一种吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的晶型、制备方法及应用

技术领域

本发明涉及一种吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的晶型、制备方法及应用。

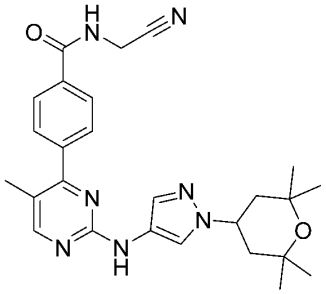
背景技术

JAK-STAT 通路在机体介导多种细胞因子的胞内信号传导。早有研究表明，在 AD 患者皮损中存在多种炎症细胞因子水平升高，如 Th1（γ-干扰素）、Th2（IL-4、IL-13、IL-31）、Th22（IL-22）细胞因子，提示 AD 发病与 JAK-STAT 通路密切相关。IL-4、IL-13 与 IL-4 受体 α 和 γ、IL-13 受体 α1 结合后可激活 JAK1/3，促使 STAT3/6 磷酸化。STAT3 可通过下调与 KC 分化相关的蛋白从而破坏皮肤屏障完整性；STAT6 可上调参与 AD 发病的趋化因子，Th0 细胞通过 JAK1/3-STAT6 途径分化为 Th2 细胞致 AD 发病。嗜酸性粒细胞是 AD 最重要的效应细胞之一。IL-5 与其受体 β 链复合物通过 JAK2-STAT1/5 途径参与调控嗜酸性粒细胞增殖、存活和效能的过程。激活的嗜酸性粒细胞被高 Th2 免疫环境中表皮细胞释放的参与 AD 发病的趋化因子吸引到皮肤，进一步加重 AD 病情。

目前在研的 JAK 抑制剂，进展较快的有 Japan Tobacco 的 Delgocitinib（已上市）、Incyte 的 Ruxolitinib（已上市）和 Pfizer 的 Tofacitinib（II 期）。结果显示，Delgocitinib 在治疗 AD 的 III 期临床研究中显著改善了患者的临床评分；Ruxolitinib 治疗 AD 的 II 期和 III 期研究结果表明该药物具有快速止痒和抗炎作用，耐受性良好；在 Tofacitinib 的一项 II 期研究中，2%软膏治疗 AD 患者 4 周后 EASI 评分显著改善，局部耐受性和安全性良好。此外，国内用于治疗 AD 的在研 JAK 抑制剂，包括苏州泽璟生物的盐酸杰克替尼乳膏和江苏恒瑞的 SHR0302 碱软膏也分别进入 I/II 和 II/III 期，然而，目前 AD 局部治疗仍不能满足临床需求，继续开发更安全有效的 JAK 抑制剂可改

善现有治疗药物不足的现状，提高特应性皮炎患者治疗效果和生活质量，具有重大的意义和市场前景。

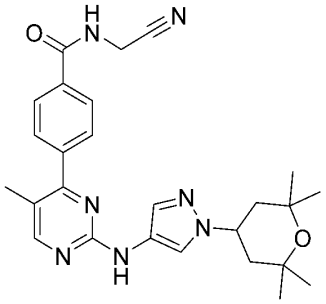
临床前研究发现，LNK01004(其结构如下所示)是一种泛 Janus 激酶（JAK）抑制剂，对 JAK1、JAK2、TYK2 有较强的抑制作用，体内外可同时抑制多个细胞因子诱导的 p-STAT 信号通路。体内外实验结果显示，LNK01004 既可抑制免疫细胞中细胞因子诱导的 p-STAT 信号通路，皮肤涂抹也可有效抑制皮肤组织中银屑病或特应性皮炎相关细胞因子诱导的 p-STAT 信号通路，不同于 Ruxolitinib 和 Tofacitinib，LNK01004 还能够抑制角质细胞的增殖。



发明内容

本发明提供一种吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的晶型、制备方法及应用，该晶型满足如下效果优势中一个或多个：具有良好的物理、化学性质、固态稳定性、良好的溶解度、低引湿性以及良好的制剂工艺可加工性。

本发明提供了一种化合物 1 的晶型 I；



1

所述晶型 I 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：8.60°±0.2°、10.25°±0.2°、11.96°±0.2°、14.35°±0.2°、15.39°±0.2°、

16.59°±0.2°、17.06°±0.2°和 18.16°±0.2°。

在某一方案中，所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：12.77°±0.2°、13.48°±0.2°、14.04°±0.2°、17.27°±0.2°、18.83°±0.2°、20.52°±0.2°、20.77°±0.2°、21.45°±0.2°、22.12°±0.2°、22.79°±0.2°、23.55°±0.2°、24.04°±0.2°、24.40°±0.2°、25.08°±0.2°、25.87°±0.2°、26.51°±0.2°、26.73°±0.2°、26.89°±0.2°、27.36°±0.2°和 28.29°±0.2°。

在某一方案中，所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：28.93°±0.2°、29.42°±0.2°、30.63°±0.2°、33.00°±0.2°、33.37°±0.2°、34.43°±0.2°和 37.09°±0.2°。

在某一方案中，所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍射峰：

衍射角 [°2θ]	d 值[Å]	相对强度 [%]
8.599	10.27532	94.0
10.250	8.62286	41.5
11.957	7.39559	80.8
12.774	6.92428	14.1
13.482	6.56235	13.1
14.043	6.30159	52.8
14.345	6.16938	33.9
15.392	5.75198	16.1
16.594	5.33787	18.7
17.063	5.19224	56.9
17.270	5.13049	27.3
18.156	4.88225	100.0
18.830	4.70888	6.0
20.523	4.32402	26.0
20.765	4.27428	10.0
21.446	4.14001	43.6

