

说明书

发明名称: 一种吡唑并吡嗪类化合物及其晶型的制备方法

[0001] 本申请主张如下优先权

[0002] 本申请要求于2023年05月12日向中国国家知识产权局提交的第2023105446906号中国专利申请的优先权和权益,所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及了一种吡唑并吡嗪类化合物及其晶型的制备方法,具体涉及了式(I)化合物及其晶型的制备方法。

背景技术

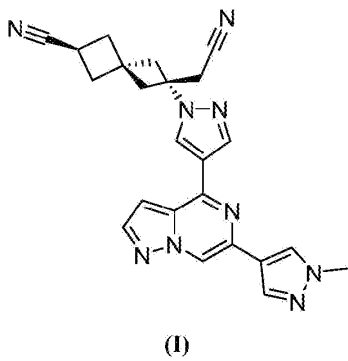
[0004] Janus激酶(JAKs)是一种胞质酪氨酸激酶,可传递细胞因子信号。从膜受体到STAT转录因子。JAK家庭包含四个成员,JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK-STAT通路将来自多种细胞因子,生长因子和激素的细胞外信号传导到细胞核,并且负责数千个蛋白质编码基因的表达。JAK-STAT途径将胞外信号转化为转录应答涉及几个步骤:1)当细胞表面的细胞因子受体与其各自的细胞因子配体结合后构型发生变化从而引起受体分子的二聚化,这使得与受体偶联的JAK激酶相互靠近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。2)JAK激活后催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰,继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列形成“停泊位点”(docking site),同时含有SH2结构域的STAT蛋白被招募到这个“停泊位点”。3)最后,激酶JAK催化结合在受体上的STAT蛋白发生磷酸化修饰,被激活的STAT蛋白离开受体并组成二聚体后,再转移到细胞核内对特定的基因进行转录调节。JAK-STAT细胞内信号转导服务于干扰素,大多数白介素,以及多种细胞因子和内分泌因子,如EPO、TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF和PRL(Vainchenker W.E Tal.(2008)。

[0005] 不同的JAK家族成员选择性地结合在不同的细胞因子受体上,赋予信号传导特异性,从而发挥不同的生理学作用,这种选择性的作用方式使得JAK抑制剂可以相对特异性地应用于疾病治疗。TYK2是JAK激酶家族成员,是IL-12、IL-23和

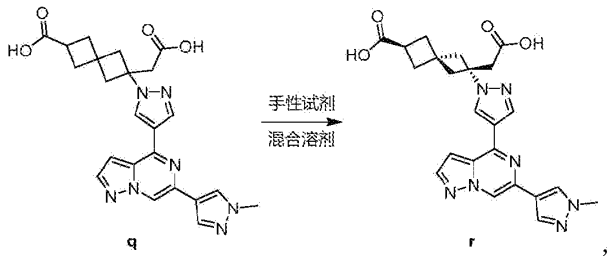
I型干扰素等炎性细胞因子信号传导的关键介质。这些细胞因子与银屑病、炎症性肠病(IBD)和系统性红斑狼疮(SLE)等多种炎症和自身免疫性疾病的发病机制有关。因此开发对TYK2高抑制活性，对JAK2及JAK1有一定的抑制活性的抑制剂，就可对TYK2与JAK2及JAK1胞内形成杂二聚体进行最大程度抑制，阻断信号传导通路，从而阻断炎性细胞因子IL-12，IL-23及I型干扰素的信号转导，治疗特定疾病。

[0006] 发明内容

[0007] 本发明提供了式(I)化合物的制备方法，



[0008] 其特征在于，其包括化合物q的手性拆分方法，



[0009] 其中，

[0010] 所述手性试剂选自手性试剂1或手性试剂2；

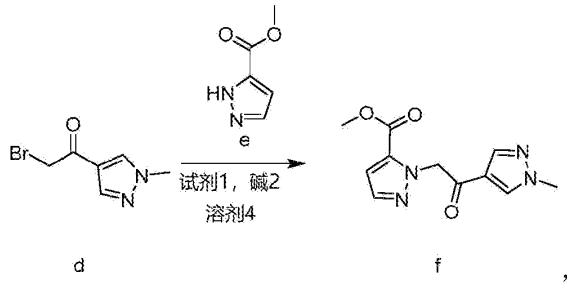
[0011] 所述手性试剂1为(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺，手性试剂2为(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺；

[0012] 所述混合溶剂选自溶剂2和溶剂3；

[0013] 所述溶剂2为四氢呋喃，溶剂3为水。

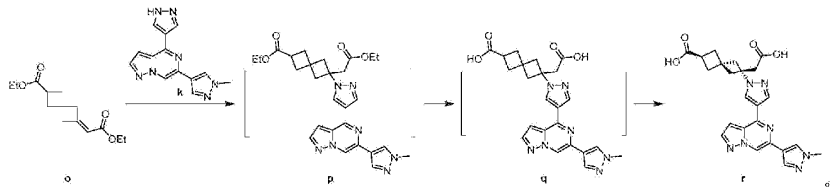
- [0014] 本发明的一些方案中，所述化合物q和手性试剂的摩尔比为1:2~1:2.5，优选为1:2.1，其他变量如本发明所定义。
- [0015] 本发明的一些方案中，所述混合溶剂的体积比为四氢呋喃：水=15:1~20:1；优选为16.5:1，其他变量如本发明所定义。
- [0016] 本发明的一些方案中，所述化合物q的手性拆分方法还包括进一步纯化的步骤，其他变量如本发明所定义。
- [0017] 本发明的一些方案中，所述化合物q的手性拆分方法及纯化的步骤为：20~30℃下，将溶剂2、溶剂3、化合物q和手性试剂1依次加入反应容器中，在20~30℃下搅拌1小时，升温至73℃并搅拌2小时，自然降温至20~30℃，并在此温度下搅拌12小时，反应液过滤，滤饼用溶剂2、溶剂3的混合溶剂洗涤三次。滤液减压浓缩，用碳酸钠水溶液打浆1小时，加入乙酸乙酯，继续搅拌1小时，静置分层，水相再用乙酸乙酯洗涤，两次的有机相丢弃。将水相抽到反应容器中，加入溶剂15，此时反应容器的溶剂为水和溶剂15，用浓盐酸调节pH至4~5，在20~30℃下搅拌12小时，有固体生成，反应液过滤，反应得到的滤饼在70℃下真空干燥12小时得到化合物r粗品。20~30℃下，将溶剂2、溶剂3、上述化合物r粗品和手性试剂2依次加入反应容器中，在20~30℃下搅拌1小时，升温至73℃并搅拌2小时，自然降温至20~30℃，并在此温度下搅拌12小时，反应液过滤，滤饼用溶剂2、溶剂3的混合溶剂洗涤三次。20~30℃下，将溶剂2、溶剂3以及上述滤饼依次加入反应容器中，在20~30℃下搅拌1小时，升温至73℃并搅拌2小时，自然降温至20~30℃，并在此温度下搅拌12小时，反应液过滤，滤饼用溶剂2、溶剂3的混合溶剂洗涤三次。滤饼用碳酸钠水溶液打浆1小时，加入乙酸乙酯，继续搅拌1小时，静置分层，水相再用乙酸乙酯洗涤，两次的有机相丢弃。将水相抽到反应釜中，加入乙腈，此时反应容器的溶剂为水和溶剂15，用浓盐酸调节pH至4~5，在20~30℃下搅拌12小时，有固体生成，反应液过滤，滤饼在70℃下真空干燥12小时得到化合物r。SFC分析方法(柱型：Chiralcel OJ-3 100*4.6mm I.D., 3μm；流动相：A:CO₂；B:甲醇(0.05%二乙胺)；B相梯度：5%-40% 4min, 保持40% 2.5min, 5% 1.5min；流速：2.8mL/min)；保留时间：3.285分钟；ee%=99.02%。

- [0018] 本发明的一些方案中，所述溶剂2为四氢呋喃、溶剂3为水、溶剂15为乙腈、手性试剂1为(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺、手性试剂2为(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺，其他变量如本发明所定义。
- [0019] 本发明的一些方案中，所述溶剂2和溶剂3的体积比为15:1~20:1，优选为16.5:1，其他变量如本发明所定义。
- [0020] 本发明的一些方案中，所述水和溶剂15的体积比为5:1~15:1，优选为10:1，其他变量如本发明所定义。
- [0021] 本发明的一些方案中，所述化合物q和手性试剂1摩尔比为1:2~1:2.5，优选为1:2.1，其他变量如本发明所定义。
- [0022] 本发明的一些方案中，所述化合物r粗品和手性试剂2摩尔比为1:2~1:2.5，优选为1:2.1，其他变量如本发明所定义。
- [0023] 本发明提供式(I)化合物的制备方法，其包括化合物d和化合物e进行选择性烷基化方法，

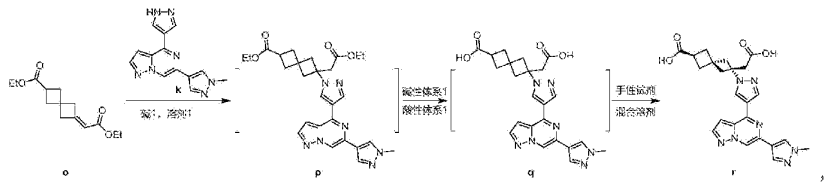


- [0024] 其中，
- [0025] 试剂1为溴化镁；
- [0026] 碱2为DIEA；
- [0027] 溶剂4为四氢呋喃。
- [0028] 本发明的一些方案中，所述化合物d和化合物e进行选择性烷基化方法步骤为：将化合物e和化合物d溶于溶剂4中，溶清后加入试剂1，15~20℃下缓慢滴加碱2，保持温度继续反应，得到化合物f。
- [0029] 本发明的一些方案中，所述试剂1为溴化镁、碱2为DIEA、溶剂4为四氢呋喃，其他变量如本发明所定义。

- [0030] 本发明的一些方案中，所述化合物e和化合物d的摩尔比为1:0.8~1:1.2，优选为1:1，其他变量如本发明所定义。
- [0031] 本发明的一些方案中，所述化合物e、化合物d和试剂1的摩尔比为1:0.8:0.1~1:1.2:0.3，优选为1:1:0.2，其他变量如本发明所定义。
- [0032] 本发明的一些方案中，所述滴加碱2的时间为2~4小时，优选为3小时，其他变量如本发明所定义。
- [0033] 本发明的一些方案中，所述反应时间为10~20小时，优选为15小时，其他变量如本发明所定义。
- [0034] 本发明提供式(I)化合物的制备方法，其包括如下反应路线：



