

一种吡唑并嘧啶酯类化合物晶型及其制备方法

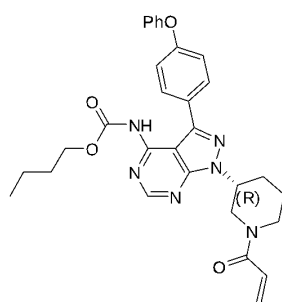
技术领域

本发明属于化学药物领域，具体地说，是关于一种吡唑并嘧啶酯类化合物晶型及其制备方法。

背景技术

BTK（布鲁顿酪氨酸激酶，Bruton's tyrosine kinase）是 Tec 家族中一种非受体类、细胞质中的酪氨酸蛋白激酶，参与 TLR、BAFF-R、BCR 以及 CXCR4/5 信号的转导，参与调控 B 细胞的增殖、分化、凋亡及迁移。BTK 在恶性 B 细胞淋巴瘤的发病过程中具有重要作用，BTK 抑制剂是 B 细胞淋巴瘤治疗的重要药物。

CN 202111131059.0 披露了一系列吡唑并嘧啶酯类 BTK 抑制剂前药化合物，口服吸收后迅速进入血浆并水解为活性代谢物 1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮，即水解为 4-氨基活性代谢物（4-AAM）发挥药效，所述 4-氨基活性代谢物是目前临床中普遍认可的活性物质。上述系列化合物中，化学名为 1-[(3R)-3-[4-（丁氧羰基）-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮，具有如式（I）所示的化学结构，在血浆中水解速率最高，4-氨基活性代谢物 AUC 最高，而前药本身的 AUC 则相对最低，最符合前药的特性。



(I)

CN 202111131059.0 还提供了该化合物的合成方法，得到的产品经检测为无定型。式（I）所示化合物以市售的 1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮为原料，与氯甲酸丁酯反应得到。研究显示，该无定型

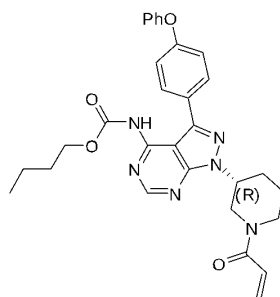
化合物的稳定性较差，对温度和湿度均较敏感，在 40°C 放置 10 天就会发生明显的降解，60°C/75%RH 放置 10 天几乎完全分解，在常规的保存条件下容易发生有关物质增加等问题，给产品的存储和加工带来了很大的难度。鉴于式 (I) 所示化合物潜在的临床价值，获得纯度优良且性状稳定的晶型尤为重要。

发明内容

本申请人现已开发了稳定性好、可重现的晶型，命名为 Form II，同时提供了 Form II 的制备方法，晶型 Form II 在稳定性方面显示出显著的优势，允许其长时间储存而没有对温度、光、湿度或氧气水平的特性有特别要求。

本发明的第一个目的在于提供一种吡唑并嘧啶酯类化合物晶型，为实现上述目的，本发明采用以下技术方案：

一种结构如式 (I) 所示的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II，X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱中在 2θ 值为 5.53° , 9.82° , 10.76° , 17.87° , 20.55° , 21.28° , 21.92° , 25.15° 的衍射角中的三处或三处以上有特征峰 (优选为四处或四处以上，五处或五处以上，六处或六处以上，七处或七处以上，或八处有特征峰)，其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ，XRPD 使用 Cu-K α 辐射。



(I)

进一步的，所述晶型 Form II 在 XRPD 图谱中包括 2θ 值为 5.53° , 9.82° , 10.76° , 14.25° , 14.81° , 16.72° , 17.87° , 18.33° , 19.06° , 19.67° , 20.55° , 20.78° , 21.28° , 21.92° , 22.93° , 23.38° , 23.85° , 25.15° , 26.09° , 26.51° , 26.97° , 27.52° , 27.90° , 28.37° , 29.00° , 29.70° , 31.57° , 32.57° , 33.94° , 36.71° 的衍射角处有特征峰，其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ 。

进一步的，所述晶型 Form II 在 XRPD 图谱中的所述特征峰的 2θ 值和相对强度 I

(以相对于最强衍射峰的百分数表示)如下表:

$2\theta \pm 0.2(^{\circ})$	相对强度 I	$2\theta \pm 0.2(^{\circ})$	相对强度 I
5.53°	56.60%	23.38°	5.00%
9.82°	40.00%	23.85°	10.20%
10.76°	46.60%	25.15°	25.80%
14.25°	21.90%	26.09°	3.10%
14.81°	16.20%	26.51°	4.20%
16.72°	13.60%	26.97°	4.30%
17.87°	100.00%	27.52°	2.60%
18.33°	4.60%	27.90°	6.40%
19.06°	20.50%	28.37°	8.10%
19.67°	18.90%	29.00°	3.90%
20.55°	26.60%	29.70°	3.40%
20.78°	16.40%	31.57°	2.90%
21.28°	26.00%	32.57°	2.10%
21.92°	57.60%	33.94°	4.00%
22.93°	9.00%	36.71°	2.60%

进一步的,所述晶型 Form II 具有如图 1 所示的 XRPD 图谱。

进一步的,所述晶型 Form II 为不规则形状晶体。

进一步的,所述晶型 Form II 的差示扫描量热 (DSC) 曲线在 129.59°C 有一个吸热峰,该温度具有 $\pm 1.00^{\circ}\text{C}$ 的误差幅度。

进一步的,所述晶型 Form II 具有如图 2 所示的 DSC 曲线。

进一步的,所述晶型 Form II 的红外 (IR) 图谱中在下表所述波数处显示特征吸收带,其中,每个峰具有 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 的误差幅度,针对每个峰的强度,w=弱,m=中等,s=强。

波数 (cm^{-1})	波数 (cm^{-1})	波数 (cm^{-1})	波数 (cm^{-1})
3195w	2928w	1556m	1233s
3166w	2897w	1504m	1197s
3076w	2865w	1488s	1138m
3044w	1750m	1455m	1078m

3027w	1642m	1445m	1030w
3012w	1606m	1376w	
2954w	1588m	1277w	

进一步的，所述晶型 Form II 的红外（IR）图谱中在波数为 423、449、485、517、564、584、616、652、679、693、708、739、754、787、827、849、862、896、941、959、971、996、1011、1030、1078、1095、1138、1159、1197、1233、1277、1303、1345、1376、1416、1445、1455、1488、1504、1524、1556、1588、1606、1642、1711、1750、1901、2865、2897、2928、2954、3012、3027、3044、3076、3166 和 3195 cm^{-1} 处显示特征吸收带，其中，每个峰具有 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 的误差幅度。

进一步的，所述晶型 Form II 具有如图 3 所示的 IR 图谱。

进一步的，所述晶型 Form II 的动态水蒸气吸附（DVS）结果表明，Form II 几乎无引湿性；所述晶型 Form II 的 XRPD 图谱在 DVS 测试前后保持不变。

进一步的，稳定性研究显示，在多个强制降解条件下，所述晶型 Form II 的降解程度均小于无定型，尤其是室温和光照放置 10 天，样品很稳定。研究提示，晶型 Form II 可在常规条件储存而无需特别防护，这在药物生产过程中尤为重要。

本发明的第二个目的在于提供上述吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form II 的制备方法，所述晶型 Form II 由无定型的式（I）所示化合物或是由晶型 Form I 的式（I）所示化合物通过结晶得到，其中：

由无定型的式（I）所示化合物结晶制备晶型 Form II 时，对无定型的式（I）所示化合物的纯度要求较高，要求其纯度不低于 98.5%；或是在所述制备方法中通过添加晶型 Form II 的晶种，诱导 Form II 晶型的形成，当添加晶型 Form II 的晶种时，对无定型的式（I）所示化合物的纯度则无特别要求。

由晶型 Form I 的式（I）所示化合物制备晶型 Form II 时，所述晶型 Form I 由无定型的式（I）所示化合物结晶制备得到。所述晶型 Form I 为 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱中在 2θ 值为 11.26°、14.03°、14.80°、17.07°、19.78°、21.21°、22.39°、23.85° 的衍射角中的三处或三处以上有特征峰（优选为四处或四处以上，五处或五处以上，六处或六处以上，七处或七处以上，或八处有特征峰）的晶型，其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ，XRPD 使用 $\text{Cu-K}\alpha$ 辐射。