22.118	4.01569	17.0
22.792	3.89842	5.7
23.545	3.77553	10.5
24.043	3.69847	13.5
24.406	3.64422	33.5
25.081	3.54761	20.4
25.868	3.44150	2.8
26.508	3.35979	2.8
26.732	3.33219	5.4
26.889	3.31302	9.2
27.360	3.25704	10.2
28.285	3.15261	6.9
28.930	3.08383	30.2
29.419	3.03366	5.0
30.630	2.91642	3.4
33.000	2.71216	3.7
33.370	2.68298	2.6
34.429	2.60282	2.2
37.089	2.42198	2.0

。

在某一方案中，所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

在某一方案中，所述晶型 I 的差示扫描量热图在 207.4℃ ~ 209.2℃处有一个吸热峰。

在某一方案中，所述晶型 I 的差示扫描量热图在 207.4℃ ~ 209.2℃处有一个吸热峰，熔化热为 123.76J/g。

在某一方案中，所述晶型 I 的差示扫描量热图基本如图 2 所示。

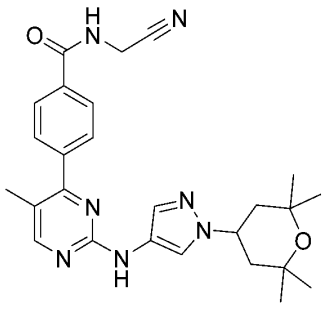
在某一方案中，所述晶型 I 的热重分析图从 30.07℃~208.96℃，重量损

失为 0.0%，表明晶型 I 为无水化合物。

在某一方案中，所述晶型 I 的热重分析图基本如图 3 所示。

本发明还提供了一种上述晶型 I 的制备方法，其为方案一或方案二；

方案一，其包括如下步骤：将化合物 1 的甲醇溶液进行析晶，得到所述的晶型 I 即可；



1 ；

方案二，其包括如下步骤：将化合物 1 在四氢呋喃/甲醇和异丙醇的溶液，降温，得到所述的晶型 I 即可。

在某一方案中，方案一中，所述析晶中，所述溶液的质量为所述化合物 1 质量的(1:6)-(1:8.5)；优选为(1:6.3)-(1:8.3)。

在某一方案中，所述方案一优选包括如下操作：在 40℃下，将甲醇加入化合物 1 和四氢呋喃的溶液中，浓缩，浓缩液再次加入甲醇，搅拌，析晶，得到所述的晶型 I 即可；

其中，所述化合物 1 在所述四氢呋喃中溶解形成溶液的温度优选 50 - 60℃；

所述化合物 1 与所述四氢呋喃的质量比优选为(1:8)-(1:9)；更优选为 1:8.7；

所述化合物 1 与第一次加入的甲醇的质量比优选为(1:16)-(1:18)；更优选为 1:17；

所述浓缩液的质量优选为所述化合物 1 质量的 4-6 倍，更优选为 5 倍；

所述化合物 1 与第二次加入的甲醇的质量比优选为(1:2)-(1:3)；更优选为 1:2.3。

在某一方案中，所述方案一还可进一步包括如下后处理步骤：过滤、洗涤、减压干燥、过筛，得到所述的晶型 I。

在某一方案中，方案二中，所述化合物 1 和四氢呋喃/甲醇的质量比为(1:3)-(1:5)；优选为 1:4。

在某一方案中，方案二中，所述四氢呋喃/甲醇中，四氢呋喃和甲醇的质量比为(2:1)-(1:2)；优选为 1:1。

在某一方案中，方案二中，所述化合物 1 和异丙醇的质量比为(1:11)-(1:13)；优选为 1:12。

在某一方案中，方案二中，化合物 1 在四氢呋喃/甲醇和异丙醇中溶解的温度为 50～60℃；优选为 55℃。

在某一方案中，方案二中，所述的降温为将温度降至 0-5℃，优选为 0℃。

在某一方案中，方案二中，所述降温后的保温时间与反应规模有关，一般以产物不再增加时作为反应终点；保温时间优选为 15-30h，更优选为 24h。

在某一方案中，所述方案二优选包括如下操作：将化合物 1 和四氢呋喃/甲醇进行升温，加入异丙醇，溶解，再次加入异丙醇，降温，形成悬浊液，得到所述的晶型 I 即可。

在某一方案中，所述方案二还可进一步包括如下后处理步骤：过滤、洗涤、减压干燥、过筛，得到所述的晶型 I。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述的晶型 I 和药用辅料。

本发明还提供了一种上述晶型 I 在制备治疗和/或预防与 JAK 激酶相关的疾病的药物中的应用。

在某一方案中，所述与 JAK 激酶相关的疾病为自炎性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓性白血病(CML)、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化(MF)、乳腺癌或卵巢癌。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本

发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料市售可得。

本发明的积极进步效果在于：晶型 I 具有良好的物理和化学性质、良好的高温（例如 60℃）和高湿（92.5%RH）稳定性、高压（10Mpa）固态稳定性、良好的溶解度（远大于 8μg/mL）、低引湿性、粒径分布均匀、良好的固体形态和制剂工艺可加工性、以及良好的开发前景。

