

一种五元并六元化合物的晶型、其制备方法及应用

本申请要求申请日为 2023/12/13 的中国专利申请 2023117127653、申请日为 2024/11/18 的中国专利申请 202411656766.5 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种五元并六元化合物的晶型、其制备方法及应用。

背景技术

激酶一直是开发抗炎药物的重要治疗靶点 (Current Opinion in Cell Biology 2009 21, 1-8), 白介素-1 受体相关激酶(IRAKs)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 属于酪氨酸样激酶 (TLK)家族。IRAKs 位于 toll like receptor 和 IL-1R 通路的下游, 其中 IRAK1 和 IRAK4 具有激酶活性。IRAK4 作用于 IRAKs 家族激酶激活通路的上游, 在天然免疫信号传导中发挥重要作用 (Science 1996, 271(5252): 1128-31)。TLR 的刺激可招募 myeloid differentiation primary response 88 (MYD88) 并激活受体形成复合物 Myddosome, 然后与 IRAK4 形成复合物进而激活 IRAK1。随后, TRAF6 被 IRAK1 激活, 导致 NF- κ B 和 AMPK 信号通路激活, 最终导致炎症细胞因子的表达 (Molecules 2016, 21, 1529, J Biol Chem. 2018 Sep 28; 293(39): 15195-15207, Eur J. Immunol. 2008. 38:614-618)。

IRAK4 一个非常重要的特点是在 TLR 和 IL-1R 信号通路中具有支架和激酶磷酸化两个功能。激酶结构域(KD)提供激酶功能, 凋亡结构域(Death Domain, DD)为 Myddosome 提供支架功能 (Molecules 2016, 21(11), 1529)。Myddosome 与多种疾病有关, 不仅与自身免疫性疾病和炎症性疾病有关, 还与癌症有关。比如 MYD88 突变在活动性 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者(ABC DLBCL)中占 39%, 在其他几种类型的 B 细胞恶性肿瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤占 86%-100% (Cell Chemical Biology 27, 1-10, December 17, 2020)。

IRAK4 基因敲除小鼠以及临床病理学研究表明 IRAK4 缺陷本身无致死性, 具有 IRAK4 突变的个体对慢性肺病、炎症性肠病还有防护作用 (Eur. J. Immunol. 2008. 38: 614-618)。IRAK4 抑制剂一直被认为是治疗免疫疾病例如自身免疫性疾病类风湿性关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮(SLE) 以及银屑病的靶点 (Expert Opinion on Therapeutic Patents Volume 29, 2019-Issue 4)。同时 IRAK4 也是治疗肿瘤的热门靶标, 目前已有少数进入临床阶段的 IRAK4 激酶抑制剂。然而, 这些临床阶段的在研药物都是 IRAK4 激酶功能 (KD) 的抑制剂, 对 IRAK4 的支架功能没有直接抑制作用。靶向 IRAK4 的蛋白质降解剂 (PROTAC) 有望同时消除它的激酶活性和支架功能, 从而产生更佳和更广泛的功效 (Nature Biotechnology 2020, volume 38, pages1221-1223, ACS Med Chem Lett. 2019 Jul 11; 10(7): 1081-1085)。

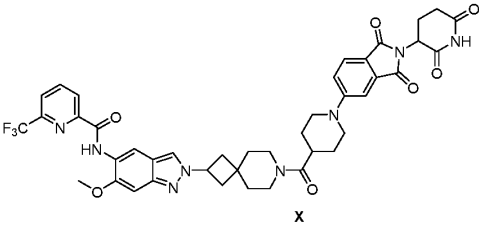
发明内容

本发明公开了一种五元并六元化合物的晶型、其制备方法及应用。本发明的五元并六元化合物的

晶型对 IRAK4 具有抑制或/和降解效果，具有潜在的临床应用价值，预期可提高患者预后并降低耐药可能性，且具有较好的溶解度、物理化学稳定性和机械稳定性。

本发明是通过如下技术方法来解决上述技术问题的。

本发明提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图在 6.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，11.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 24.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰；



在某一方案中，所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图还在 9.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，10.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 20.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰。

在某一方案中，所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置如下表所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	6.9	9	17.3
2	9.7	10	18.2
3	10.2	11	18.3
4	11.2	12	20.6
5	12.2	13	21.6
6	13.7	14	24.3
7	15.1	15	24.8
8	16.4		

在某一方案中，所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	6.9	63.6%	9	17.3	43.2%
2	9.7	18.3%	10	18.2	52.4%
3	10.2	16.2%	11	18.3	47.0%
4	11.2	60.1%	12	20.6	32.7%
5	12.2	29.2%	13	21.6	29.8%

6	13.7	100.0%	14	24.3	27.6%
7	15.1	23.2%	15	24.8	19.8%
8	16.4	20.8%			

在某一方案中,所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图基本上如图 2 所示。

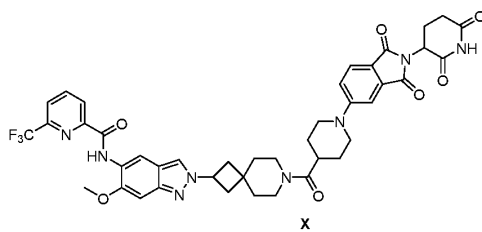
在某一方案中,所述的晶型 A 的差示扫描量热 (DSC) 图在 $262.80 \pm 5^\circ\text{C}$ 处有吸热峰。

在某一方案中,所述的晶型 A 的差示扫描量热 (DSC) 图基本上如图 3 所示。

在某一方案中,所述的晶型 A 的热重分析 (TGA) 图在 $200\pm 5^{\circ}\text{C}$ 前有 0.548% 的失重。

在某一方案中,所述的晶型 A 的热重分析 (TGA) 图基本上如图 4 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 C，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图在 9.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 21.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰；



在某一方案中,所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图还在 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 和 $24.3\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰。

在某一方案中,所述的晶型C使用Cu-K α 辐射、以2 θ 角表示的X-射线粉末衍射(XRPD)图,其衍射峰位置如下表所示:

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	9.7	9	16.8
2	10.8	10	18.7
3	12.5	11	19.6
4	13.1	12	19.8
5	14.1	13	20.7
6	14.7	14	21.7
7	15.2	15	22.4
8	15.5	16	24.3

在某一方案中，所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图，

其衍射峰位置和相对强度如下表所示:

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	9.7	34.5%	9	16.8	21.6%
2	10.8	25.5%	10	18.7	100.0%
3	12.5	29.3%	11	19.6	55.4%
4	13.1	35.7%	12	19.8	57.1%
5	14.1	48.6%	13	20.7	69.5%
6	14.7	12.3%	14	21.7	27.0%
7	15.2	22.6%	15	22.4	45.7%
8	15.5	33.4%	16	24.3	13.1%

○

在某一方案中,所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图基本上如图 6 所示。

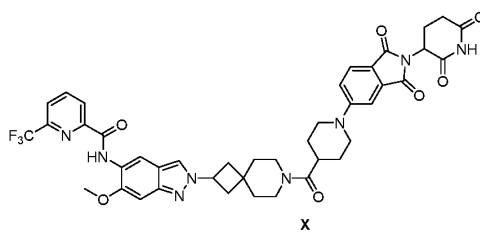
在某一方案中,所述的晶型 C 的差示扫描量热 (DSC) 图在 $261.8 \pm 5^\circ\text{C}$ 处有吸热峰,在 $266.8 \pm 5^\circ\text{C}$ 处有放热峰。

在某一方案中,所述的晶型 C 的差示扫描量热 (DSC) 图基本上如图 7 所示。

在某一方案中,所述的晶型C的热重分析(TGA)图在 $300\pm 5^{\circ}\text{C}$ 前基本无失重。

在某一方案中,所述的晶型 C 的热重分析 (TGA) 图基本上如图 8 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 F，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图在 5.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、6.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 24.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰；



○

在某一方案中,所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图还在 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰。

在某一方案中，所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图，其衍射峰位置如下表所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	5.8	14	17.5
2	6.6	15	18.3

3	7.2	16	18.9
4	9.8	17	20.0
5	10.1	18	20.8
6	11.2	19	21.7
7	12.2	20	22.5
8	13.3	21	24.1
9	13.6	22	24.6
10	14.5	23	26.5
11	15.7	24	27.0
12	16.2	25	28.9
13	16.6	26	35.5

在某一方案中，所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度（°）	相对强度	序号	角度（°）	相对强度
1	5.8	20.4%	14	17.5	43.5%
2	6.6	29.1%	15	18.3	17.5%
3	7.2	60.6%	16	18.9	39.1%
4	9.8	8.9%	17	20.0	24.5%
5	10.1	6.2%	18	20.8	38.9%
6	11.2	15.6%	19	21.7	17.6%
7	12.2	56.5%	20	22.5	48.3%
8	13.3	100.0%	21	24.1	18.1%
9	13.6	37.6%	22	24.6	21.4%
10	14.5	28.2%	23	26.5	9.4%
11	15.7	74.0%	24	27.0	10.4%
12	16.2	30.9%	25	28.9	3.4%
13	16.6	13.9%	26	35.5	3.3%

在某一方案中，所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 10 所示。

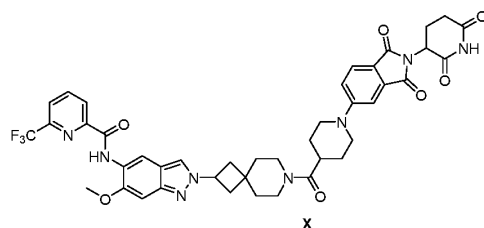
在某一方案中，所述的晶型 F 的差示扫描量热（DSC）图在 249.1 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 和 262.9 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 处有吸热峰，在 258.6 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 处有一放热峰。

在某一方案中，所述的晶型 F 的差示扫描量热（DSC）图基本上如图 11 所示。

在某一方案中，所述的晶型 F 的热重分析（TGA）图在 $300 \pm 5^\circ\text{C}$ 前基本无失重。

在某一方案中，所述的晶型 F 的热重分析（TGA）图基本上如图 12 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 H，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图在 5.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 20.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰：



在某一方案中,所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图还在 $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 和 $33.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰。

在某一方案中,所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图,其衍射峰位置如下表所示:

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	5.8	17	20.8
2	8.5	18	21.8
3	9.5	19	22.5
4	10.9	20	23.0
5	11.7	21	23.3
6	14.1	22	23.9
7	14.4	23	24.5
8	14.9	24	25.4
9	15.5	25	25.8
10	15.9	26	26.5
11	16.6	27	27.4
12	16.9	28	28.0
13	17.2	29	28.2
14	17.6	30	32.4
15	18.5	31	33.0
16	19.1		

○

在某一方案中,所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图,其衍射峰位置和相对强度如下表所示:

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	5.8	5.7%	17	20.8	100.0%
2	8.5	18.7%	18	21.8	8.1%
3	9.5	9.6%	19	22.5	3.4%
4	10.9	37.0%	20	23.0	6.1%
5	11.7	3.7%	21	23.3	4.8%
6	14.1	12.0%	22	23.9	6.7%
7	14.4	3.7%	23	24.5	6.0%
8	14.9	2.6%	24	25.4	7.5%
9	15.5	8.2%	25	25.8	42.5%
10	15.9	9.7%	26	26.5	11.0%
11	16.6	7.9%	27	27.4	3.6%
12	16.9	85.1%	28	28.0	3.9%
13	17.2	32.5%	29	28.2	4.8%
14	17.6	15.6%	30	32.4	3.1%
15	18.5	17.0%	31	33.0	3.3%
16	19.1	28.2%			

在某一方案中，所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 14 所示。

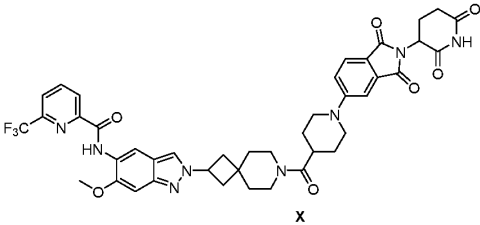
在某一方案中，所述的晶型 H 的差示扫描量热（DSC）图在 288.5 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 处有吸热峰。