进一步的, 所述晶型 Form I 在 XRPD 图谱中包括 2θ 值为 6.99° , 8.62° , 10.72° , 11.05° , 11.26° , 11.86° , 12.07° , 13.08° , 14.03° , 14.80° , 16.28° , 17.07° , 19.33° , 19.78° , 20.19° , 20.69° , 21.21° , 22.39° , 22.86° , 23.08° , 23.85° , 24.40° , 24.73° , 25.95° , 26.23° , 26.95° , 29.21° , 30.17° , 32.71° , 32.99° 的衍射角处有特征峰, 其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.20^\circ$; 所述晶型 Form I 具有如图 4 所示的 XRPD 图谱。

进一步的, 所述晶型 Form I 为不规则形状晶体; 所述晶型 Form I 的差示扫描量热 (DSC) 曲线在 119.75°C 有一个吸热峰, 该温度具有 $\pm 1.00^\circ\text{C}$ 的误差幅度; 所述晶型 Form I 的热重 (TGA) 在分解前无明显失重, 所述晶型 Form I 为无水晶型; 所述晶型 Form I 具有如图 5 所示的 DSC 曲线和 TGA 曲线。

进一步的, 所述晶型 Form I 的红外 (IR) 图谱中在波数为 493、519、587、609、676、692、759、774、794、808、869、895、934、963、1000、1027、1073、1102、1134、1158、1229、1342、1382、1448、1490、1523、1559、1589、1645、1681、1753、2870、2954、3067、3149 和 3406 cm^{-1} 处显示特征吸收带, 其中, 每个峰具有 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 的误差幅度; 所述晶型 Form I 具有如图 6 所示的 IR 图谱。

用于制备所述晶型 Form II 的晶型 Form I 可采用下述制备方法结晶得到, 具体包括如下步骤: 将无定型的式 (I) 所示化合物加入混合溶剂中, 将所得混悬液于室温搅拌后过滤、干燥得到具有所述晶型 Form I 的吡唑并嘧啶酯类化合物; 所述混合溶剂为良溶剂和不良溶剂混合后的溶剂; 其中所述良溶剂为能够溶解式 (I) 所示化合物的溶剂, 选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、四氢呋喃中的一种; 所述不良溶剂为不能溶解、难溶或微溶式 (I) 所示化合物的溶剂, 选自甲基叔丁基醚、水、正庚烷、环己烷中的一种; 所述混合溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比, 为 5~150 (v/w), 所述混合溶剂中不良溶剂与良溶剂的用量比为体积比, 为 (1~14):1 (v/v), 其中 v 的单位为毫升 (mL), w 的单位为克 (g)。

具体的, 上述由无定型的或晶型 Form I 的式 (I) 所示化合物制备晶型 Form II 的方法包括如下步骤:

将结构如式 (I) 所示的吡唑并嘧啶酯类化合物溶解于良溶剂中, 随后加入不良溶剂 (反溶剂) 直至固体析出, 搅拌后过滤, 干燥得到具有所述晶型 Form II 的吡唑并嘧啶酯类化合物; 其中所述良溶剂为能够溶解式 (I) 所示化合物的溶剂, 所述不良溶剂为不能溶解、难溶或微溶式 (I) 所示化合物的溶剂。

进一步的，所述不良溶剂的加入方式为分批缓慢加入，优选为分两批加入。

进一步的，所述良溶剂选自丙酮、2-甲基四氢呋喃、甲醇、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种，优选为丙酮或 2-甲基四氢呋喃；所述不良溶剂选自正庚烷、甲基叔丁基醚、水、环己烷中的一种，优选为正庚烷。

进一步的，所述制备晶型 Form II 的方法中，所述良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比，为 5~10 (v/w)，所述不良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比，为 10~150 (v/w)，其中 v 的单位为毫升(mL)，w 的单位为克(g)。

进一步的，所述制备晶型 Form II 的方法中，所述良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比，为 5~7 (v/w)，所述不良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比，为 14~21 (v/w)。

本发明的第三个目的，在于提供了上述吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form II 用于制备治疗淋巴瘤和淋巴细胞白血病等血液疾病的药物的应用。

本发明具有以下有益效果：

通过本发明的所述制备方法可以得到具有所述晶型 Form II 的吡唑并嘧啶酯类化合物，该形式的晶型允许其长时间储存而没有对温度、光、湿度或氧气水平的特性有特别要求，在稳定性方面与无定型的以及晶型 Form I 的吡唑并嘧啶酯类化合物相比均具有非常明显的优势；且上述制备方法步骤简单、重现性好且纯度优良，具有广泛的应用前景。