附图说明

图 1 为晶型 I 的 XRPD 谱图。

图 2 为晶型 I 的 DSC 谱图。

图 3 为晶型 I 的 TGA 谱图。

图 4 为晶型 I 的 PLM 谱图。

图 5 为晶型 I 的 SEM 谱图。

图 6A 和图 6B 为晶型 I 的 DVS 谱图。

图 7 为晶型 I 测试 DVS 前后的 XRPD 谱图。

图 8 为晶型 II 的 XRPD 谱图。

图 9 为晶型 II 的 DSC 谱图。

图 10 为晶型 II 的 TGA 谱图。

图 11 为晶型 II 的 PLM 谱图。

图 12 为晶型 III 的 XRPD 谱图。

图 13 为晶型 III 的 DSC 谱图。

图 14 为晶型 III 的 TGA 谱图。

图 15 为晶型 III 的 PLM 谱图。

图 16 为晶型 IV 的 XRPD 谱图。

图 17 为晶型 IV 的 DSC 谱图。

图 18 为晶型 IV 的 TGA 谱图。

图 19 为晶型 IV 的 PLM 谱图。

图 20 为晶型 V 的 XRPD 谱图。

图 21 为晶型 V 的 DSC 谱图。

图 22 为晶型 V 的 TGA 谱图。

图 23 为晶型 V 的 PLM 谱图。

图 24 为晶型 VI 的 XRPD 谱图。

图 25 为晶型 VI 的 DSC 谱图。

图 26 为晶型 VI 的 TGA 谱图。

图 27 为晶型 VI 的 PLM 谱图。

图 28 为无定型的 XRPD 谱图。

图 29 为无定型的 DSC 谱图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

XRPD 分析方法

1.测试准备

类别	名称	备注
仪器	布鲁克 D8 Advance X-射线衍射仪	或等效仪器
材料	单晶硅板	或等效板

2.参数设定

参数	设置
光管	Cu:K-Alpha1（λ=1.54060 Å）

发生器	电压	40 KV
	电流	40 mA
光路	前置索拉	2.5 deg
	次级索拉	2.5 deg
	发散	0.60 mm
	模式	Fixed
探测器	模式	Lynxeye(1D mode)
	PSD 开发角	2.1°
扫描参数	类型	Coupled Two Theta/Theta
	模式	Continuous PSD fast
	范围	4-40 deg
	步径	0.02 deg
	步长	0.12 s

备注：以上参数根据布鲁克 D8 XRPD 建立，可根据不同仪器调整。

3.测试和结果报告

填装适量样品（如 20-50mg，可调整）到单晶硅板上，在单晶硅板中心区域涂匀样品，见下图。若样品有较大颗粒，可使用背装式样品板。无响应强度要求时，平板式和凹槽式单晶硅板均可使用；否则，应使用凹槽式单晶硅板，使填装高度保持一致。

如有需要，可在单晶硅板表面涂一薄层凡士林或硅油，以附着样品，轻轻敲去多余样品。装载样品板到 XRPD 的样品架上，扫描并采集谱图，报告结果。

DSC 测试方法

1.测试准备

类别	名称	备控
仪器	差示扫描最热仪	TA Discovery 系列或等

		效仪器
	分析天平	精度：至少 1 mg
材料	增塌盘	Low-Mass 铝盘，Tzero 或等效
	盖子	铝，Tzero 或等效

2.参数设定

参数	设置
氮气流速	50 ml/min
数据采集频率	1.00 s/pt
升温范围	室温到 300°C
升温速率	10°C/min

3.测试和结果报告

取适量样品（不要太满，防止加热中溢出），置于增垠盘中，加盖，用压盖器密封。取一个空增塌作为空白对照。空白对照使用的士甘塌盘和盖应与样品的一致。安装士甘塌到相应的样品架上：样品增塌置于样品架上，空白增塌置于对照架上。选择方法，运用工作站软件进行数据处理，报告结果。

TGA 测试方法

1. 测试准备

类别	名称	备注
仪器	热重分析仪	TA TGA55/GA550 或等效仪器
材料	样品盘	氧化铝或者铂金材质

2.参数设定

参数	设置
天平吹扫流速	40 ml/min

炉子吹扫流速	10 ml/min
升温范围	室温到 300℃
升温速率	10℃/min

3.测试和结果报告

将空的样品盘放在 Auto Sampler 上的目标位置，在工作站点击“TARE 飞仪器会自动挂盘，关闭炉子后去皮。精密称取约 2-10 mg 样品，置于去皮后的样品盘中。编辑样品信息，选用方法，点击“Sta 时”，开始样品分析，工作站自动记录样品重量百分含量随温度变化的曲线。点击“Analysis”，在下拉菜单中选 中选择“Weight change，分析命令，点击“Analyze”，工作站自动计算出样品的失重百分含量（%），报告结果。

PLM(偏光显微镜检查方法)测试方法

1. 测试准备

类别	名称
仪器	尼康 LV100POL 偏光显微镜
材料	载玻片/盖玻片

2.测试和结果报告

将试样的若干粒子放入矿物油（例如：硅油）中，以形成悬浮体，并置于清洁玻璃片上。将适量的混悬液至于载玻片中，加盖盖玻片。对于形状不规则的颗粒，颗粒大小的表征还必须包括颗粒信息。粉末的均匀性应使用适当的放大倍数进行检验。报告显微照片的结果。