- [0035] 本发明提供式(I)化合物的制备方法，其包括由化合物o合成化合物r的方法，

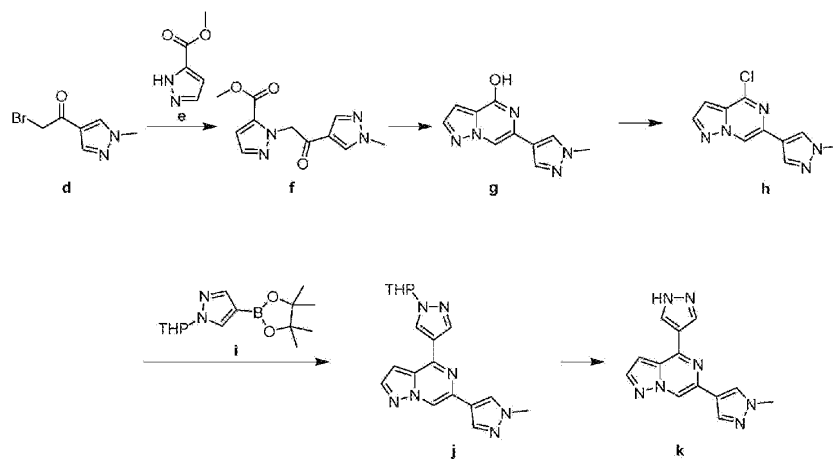


- [0036] 所述化合物o和化合物k的当量比为1:0.9~1:1.2；
- [0037] 所述碱1选自DBU；
- [0038] 所述溶剂1选自乙腈；
- [0039] 所述碱性体系1选自氢氧化钠水溶液；
- [0040] 所述酸性体系1选自浓盐酸；
- [0041] 所述手性试剂选自手性试剂1或手性试剂2；
- [0042] 所述手性试剂1为(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺，手性试剂2为(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺；
- [0043] 所述混合溶剂选自溶剂2和溶剂3；
- [0044] 所述溶剂2为四氢呋喃，溶剂3为水。

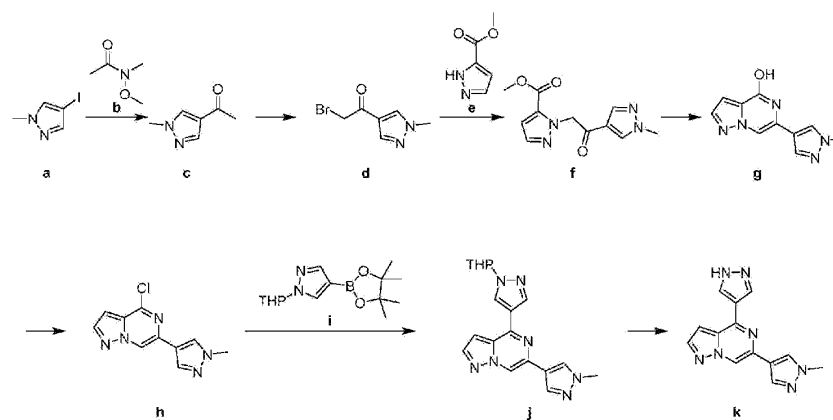
[0045] 本发明的一些方案中,所述化合物o和化合物k制备化合物p反应温度为85 ~ 95℃,优选反应温度的内温为82℃,其他变量如本发明所定义。

[0046] 本发明的一些方案中,所述化合物o和化合物k的当量比为1:1,其他变量如本发明所定义。

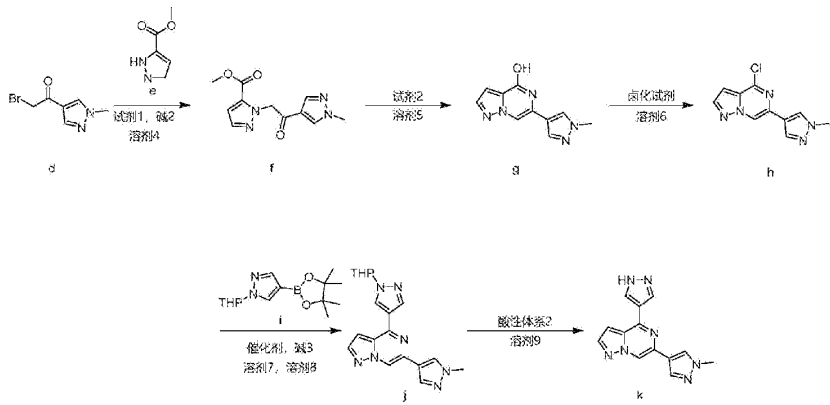
[0047] 本发明提供式(I)化合物的制备方法,其包括如下反应路线:



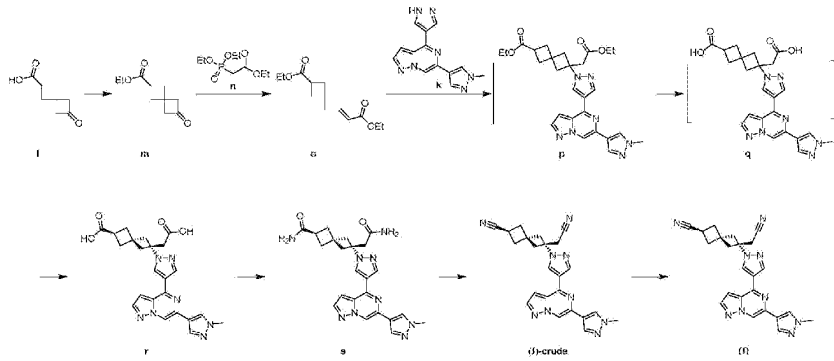
[0048] 本发明提供式(I)化合物的制备方法,其包括如下反应路线:



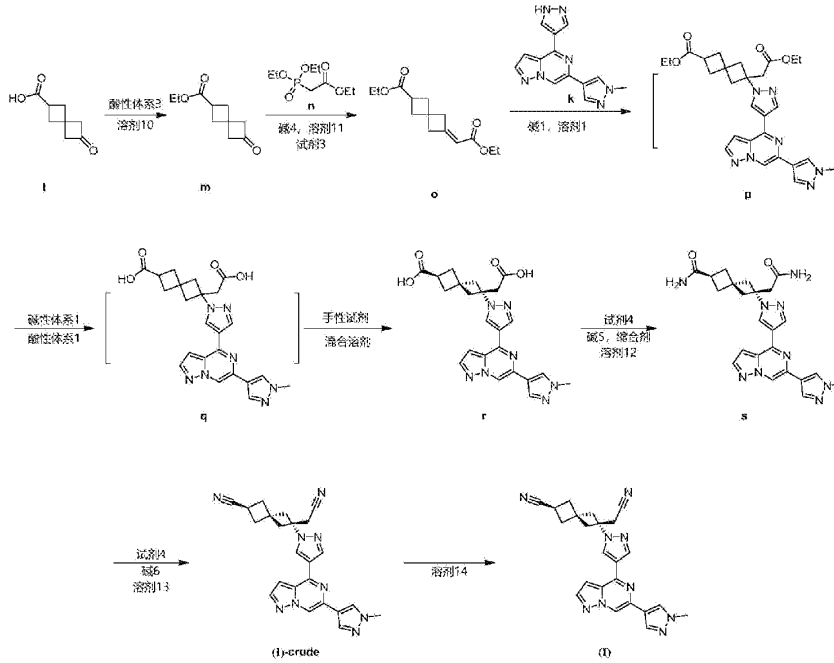
[0049] 本发明提供式(I)化合物的制备方法,其包括中间体k的合成方法,



- [0050] 所述试剂1选自溴化镁；
- [0051] 所述碱2选自DIEA；
- [0052] 所述溶剂4选自四氢呋喃；
- [0053] 所述试剂2选自乙酸铵；
- [0054] 所述溶剂5选自乙醇；
- [0055] 所述卤化试剂选自三氯氧磷；
- [0056] 所述溶剂6选自乙腈；
- [0057] 所述催化剂选自[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨；
- [0058] 所述碱3选自碳酸钠；
- [0059] 所述溶剂7选自二氧六环；
- [0060] 所述溶剂8选自水；
- [0061] 所述酸性体系2选自盐酸/乙酸乙酯溶液；
- [0062] 所述溶剂9选自二氯甲烷。
- [0063] 本发明的一些方案中，所述溶剂7和溶剂8的体积比为4:1~6:1，优选为5:1，其他变量如本发明所定义。
- [0064] 本发明的一些方案中，所述化合物h、化合物i、催化剂和碱3摩尔比为1:0.9:0.01:2~1:1.2:0.05:3，优选为1:1.05:0.03:2.5，其他变量如本发明所定义。
- [0065] 本发明的一些方案中，所述盐酸/乙酸乙酯溶液浓度为3~5M，优选为4M，其他变量如本发明所定义。
- [0066] 本发明提供式(I)化合物的制备方法，其还包括如下反应步骤：

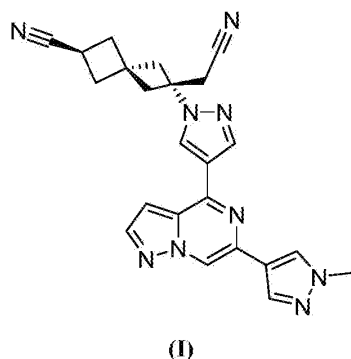


[0067] 本发明提供用式(I)化合物的制备方法，其还包括由化合物1合成式(I)化合物的方法，



- [0068] 所述酸性体系3选自硫酸；
- [0069] 所述溶剂10选自乙醇；
- [0070] 所述碱4选自三乙胺；
- [0071] 所述溶剂11选自四氢呋喃；
- [0072] 所述试剂3选自溴化锂；
- [0073] 所述溶剂1选自乙腈；
- [0074] 所述碱性体系1选自氢氧化钠水溶液；

- [0075] 所述酸性体系1选自浓盐酸；
- [0076] 所述手性试剂选自手性试剂1或手性试剂2；
- [0077] 所述手性试剂1为(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺，手性试剂2为(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺；
- [0078] 所述混合溶剂选自溶剂2和溶剂3；
- [0079] 所述溶剂2为四氢呋喃，溶剂3为水；
- [0080] 所述试剂4选自氯化铵；
- [0081] 所述碱5选自DIEA；
- [0082] 所述缩合剂选自HATU；
- [0083] 所述溶剂12选自DMF；
- [0084] 所述试剂4选自三氟乙酸酐；
- [0085] 所述碱6选自三乙胺；
- [0086] 所述溶剂13选自二氯甲烷；
- [0087] 所述溶剂14选自甲醇。
- [0088] 本发明提供所示式(I)化合物的Form 1晶型，