附图说明

图 1 为吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form II 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱；

图 2 为吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form II 的差示扫描量热 (DSC) 图；

图 3 为吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form II 的红外 (IR) 图谱；

图 4 为吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form I 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱；

图 5 为吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form I 的差示扫描量热 (DSC) 和热重分析 (TGA) 图；

图 6 为吡唑并嘧啶酯类化合物晶型 Form I 的红外 (IR) 图谱。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述。应理解，所描述的实施例仅是本发明的一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明的范围。

本发明的上下文中，室温指的是 20~30 °C，优选为 25 °C。

以下实施例中良溶剂和不良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比均于括号内示意，以 5V 为例，意为溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为 5 (v/w)，其中 v 的单位为毫升(mL)，w 的单位为克(g)。

以下实施例中所使用的无定型的式 (I) 化合物可按照 CN 20211131059.0 所述的方法制备获得：在氮气保护下加入原料 1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮、氯甲酸丁酯和二氯甲烷，降温至 10 °C，滴加吡啶，保温反应 3-4 小时，TLC 监控至几乎无原料点时停止反应；加入冰水，分液，水相通过二氯甲烷萃取，合并分液和萃取后的有机相，水洗、浓缩过柱得到式 (I) 化合物。

以下实施例中所使用的晶型 Form I 的式 (I) 化合物可根据前述制备方法制备得到，具体的，可采用如下步骤：称取无定型的式 (I) 化合物加入混合溶剂 (10V) 中，所述混合溶剂为不良溶剂甲基叔丁基醚和良溶剂乙醇以 9:1 体积比混合得到，将所得混悬液于室温搅拌 3 天后过滤，所得固体干燥后得到具有所述晶型 Form I 的吡唑并嘧啶酯类化合物。

实施例 1

称取纯度 98.5% 的无定型的式 (I) 化合物 200 g 于室温 20~30 °C 溶解在 1000 mL (5V) 良溶剂丙酮中，随后加入 600 mL (3V) 不良溶剂正庚烷，缓慢析出固体，于 5~15 °C 搅拌 2 h，再用 3 h 缓慢滴加正庚烷 2400 mL (12V)，加完后于 0~10 °C 继续搅拌 2 h，过滤，所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体，精制率为 82.5%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析，结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 2

称取纯度 96% 的无定型的式 (I) 化合物 200 g 于室温 20~30 °C 溶解在 1000 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 600 mL (3V) 不良溶剂正庚烷和 0.2 g 所述晶型 Form II 的晶种, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 2 h, 再用 3 h 缓慢滴加正庚烷 2400 mL (12V), 加完后于 0~10 °C 继续搅拌 2 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 80.5%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 3

称取晶型 Form I 的式 (I) 化合物 200g 于室温 20~30 °C 溶解在 1000 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 600 mL (3V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 2 h, 再用 3 h 缓慢滴加正庚烷 2400 mL (12V), 加完后于 0~10 °C 继续搅拌 2 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 81.1%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 4

称取纯度 98.5% 的无定型的式 (I) 化合物 30 g 于室温 20~30 °C 溶解在 150 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 90 mL (3V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 2 h, 再用 2.5 h 缓慢滴加正庚烷 360 mL (12V), 加完后于 0~10 °C 继续搅拌 3 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 84.1%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 5

称取纯度 96% 的无定型的式 (I) 化合物 30 g 于室温 20~30 °C 溶解在 150 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 90 mL (3V) 不良溶剂正庚烷 0.03 g 和所述晶型 Form II 的晶种, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 2 h, 再用 2.5 h 缓慢滴加正庚烷 360 mL (12V), 加完后于 0~10 °C 继续搅拌 3 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 81.0%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑

并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 6

称取晶型 Form I 的式 (I) 化合物 30 g 于室温 20~30 °C 溶解在 150 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 90 mL (3V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 2 h, 再用 2.5 h 缓慢滴加正庚烷 360 mL (12V), 加完后于 0~10 °C 继续搅拌 3 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 84.5%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 7

称取纯度 98.5% 的无定型的式 (I) 化合物 5 g 于 5~15 °C 溶解在 35 mL (7V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 25 mL (5V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 45 mL (9V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 41.0%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 8