晶型 I 制备及表征实施例 1：

向反应器 R1 中加入 LNK01004（参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型）（净含量：1.73 kg，1.00±0.02X）和四氢呋喃（15 kg，8.7X），升温至 50～60℃，搅拌 1～3 小时至全部溶解。

控制温度为 40℃，再加入甲醇（30kg，17X），减压浓缩至 4.0～6.0X 后，再加入甲醇（4 kg，2.3X），搅拌 1～3 小时。

过滤悬浊液，加入甲醇（2 kg，1.2X）洗涤滤饼。40～50℃下，减压干燥至水分和溶残合格（四氢呋喃 ≤ 720 ppm，甲醇 ≤ 5000 ppm）。干燥合格后，过筛得到 1.362 kg 终产品 LNK01004 的晶型 I（JR-C200212007-FPF21001），其 XRPD 图如图 1 所示，纯度为 99.91%，收率为 90%。

JR-C200212007-FPF21001 的 XRPD 数据

衍射角 [°2θ]	d 值[Å]	相对强度 [%]
8.599	10.27532	94.0
10.250	8.62286	41.5
11.957	7.39559	80.8
12.774	6.92428	14.1
13.482	6.56235	13.1
14.043	6.30159	52.8
14.345	6.16938	33.9
15.392	5.75198	16.1
16.594	5.33787	18.7
17.063	5.19224	56.9
17.270	5.13049	27.3
18.156	4.88225	100.0
18.830	4.70888	6.0
20.523	4.32402	26.0
20.765	4.27428	10.0
21.446	4.14001	43.6
22.118	4.01569	17.0
22.792	3.89842	5.7
23.545	3.77553	10.5
24.043	3.69847	13.5
24.406	3.64422	33.5
25.081	3.54761	20.4
25.868	3.44150	2.8

26.508	3.35979	2.8
26.732	3.33219	5.4
26.889	3.31302	9.2
27.360	3.25704	10.2
28.285	3.15261	6.9
28.930	3.08383	30.2
29.419	3.03366	5.0
30.630	2.91642	3.4
33.000	2.71216	3.7
33.370	2.68298	2.6
34.429	2.60282	2.2
37.089	2.42198	2.0

晶型 I 的表征

对 **JR-C200212007-FPF21001** 得到的晶型 I 采集典型的表征数据如下所示。表征数据显示晶型 I 是一个稳定性的无溶剂结晶物，可以得到非常高的纯度，稳定的熔点，无溶剂包裹，良好的形貌和粒度分布，同时没有明显的引湿性，这些特性有利于后续的原料药和制剂开发生产。

晶型 I 的表征数据

样品编号	**JR-C200212007-FPF21001**	
参数	方法	结果
纯度	HPLC	99.91%
熔点	DSC, 10 °C/min	207.4°C~209.2°C; 123.76J/g
X-射线衍射	3-40° (2 theta)	高结晶度
热失重	TGA, 10°C/min（图 3）	从30.07°C到208.96°C失重为0.0%
溶剂残留	^{1}H-NMR	无

水含量	Karl Fisher	0.1%
形貌	PLM（图 4）	块状
形貌	SEM（图 5）	块状
粒度分布	PSD 干法	D10=6μm；D50=14μm；D90=31μm
引湿性	DVS（图 6A 和图 6B）	在 95%RH 条件下增重 0.9% DVS 表征完成后晶型没有转变（图 7）

晶型 I 制备实施例 2：

向反应器 R1 中加入 LNK01004（参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型）（净含量：5 kg，1.00±0.02X）和四氢呋喃/甲醇=1:1（20 kg，4.0X），升温至 50～60℃，加入异丙醇（5 kg，1.0X）搅拌 1～3 小时至全部溶解。

控制温度 55℃，同时加入异丙醇（55kg，11.0X），保持 1～3 小时。

在 5.0h 内将反应温度下降到 0℃。在 0℃下保持 24 小时，形成悬浊液。

过滤悬浊液，加入异丙醇（10 kg，2.0X）洗涤滤饼。

40～50℃下，减压干燥至水分和溶残合格（四氢呋喃 ≤ 720 ppm，甲醇 ≤ 5000 ppm，异丙醇≤ 5000 ppm）。干燥合格后，过筛得到 4.7 kg 终产品 LNK01004 晶型 I（其表征数据与**晶型 I 制备实施例 1** 一致），纯度为 100.0%，收率为 94%。

晶型 I 效果实施例 1：

1. 25℃的水活度实验

称取 20mg 晶型 I，加入 1mL 具有不同水活度的丙酮/水体系，在 25°C 下搅拌 10、12 或 22 天。将所得固体过滤，并对其进行 XRPD 表征。

25℃下水活度实验

实验编号	溶剂	结果	
		时间/天	XRPD
AW1	水(a.w.=1)	10	晶型 I
		22	晶型 I
AW9	丙酮/水(v:v=36:64) (a.w.=0.9)	12	晶型 I
AW8	丙酮/水(v:v=60.4:39.6) (a.w.=0.8)	12	晶型 I
AW7	丙酮/水(v:v=75.8:24.2) (a.w.=0.7)	12	晶型 I
AW2	丙酮/水(91:9,v:v) (a.w.=0.6)	10	晶型 I
		22	晶型 I
AW3	丙酮/水(94:6,v:v) (a.w.=0.5)	10	晶型 I
		22	晶型 I
AW4	丙酮/水(97:3,v:v) (a.w.=0.3)	10	晶型 I
		22	晶型 I
AW5	丙酮/水(99:1,v:v) (a.w.=0.1)	10	晶型 I
		22	晶型 I
AW6	丙酮(a.w.=0)	10	晶型 I
		22	晶型 I