在某一方案中，所述的晶型 H 的差示扫描量热（DSC）图基本上如图 15 所示。

在某一方案中，所述的晶型 H 的热重分析（TGA）图在 300 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 前基本无失重。

在某一方案中，所述的晶型 H 的热重分析（TGA）图基本上如图 16 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 I，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图在 8.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、11.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、15.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、20.2 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 和 25.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有衍射峰；



在某一方案中，所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图还在 7.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、18.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 和 31.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 中的一处或多处有衍射峰。

在某一方案中，所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置如下表所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	7.6	12	21.1
2	8.0	13	21.5
3	11.3	14	22.0
4	12.1	15	22.8
5	15.5	16	23.2
6	16.0	17	24.2
7	16.5	18	25.3
8	17.0	19	25.6
9	17.6	20	26.8
10	18.6	21	28.5
11	20.2	22	31.7

。

在某一方案中，所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	7.6	11.0%	12	21.1	11.3%
2	8.0	41.7%	13	21.5	10.9%
3	11.3	100.0%	14	22.0	49.1%
4	12.1	81.3%	15	22.8	17.7%
5	15.5	21.0%	16	23.2	11.2%
6	16.0	31.3%	17	24.2	15.3%
7	16.5	28.7%	18	25.3	49.8%
8	17.0	13.0%	19	25.6	21.0%
9	17.6	47.4%	20	26.8	12.0%
10	18.6	18.4%	21	28.5	12.6%
11	20.2	51.3	22	31.7	4.9%

。

在某一方案中，所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 17 所示。

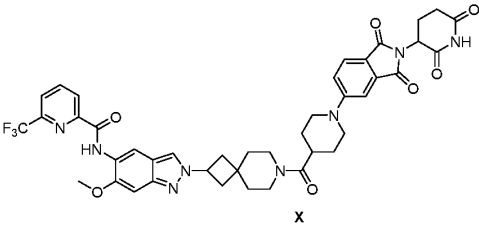
在某一方案中，所述的晶型 I 的差示扫描量热（DSC）图在 279.6 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 处有吸热峰。

在某一方案中，所述的晶型 I 的差示扫描量热（DSC）图基本上如图 18 所示。

在某一方案中，所述的晶型 I 的热重分析（TGA）图在 150±5℃前有 0.865%的失重。

在某一方案中，所述的晶型 I 的热重分析（TGA）图基本上如图 19 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 B，其使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图在 8.6±0.2°，11.8±0.2°，15.8±0.2°和 18.9±0.2°处有衍射峰；



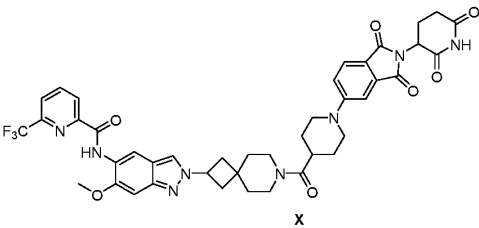
在某一方案中，所述的晶型 B 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图还在 17.3±0.2°和/或 25.9±0.2°中有衍射峰。

在某一方案中，所述的晶型 B 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	8.6	83.1%	9	17.3	39.7%
2	9.5	17.3%	10	18.4	58.7%
3	11.6	15.4%	11	18.9	100.0%
4	11.8	15.7%	12	24.1	18.4%
5	13.4	22.3%	13	24.6	20.2%
6	13.6	14.1%	14	25.9	26.4%
7	15.5	16.0%	15	27.0	13.9%
8	15.8	14.7%	16	33.2	14.4%

在某一方案中，所述的晶型 B 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 5 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 D，其使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图在 6.5±0.2°、7.0±0.2°、11.4±0.2°、13.0±0.2°、17.9±0.2°和 22.0±0.2°处有衍射峰；



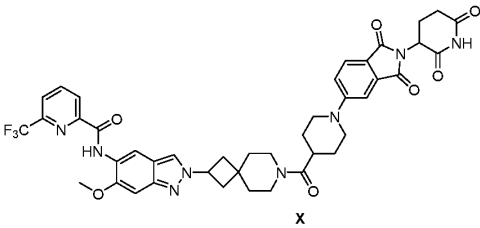
在某一方案中，所述的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图还在 10.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 26.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰。

在某一方案中，所述的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 ($^\circ$)	相对强度	序号	角度 ($^\circ$)	相对强度
1	6.5	27.2%	9	16.8	61.9%
2	7.0	100.0%	10	17.9	75.9%
3	10.4	9.2%	11	18.8	10.5%
4	11.4	48.6%	12	19.7	25.4%
5	13.0	34.8%	13	22.0	47.2%
6	14.1	81.1%	14	23.4	66.2%
7	15.0	22.8%	15	24.1	32.1%
8	16.1	17.8%	16	26.4	13.9%

。在某一方案中，所述的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 9 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 G，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图在 9.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 24.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰；



在某一方案中，所述的晶型 G 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图还在 16.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 27.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰。

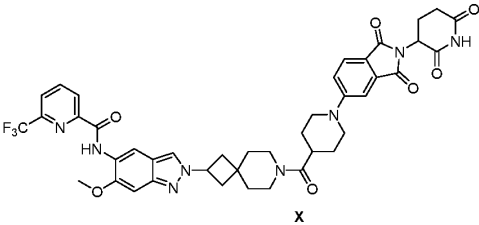
在某一方案中，所述的晶型 G 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 ($^\circ$)	相对强度	序号	角度 ($^\circ$)	相对强度
1	6.6	12.1%	11	19.3	100.0%
2	9.0	66.3%	12	20.2	6.4%
3	13.4	46.8%	13	20.6	17.7%
4	13.9	5.6%	14	21.2	8.0%

5	14.2	7.3%	15	24.8	16.2%
6	14.5	4.9%	16	26.2	4.6%
7	15.7	9.8%	17	26.7	2.0%
8	16.9	4.9%	18	27.3	22.0%
9	17.2	5.9%	19	28.2	10.4%
10	18.1	27.2%	20	30.1	6.9%

在某一方案中，所述的晶型 G 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 13 所示。

本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 J，其使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图在 6.4±0.2°、9.6±0.2°、12.9±0.2°、16.5±0.2°、17.7±0.2° 和 22.8±0.2° 处有衍射峰；