称取纯度 96% 的无定型的式 (I) 化合物 5 g 于 5~15 °C 溶解在 35 mL (7V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 25 mL (5V) 不良溶剂正庚烷和 0.005 g 所述晶型 Form II 的晶种, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 45 mL (9V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 38.9%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 9

称取晶型 Form I 的式 (I) 化合物 5 g 于 5~15 °C 溶解在 35 mL (7V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 25 mL (5V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 45 mL (9V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 42.7%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 10

称取纯度 98.5% 的无定型的式 (I) 化合物 5 g 于 5~15 °C 溶解在 35 mL (7V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 25 mL (5V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 80 mL (16V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 48.0%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 11

称取纯度 96% 的无定型的式 (I) 化合物 5 g 于 5~15 °C 溶解在 35 mL (7V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 25 mL (5V) 不良溶剂正庚烷和 0.005 g 所述晶型 Form II 的晶种, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 80 mL (16V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 47.2%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 12

称取晶型 Form I 的式 (I) 化合物 5 g 于 5~15 °C 溶解在 35 mL (7V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 25 mL (5V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 5~15 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 80 mL (16V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 50.5%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 13

称取纯度 99% 的无定型的式 (I) 化合物 2 g 于 0~5 °C 溶解在 10 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 6 mL (3V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 0~5 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 24 mL (12V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 90.0%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 14

称取纯度 97% 的无定型的式 (I) 化合物 2 g 于 0~5 °C 溶解在 10 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 6 mL (3V) 不良溶剂正庚烷和 0.002 g 所述晶型 Form II 的晶种, 缓慢析出固体, 于 0~5 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 24 mL (12V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 89.3%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 15

称取晶型 Form I 的式 (I) 化合物 2 g 于 0~5 °C 溶解在 10 mL (5V) 良溶剂丙酮中, 随后加入 6 mL (3V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 0~5 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 24 mL (12V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 92.2%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 16

称取纯度 99% 的无定型的式 (I) 化合物 2 g 于 0~5 °C 溶解在 10 mL (5V) 良溶剂 2-甲基四氢呋喃中, 随后加入 10 mL (5V) 不良溶剂正庚烷, 缓慢析出固体, 于 0~5 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 20 mL (10V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 94.0%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 17

称取纯度 97% 的无定型的式 (I) 化合物 2 g 于 0~5 °C 溶解在 10 mL (5V) 良溶剂 2-甲基四氢呋喃中, 随后加入 10 mL (5V) 不良溶剂正庚烷和 0.002 g 所述晶型 Form II 的晶种, 缓慢析出固体, 于 0~5 °C 搅拌 1 h, 再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 20 mL (10V), 加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h, 过滤, 所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体, 精制率为 93.4%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析, 结果显示得到

所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 18

称取晶型 Form I 的式 (I) 化合物 2 g 于 0~5 °C 溶解在 10 mL (5V) 良溶剂 2-甲基四氢呋喃中，随后加入 10 mL (5V) 不良溶剂正庚烷，缓慢析出固体，于 0~5 °C 搅拌 1 h，再用 30 min 缓慢滴加正庚烷 20 mL (10V)，加完后于 0~5 °C 继续搅拌 1 h，过滤，所得固体在 50 °C 真空条件下干燥 4.5 h 得到固体，精制率为 94.8%。所得固体进行 XRPD 和 DSC 分析，结果显示得到所述吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II。

实施例 19 稳定性研究

将无定型的式 (I) 化合物、具有晶型 Form I 和具有晶型 Form II 的式 (I) 化合物分别在不同放样条件下，分析其纯度变化，如下表所示。

晶型 Form II 放样条件：60°C-10 天，60°C/75%RH（相对湿度）-10 天，光照-10 天，室温-10 天。

无定型和晶型 Form I 放样条件：40°C-10 天，60°C/75%RH（相对湿度）-10 天，光照-10 天，室温-10 天。

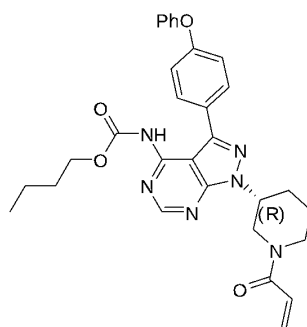
无定型样品在 40 °C 放置 10 天就会发生明显的降解，60°C/75%RH 放置 10 天几乎完全分解；Form I 的降解程度均小于无定型，尤其是室温和光照放置 10 天，样品稳定；Form II 样品更加稳定，尤其是室温和光照条件下非常稳定，在高温和高湿等降解条件下较稳定，稳定性明显好于无定型，且优于 Form I。