此水活度实验的结果显示，无水晶型 I 在广泛的水活度范围内(1%-100%)都是长期（长达 22 天）稳定存在的，没有转化成水合物或其他晶型，有利于制剂进入体内后保持稳定的晶型，有利于药物进入体内后有温度的吸收和暴露量。

2. 稳定性考察结果

晶型 I 在高温 60℃和高湿 92.5%RH 条件下放置 30 天，光照条件下放置 1×ICH（总照度不低于 1.2×10^6 Lux·hr，近紫外能量不低于 200 w·hr/m^2）及加速（40±2℃/75%±5%RH）6 个月和长期（25±2℃/60%±5%RH）条件下储存 18 个月后，外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、水分、晶型、含量和微生物限度结果未发生变化。

稳定性实验

项目		放置条件	考察时间	考察项目	晶型结论
影响因素试验	高温	60℃ 40℃1	5、10、30 天	外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、水分、晶型、含量	晶型 I 保持稳定
	高湿	25℃/92.5%RH 25℃/75%RH[2]	5、10、30 天	外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、水分、晶型、含量	
	光照	1.2×10^6 Lux·hr，200 w·hr/m^2	1×ICH	外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、水分、晶型、含量	
	结论	影响因素试验数据表明： 晶型 I 在高温 60℃和高湿 92.5%RH 条件下放置 30 天，光照条件下放置 1×ICH（总照度不低于 1.2×10^6 Lux·hr，近紫外能量不低于 200 w·hr/m^2），所有检项结果均符合相应的质量标准； 结果表明晶型 I 药在高温、高湿和光照条件下晶型 I 稳定。			
加速试验		40±2℃/75%±5%RH	1、2、3 和 6 月	外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、含量和水	晶型 I 保持稳定

项目	放置条件	考察时间	考察项目	晶型结论
			分，0、3 和 6 月增加晶型检测，0 和 6 月增加微生物限度检测	
中间条件试验	30±2℃/65%±5%RH	1、3、6、9 和 12 月	外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、含量和水分，0 和 12 月增加晶型和微生物限度检测	
长期试验	25±2℃/60%±5%RH	1、3、6、9、12、18 和 24 月	外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、含量和水分，0、3、6、12 和 24 月增加晶型检测，0、12 和 24 月增加微生物限度检测	
结论	晶型 I 在加速（40±2℃/75%±5%RH）6 个月和长期（25±2℃/60%±5%RH）18 个月后，外观、有关物质、含量以无水无溶剂计、水分、晶型 I、含量和微生物限度结果无变化。			

晶型 I 效果实施例 2：晶型 I 的动态溶解度研究

称取约 20mg 晶型 I，置于 40mL 玻璃瓶中，加入 10mL 模拟胃肠液，在 37°C 下以 400rpm 搅拌，分别于 1 小时，4 小时和 24 小时取出约 1mL 混悬液，在 37°C 下离心，测定晶型 I 在该时间点下的溶解度。24 小时后，测定混悬液的 pH，并将剩余混悬液离心，对剩余固体进行 XRPD 表征。

晶型 I 动态溶解度（37℃）研究

时间 (h)	溶解度	24 小时后 pH	XRPD

	（μg/mL）		
1	97.4	2.1（模拟胃液）	晶型 I
4	92.3		
24	101.6		
1	100.5	6.6（模拟餐前肠液）	晶型 I
4	111.0		
24	120.0		
1	389.4	5.1（模拟餐后肠液）	晶型 I
4	473.7		
24	627.2		

结果显示晶型 I 在模拟胃肠液中有很好的溶解度（远大于 8μg/mL），后续制剂开发生产中制剂能保持稳定性吸收。

晶型 I 效果实施例 3：晶型 I 的压力测试

称取约 10mg 晶型 I (样品编号：FR00970-12-SU1)，用液压机以 10MPa 压力压片 5 分钟，并通过 XRPD 表征研究晶型转变以及结晶度的变化情况。结果显示优势晶型 I 在高压力（10Mpa）下保持稳定，有利于后续制剂稳定性生产。

压力下转晶行为研究

压力	**XRPD**	备注
10Mpa	晶型 I	晶型未变，结晶度无变化

晶型 I 效果实施例 4：晶型 I 的模拟干法研磨

称取约 10mg 晶型 I (样品编号：FR00970-12-SU1)，用研钵研磨 3min，并通过 XRPD 表征研究晶型转变以及结晶度的变化情况。结果显示晶型 I 在干法研磨条件下保持稳定性，有利于后续制剂生产。

模拟干法研磨实验

考察方法	XRPD	备注
干法研磨 3min	晶型 I	晶型未变，结晶度略有降低

晶型 I 效果实施例 5：晶型 I 的模拟干法研磨

称取约 10mg 晶型 I (样品编号：FR00970-12-SU1)，分别加入 40μL 水或乙醇，之后用研钵研磨 3min，并通过 XRPD 表征研究晶型转变以及结晶度的变化情况。结果显示优势晶型 I 在湿法研磨条件下保持稳定性，有利于后续制剂生产。