在某一方案中，所述的晶型 J 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图还在 16.9±0.2°、20.9±0.2°、25.9±0.2° 和 28.8±0.2° 中的一处或多处有衍射峰。

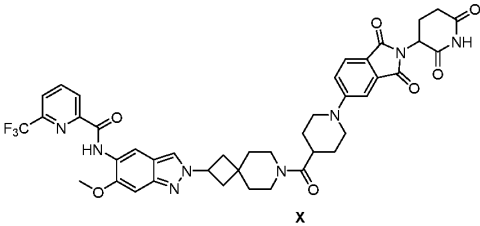
在某一方案中，所述的晶型 J 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	6.4	50.3%	17	21.3	36.8%
2	9.6	18.9%	18	22.4	24.3%
3	12.9	30.5%	19	22.8	55.0%
4	14.5	9.1%	20	23.3	32.5%
5	14.8	13.7%	21	23.9	30.4%
6	15.5	7.8%	22	24.1	32.5%
7	16.5	11.6%	23	25.2	42.1%
8	16.9	12.0%	24	25.9	45.9%
9	17.7	26.4%	25	27.5	8.8%
10	18.2	20.5%	26	28.8	28.2%
11	18.7	100.0%	27	29.6	12.1%

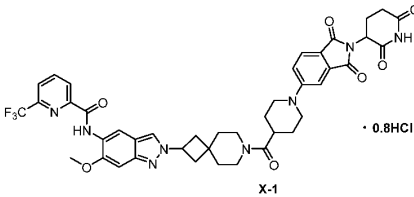
12	19.0	94.6%	28	30.2	10.4%
13	19.2	82.5%	29	31.9	7.3%
14	19.9	11.5%	30	35.1	6.2%
15	20.3	11.0%	31	36.8	6.3%
16	20.9	57.0%			

在某一方案中，所述的晶型 J 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射（XRPD）图基本上如图 20 所示。

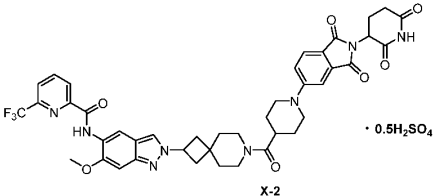
本发明还提供了一种如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐，



所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐可如式 X-1 所示，



所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的硫酸盐可如式 X-2 所示，



本发明还提供了一种如前所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A 的制备方法，其包括如下步骤：所述的如式 X 所示的五元并六元化合物于酮类溶剂中打浆，得到所述的晶型 A。所述的酮类溶剂例如丙酮。所述的如式 X 所示的五元并六元化合物可为无定型。

本发明还提供了一种如前所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 C 的制备方法，其包括如下步骤：所述的如式 X 所示的五元并六元化合物于腈类溶剂中打浆，得到所述的晶型 C。所述的腈类溶剂例如乙腈。所述的如式 X 所示的五元并六元化合物可为无定型。

本发明还提供了一种如前所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 F 的制备方法，其包括如下步骤：所述的如式 X 所示的五元并六元化合物与氯代烷烃经气固扩散得到所述的晶型 F。所述的

氯代烷烃例如二氯甲烷。所述的如式 X 所示的五元并六元化合物可为无定型。

本发明还提供了一种如前所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 H 的制备方法，其包括如下步骤：向所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的酰胺类溶剂的溶液中加入苯烃类溶剂，析晶得到所述的晶型 H。所述的酰胺类溶剂例如 DMF。所述的苯烃类溶剂例如甲苯。

所述的如式 X 所示的五元并六元化合物与所述的酰胺类溶剂的质量体积比可为 80~150 mg/mL，优选 100~125 mg/mL，例如 100 mg/mL 或 125 mg/mL。

所述的苯烃类溶剂与所述的酰胺类溶液的体积比可为 (5~15): 1，优选 (8~12): 1，例如 10: 1。

所述析晶的温度可为室温。

本发明还提供了一种如前所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 I 的制备方法，其包括如下步骤：向所述如式 X 所示的五元并六元化合物的亚砷类溶剂的溶液中加入醚类溶剂，析晶得到所述的晶型 I。所述的亚砷类溶剂例如 DMSO。所述的醚类溶剂例如 MTBE。

所述的如式 X 所示的五元并六元化合物与所述的亚砷类溶剂的质量体积比可为 80~150 mg/mL，优选 100~125 mg/mL，例如 100 mg/mL 或 125 mg/mL。

所述的醚类溶剂与所述的亚砷类溶剂的体积比可为 (5~15): 1，优选 (8~12): 1，例如 10: 1。

所述析晶的温度可为室温。

本发明还提供了一种药物组合物，其包括：(1) 所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或上述如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐；以及

(2) 药学上可接受的载体。

本发明还提供了一种物质 Z 在制备 IRAK4 降解剂中的应用，所述的物质 Z 为所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或上述如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或上述药物组合物。

本发明还提供了一种物质 Z 在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗 and/or 预防 Myd88 和/或 IRAK4 相关疾病；所述的物质 Z 为所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或上述如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或上述药物组合物。

在某一方案中，所述 IRAK4 相关疾病包括慢性肺病、自身免疫性疾病、炎症性疾病、肿瘤、心脑血管疾病和中枢神经系统疾病中的一种或多种。

在某一方案中，所述自身免疫性疾病包括银屑病、类风湿性关节炎。

在某一方案中，所述自身免疫性疾病包括银屑病、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎。

在某一方案中，所述炎症性疾病包括溃疡性结肠炎。

在某一方案中，所述炎症性疾病包括炎症性肠病，例如溃疡性结肠炎。

在某一方案中，所述肿瘤可为血液瘤和实体瘤。

在某一方案中，所述血液瘤包括大 B 细胞淋巴瘤、急慢性淋巴细胞白血病。

在某一方案中，所述实体瘤包括于 MYD88 突变引起的肠癌、皮肤癌。

在某一方案中，所述心脑血管疾病包括中风、动脉粥样硬化。

在某一方案中，所述中枢神经系统疾病包括原发中枢神经系统淋巴瘤。

本发明还提供了一种物质 Z 在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗慢性肺病、自身免疫性疾病、炎症性疾病、肿瘤、心脑血管疾病和中枢神经系统疾病中的一种或多种；所述的物质 Z 为所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或上述如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或上述药物组合物。