晶型 Form II 在稳定性方面显示出其有价值的特性，允许长时间储存而没有对温度、光、湿度或氧气水平的特性有特别要求。

	初始 (0 天)	40°C (10 天)	60°C (10 天)	60°C/75%RH (10 天)	光照 (10 天)	室温 (10 天)
无定型	99.07%	96.10%	-	0.27%	98.63%	98.01%
Form I	98.68%	98.60%	-	90.62%	98.62%	98.64%
Form II	99.13%	-	98.90%	97.80%	99.17%	99.13%

权 利 要 求 书

1、一种结构如式(I)所示的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II, 其特征在于,



(I)

X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱中在 2θ 值为 5.53° , 9.82° , 10.76° , 17.87° , 20.55° , 21.28° , 21.92° , 25.15° 的衍射角有特征峰, 其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.20^\circ$, XRPD 使用 Cu-K α 辐射。

2、根据权利要求 1 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II, 其特征在于, 所述晶型 Form II 在 XRPD 图谱中包括 2θ 值为 5.53° , 9.82° , 10.76° , 14.25° , 14.81° , 16.72° , 17.87° , 18.33° , 19.06° , 19.67° , 20.55° , 20.78° , 21.28° , 21.92° , 22.93° , 23.38° , 23.85° , 25.15° , 26.09° , 26.51° , 26.97° , 27.52° , 27.90° , 28.37° , 29.00° , 29.70° , 31.57° , 32.57° , 33.94° , 36.71° 的衍射角处有特征峰, 其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ 。

3、根据权利要求 2 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II, 其特征在于, 所述晶型 Form II 具有如图 1 所示的 XRPD 图谱。

4、根据权利要求 1 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II, 其特征在于, 所述晶型 Form II 为不规则形状晶体; 所述晶型 Form II 的差示扫描量热 (DSC) 曲线在 129.59°C 有一个吸热峰, 该温度具有 $\pm 1.00^\circ\text{C}$ 的误差幅度。

5、根据权利要求 4 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II, 其特征在于, 所述晶型 Form II 具有如图 2 所示的 DSC 曲线。

6、根据权利要求 1 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II, 其特征在于, 所述晶型 Form II 的红外 (IR) 图谱中在波数为 1030、1078、1138、1197、1233、1277、1376、1445、1455、1488、1504、1556、1588、1606、1642、1750、2865、2897、2928、

2954、3012、3027、3044、3076、3166 和 3195 cm^{-1} 处显示特征吸收带，其中，每个峰具有 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 的误差幅度。

7、根据权利要求 6 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II，其特征在于，所述晶型 Form II 具有如图 3 所示的 IR 图谱。

8、权利要求 1-7 中任一项所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II 的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

将结构如式 (I) 所示的吡唑并嘧啶酯类化合物溶解于良溶剂中，随后加入不良溶剂直至固体析出，搅拌后过滤，干燥得到具有所述晶型 Form II 的吡唑并嘧啶酯类化合物；

所述结构如式 (I) 所示的吡唑并嘧啶酯类化合物为无定型的式 (I) 所示化合物，或是为晶型 Form I 的式 (I) 所示化合物；所述晶型 Form I 为 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱中在 2θ 值为 11.26° 、 14.03° 、 14.80° 、 17.07° 、 19.78° 、 21.21° 、 22.39° 、 23.85° 的衍射角有特征峰的式 (I) 所示化合物的晶型；

所述良溶剂选自丙酮、2-甲基四氢呋喃、甲醇、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种，所述不良溶剂选自正庚烷、甲基叔丁基醚、水、环己烷中的一种；所述良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比=5~10，所述不良溶剂与式 (I) 所示化合物的用量比为体积质量比=10~150。

9、根据权利要求 8 所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II 的制备方法，其特征在于，所述不良溶剂的加入方式为分批缓慢加入。

10、权利要求 1-7 中任一项所述的吡唑并嘧啶酯类化合物的晶型 Form II 的应用，其特征在于，用于制备治疗淋巴瘤和淋巴细胞白血病的药物。