模拟湿法研磨实验

溶剂	XRPD	备注
乙醇	晶型 I	晶型未变，结晶度略有降低
水	晶型 I	晶型未变，结晶度略有降低

晶型 I 效果实施例 6：晶型 I 的药效学数据

本试验利用迁移检测技术的方法检测化合物 LNK01004 的晶型 I、鲁索替尼、托法替尼和乌帕替尼对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶活性的半抑制浓度（IC50）值。试验中，化合物 LNK01004 的晶型 I、鲁索替尼、托法替尼和乌帕替尼对 JAK1、JAK2、JAK3、和 TYK2 激酶检测的起始浓度为 10μM，3 倍梯度稀释共 10 个浓度，复孔检测，ATP 浓度为 1mM。检测结果见下表：

晶型 I 对 JAK1、JAK2、JAK3、和 TYK2 激酶活性的半抑制浓度（IC50）值

IC50（nM）	JAK1（1 mM ATP）	JAK2（1 mM ATP）	JAK3（1 mM ATP）	TYK2（1 mM ATP）
LNK01004 的晶型 I	10	＜0.51	275	1.0
鲁索替尼	10	9.9	570	43

托法替尼	21	75	67	527
乌帕替尼	0.91	19	202	183

由试验结果可知，化合物 LNK01004 的晶型 I 相对于鲁索替尼、托法替尼、乌帕替尼在 JAK1、JAK2、JAK3、和 TYK2 活性测试中激酶活性抑制能力更强，体现了 LNK01004 的晶型 I 在相同的浓度，相同剂量下有更好的药学性能。

对比例 1 晶型 II 的制备及表征

称取约 50mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，加入 2ml 丙酮/水(v:v=1:1)在 50°C 下充分溶解，用 0.45μm 滤膜过滤得到澄清溶液。将所得澄清溶液以 0.1°C/min 的降温速率冷却至 5°C。以过滤的方式收集所得固体得到晶型 II。晶型 II (样品编号：FR00970-7-SC12)含有 0.3%丙酮残留、含水量为 12.2%。晶型 II 脱水温度较低，为 T_{onset}56.8°C，是高结晶度亚稳水合物。

晶型 II 的表征数据

晶型	方法	晶型 II
样品编号		FR00970-7-SC12
结晶度	XRPD(图 8) (2θ：3-40°)	高结晶度
熔点及熔融焓	DSC(图 9) (10°C/min)	/
热失重	TGA(图 10) (10°C/min)	13.6%@110°C
溶剂含量	^{1}H-NMR (DMSO-d6)	0.06 当量丙酮 (理论残留溶剂含量 0.3%)
水含量	KF	12.2%

晶型	方法	晶型 II
样品编号		FR00970-7-SC12
形貌	PLM(图 11)	柱状

对比例 2 晶型 III 的制备及表征

称取约 50mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，置于 2mL 玻璃瓶中，加入甲醇/二氯甲烷（v:v=1:1）1mL 溶剂，于 50°C 400rpm 下混悬一周。将所得混悬液过滤，所得固体部分表征的得到晶型 III。晶型 III (样品编号：FR00970-7-SC6) 无残留溶剂、含水量为 6.6%，是高结晶度的亚稳水合物。

晶型 III 的表征数据

晶型	方法	晶型 III
样品编号		FR00970-7-SC6
结晶度	XRPD(图 12) (2θ: 3-40°)	高结晶度
熔点及熔融焓	DSC(图 13) (10°C/min)	
热失重	TGA(图 14) (10°C/min)	6.6%@110°C
溶剂含量	^{1}H-NMR (DMSO-d6)	
水含量	KF	6.6%
形貌	PLM(图 15)	块状

对比例 3 晶型 IV 的制备及表征

称取约 50mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，置于 2mL 玻璃瓶中，加入四氢呋喃/水（v:v=1:1）1mL 溶剂，于

25°C 400rpm 下混悬一周。将所得混悬液过滤，对所得固体进行表征，其为晶型 IV(图 24)。晶型 IV (样品编号：FR00970-12-SU3) 含有 3%四氢呋喃残留，含水量为 5.4%。晶型 IV 在外界环境下(20-25°C，80-95%RH)放置 2 天转变为晶型 VI。说明是晶型 IV 高结晶度亚稳水合物。

晶型 IV 的表征数据

晶型	方法	晶型 IV
样品编号		FR00970-12-SU3
结晶度	XRPD(图 16) (2θ: 3-40°)	高结晶度
熔点及熔融焓	DSC(图 17) (10°C/min)	
热失重	TGA(图 18) (10°C/min)	6.6%@110°C
溶剂含量	^{1}H-NMR (DMSO-d6)	
水含量	KF	6.6%
形貌	PLM(图 19)	块状

对比例 4 晶型 V 的制备及表征

称取约 20mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，加入 1ml DMF/正庚烷（v:v=1:1）的溶剂充分溶解，用 0.45μm 滤膜过滤得到澄清溶液。随后将所得澄清溶液置于室温下缓慢挥发，所得固体为晶型 V。晶型 V (样品编号：FR00970-11-VD3) 含有 1.6 当量 DMF。晶型 V 加热至 150°C 脱去溶剂后转变为晶型 I（其 XRPD 数据与**晶型 I 制备实施例 1** 一致）。

晶型 V 的表征数据

晶型	方法	晶型 V
样品编号		FR00970-11-VD3
结晶度	XRPD(图 20) (2θ: 3-40°)	高结晶度
熔点及熔融焓	DSC(图 21) (10°C/min)	205.0°C; 85J/g
热失重	TGA(图 22) (10°C/min)	11.6%@140°C
溶剂含量	^{1}H-NMR (DMSO-d6)	1.6 当量 DMF (理论残留溶剂含量 20%)
水含量	KF	/
形貌	PLM(图 23)	块状