- [0089] 其特征在于，其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射谱图在下列2 θ 角处具有特征衍射峰：8.087 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，9.379 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，11.188 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 和12.852 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 。
- [0090] 在本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的Form 1晶型，其X射线粉末衍射谱图中，用2 θ 角表示，至少包含选自下述中的6、7、8或9个衍射峰：8.087 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，9.379 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，11.188 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，12.852 $\pm$ 0

.200° , 16.163 ± 0.200° , 18.306 ± 0.200° , 18.626 ± 0.200° , 19.105 ± 0.200° , 19.447 ± 0.200° , 20.666 ± 0.200° 。

[0091] 在本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: 8.087 ± 0.200° , 9.379 ± 0.200° , 11.188 ± 0.200° , 12.852 ± 0.200° , 16.163 ± 0.200° , 18.306 ± 0.200° , 18.626 ± 0.200° 和19.105 ± 0.200° 。

[0092] 在本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图中, 用2 θ 角表示, 至少包含选自下述中的11、12、13或14个衍射峰: 8.087 ± 0.200° , 9.379 ± 0.200° , 11.188 ± 0.200° , 12.852 ± 0.200° , 16.163 ± 0.200° , 18.306 ± 0.200° , 18.626 ± 0.200° , 19.105 ± 0.200° , 19.447 ± 0.200° , 20.666 ± 0.200° , 20.875 ± 0.200° , 21.210 ± 0.200° , 22.417 ± 0.200° , 23.446 ± 0.200° , 24.043 ± 0.200° 。

[0093] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: 8.087 ± 0.200° , 9.379 ± 0.200° , 11.188 ± 0.200° , 12.852 ± 0.200° , 16.163 ± 0.200° , 18.306 ± 0.200° , 18.626 ± 0.200° , 19.105 ± 0.200° , 19.447 ± 0.200° , 20.666 ± 0.200° , 20.875 ± 0.200° 和21.210 ± 0.200° 。

[0094] 在本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图中, 用2 θ 角表示, 至少包含选自下述中的16、17、18、19、20、21、22或23个衍射峰: 8.087 ± 0.200° , 9.379 ± 0.200° , 11.188 ± 0.200° , 12.852 ± 0.200° , 16.163 ± 0.200° , 18.306 ± 0.200° , 18.626 ± 0.200° , 19.105 ± 0.200° , 19.447 ± 0.200° , 20.666 ± 0.200° , 20.875 ± 0.200° , 21.210 ± 0.200° , 22.417 ± 0.200° , 23.446 ± 0.200° , 24.043 ± 0.200° , 24.402 ± 0.200° , 25.159 ± 0.200° , 26.227 ± 0.200° , 26.742 ± 0.200° , 26.897 ± 0.200° , 27.725 ± 0.200° , 30.956 ± 0.200° , 32.574 ± 0.200° , 34.479 ± 0.200° 。

[0095] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: 8.087 ± 0.200° , 9.379 ± 0.200° , 11.188 ± 0.200° , 12.852 ± 0.200° , 16.163 ± 0.200° , 18.306 ± 0.200° , 18.626 ± 0.200° , 19.105 ± 0.200° , 19.447 ± 0.200° , 20.666 ± 0.200° , 20.875 ± 0.200° , 21.210 ± 0.200° , 22.417 ± 0.200° , 23.446 ± 0.200° , 24.043 ± 0.200° , 24.402 ± 0.200° , 25.159 ± 0.200° , 26.227 ± 0.200° , 26.742 ± 0.200° , 26.897 ± 0.200° , 27.725 ± 0.200° , 30.956 ± 0.200° , 32.574 ± 0.200° , 34.479 ± 0.200° 。

$8 \pm 0.200^\circ$, $12.852 \pm 0.200^\circ$, $16.163 \pm 0.200^\circ$, $18.306 \pm 0.200^\circ$,
 $18.626 \pm 0.200^\circ$, $19.105 \pm 0.200^\circ$, $19.447 \pm 0.200^\circ$, $20.666 \pm 0.$
 200° , $20.875 \pm 0.200^\circ$, $21.210 \pm 0.200^\circ$, $22.417 \pm 0.200^\circ$, 23.4
 $46 \pm 0.200^\circ$, $24.043 \pm 0.200^\circ$ 和 $24.402 \pm 0.200^\circ$ 。

[0096] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.516° , 8.087° , 9.378° , 11.188° , 11.881° , 12.852° , 13.880° , 14.564° , 15.615° , 16.163° , 18.306° , 18.626° , 19.105° , 19.477° , 20.666° , 20.875° , 21.210° , 22.417° , 23.446° , 23.715° , 24.043° , 24.402° , 25.159° , 25.663° , 26.227° , 26.742° , 26.897° , 27.127° , 27.752° , 28.341° , 29.332° , 30.727° , 30.956° , 31.678° , 32.197° , 32.574° , 34.479° , 35.051° , 35.341° , 35.873° , 36.960° 。

[0097] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型的XRPD图谱如图1所示。

[0098] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型的差示扫描量热(DSC)曲线显示在 $161.77^\circ\text{C} \pm 3.00^\circ\text{C}$ 具有一处吸热峰起始点。

[0099] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型的DSC图谱如图2所示。

[0100] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型的热重分析(TGA)曲线在 $150.00^\circ\text{C} \pm 3.00^\circ\text{C}$ 时失重达0.3182%。

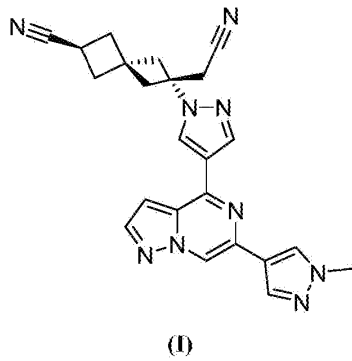
[0101] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型的TGA图谱如图3所示。

[0102] 本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的Form 1晶型的Cu K α 辐射的XRPD图谱中, 衍射峰的峰位置及相对强度由下表1所示:

[0103] 表1.式(I)化合物的Form 1晶型XRPD图谱解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)	峰高	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)	峰高
1	6.516	13.5527	0.7	73	22	24.402	3.6448	1.1	111
2	8.087	10.9236	4.8	493	23	25.159	3.5368	5.8	589
3	9.379	9.4217	42.9	4369	24	25.663	3.4684	0.5	52
4	11.188	7.9018	4.4	445	25	26.227	3.3951	7.5	765
5	11.881	7.4424	0.6	64	26	26.742	3.3308	3.2	326
6	12.852	6.8826	7.6	779	27	26.897	3.3120	2.4	246
7	13.880	6.3751	0.5	46	28	27.127	3.2845	0.8	79
8	14.564	6.0770	0.8	81	29	27.752	3.2119	7.5	763
9	15.615	5.6702	0.5	50	30	28.341	3.1464	0.4	45
10	16.163	5.4791	100.0	10184	31	29.332	3.0424	0.9	91
11	18.306	4.8424	6.3	640	32	30.727	2.9074	0.6	58
12	18.626	4.7599	35.8	3644	33	30.956	2.8864	4.0	404
13	19.105	4.6417	8.0	812	34	31.678	2.8222	0.5	56
14	19.477	4.5539	3.1	314	35	32.197	2.7779	1.6	162
15	20.666	4.2943	3.2	328	36	32.574	2.7466	2.8	281
16	20.875	4.2520	1.6	158	37	34.479	2.5991	5.1	517
17	21.210	4.1855	1.7	170	38	35.051	2.5579	1.1	108
18	22.417	3.9627	5.1	521	39	35.341	2.5376	1.3	131
19	23.446	3.7910	2.3	235	40	35.873	2.5012	0.5	53
20	23.751	3.7430	48.6	4951	41	36.960	2.4301	0.4	41
21	24.043	3.6982	5.4	550					

[0104] 本发明提供所示式(I)化合物的近无定形，



[0105] 其特征在于，其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射谱图在下列2 θ 角处具有特征衍射峰：4.341 ± 0.200° ， 5.082 ± 0.200° 和6.921 ± 0.200° 。

- [0106] 在本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形，其X射线粉末衍射谱图中，用 2θ 角表示，至少包含选自下述中的4、5或6个衍射峰：
 $4.341 \pm 0.200^\circ$ ， $5.082 \pm 0.200^\circ$ ， $6.921 \pm 0.200^\circ$ ， $18.955 \pm 0.200^\circ$ ， $23.319 \pm 0.200^\circ$ ， $26.108 \pm 0.200^\circ$ 。
- [0107] 在本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形，其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $4.341 \pm 0.200^\circ$ ， $5.082 \pm 0.200^\circ$ ， $6.921 \pm 0.200^\circ$ 和 $18.955 \pm 0.200^\circ$ 。
- [0108] 在本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形，其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $4.341 \pm 0.200^\circ$ ， $5.082 \pm 0.200^\circ$ ， $6.921 \pm 0.200^\circ$ ， $18.955 \pm 0.200^\circ$ 和 $23.319 \pm 0.200^\circ$ 。
- [0109] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的无定形，其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 4.341° ， 5.082° ， 6.921° ， 18.955° ， 23.319° ， 26.108° 。
- [0110] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形的XRPD图谱如图4所示。
- [0111] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形的差示扫描量热(DSC)曲线显示在 $76.70^\circ\text{C} \pm 3.00^\circ\text{C}$ 具有一处吸热峰起始点。
- [0112] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形的DSC图谱如图5所示。
- [0113] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形的热重分析(TGA)曲线在 $150.00^\circ\text{C} \pm 3.00^\circ\text{C}$ 时失重达1.869%。
- [0114] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形的TGA图谱如图6所示。
- [0115] 本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的近无定形的Cu K α 辐射的XRPD图谱中，衍射峰的峰位置及相对强度由下表2所示：
- [0116] 表2.式(I)化合物的近无定型XRPD图谱解析数据

编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)	峰高	编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)	峰高
----	------------------------------	-------------------------	-------------	----	----	------------------------------	-------------------------	-------------	----

1	4.341	20.3387	100.0	85	4	18.955	4.6780	60.0	51
2	5.082	17.3732	64.7	55	5	23.319	3.8115	61.2	52
3	6.921	12.7614	75.3	64	6	26.108	3.4103	58.8	50