本发明还提供了一种治疗和/或预防 Myd88 和/或 IRAK4 相关疾病的方法，其包括向患者实施有效量的物质 Z，所述物质 Z 为所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或上述如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或上述药物组合物。

本发明还提供了一种用于治疗 and/或预防 Myd88 和/或 IRAK4 相关疾病的物质 Z，所述物质 Z 为所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或上述如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或上述药物组合物。

本发明的晶型可以通过一种或几种固态分析方法进行鉴定表征。如 X-射线粉末衍射、单晶 X-射线衍射、差示扫描量热、热重分析等。本领域技术人员知道，X-射线粉末衍射的峰强度和/或峰情况可能会因为实验条件不同而不同。同时由于仪器不同的精确度，测得的 2θ 值会有约 $\pm 0.20^\circ$ 的误差。而峰的相对强度值比峰的位置更依赖于所测定样品的某些性质，如晶体的尺寸大小，纯度高低，因此测得的峰强度可能出现约 ± 0.2 的偏差。尽管存在试验误差、仪器误差和取向优先等，本领域技术人员还是可以从本专利提供的 X 射线粉末衍射数据获得足够的鉴别各个晶型的信息。而在 DSC 测量中，根据加热的速率、晶体形状和纯度和其它测量参数，实测获得的吸热峰的初始温度、最高温度和熔化热数据均具有一定程度的可变性。

本发明中，“室温”是指 $15\sim 35^\circ\text{C}$ 。

本发明中，“气固扩散”是指将化合物固体置于一容器中，溶剂置于另一容器中，并将前者敞口置于后者中，密封静置。

术语解释：

术语“基本上”是指随着测量设备、测量条件、待测产品批次间的轻微变化，图中各峰的位置可以轻微变化，不视为绝对值。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

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均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明公开了一种五元并六元化合物的晶型、其制备方法及应用。本发明的五元并六元化合物的晶型对 IRAK4 具有抑制或/和降解效果，具有潜在的临床应用价值，预期可提高患者预后并降低耐药可能性，且具有较好的溶解度、物理化学稳定性和机械稳定性。

附图说明

图 1 为化合物 X 无定型的 XRPD 图。

图 2 为晶型 A 的 XRPD 图。

图 3 为晶型 A 的 DSC 图。

图 4 为晶型 A 的 TGA 图。

图 5 为晶型 B 的 XRPD 图。

图 6 为晶型 C 的 XRPD 图。

图 7 为晶型 C 的 DSC 图。

图 8 为晶型 C 的 TGA 图。

图 9 为晶型 D 的 XRPD 图。

图 10 为晶型 F 的 XRPD 图。

图 11 为晶型 F 的 DSC 图。

图 12 为晶型 F 的 TGA 图。

图 13 为晶型 G 的 XRPD 图。

图 14 为晶型 H 的 XRPD 图。

图 15 为晶型 H 的 DSC 图。

图 16 为晶型 H 的 TGA 图。

图 17 为晶型 I 的 XRPD 图。

图 18 为晶型 I 的 DSC 图。

图 19 为晶型 I 的 TGA 图。

图 20 为晶型 J 的 XRPD 图。

图 21 为晶型 I 的 DVS 吸附等温线图。

图 22 为晶型 I 的 DVS 动态吸附曲线图。

图 23 为晶型 A 的 DVS 吸附等温线图。

图 24 为晶型 A 的 DVS 动态吸附曲线图。

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。

缩写：

缩写	中文名称	缩写	中文名称
ACN	乙腈	FaSSIF	禁食状态模拟肠液
DCM	二氯甲烷	FeSSIF	进食状态模拟肠液
DMF	二甲基甲酰胺	MeOH	甲醇
DMSO	二甲基亚砜	MTBE	甲基叔丁基醚
EtOAc	乙酸乙酯	SGF	模拟胃液
EtOH	乙醇	TFA	三氟乙酸

仪器和方法：

1、X-射线粉末衍射（XRPD）

固体样品使用 Bruker D8 ADVANCE（Bruker，德国）X 射线粉末衍射仪在室温下收集衍射数据，X 射线源为 Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ，光管电压、电流：40 kV、40 mA)。制样时将适量样品放置到零背景样品盘上，并轻轻将表面按压平整。样品从 3°扫描至 42° (2 θ)，步长 0.02° (2 θ)，每步扫描时间 0.05 s。

2、差示扫描量热法（DSC）

利用 Discovery DSC25（TA Instruments，美国）对样品进行 DSC 检测，仪器配备 RCS90 制冷机。将 0.5-5 mg 样品放置在扎孔的铝盘中，在 50 mL/min 氮气的保护下以 10 °C/min 的速率从 25°C 加热到终点温度。在恒定 50 mL/min 流速的氮气下进行测量。

3、热重分析（TGA）

利用 Discovery TGA550（TA Instruments，美国）对样品进行热重分析。将 1-5 mg 样品放置在去皮重的氧化铝盘中，在 60 mL/min 氮气保护下以 10 °C/min 的速率从室温加热到终点温度。

4、核磁共振氢谱（¹H-NMR）

晶型表征利用 Varian Mercury plus 400MHz 核磁共振谱仪（Varian，USA）对样品进行核磁分析，溶剂为氘代二甲基亚砜。

5、动态水分吸附（DVS）

利用 Intrinsic DVS（System Measurement System，英国）对样品进行引湿性分析。测试样品量约为 10-30 mg。测试室的温度控制在 25±1°C 之间，具体测试参数如下所示：

dm/dt	0.002 %/min
循环	全循环
保护气体及流量	N ₂ , 200 mL/min
数据保存速率	20 s
最小 dm/dt 平衡时间	10 min
最大平衡时间	120 min
RH 范围	0%RH – 90%RH – 0%RH