“/”：表示未做。

对比例 5 晶型 VI 的制备及表征

称取约 50mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，置于 2mL 玻璃瓶中，加入四氢呋喃/水（v:v=1:1）1mL 溶剂，于 25°C 400rpm 下混悬一周。将所得混悬液过滤，将所得固体进行表征，其为晶型 IV，晶型 IV 在外界环境下(20-25°C，80-95%RH)放置 2 天转晶得到晶型 **VI**。晶型 VI (样品编号：FR00970-9-TC17) 含有 2.3%THF 残留，含水量为 4.8%。晶型 VI 不稳定，在一定条件下转化成其他的晶型。其暴露于 0 湿度成为晶型 VII，加热至 120°C 再冷却至室温转变为晶型 III。

晶型 VI 的表征数据

晶型	方法	晶型 **VI**
样品编号		FR00970-9-TC17
结晶度	XRPD(图 24)	中结晶度

晶型	方法	晶型 VI
样品编号		FR00970-9-TC17
	(2θ: 3-40°)	
熔点及熔融焓	DSC(图 25) (10°C/min)	
热失重	TGA(图 26) (10°C/min)	8.2%@95°C
溶剂含量	^{1}H-NMR (DMSO-d6)	0.16 当量四氢呋喃 (理论残留溶剂含量 2.3%)
水含量	KF	4.8%
形貌	PLM(图 27)	块状

对比例 6 晶型 VII 的制备及表征

称取约 50mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，置于 2mL 玻璃瓶中，加入四氢呋喃/水（v:v=1:1）1mL 溶剂，于 25°C 400rpm 下混悬一周。将所得混悬液过滤，将所得固体进行表征，其为晶型 IV，晶型 IV 在 0%RH 下平衡 12 小时会转变得到晶型 VII。晶型 VII 仅在低 RH 条件下稳定，当恢复至 60%RH 2 小时内，晶型 VII 转变为晶型 III。晶型 VII 和晶型 III 具有相似的 XRPD 谱图，除了几个峰的位置有少许偏移。

对比例 7 无定型的制备及表征

称取约 50mg LNK01004 (参考 CN113227074A 的实施例 113 制备得到，为无定型)，置于 2mL 玻璃瓶中，加入乙腈/水（v:v=1:1）1mL 溶剂，50°C 下充分溶解，用 0.45μm 滤膜过滤得到澄清溶液。将所得澄清溶液以 0.1°C/min 的降温速率冷却至 5°C。以过滤的方式收集所得固体，得到无定型（样品编号：FR00970-7-SC8）。DSC 加热研究晶型发现（以 10°C/min 速率从 30°C 加热至熔融；以 20°C/min 速率从熔融冷却-20°C）：无定型在 30°C 到 110°C：

脱溶剂；继续加热 140°C 到 190°C，转化成晶型 I（其表征数据同“**晶型 I 制备及表征实施例 1**”）。

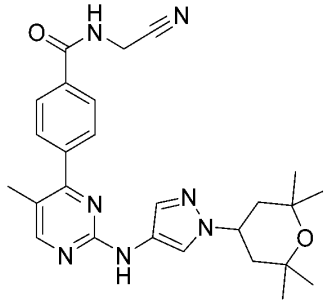
晶型无定型的表征数据

晶型	方法	无定型
样品编号		FR00970-7-SC8
结晶度	XRPD(图 28) (2θ: 3-40°)	无定型
熔点及熔融焓	DSC(图 29) (10°C/min)	用无定型具有在 104°C 玻璃态转化温度。
DSC 加热晶型转化	DSC (10°C/min)	无定型 30°C 到 110°C：脱溶剂；140°C 到 190°C 转化成晶型 I。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种化合物 1 的晶型 I，其特征在于，所述晶型 I 使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ表示的 X 射线粉末衍射图在下述位置具有衍射峰：8.60°±0.2°、10.25°±0.2°、11.96°±0.2°、14.35°±0.2°、15.39°±0.2°、16.59°±0.2°、17.06°±0.2°和 18.16°±0.2°；



1 。

2. 如权利要求 1 所述晶型 I，其特征在于，所述晶型 I 满足如下一个或多个条件：

（1）所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还进一步在下述的一个或多个位置有衍射峰：12.77°±0.2°、13.48°±0.2°、14.04°±0.2°、17.27°±0.2°、18.83°±0.2°、20.52°±0.2°、20.77°±0.2°、21.45°±0.2°、22.12°±0.2°、22.79°±0.2°、23.55°±0.2°、24.04°±0.2°、24.40°±0.2°、25.08°±0.2°、25.87°±0.2°、26.51°±0.2°、26.73°±0.2°、26.89°±0.2°、27.36°±0.2°和 28.29°±0.2°；优选还在下述的一个或多个位置有衍射峰：28.93°±0.2°、29.42°±0.2°、30.63°±0.2°、33.00°±0.2°、33.37°±0.2°、34.43°±0.2°和 37.09°±0.2°；