[0117] 本发明还提供了上述式(I)化合物及其晶型在制备治疗银屑病和/或炎性肠病的药物中的应用。

[0118] 本发明还提供了上述式(I)化合物的Form 1晶型在制备治疗银屑病和/或炎性肠病的药物中的应用。

[0119] 本发明还提供了上述式(I)化合物的近无定形在制备治疗银屑病和/或炎性肠病的药物中的应用。

[0120] 技术效果

[0121] 本发明给出的合成式(I)化合物的工艺及其晶型的制备方法，提供了一种合成吡唑并吡嗪类化合物的新方法，有益效果为：避免连续多步使用贵金属催化剂和硼酸试剂，环境友好、节约成本；吡唑化合物进行选择性的烷基化，反应收率也有较大提高；使用手性试剂进行手性拆分，避免了使用成本昂贵的手性SFC分离，且合成得到的终产物具有极高的手性纯度；各步骤反应都易于纯化，全程减少了柱层析纯化，降低反应成本，周期短，效率高。式(I)化合物的晶型具有较好的化学稳定性。

[0122] 式(I)化合物在激酶4个亚型JAK1、JAK2、JAK3和TYK2的体外活性测试中展现了对TYK2和/或JAK1和/或JAK2的良好的选择性抑制。在小鼠中都有良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效。本发明化合物对IL-23诱导C57BL/6小鼠耳廓表皮异常增生模型的动物体重无明显影响，能不同程度的抑制小鼠造模侧耳厚度增加，且对降低动物造模侧耳朵重量作用均呈现出良好的量-效关系。口服式(I)化合物能显著改善小鼠足掌肿胀程度，改善评分及相对评分，同时对动物体重无明显影响。

[0123] 定义和说明

[0124] 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。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。

- [0125] 除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()或直形虚线键()。
- [0126] 除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为90%，另一种异构体或对映体的含量为10%，则异构体或对映体过量(ee值或ee%)为80%。
- [0127] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。
- [0128] 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。本领域技术人员可以借鉴本发明的内容适当改变原料、工艺条件等环节来实现相应的其它目的，其相关改变都没有脱离本发明的内容，所有类似的替换和改动对于本领域技术人员来说是显而易见的，都被视为包括在本发明的范围之内。
- [0129] 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上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

- [0130] 本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本发明中的氨基)选择合适的保护基。
- [0131] 对于任何给定的结晶形式而言, 由于例如结晶形态等因素引起的优选取向, 衍射峰的相对强度可以改变, 这在结晶学领域中是公知的。存在优选取向影响的地方, 峰强度是改变的, 但是晶型的衍射峰位置是无法改变的。此外, 对任何给定的晶型而言, 峰的位置可能存在轻微误差, 这在结晶学领域中也是公知的。例如, 由于分析样品时温度的变化、样品的移动、或仪器的标定等, 峰的位置可以移动, 2θ 值的测量误差有时约为 ± 0.200 度, 因此, 本领域技术人员公知在确定每种结晶结构时, 应该将此误差考虑在内。
- [0132] DSC测定当结晶由于其结晶结构发生变化或结晶熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型, 在连续的分析中, 热转变温度和熔点误差典型的在约 5°C 或 3°C 之内, 当我们说一个化合物具有一给定的DSC峰或熔点时, 这是指该DSC峰或熔点 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 或 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。DSC提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的结晶形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言, 其DSC峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外, 由于在物质熔化的过程中伴有分解, 因此熔化温度与升温速率相关。
- [0133] 对于同种晶型, TGA失重温度出现可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型, 失重温度可能存在误差, 误差可以为约 $\pm 5^{\circ}\text{C}$, 可以为约 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。
- [0134] 需要说明的是, 在制备药物晶型时, 药物分子与溶剂分子在接触的过程中, 外部条件与内部因素造成溶剂分子与化合物分子形成共晶而残留在固体物质中的情况很难避免, 从而形成溶剂合物, 具体包括化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。所述的溶剂合物均包括在本发明的范围内。
- [0135] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构, 如果本发明涉及化合物的绝对构型, 则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(SXRD), 把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍

射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

- [0136] 除非另有规定，DSC谱图放热朝上。
- [0137] 本发明所使用的所有溶剂可经市售获得，市售化合物采用供应商目录名称。将混合溶剂加入到反应液中时，可以先将各个溶剂混合，然后加入到反应液中；或依次向反应液中加入各个单一溶剂，在反应体系中混合。本发明采用下述缩略词：eq代表当量；Boc代表叔丁氧羰基；EtOAc代表乙酸乙酯；HATU代表2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯；DBU代表1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；ACN代表乙腈；DIEA代表N,N-二异丙基乙胺；Im代表咪唑；DCM代表二氯甲烷；DMF代表N,N-二甲基甲酰胺；PPh₃代表三苯基膦；M表示mol/L或摩尔/升；SFC代表超临界流体色谱。
- [0138] 化合物经本领域常规命名方法或者ChemDraw`软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。
- [0139] 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。

附图说明

- [0140] 图1式(I)化合物的Form1晶型的XRPD谱图；
- [0141] 图2式(I)化合物的Form1晶型的DSC谱图；
- [0142] 图3式(I)化合物的Form1晶型的TGA谱图；
- [0143] 图4式(I)化合物的无定形晶型的XRPD谱图；
- [0144] 图5式(I)化合物的无定形晶型的DSC谱图；
- [0145] 图6式(I)化合物的无定形晶型的TGA谱图。
- [0146] 仪器及分析方法
- [0147] 表3.仪器信息和检测方法参数表

X-射线粉末衍射仪（XRPD）和热台 XRPD		
仪器	型号	Bruker D8 Advance Diffractometer
	编号	LY-01-034
	技术指标	铜靶波长为 1.54Å 的 Kα radiation（40 KV，40 mA），θ-2θ 测角仪，镍片过滤，Lynxeye 探测器
	采集软件	Diffac Plus XRD Commander

	校准物质	刚玉（Al ₂ O ₃ ）	
	分析软件	MDI Jade	
附件	无反射样品板	规格	24.6 mm diameter x1.0 mm thickness
		厂家	MTI corporation
	变温热台	厂家	上海微图仪器科技发展有限公司
		样品板材质	铜板
参数	检测角度	3°-40° 2θ	
	步长	0.02° 2θ	
	速度	0.2 s.step ⁻¹	
	检测样品量	>2 mg	
	备注	除非特别说明，样品在检测前未经研磨	

差热分析扫描仪（DSC）

仪器	型号	TA Instruments Q200 DSC
	编号	LY-01-002
	控制软件	Thermal Advantage
	分析软件	Universal Analysis
	样品盘	铝坩埚（加盖不打孔/加盖打孔）
参数	检测样品量	0.5 mg-5 mg
	保护气体	氮气
	气体流速	50 mL/min
	检测方法	Equilibrate at 25°C; Ramp 10°C/min to 250°C

热重分析仪（TGA）

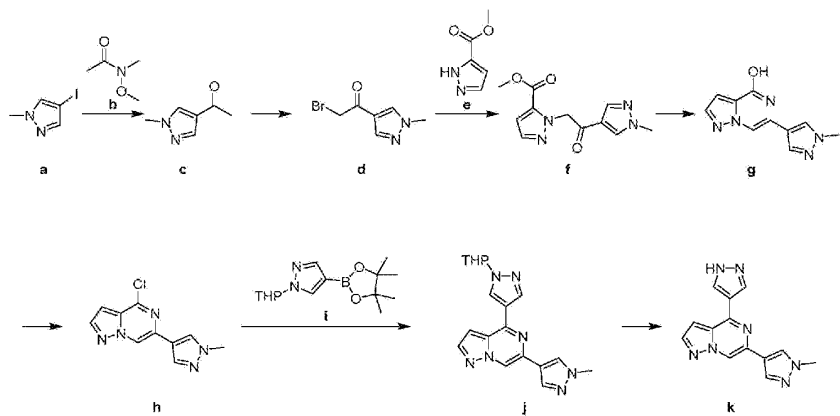
仪器	型号	TA Instruments Q500 TGA
	编号	LY-01-003
	控制软件	Thermal Advantage

参数	分析软件	Universal Analysis
	样品盘	铂金坩埚
	样品量	1 mg-10 mg
	保护气体	氮气
	气体流速	40 mL/min
	检测方法	Hi-Res sensitivity 3.0; Ramp 10.00°C /min, res 5.0 to 150.00°C; Ramp 10.00°C /min to 400°C

具体实施方式

[0148] 下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式各种变化和改进行将是显而易见的。

[0149] 实施例1：式(I)化合物的制备



[0150] 步骤1：

[0151] 将化合物a(2.5kg,12.02mol,1当量)溶于四氢呋喃(25L)中(澄清)，在5℃氮气流下缓慢滴加异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(2M,6.31L,1.05当量)(格氏试剂加入的过程中，体系变浑浊，会有升温，控制不超过10℃)，滴加完全，保持温度搅拌30分钟。将化合物b(1.24kg,12.02mol,1.28L,1当量)溶于四氢呋喃(2.5L)在5℃下加入。加完内温升至30℃，搅拌4小时，反应变澄清。反应体系降温至5-10℃，将浓盐

酸 (12M,1.20L,1.2当量)用水(10L)稀释,加入到反应液中淬灭反应,再加入工业盐(2kg)将水相饱和,静置分层,分出有机相,水相再用四氢呋喃/乙酸乙酯混合溶剂(1:1,6L)萃取3次,合并有机相,浓缩。4批次上述平行反应共得到化合物c(6kg,粗品)为黄色油状液体,放置一段时间后固化,粗品直接用于下一步。步骤2:

[0152] 将化合物c(1500g,12.08mol,1当量)溶于二氯甲烷(24L)和乙醇(6L)中,在10~15℃下,加入三溴化吡啶鎓(3.67kg,11.48mol,0.95当量),保持内温25℃搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应完成。往反应液中加入水(5L)淬灭反应,分液,水相继续用二氯甲烷(3L*3)萃取。有机相合并浓缩得到粗品,粗品中加入乙醇/石油醚(1:3,3倍体积),打浆,过滤,滤饼用乙醇/石油醚(1:3)洗涤,真空干燥箱干燥(50℃)。4批次上述平行反应共得到化合物d(7kg,粗品)为浅黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.99(s,1H),7.97(s,1H),4.19(s,2H),3.97(s,3H).