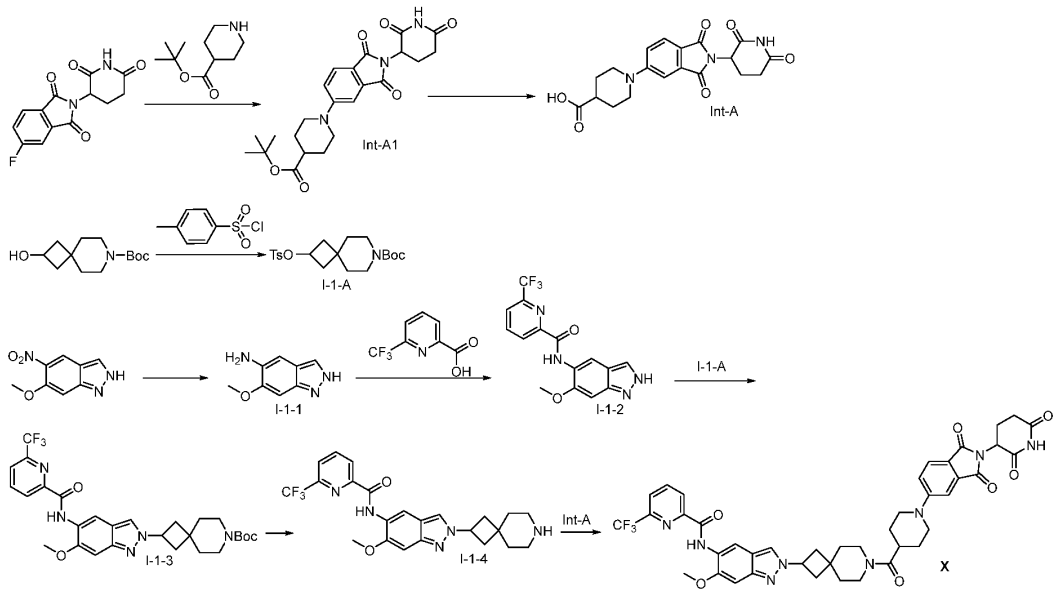
RH 梯度	10%
-------	-----

6、离子色谱（IC）

利用 Dionex ICS-1500 离子色谱仪对样品进行分析，具体参数如下：

色谱柱	Dionex IonPac AS22 Analytical (4×250 mm)	
	Dionex IonPac AG22 Guard (4×50 mm)	
流速	1.3 mL/min	
柱温	30℃	
进样体积	25 μL	
洗脱时间（RT）	化合物	RT (min)
	氯化物	4.3
	亚硝酸盐	5.2
	溴化物	6.3
	硝酸盐	7.1
	磷酸盐	9.8
	硫酸盐	11.1
	碘化物	11.1
运行时间	16 min	
抑制器电流	35 mA	
洗脱剂	4.8 mM NaCO ₃ ; 1.0 mM NaHCO ₃	

实施例 1：化合物 X 的合成



步骤 1: 合成 Int-A1

将 2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (5.0 g, 18.0 mmol) 溶于无水二甲基亚砜 (20.0 mL) 中, 然后加入 DIPEA (N,N-二异丙基乙胺, 4.7 g, 36.2 mmol) 和嘧啶-4-羧酸叔丁酯 (4.0 g, 21.6 mmol), 将反应混合物置 90°C 的油浴中搅拌 2 小时至反应完全。反应体系冷却至室温后, 用水稀释并用 EA (乙酸乙酯, 50 mL) 萃取分层, 水相继续用 EA (50 mL x 3) 萃取。合并的有机相经盐水 (50 mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到粗品。粗品通过柱层析色谱法 (PE/EA=5/1) 纯化得到黄色固体产物 Int-A1 (7.5 g, 收率 94.2%), MS (ESI) m/z: 442.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 合成 Int-A

在 0°C 条件下向 Int-A1 (5 g, 11.3 mmol) 和 DCM (二氯甲烷, 50 mL) 的溶液中滴加 TFA (三氟乙酸, 20 mL), 滴毕后将反应混合物置 25°C 搅拌 16 小时至反应完全。用乙醚洗涤反应混合物三次, 以除去反应混合物中残留的 TFA, 得到黄色固体产物 Int-A (3.7 g, 收率 84.9%), MS (ESI) m/z: 386.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 合成 I-1-A

将 7-叔丁氧基羰基-7-氮杂螺[3.5]-2-壬醇 (600 mg, 2.49 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (60.75 mg, 497.25 μmol, 83.68 μL)、三乙胺 (503.17 mg, 4.97 mmol, 693.07 μL) 和二氯甲烷 (1.35 mL) 的混合溶液搅拌溶清, 加入对甲苯磺酰氯 (521.40 mg, 2.73 mmol) 并升温至 40°C 搅拌 18 小时至反应完全。向反应体系中加入水 (30 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL x 3) 搅拌萃取, 用盐水 (20 mL) 洗涤合并的有机相, 无水硫酸钠干燥过滤并真空浓缩得到 I-1-A (1 g, 粗品), MS (ESI) m/z: 396.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 合成 I-1-1

将 6-甲氧基-5-硝基-2H-吡啶 (2 g, 10.35 mmol)、Pd/C (0.3 g, 10% 纯度) 和甲醇 (30 mL) 的混合溶液搅拌下氢气置换三次后, 25°C 条件继续在氢气环境下搅拌反应 18 小时至反应完全。用硅藻土过滤混合溶液去除催化剂甲醇 (10 mL x 2) 洗涤滤饼, 滤液经减压下浓缩后得到棕色固体产物 I-1-1 (1.59 g, 粗品), MS (ESI) m/z: 164.1 [M+H]⁺, 直接用于下一步。

步骤 5: 合成 I-1-2

0°C 向 I-1-1 (1.59 g, 9.74 mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸 (2.05 g, 10.72 mmol)、二异丙基乙胺 (3.78 g, 29.23 mmol, 5.09 mL) 和四氢呋喃 (25 mL) 的混合溶液中搅拌下滴加 1-正丙基磷酸酐 (7.44 g, 11.69 mmol, 50% 纯度), 滴毕后保持反应体系在 15°C 氮气保护下搅拌反应 2 小时至反应完全。向反应混合物中添加水 (50 mL), 并用乙酸乙酯 (40 mL x 5) 萃取混合物, 用水 (30 mL) 和饱和食盐水洗涤合并的有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤并真空减压下浓缩得到棕色固体产物 I-1-2 (3.08 g, 粗品), MS (ESI) m/z: 337.1 [M+H]⁺, 直接用于下一步。