（2）所述晶型 I 的差示扫描量热图在 207.4℃ ~ 209.2℃处有一个吸热峰；

（3）所述晶型 I 的热重分析图从 30.07℃~208.96℃，重量损失为 0.0%。

3. 如权利要求 2 所述晶型 I，其特征在于，所述晶型 I 满足如下一个或多个条件：

（1）所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如下表所示的衍

射峰：

衍射角[°2θ]	d 值[Å]	相对强度[%]
8.599	10.27532	94.0
10.250	8.62286	41.5
11.957	7.39559	80.8
12.774	6.92428	14.1
13.482	6.56235	13.1
14.043	6.30159	52.8
14.345	6.16938	33.9
15.392	5.75198	16.1
16.594	5.33787	18.7
17.063	5.19224	56.9
17.270	5.13049	27.3
18.156	4.88225	100.0
18.830	4.70888	6.0
20.523	4.32402	26.0
20.765	4.27428	10.0
21.446	4.14001	43.6
22.118	4.01569	17.0
22.792	3.89842	5.7
23.545	3.77553	10.5
24.043	3.69847	13.5
24.406	3.64422	33.5
25.081	3.54761	20.4
25.868	3.44150	2.8
26.508	3.35979	2.8
26.732	3.33219	5.4
26.889	3.31302	9.2
27.360	3.25704	10.2

28.285	3.15261	6.9
28.930	3.08383	30.2
29.419	3.03366	5.0
30.630	2.91642	3.4
33.000	2.71216	3.7
33.370	2.68298	2.6
34.429	2.60282	2.2
37.089	2.42198	2.0

；

（2）所述晶型 I 的差示扫描量热图在 207.4℃ ~ 209.2℃处有一个吸热峰，熔化热为 123.76J/g；

（3）所述晶型 I 的热重分析图基本如图 3 所示。

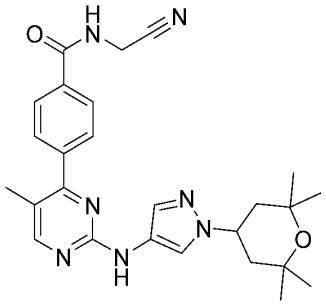
4. 如权利要求 3 所述晶型 I，其特征在于，所述晶型 I 满足如下一个或多个条件：

（1）所述晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示；

（2）所述晶型 I 的差示扫描量热图基本如图 2 所示。

5. 一种如权利要求 1~4 任一项所述的晶型 I 的制备方法，其特征在于，其为方案一或方案二；其中，

方案一，其包括如下步骤：将化合物 1 的甲醇溶液进行析晶，得到所述的晶型 I 即可；



1 ；

方案二，其包括如下步骤：将化合物 1 在四氢呋喃/甲醇和异丙醇的溶

液，降温，得到所述的晶型 I 即可。

6. 如权利要求 5 所述的晶型 I 的制备方法，其特征在于，所述制备方法满足如下一个或多个条件：

（1）方案一中，所述析晶中，所述溶液的质量为所述化合物 1 质量的(1:6)-(1:8.5)；优选为(1:6.3)-(1:8.3)；

（2）所述方案一包括如下操作：在 40℃下，将甲醇加入化合物 1 和四氢呋喃的溶液中，浓缩，浓缩液再次加入甲醇，搅拌，析晶，得到所述的晶型 I 即可；

其中，所述化合物 1 在所述四氢呋喃中溶解形成溶液的温度优选 50 - 60℃；

所述化合物 1 与所述四氢呋喃的质量比优选为(1:8)-(1:9)；更优选为 1:8.7；

所述化合物 1 与第一次加入的甲醇的质量比优选为(1:16)-(1:18)；更优选为 1:17；

所述浓缩液的质量优选为所述化合物 1 质量的 4-6 倍，更优选为 5 倍；

所述化合物 1 与第二次加入的甲醇的质量比优选为(1:2)-(1:3)；更优选为 1:2.3；

（3）所述方案一还包括如下后处理步骤：过滤、洗涤、减压干燥、过筛，得到所述的晶型 I；

（4）方案二中，所述化合物 1 和四氢呋喃/甲醇的质量比为(1:3)-(1:5)；优选为 1:4；

（5）方案二中，所述四氢呋喃/甲醇中，四氢呋喃和甲醇的质量比为(2:1)-(1:2)；优选为 1:1；

（6）方案二中，所述化合物 1 和异丙醇的质量比为(1:11)-(1:13)；优选为 1:12；

（7）方案二中，化合物 1 在四氢呋喃/甲醇和异丙醇中溶解的温度为 50 ~ 60℃；优选为 55℃；

（8）方案二中，所述的降温为将温度降至 0-5℃，优选为 0℃；

（9）方案二中，所述降温后的保温时间为 15-30h，更优选为 24h；

（10）所述方案二还包括如下后处理步骤：过滤、洗涤、减压干燥、过筛，得到所述的晶型 I。

7. 如权利要求 6 所述的晶型 I 的制备方法，其特征在于，所述方案二包括如下操作：将化合物 1 和四氢呋喃/甲醇进行升温，加入异丙醇，溶解，再次加入异丙醇，降温，形成悬浊液，得到所述的晶型 I 即可。

8. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1~4 任一项所述的晶型 I 和药用辅料。

9. 一种如权利要求 1~4 任一项所述的晶型 I 在制备治疗和/或预防与 JAK 激酶相关的疾病的药物中的应用；

所述与 JAK 激酶相关的疾病为自炎性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓性白血病、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化、乳腺癌或卵巢癌。

10. 一种如权利要求 1~4 任一项所述的晶型 I 在制备治疗和/或预防疾病的药物中的应用，其特征在于，所述疾病为自炎性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓性白血病、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化、乳腺癌或卵巢癌。