[0153] 步骤3:

[0154] 将化合物c(1.09kg,8.62mol,1当量)和化合物d(1750g,8.62mol,1当量)溶于四氢呋喃(20L)中,溶清后加入溴化镁(334.08g,1.72mol,95%纯度,0.20当量),15~20℃下缓慢滴加N,N-二异丙基乙胺(1.34kg,10.34mol,1.80L,1.2当量),3小时滴完,保持温度继续反应15小时。往反应液中加入水(5L)和乙酸乙酯(10L),分液,水相再用二氯甲烷(5L*2)萃取,有机相合并浓缩。4批次上述平行反应共得到化合物f(10kg,粗品)为淡黄色固体。LCMS(ESI):m/z:249.1[M+1]⁺.

[0155] 步骤4:

[0156] 将化合物f(1.25kg,5.04mol,1当量)和乙酸铵(1500g,19.46mol,3.86当量)溶于乙醇(5L),反应液在120℃高压釜中搅拌16小时。从高压釜中取出反应液,真空浓缩溶剂,加入水(5L)进行打浆,过滤,滤饼用水洗涤。8批次上述平行反应的滤饼合并,真空干燥箱干燥(80℃),得到化合物g(3.9kg,收率为44.98%)为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.45(br s,1H),8.28(s,1H),8.10(s,1H),8.04(s,1H),7.88(s,1H),6.99(s,1H),3.87(s,3H).

[0157] 步骤5:

[0158] 将化合物g(1300g,6.04mol,1当量)溶于乙腈(26L),往其中加入三氯氧磷(5.56kg,36.24mol,3.38L,6当量),反应液在90℃下搅拌12小时。反应液浓缩得到粗品,粗

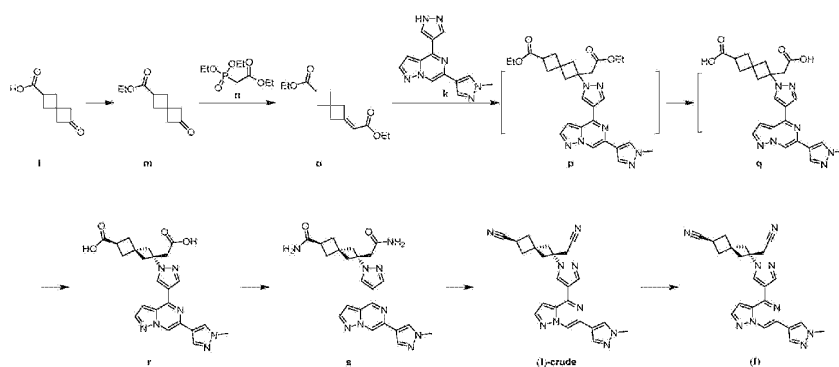
品中加入水(40L)搅拌30分钟,过滤,滤饼用水(5L*5)洗涤,直到水相pH为6-7,滤饼用真空干燥箱干燥(80℃)。3批次上述平行反应共得到化合物h(3.7kg,收率为87.38%)为灰白色固体。LCMS(ESI):m/z:234.0[M+1]⁺.

[0159] 步骤6:

[0160] 将化合物h(1850g,7.92mol,1当量)、化合物i(2.31kg,8.31mol,1.05当量)、[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钼(173.80g,237.53mmol,0.03当量)和碳酸钠(2.10kg,19.79mol,2.5当量)溶于二氧六环(20L)和水(4 L),体系用氮气置换3次,反应液在80℃氮气氛围中搅拌12小时。反应液冷却至20℃,加入水(15L)和乙酸乙酯(10L),搅拌,过滤。母液静置分层,水相用乙酸乙酯(5L)萃取一次。合并有机相,加入巯基硅胶(1kg),在50℃下搅拌12小时,直接过滤,滤液浓缩。2批次上述平行反应共得到化合物j(5.53kg,粗品)为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:350.2[M+1]⁺.

[0161] 步骤7:

[0162] 将化合物j(3kg,8.59mol,1当量)溶于二氯甲烷(30L),往其中加入盐酸/乙酸乙酯(4M,4.13L,2.10当量),反应液在20℃下搅拌12小时。反应液直接过滤,滤液丢弃,滤饼用二氯甲烷(5L)洗涤,得到淡黄色固体,固体放回50L釜中,加入水(30L),分多次加入碳酸钠水溶液(10L,碳酸钠(1.00kg,9.45mol,1.2当量),pH值为9-10),20℃打浆12小时。过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥箱干燥(80℃)。2批次上述平行反应共得到化合物k(3.9kg,收率为93.39%)为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:266.1[M+1]⁺.



[0163] 步骤8:

- [0164] 将化合物l(3kg,19.46mol,1当量)溶于乙醇(18L),在20℃下往其中加入硫酸(190.86g,1.95mol,103.73mL,0.1当量),反应液接着在90℃搅拌2小时。反应液在冰浴下加入水(15L)和乙酸乙酯(10L),搅拌,用乙酸乙酯(10L*2)萃取。有机相合并,用氯化钠水溶液(10L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,旋干得到化合物m(6.9kg,收率为97.30%)为棕色液体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 4.07–4.00(m,2H),3.07–2.99(m,3H),2.98–2.95(m,2H),2.48–2.39(m,2H),2.38–2.29(m,2H),1.17–1.14(m,3H)。
- [0165] 步骤9:
- [0166] 将化合物n(4.52kg,20.17mol,4.00L,1.05当量)溶于四氢呋喃(30L),在0℃下往其中加入化合物m(3.5kg,19.21mol,1当量),溴化锂(2.50kg,28.81mol,1.5当量)和三乙胺(2.92kg,28.81mol,4.01L,1.5当量),反应液接着在25℃搅拌12小时。反应液中加入水(10L)淬灭,用乙酸乙酯(10L*3)萃取。有机相合并,用氯化钠水溶液(10L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品用石油醚/乙酸乙酯(10:1,12L)溶解后,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得到化合物o(9.3kg,收率为92.50%)为黄色液体。LCMS(ESI):m/z:253.0[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 5.50(br s,1H),4.13–3.92(m,4H),3.07(br s,1H),2.98(br s,1H),2.95–2.84(m,1H),2.77(br s,1H),2.70(br s,1H),2.32–2.12(m,4H),1.20–1.08(m,6H)。
- [0167] 步骤10:
- [0168] 20~30℃下,将乙腈(20L)、化合物k(1.0kg,3.48mol,1当量)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(555g,3.66mol,1.05当量)和化合物o(945g,3.48mol,1当量)依次加入50L反应釜中,升温至85~95℃(内温82℃)并搅拌14小时后得到化合物p。反应釜降温至20~30℃,加入氢氧化钠水溶液(20L;417.6g氢氧化钠溶于20L水中)并搅拌2小时。20~30℃下向反应釜中加入浓盐酸(1.25L)调节pH至4~5,并在该温度下搅拌12小时。过滤,滤饼用水(5L)洗涤。2批次上述平行反应得到的滤饼在80℃下真空干燥72小时得到化合物q(2.7kg,收率为74.94%)为淡黄色粉末。LCMS(ESI):m/z:462.2[M+1]⁺。

[0169] 20~30℃下,将四氢呋喃(25L)、水(1.5L)、化合物q(1.7kg,3.37mol,1当量)和(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺(1.5kg,7.08mol,2.1当量)依次加入50L反应釜中,在20~30℃下搅拌1小时,升温至73℃并搅拌2小时,自然降温至20~30℃,并在此温度下搅拌12小时,反应液过滤,滤饼用四氢呋喃/水(16.5:1;10L)洗涤三次。滤液减压浓缩,用碳酸钠水溶液(15L;855g碳酸钠溶于15L水中)打浆1小时,加入乙酸乙酯(10L),继续搅拌1小时,静置分层,水相再用乙酸乙酯(10L)洗涤,两次的有机相丢弃。将水相抽到反应釜中,加入乙腈(1.5L,反应釜中水:乙腈=10:1),用浓盐酸(1.3L)调节pH至4~5,在20~30℃下搅拌12小时,有白色固体生成,反应液过滤,2批次上述平行反应得到的滤饼在70℃下真空干燥12小时得到化合物r(1.4kg)类白色粉末。20~30℃下,将四氢呋喃(33L)、水(2L)、上述化合物r(1.4kg,3.03mol,1当量)和(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺(1.35kg,6.37mol,2.1当量)依次加入50L反应釜中,在20~30℃下搅拌1小时,升温至73℃并搅拌2小时,自然降温至20~30℃,并在此温度下搅拌12小时,反应液过滤,滤饼用四氢呋喃/水(16.5:1;10L)洗涤三次。20~30℃下,将四氢呋喃(33L)、水(2L)以及上述滤饼依次加入50L反应釜中,在20~30℃下搅拌1小时,升温至73℃并搅拌2小时,自然降温至20~30℃,并在此温度下搅拌12小时,反应液过滤,滤饼用四氢呋喃/水(16.5:1;20L)洗涤三次。滤饼用碳酸钠水溶液(20L;771.68g碳酸钠溶于20L水中)打浆1小时,加入乙酸乙酯(10L),继续搅拌1小时,静置分层,水相再用乙酸乙酯(20L)洗涤,两次的有机相丢弃。将水相抽到反应釜中,加入乙腈(2L;反应釜中水:乙腈=10:1),用浓盐酸(1.18L)调节pH至4~5,在20~30℃下搅拌12小时,有白色固体生成,反应液过滤,滤饼在70℃下真空干燥12小时得到化合物r(1.08kg,收率为31.75%)为类白色粉末。SFC分析方法(柱型:Chiralcel OJ-3 100*4.6mm I.D.,3μm;流动相:A:CO₂;B:甲醇(0.05%二乙胺);B相梯度:5%-40%4min,保持40%2.5min,5%1.5min;流速:2.8mL/min;保留时间:3.285分钟;ee%=99.02%。

[0170] 步骤11:

[0171] 15~25℃下,将N,N-二甲基甲酰胺(3L)、化合物r(1.08kg,2.32mol,1当量)、N,N-二异丙基乙胺(1.62L,9.29mol,4当量)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-

四甲基脲六氟磷酸酯(1.86kg,4.88mol,2.1当量)和氯化铵(261.01g,4.88mol,2.1当量)依次加入10L三口瓶中,反应液在15~25℃下搅拌1小时。控制50L反应釜内温20℃,先用减压方式将二氯甲烷(20L)抽入反应釜内,然后将10L三口瓶内反应液抽入釜内,最后将另外的二氯甲烷(10L)也抽入釜体内,维持温度打浆16小时。过滤,滤饼用二氯甲烷(5L)洗涤。滤饼在50℃下真空干燥16小时得到化合物s(1.055kg,收率为82.77%)为类白色粉末。LCMS(ESI):m/z:460.2[M+1]⁺。