步骤 6: 合成 I-1-3

将 I-1-A (500 mg, 1.49 mmol)、I-1-2 (705.71 mg, 1.78 mmol)、碳酸铯 (968.93 mg, 2.97 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 的混合溶液置 90°C 搅拌 5 小时至反应完全。反应液降温至室温, 加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 搅拌萃取, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤合并的有机相,

无水硫酸钠干燥过滤并真空浓缩，粗品经快速柱层析（淋洗液 PE/EA：1/1）得到 I-1-3（250 mg，446.76 μmol ，收率 30.05%），MS（ESI） m/z ：560.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7：合成 I-1-4

将 I-1-3（250 mg，446.76 μmol ）、二氯甲烷（3 mL）和三氟乙酸（3mL）的混合溶液室温搅拌 2 小时至反应完全。反应液旋干，粗品通过 C18 柱色谱纯化得到黄色固体 I-1-4（200 mg，435.29 μmol ，收率 97.43%），MS（ESI） m/z ：460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8：合成 X

在 0°C 条件下，向 Int-A（709 mg，1.84 mmol）、HATU（840 mg，2.21 mmol）和 DMF（10 mL）的溶液中加入 DIPEA（475 mg，3.68 mmol）和 I-1-4（850 mg，1.84 mmol）。然后将所得反应混合物置 25°C 搅拌 1 小时至反应完全。向反应混合物中添加水（10 mL）和乙酸乙酯（30 mL x 3）萃取，合并的有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到粗品。粗品通过制备 HPLC 纯化得到白色固体产物 X（904 mg，收率 59.4%）。MS（ESI） m/z ：827.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 – 3.38 (m, 4H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 4H), 1.67 – 1.54 (m, 4H)。经鉴定确定，化合物 X 为无定型，其 XRPD 如图 1 所示。

实施例 2：化合物 X 的应用

2.1 化合物 X 对激酶活性的抑制评估

基于荧光微流体迁移率检测的实验方法，测定化合物对激酶 IRAK4 竞争性结合 ATP 的 IC_{50} 值。化合物起始检测浓度为 10 μM ，4 倍梯度往下稀释至 0.38 nM，双复孔检测。其中，商品化的星形孢菌素（staurosporine）为本实验的标准对照物。

2.1.1 试剂及耗材信息如下：

名称	品牌	货号
IRAK4 激酶	Carna	09-145
底物肽 FAM-P8	GL Biochem	112396
腺苷 5'-三磷酸二钠盐水合物	默克	A7699-1G
二甲基亚砷(Dimethyl Sulfoxide, DMSO)	默克	D2650
乙二胺四乙酸(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, EDTA)	默克	E5134
星形孢菌素	Selleckchem	S1421
4- (2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)	Gibco	15630-080
聚环氧乙烯月桂酰醚(Brij-35 溶液)	默克	9002-92-0

1,4-二巯基苏糖醇(DTT)	默克	D0632-20G
0.2% Coating Reagent #3	铂金埃尔默	760050
96 孔板	康宁	3365
384 孔板	康宁	3573

2.1.2 实验操作方法

- 1) 将 IRAK4 激酶分别溶于激酶缓冲液 (50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT 和 0.01%Brij-35) 中, 终浓度为 6 nM。
- 2) 将底物肽 FAM-P8 与 ATP 溶于上述激酶缓冲液中, IRAK4 的底物肽 FAM-P8 与 ATP 的终浓度分别为 3 μM 及 10 μM。
- 3) 化合物稀释: 将化合物先稀释至 50 μM, 用 DMSO 4 倍梯度往下稀释。其中, 不含化合物及激酶的溶液为空白对照, 对应下文所示“最小值”; 不含化合物但有激酶、腺苷 5'-三磷酸二钠盐水合物、DMSO 及缓冲液的溶液为阳性对照, 对应下文所示“最大值”。
- 4) 激酶反应与终止: 取 10 μL 激酶缓冲液加入含 5 μL 待测化合物的 384 孔板中, 室温孵育 10 分钟; 另取 10 μL 含底物肽及腺苷 5'-三磷酸二钠盐水合物的缓冲液加入 384 孔板中, 在 28 °C 下孵育一小时后, 每孔加入 25 μL 终止液 (100 mM HEPES pH 7.5, 50 mM EDTA, 0.2 % Coating Reagent#3 和 0.015%Brij-35) 终止反应。
- 5) 数据读取: 用 CaliperEZ Reader II 仪器读取转化率数据, 设置条件: 下游电压-500V, 上游电压-2250V, 基准压力-0.5 PSI, 筛选压力-1.2 PSI。
- 6) 数据计算: 从 CaliperEZ Reader II 上复制转化率数据, 把转化率转化成抑制率数据, 计算公式如下:

抑制百分比 (%) = (最大值-转化率) / (最大值-最小值) *100%

用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合 IC₅₀ 值,

拟合公式: $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+(IC_{50}/X)^{HillSlope})$

2.1.3 实验结果

化合物 X 的激酶活性数据如表 1 所示。

表 1 化合物 X 的激酶活性数据

序号	IRAK4 IC ₅₀ (nM)
X	26

2.2 LPS 刺激 THP-1 释放细胞因子

2.2.1 实验材料

品名	供应商	货号
THP-1	ATCC	TIB-202
杜氏磷酸盐缓冲液 (DPBS)	Biosera	LM-S2041/500

RPMI1640 培养基	赛默飞世尔	11875119
胎牛血清 (Fetal Calf Serum, FBS)	Biological Industries	04-002-1A
青链霉素双抗溶液 (Penicillin-Streptomycin Solution, P/S)	Invitrogen	15140122
β-巯基乙醇	默克	M3148
二甲亚砜 (Dimethylsulfoxide, DMSO)	Sigma	D2650
脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)	赛默飞世尔	tlrl-pb5lps
96 孔细胞培养板	康宁	3799
Human TNF-α DuoSet ELISA Kit	R&D	DY210

