	44.9	20.36	6.8
10.98	71.6	20.70	8.5
12.87	13.2	21.07	7.3
13.36	17.0	21.48	8.0
13.69	12.3	22.48	12.6
14.59	8.6	25.85	15.5

优选地,所述晶型2U具有如表2-25所示的X-射线粉末衍射强度;

优选地,所述晶型2U具有基本如图2-25所示的X射线粉末衍射
图;

优选地,所述晶型2U的DSC分析在加热至峰值温度 109.16°C 附近出
现吸热峰;

优选地,所述晶型2U具有基本如图2-50所示的DSC图谱;

优选地,所述晶型2U具有基本如图2-75所示的TGA图;

优选地,所述晶型2U为化合物II的0.5二氧六环溶剂合物。

[权利要求 5]

权利要求1-4任一项所述多晶型物的制备方法,其特征在于,包括
以下方法:

方法一: 步骤1: 将化合物III溶解或分散在溶剂中; 步骤2: $0 \sim$
 50°C 搅拌析晶; 或者, 向化合物澄清溶液中加入反溶剂析出; 或
者, 缓慢挥发该化合物的澄清溶液;

方法二: 将化合物III分散在溶剂中以及分散在这些媒介的气氛中得
到晶体;

方法三: 联合使用方法一和方法二制备得到化合物III的多晶型。

- [权利要求 6] 根据权利要求5所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂为水、有机溶剂或其混合溶剂，所述有机溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物；优选的，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲基异丁酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、三氯乙烷、四氯化碳、甲基叔丁基醚、环戊基甲醚、2-甲氧基乙醚、异丙醚、乙醚、正庚烷、正己烷、异辛烷、戊烷、环己烷、环戊烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或其混合物。
- [权利要求 7] 一种药物组合物，包括权利要求1-4任一项所述多晶型物中的至少一种及可药用的载体。
- [权利要求 8] 权利要求1-4任一项多晶型物在制备治疗代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病药物中的应用。
- [权利要求 9] 根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病选自T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肾疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪细胞囤积、睡眠窒息症、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症、NAFLD、NAS、纤维变性、硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、受损的血管顺应性、充血心力衰竭、心肌梗塞、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左

心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征XI、经前综合征、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢不良、受损的空腹血糖病况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织异常、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高apoB脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知功能受损、炎症肠病、短肠征、克隆病、结肠炎、肠易激综合征、多囊性卵巢综合征。

[权利要求 10]

根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病选自T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症。