[0172] 步骤12:

[0173] 20~30℃下,向50L反应釜中加入二氯甲烷(20L),搅拌降温到0℃,在0℃下向反应釜中依次加入化合物s(1.055kg,1.94mol,1当量)和三乙胺(1.08L,7.75mol,4当量),接着在0℃下往反应釜中缓慢滴加三氟乙酸酐(1.08L,7.75mol,4当量),反应釜升温至15~25℃并在此温度下搅拌1小时。用饱和碳酸钠水溶液(10L)淬灭反应,加入二氯甲烷(5L)萃取。有机相浓缩后用甲醇/甲基叔丁基醚(12L;5:1)打浆12小时,有白色固体生成。过滤,滤饼在50℃下真空干燥12小时得到化合物(I)-crude(670g,收率为82.77%)为类白色粉末。LCMS(ESI):m/z:424.1[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.02(s,1H),8.79(s,1H),8.46(s,1H),8.36(s,1H),8.19(d,J=2.5Hz,1H),8.15(s,1H),7.43(dd,J=0.8,2.5Hz,1H),3.91(s,3H),3.36-3.34(m,2H),3.33-3.24(m,2H),3.03-2.93(m,2H),2.68-2.58(m,3H),2.41-2.30(m,2H)。

[0174] 步骤13:

[0175] 20~30℃下,向10L三口瓶中依次加入甲醇(6.7L)和化合物(I)-crude(335g,0.79mol,1当量),反应瓶在90℃下搅拌1小时,至反应液澄清。反应液趁热过滤,所得滤液在20~30℃下搅拌12小时,有白色固体析出。2批次上述平行反应的反应液合并过滤,滤饼在50℃下真空干燥12小时得到滤饼1(576g)。

[0176] 20~30℃下,向10L三口瓶中依次加入甲醇(5.76L)和上述滤饼1(288g,0.68mol,1当量),反应瓶在90℃下搅拌1小时,至反应液澄清。停止加热,缓慢降温至20~30℃并在此温度下搅拌12小时,有白色固体析出。2批次上述平行反应的反应液合并过滤,滤饼在50℃下真空干燥12小时得到滤饼2(439g)。

[0177] 20~30℃下,向10L三口瓶中依次加入甲醇(8.78L)、上述滤饼2(439g,1.04mol,1当量)和三乙胺(72.25mL,0.52mol,0.5当量),反应瓶在90℃下搅拌1小时,至反应

液澄清。停止加热，缓慢降温至20~30℃并在此温度下搅拌12小时，有白色固体析出。反应液过滤，滤饼在50℃下真空干燥12小时得到式(I)化合物(370g,收率为55.23%)为类白色粉末。LCMS(ESI):m/z:424.2[M+1]⁺.SFC分析方法(柱型: Cellulose2 100*4.6mm I.D.,3 μm; 流动相: A:CO₂; B:甲醇(0.05%二乙胺); B相梯度: 40%; 流速: 2.8mL/min); 保留时间: 5.586分钟; ee%=100%.

- [0178] 实施例2: 式(I)化合物的近无定形的制备
- [0179] 式(I)化合物(2g,4.72mmol)经制备HPLC(柱型: Phenomenex C18 80*40mm*3 μm; 流动相: [水(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-乙腈]; 乙腈%:36%-66%; 8min)纯化后冻干, 得到式(I)化合物的近无定形(1.7g,收率为83.73%)为白色固体。
- [0180] 取约50mg式(I)化合物的近无定形样品, 加入1mL水后, 浆液置于室温下晶浆30分钟, 离心, 40℃真空干燥过夜, 取固体进行XRPD表征。结果显示为近无定形。
- [0181] 取约50mg式(I)化合物的近无定形样品, 装于离心管中, 于室温下置于装有水的瓶中静置3天, 取固体进行XRPD表征。结果显示为近无定形。
- [0182] 实施例3: 式(I)化合物的Form 1晶型的制备
- [0183] 实施例1中得到的式(I)化合物为Form 1晶型。Form 1晶型的其他制备方法如下表4:
- [0184] 表4.晶型制备方法表

制备方式	状态	制备方法
挥发结晶	溶液	样品溶液挥发至溶剂干
晶浆结晶	混悬液	样品混悬液搅拌一段时间
冷却结晶	溶液	样品溶液通过降温析出粉末
抗溶剂结晶	溶液	样品溶液中加入抗溶剂(或溶液加入到抗溶剂中), 析出粉末
气固扩散结晶	粉末	样品粉末与另一种溶剂气氛接触一段时间
名词解释		
“室温”“RT”: 10℃-30℃, >30%RH;		
“溶剂比例”: 溶剂体积比例;		
“过夜”: 跨越晚上时间;		
“溶液”: 无额外光源下无肉眼可见固体体系;		

[0185] 1.挥发结晶法

[0186] 分别取约50mg式(I)化合物的近无定形样品，加入相应溶剂(表5)，样品溶清过滤后，滤液置于相应温度(表5)下小孔挥发干，取固体进行XRPD表征。结果如表5所示。

[0187] 表5.挥发结晶法制备Form 1晶型结果

编号	温度 (°C)	溶剂 1	溶剂 2	溶剂 1/溶剂 2 (mL)	结果分析
1	RT	四氢呋喃	氯仿	0.1/0.1	Form 1

2	40	乙腈	乙酸乙酯	0.1/0.1	Form 1
---	----	----	------	---------	--------

[0188] 2.晶浆结晶法

[0189] ①分别取约50mg式(I)化合物的Form 1晶型样品，加入相应溶剂(表6)后，浆液置于相应温度(表6)下晶浆3天，离心，40℃真空干燥过夜，取固体进行XRPD表征。结果如表6所示。

[0190] 表6.晶浆结晶法制备Form 1晶型结果

编号	温度 (°C)	溶剂 1	溶剂 2	溶剂 1/溶剂 2 (mL)	结果分析
1	RT	乙醇	—	1.0	Form 1
2	40	水		1.0	Form 1
3	4	乙酸异丙酯		1.0	Form 1
4	40	乙醇	水	0.2/1.0	Form 1
5	RT	丙酮	水	0.4/0.8	Form 1
6	RT	四氢呋喃	水	0.8/3.2	Form 1
7	40	乙腈	水	0.1/0.9	Form 1
8	RT	丙酮	甲基叔丁基醚	0.2/1.0	Form 1

[0191] ②分别取约50mg式(I)化合物的近无定形样品，加入相应溶剂(见表7)后，浆液置于相应温度(见表7)下晶浆30分钟，离心，40℃真空干燥过夜，取固体进行XRPD表征。结果见表7。

[0192] 表7.晶浆结晶法制备Form 1晶型结果

编号	温度 (°C)	溶剂 1	溶剂 2	溶剂 1/溶剂 2 (mL)	结果分析
1	40	甲基叔丁基醚	—	1.0	Form 1
2	4	异丙醇	水	0.2/1.0	Form 1
3	RT	丙酮	水	0.1/1.0	Form 1
4	RT	1,4-二氧六环	水	0.1/1.0	Form 1
5	40	丁酮	正庚烷	0.1/1.0	Form 1
6	RT	甲醇	甲基叔丁基醚	0.1/2.0	Form 1
7	RT	乙腈	异丙醚	0.1/1.0	Form 1
8	4	正丁醇	甲苯	0.2/2.0	Form 1
9	40	乙酸乙酯	甲基环己烷	0.1/2.0	Form 1

[0193] 3.冷却结晶法

[0194] ①取约50mg式(I)化合物的Form 1晶型样品，加入5mL乙醇，60℃水浴溶清，转至冰盐浴中搅拌0.5小时析出固体，离心，40℃真空干燥过夜，取固体进行XRPD表征，结果显示为Form 1晶型。

[0195] ②分别取约50mg式(I)化合物的近无定形样品，加入相应溶剂(见表8)，60℃水浴溶清搅拌5分钟后析出，继续搅拌0.5小时，离心，取到固体进行XRPD表征。结果见表8。

[0196] 表8.冷却结晶法制备Form 1晶型结果

实验编号	起止温度 (°C)	溶剂 1	溶剂 2	溶剂量 (mL)	结果
1	60	乙酸乙酯	正庚烷	0.3/0.8	Form 1
2	60	丙酮	水	0.2/0.8	Form 1
3	60	乙腈	甲基叔丁基醚	0.2/0.8	Form 1

[0197] 4.抗溶剂结晶法

[0198] 取约50mg式(I)化合物的Form 1晶型样品，加入表9中溶剂1后溶清，室温下将样品溶液滴加至搅拌中的溶剂2中，搅拌至析出固体，继续搅拌2小时，离心，40℃真空干燥过夜，取固体进行XRPD表征。结果见表9。

[0199] 表9.抗溶剂结晶法制备Form 1晶型结果

编号	方式	溶剂 1	溶剂 2	溶剂 1/溶剂 2 (mL)	结果分析
1	反加	丙酮	正庚烷	0.5/1.0	Form 1
2	反加	四氢呋喃	正庚烷	0.5/2.0	Form 1
3	反加	二甲亚砜	水	0.1/3.0	Form 1

- [0200]5.气固扩散结晶法
- [0201]取约50mg式(I)化合物的近无定形样品，装于离心管中，于室温下置于装有丙酮的瓶中静置3天，取固体进行XRPD表征，结果显示为Form 1晶型。
- [0202]实施例4：式(I)化合物的Form 1晶型稳定性试验
- [0203]依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典2020版四部通则9001)，为评估式(I)化合物的Form 1晶型的固体稳定性，对式(I)化合物的Form 1晶型进行了影响因素试验(高温、高湿及光照)、加速试验(40℃/75% RH及60℃/75% RH)条件的稳定性考察。试验结果见下表10和表11所示。
- [0204]表10.晶型稳定性结果：影响因素试验

	60℃	25℃/92.5%RH	光照（敞口）	光照（对照）
5天	Form 1	Form 1	--	--
10天	Form 1	Form 1	Form 1	Form 1
- [0205]表11.晶型稳定性结果：加速试验

稳定性条件	--	40℃/ 75%RH				60℃/ 75%RH		
时间	0月	10天	1个月	2个月	3个月	10天	1个月	2个月
晶型	Form 1	Form 1	Form 1	Form 1	Form 1	Form 1	Form 1	Form 1
- [0206]结论：式(I)化合物的Form 1晶型在所有稳定性条件下晶型未发生明显变化，具有较好的化学稳定性。
- [0207]生物活性测试
- [0208]实验例1：Jak1,Jak2,Jak3,Tyk2激酶体外活性测试
- [0209]实验材料
- [0210]重组人源JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2蛋白酶、主要仪器及试剂均由英国的Eurofins公司提供
- [0211]实验方法
- [0212]JAK2,JAK3和TYK2稀释：20mM 3-(N-吗啉)丙磺酸(MOPS),1mM EDTA,0.01% Brij-35,5%甘油,0.1%β-巯基乙醇,1mg/mL BSA；JAK1稀释：20mM TRIS,0.2mM EDTA,0.1%β-巯基乙醇,0.01% Brij-35,5%甘油。将式(I)化合物制备成100%的DMSO溶液并达到最终测定浓度50倍。测试化合物进行3倍浓度梯

度稀释，终浓度为10 μ M到0.001 μ M共9个浓度，DMSO在检测反应中的含量为2%。将该化合物的工作储备液作为反应的第一组分添加到测定孔中，然后按照下面测定详述的方案加入其余组分。

[0213] JAK1(h)酶反应

[0214] JAK1(h)与20mM Tris/HCl pH7.5,0.2mM EDTA, 500 μ M

MGEEPLYWSFPAKKK, 10mM乙酸镁和[γ -³³P]-ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应，在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。然后将10 μ L反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

[0215] JAK2(h)酶反应

[0216] JAK2(h)与8mM MOPS pH 7.0,0.2mM EDTA,100 μ MKTFCGTPEYLA

PEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC,10mM乙酸镁和[γ -³³P]-ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应，在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。然后将10 μ L反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

[0217] JAK3(h)酶反应

[0218] JAK3(h)与8mM MOPS pH 7.0,0.2mM EDTA,500 μ M

GGEEEEYFELVKKKK,10mM乙酸镁和[γ -³³P]-ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应，在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。然后将10 μ L反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

[0219] TYK2(h)酶反应

[0220] TYK2(h)与8mM MOPS pH 7.0,0.2mM EDTA,250 μ M

GGMEDIYFEFMGGKKK,10mM乙酸镁和[γ -³³P]-ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应，在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。然后将10 μ L反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

[0221] 数据分析

[0222] IC₅₀结果由IDBS公司的XLFIT5(205公式)进行分析得到，具体见表12。

[0223] 表12.本发明化合物体外筛选试验结果

化合物编号	JAK1 (IC ₅₀ , nM)	JAK2(IC ₅₀ , nM)	JAK3(IC ₅₀ , nM)	TYK2(IC ₅₀ , nM)
式(I)化合物	10	4	189	0.9

[0224] 结论：式(I)化合物在激酶4个亚型JAK1、JAK2、JAK3和TYK2的体外活性测试中展现了对TYK2和/或JAK1和/或JAK2的良好的选择性抑制。

[0225] 实验例2：药代动力学(PK)试验

[0226] 将试验化合物溶解后得到的澄清溶液分别经尾静脉注射和灌胃给予雄性小鼠(balb/c)。给予受试化合物后，静脉注射组(1mg/kg)在0.083,0.25,0.5,1,2,4,8和24小时，灌胃组(3mg/kg)在0.25,0.5,1,2,4,6,8和24小时，分别从下颌静脉采血并离心后获得血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度，使用WinNonlinTMVersion6.3药动力学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。测试结果如表13：

[0227] 表13.式(I)化合物在小鼠中的PK测试结果

PK 参数	结果
Cl (mL/Kg/min)	15.6
Vd (L/kg)	1.59
T _{1/2} (hr)	2.39
C _{max} (nM)	3040
AUC _{0-inf} (nM.hr)	7673
Bioavailability (%) ^a	88.7

注：T_{1/2}：半衰期；C_{max}：达峰浓度；Cl：清除率；Vd：分布容积；AUC_{0-inf}：从0时间到外推至无穷大时的
血浆浓度-时间曲线下面积；Bioavailability：生物利用度。

[0228] 结论：式(I)化合物在小鼠中都有良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效。

- [0229] 实验例3：小鼠体内银屑病模型药效试验
- [0230] 目的：本实验目的是通过小鼠耳廓皮内注射IL-23诱发银屑病样皮损模型，评价受试物对IL-23诱导的小鼠银屑病样皮损的防治作用。
- [0231] 方法：实验动物适应期过后，将50只小鼠根据Excel完全随机分组法分成5组，每组10只，分别为：溶媒(0.5% MC&0.5% Tween 80)对照组、造模组、式(I)化合物(10、20、50mg/kg)组。除溶媒对照组外，其余各组动物右耳连续8天(D1~D8)皮内注射IL-23(3 μg/10 μL/mouse/day,QD)，Control组动物右耳连续8天(D1~D8)皮内注射等体积的生理盐水溶液(10 μL/mouse/day,QD)。造模同时口服给予溶媒、受试药物，一天两次(Bid)，间隔时间为6h，连续8天(D1~D8)。给药期间，每两天监测一次动物体重。在D1、D3、D5、D7(均为IL-23注射前)、D9对小鼠右耳进行厚度测量和耳廓外观观察评分。实验结束时(Day10)，摘取其造模侧耳朵，用8mm打孔器沿耳廓边缘打一耳片并称其重量，打下的右耳片用福尔马林固定后，进行组织病理学检查(H&E)染色。
- [0232] 实验结果见表14-17。
- [0233] 表14.每天2次连续8天经口灌胃给予受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生模型小鼠体重的影响

组别和给药剂量	体重(g/天)				
	1	3	5	7	9
溶媒对照组	19.78±0.60	19.88±0.89	20.36±0.64	20.06±0.78	20.23±0.57
造模组	19.76±0.56	19.76±0.65	19.73±0.70	19.51±0.87	19.90±0.72
式(I)化合物 10mg/kg	19.77±0.59	19.69±0.57	20.02±0.77	19.69±0.63	20.04±0.72
式(I)化合物 20mg/kg	19.77±0.54	19.85±0.78	20.13±0.78	19.80±0.92	20.27±0.90
式(I)化合物 50mg/kg	19.78±0.53	19.85±0.68	20.41±0.70	20.15±0.56	20.28±0.76

- [0234] 表15.每天2次连续8天经口灌胃给予受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生模型小鼠耳厚度的影响

组别和给药剂量	耳厚 (mm)/天				
	1	3	5	7	9
溶媒对照组	0.193±0.005	0.218±0.009	0.216±0.012	0.230±0.017	0.227±0.015
造模组	0.188±0.007	0.303±0.029 ^{##}	0.338±0.027 ^{##}	0.474±0.068 ^{##}	0.520±0.078 ^{##}
式(I)化合物 10mg/kg	0.189±0.006	0.287±0.018	0.311±0.013*	0.373±0.030**	0.430±0.048*
式(I)化合物 20mg/kg	0.190±0.009	0.289±0.028	0.306±0.018**	0.350±0.025**	0.381±0.032**
式(I)化合物 50mg/kg	0.193±0.006	0.279±0.024*	0.289±0.025**	0.338±0.023**	0.352±0.032**

^{##}P<0.01vs.Control
*P<0.05,**P<0.01vs.Model

[0235] 表16.受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生模型小鼠耳朵重量的影响

组别和给药剂量	耳重 (mg)
溶媒对照组	12.94±0.75
造模组	22.80±3.01 ^{##}
式(I)化合物 10mg/kg	19.16±1.56**
式(I)化合物 20mg/kg	18.76±1.62**
式(I)化合物 50mg/kg	17.63±1.47**

^{##}P<0.01vs.Control
**P<0.01vs.Model

[0236] 表17.每天2次连续8天经口灌胃给予受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生总评分的影响

组别和给药剂量	耳部综合评分/天				
	1	3	5	7	9
溶媒对照组	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
造模组	0.00±0.00	0.20±0.42	1.70±0.95 ^{##}	5.60±1.43 ^{##}	6.40±1.58 ^{##}
式(I)化合物 10mg/kg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.60±0.52**	1.70±1.06**	2.60±1.43**
式(I)化合物 20mg/kg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.60±0.70**	1.40±0.52**	1.50±0.71**
式(I)化合物 50mg/kg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.10±0.32**	1.40±0.70**	1.00±0.47**

^{##}P<0.01vs.Control

^{★★}P<0.01vs.Model

注：IL-23：白细胞介素-23。

[0237] 结论：

[0238] ①.在IL-23诱导C57BL/6小鼠耳廓表皮异常增生模型中，每天2次连续8天经口灌胃给予式(I)化合物(10、20、50mg/kg)对IL-23诱导C57BL/6小鼠耳廓表皮异常增生模型的动物体重无明显影响。

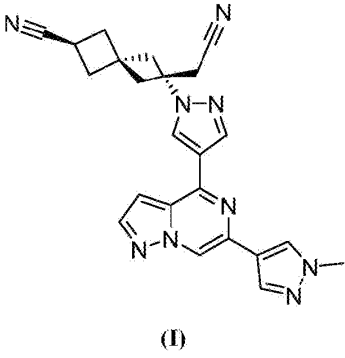
[0239] ②.对动物造模侧耳厚度的影响：10、20mg/kg的化合物1可使小鼠造模侧耳厚度从第5天开始显著降低，式(I)化合物在50mg/kg剂量下动物造模侧耳厚度从D3开始即可显著降低，且3个剂量组呈现出良好的量-效关系。表明式(I)化合物(10、20、50mg/kg)各组别均能不同程度的抑制小鼠造模侧耳厚度增加。

[0240] ③.对动物造模侧耳朵重量的影响：式(I)化合物(10、20、50mg/kg)每天2次连续8天经口灌胃给药均可显著降低动物造模侧耳朵重量，且3个剂量组对降低动物造模侧耳朵重量作用均呈现出良好的量-效关系。

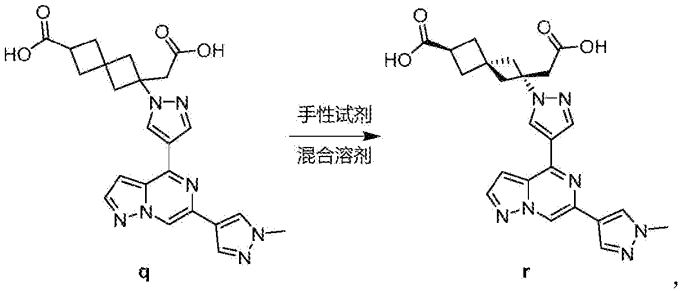
[0241] ④.对动物造模侧耳朵总评分的影响：式(I)化合物(10、20、50mg/kg)每天2次连续8天经口灌胃给药均可使小鼠患耳的总评分在D5~D9显著降低，表现出良好的药效，且呈现出良好的量-效关系。

权利要求书

[权利要求 1] 式(I)化合物的制备方法，



其特征在于，其包括化合物q的手性拆分方法，



其中，

所述手性试剂选自手性试剂1或手性试剂2；

所述手性试剂1为(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺，手性试剂2为(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺；

所述混合溶剂选自溶剂2和溶剂3；

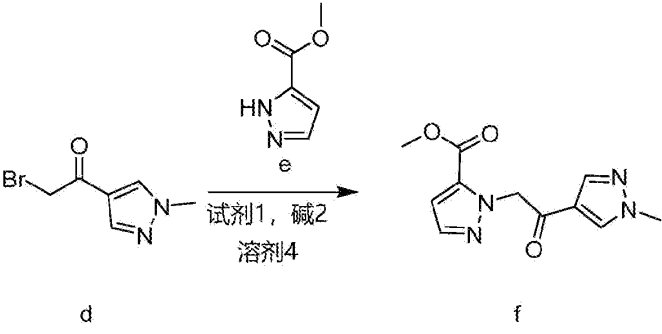
所述溶剂2为四氢呋喃，溶剂3为水。

[权利要求 2] 根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法，其中，化合物q和手性试剂的摩尔比为1:2~1:2.5，优选为1:2.1。

[权利要求 3] 根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法，其中，混合溶剂的体积比为四氢呋喃：水=15:1~20:1；优选为16.5:1。

[权利要求 4] 根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法，其中，化合物q的手性拆分方法还包括进一步纯化的步骤。

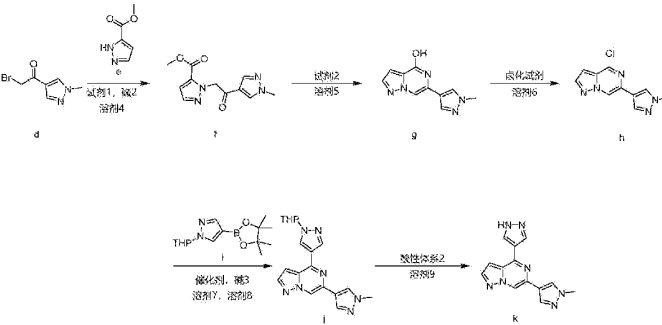
[权利要求 5] 根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法，其包括化合物d和化合物e进行选择性地烷基化方法，



其中，
试剂1为溴化镁；
碱2为DIEA；
溶剂4为四氢呋喃。

[权利要求 6] 根据权利要求5所述式(I)化合物的制备方法，其中，化合物e、化合物d和试剂1的摩尔比为1:0.8:0.1 ~ 1:1.2:0.3，优选为1:1:0.2。

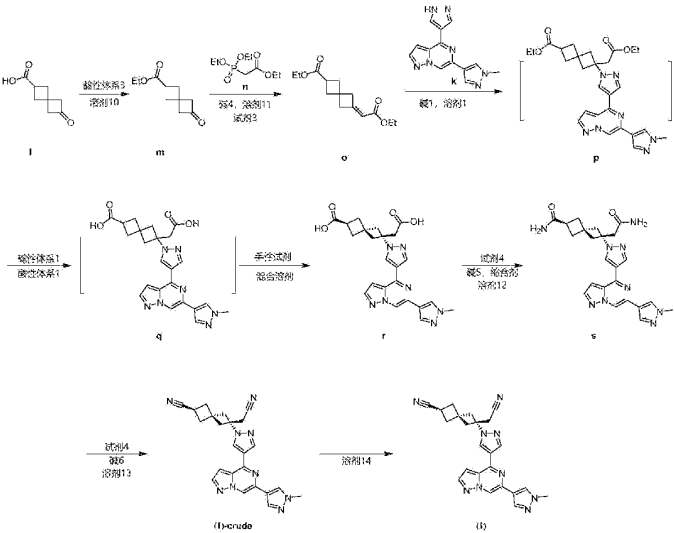
[权利要求 7] 根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法，其包括中间体k的合成方法，



所述试剂1选自溴化镁；
所述碱2选自DIEA；
所述溶剂4选自四氢呋喃；
所述试剂2选自乙酸铵；
所述溶剂5选自乙醇；

所述卤化试剂选自三氯氧磷；
所述溶剂6选自乙腈；
所述催化剂选自[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯；
所述碱3选自碳酸钠；
所述溶剂7选自二氧六环；
所述溶剂8选自水；
所述酸性体系2选自盐酸/乙酸乙酯溶液；
所述溶剂9选自二氯甲烷。

[权利要求 8]
根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法，其还包括由化合物合
成式(I)化合物的方法，



所述酸性体系3选自硫酸；
所述溶剂10选自乙醇；
所述碱4选自三乙胺；
所述溶剂11选自四氢呋喃；
所述试剂3选自溴化锂；
所述溶剂1选自乙腈；
所述碱性体系1选自氢氧化钠水溶液；

所述酸性体系1选自浓盐酸；

所述手性试剂选自手性试剂1或手性试剂2；

所述手性试剂1为(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺，手性试剂2为(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺；

所述混合溶剂选自溶剂2和溶剂3；

所述溶剂2为四氢呋喃，溶剂3为水；

所述试剂4选自氯化铵；

所述碱5选自DIEA；

所述缩合剂选自HATU；

所述溶剂12选自DMF；

所述试剂4选自三氟乙酸酐；

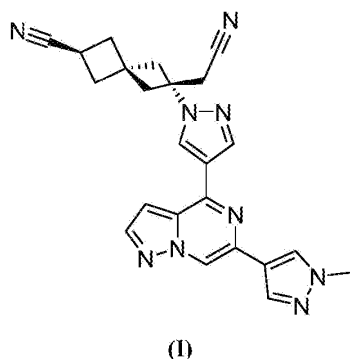
所述碱6选自三乙胺；

所述溶剂13选自二氯甲烷；

所述溶剂14选自甲醇。

[权利要求 9]

下列所示式(I)化合物的Form 1晶型，



(I)

其特征在于，其Cu K α 辐射的X射线粉末衍射谱图在下列2 θ 角处具有特征衍射峰：8.087 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，9.379 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，11.188 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 和12.852 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 。

[权利要求 10]

根据权利要求9所述式(I)化合物的Form 1晶型，其X射线粉末衍射谱图中，用2 θ 角表示，至少包含选自下述中的6、7、8或9个衍射峰：8.087 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，9.379 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，11.188 $\pm$ 0.

200° , $12.852 \pm 0.200^{\circ}$, $16.163 \pm 0.200^{\circ}$, $18.306 \pm 0.200^{\circ}$, $18.626 \pm 0.200^{\circ}$, $19.105 \pm 0.200^{\circ}$, $19.447 \pm 0.200^{\circ}$, $20.666 \pm 0.200^{\circ}$ 。

[权利要求 11] 根据权利要求10所述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.087 \pm 0.200^{\circ}$, $9.379 \pm 0.200^{\circ}$, $11.188 \pm 0.200^{\circ}$, $12.852 \pm 0.200^{\circ}$, $16.163 \pm 0.200^{\circ}$, $18.306 \pm 0.200^{\circ}$, $18.626 \pm 0.200^{\circ}$ 和 $19.105 \pm 0.200^{\circ}$ 。

[权利要求 12] 根据权利要求11所述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.087 \pm 0.200^{\circ}$, $9.379 \pm 0.200^{\circ}$, $11.188 \pm 0.200^{\circ}$, $12.852 \pm 0.200^{\circ}$, $16.163 \pm 0.200^{\circ}$, $18.306 \pm 0.200^{\circ}$, $18.626 \pm 0.200^{\circ}$, $19.105 \pm 0.200^{\circ}$, $19.447 \pm 0.200^{\circ}$, $20.666 \pm 0.200^{\circ}$, $20.875 \pm 0.200^{\circ}$ 和 $21.210 \pm 0.200^{\circ}$ 。

[权利要求 13] 根据权利要求12所述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.087 \pm 0.200^{\circ}$, $9.379 \pm 0.200^{\circ}$, $11.188 \pm 0.200^{\circ}$, $12.852 \pm 0.200^{\circ}$, $16.163 \pm 0.200^{\circ}$, $18.306 \pm 0.200^{\circ}$, $18.626 \pm 0.200^{\circ}$, $19.105 \pm 0.200^{\circ}$, $19.447 \pm 0.200^{\circ}$, $20.666 \pm 0.200^{\circ}$, $20.875 \pm 0.200^{\circ}$, $21.210 \pm 0.200^{\circ}$, $22.417 \pm 0.200^{\circ}$, $23.446 \pm 0.200^{\circ}$, $24.043 \pm 0.200^{\circ}$ 和 $24.402 \pm 0.200^{\circ}$ 。

[权利要求 14] 根据权利要求13所述式(I)化合物的Form 1晶型, 其X射线粉末衍射谱图在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 6.516° , 8.087° , 9.378° , 11.188° , 11.881° , 12.852° , 13.880° , 14.564° , 15.615° , 16.163° , 18.306° , 18.626° , 19.105° , 19.477° , 20.666° , 20.875° , 21.210° , 22.417° , 23.446° , 23.715° , 24.043° , 24.402° , 25.159° , 25.663° , 26.227° , 26.742° , 26.897° , 27.127° , 27.752° , 28.341° , 29.332° , 30.727° , 30.875° 。

0.956° , 31.678° , 32.197° , 32.574° , 34.

479° , 35.051° , 35.341° , 35.873° , 36.960° 。

[权利要求 15] 根据权利要求9所述式(I)化合物的Form 1晶型,其XRPD图谱如图1所示。

[权利要求 16] 根据权利要求9所述式(I)化合物的Form 1晶型,其差示扫描量热(DSC)曲线显示在 $161.77^{\circ}\text{C} \pm 3.00^{\circ}\text{C}$ 具有一处吸热峰起始点。

[权利要求 17] 根据权利要求9所述式(I)化合物的Form 1晶型,其热重分析(TGA)曲线在 $150.00^{\circ}\text{C} \pm 3.00^{\circ}\text{C}$ 时失重达0.3182%。

[权利要求 18] 根据权利要求9~17任意一项所述式(I)化合物的Form 1晶型在制备治疗银屑病和/或炎性肠病的药物中的应用。