2.2.2 PROTAC 诱导 THP-1 中 IRAK4 蛋白降解检测

2.2.2.1 基于蛋白质印迹即 Western Blot 的实验方法，用特异性抗体对凝胶电泳处理过的 THP-1 细胞样品进行着色，通过分析着色的位置和着色深度来测定化合物对 THP-1 细胞中 IRAK4 蛋白的降解活性。化合物检测浓度包括 0 μM、0.3 μM、1 μM 和 3 μM，化合物用于处理细胞的时间包括 8 小时、16 小时、24 小时、48 小时。其中，甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 为本实验的内参蛋白。

2.2.2.2 细胞、试剂和耗材信息如下：

名称	品牌	货号
THP-1 细胞	ATCC	TIB-202
RPMI 1640 培养基	Gibco	22400-089
胎牛血清 (Fetal Calf Serum, FBS)	ExCell Bio	FSP500
青链霉素双抗溶液 (Penicillin-Streptomycin Solution, P/S)	HyClone	SV30010
Pierce™ BCA 蛋白检测试剂盒 (Pierce™ BCA Protein Assay Kit)	赛默飞世尔	23227
RIPA 裂解液	默克	R0278
蛋白酶抑制剂 (cOmplete Tablets EDTA-free, EASYpack)	罗氏	4693132001

磷酸酶抑制剂混合物 2 (Phosphatase Inhibitor Cocktail 2)	默克	P5726
磷酸酶抑制剂混合物 3 (Phosphatase Inhibitor Cocktail 3)	默克	P0044-5ML
二甲亚砜 (Dimethylsulfoxide, DMSO)	默克	D2650
NuPAGETM MOPS SDS 电泳缓冲液 (20x)	Invitrogen	NP0001
Pierce™ 20X TBS Tween™ 20 缓冲液	赛默飞世尔	28360
NuPAGETM 4-12% Bis-Tris, 1.5mm, 小型蛋白凝胶, 15 孔	Invitrogen	NP0336BOX
1,4-二巯基苏糖醇 (DTT)	Invitrogen	P2325
牛血清白蛋白 (Bovine Serum Albumin, BSA)	默克	B2064-100G
Difco™ 脱脂牛奶	BD Biosciences	232100
IBlot™ 2 转印膜组, 硝酸纤维素, 常规尺寸	Invitrogen	IB23001
NuPAGE® LDS 样品缓冲液 (4x)	Invitrogen	NP0007
PageRuler Prestained Protein Ladder	赛默飞世尔	26616
SuperSignal™ West Femto Maximum Sensitivity Substrate	赛默飞世尔	34095
Anti-IRAK4 抗体	艾博抗	ab5985
抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶抗体, 克隆 6C5 (Anti-Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Antibody, clone 6C5, GAPDH)	默克	MAB374
山羊抗兔免疫球蛋白 G 重链&轻链(辣根过氧化物酶) (Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP))	艾博抗	ab205718
山羊抗鼠免疫球蛋白 G 重链&轻链(辣根过氧化物酶) (Goat Anti-Mouse IgG H&L (HRP))	艾博抗	ab205719

2.2.2.3 设备

设备名称	品牌	型号
Cell counter	Count start	IC1000
Multi-Mode Microplate Reader	Molecular Device	Molecular Device Flexstation III
Life technologies iBlot2 Gel Transfer Device	IB 21001	31252173
Image Quant LAS 4000	399699	Image Quant LAS 4010

2.2.2.4 试剂配制方法

电泳缓冲液：将 50mL MOPS SDS Running Buffer (20x)和 50 mL 20×TBS Tween-20 缓冲液用去离子水稀释至 1L 作为电泳缓冲液；

5%脱脂牛奶 (w/v): 用 50 mL 1×TBS Tween-20 缓冲液稀释 2.5 g 脱脂牛奶, 制备 5% 脱脂牛奶;
5%BSA (w/v): 用 50 mL 1×TBS Tween-20 缓冲液稀释 2.5 g BSA, 制备 5% BSA ;
用 5% BSA 将 Anti-IRAK4 抗体按照 1:1000 稀释成一抗工作液;
用 5%BSA 将 Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP)按照 1:2000 稀释成二抗工作液;
用 5%BSA 将 Goat Anti-Mouse IgG H&L (HRP)按照 1:2000 稀释成二抗工作液。

THP-1 细胞以每毫升 1.5x10⁶ 个细胞数量的密度铺于 6 孔板中, 放于条件设置在 37°C、5% CO₂ 的细胞培养箱中孵育 2 小时。将化合物用 DMSO 分别稀释至 0.6 mM、0.2 mM 和 0.06 mM, 对应孔中分别加入 10 μL 化合物溶液, 继续在培养箱中分别培养 16 小时、24 小时和 48 小时。收集孔中药物处理后的 THP-1 细胞, 加入 120 μL 含蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂溶液 II 和磷酸酶抑制剂溶液 III 的 RIPA 裂解液, 于湿冰上裂解细胞 30 分钟后, 将细胞裂解液于高速下低温离心 5 分钟后, 收取上清。参照试剂盒 Pierce™ BCA Protein Assay Kit 中说明书对细胞样本进行蛋白质浓度测定。

使用裂解缓冲液和含 1M DTT 的 NuPAGE® LDS 样品缓冲液将样本浓度调至一致。将样本在 95°C 环境下加热 5 分钟, 并低温高速离心。将 20 μL 制备好的蛋白质样本及 4 μL 的 PageRuler Prestained Protein Ladder 加入凝胶孔中。在 80V 电压下跑胶 0.5 小时, 然后将电压调至 120V 继续跑胶 1.5 小时。将凝胶取出, 在 20V 电压下将凝胶中蛋白转移至 IBlot™ 2 转印膜组。转膜成功后, 将条带位置在 65 kDa-40 kDa 和 40 kDa-30 kDa 分别剪切下来。在室温下用 5%脱脂牛奶封闭膜 1 小时。用 1 倍浓度的 TBST 洗膜 3 次后, 在 4°C 环境下用 IRAK4 抗体工作液孵育过夜。弃去 IRAK4 抗体工作液, 用 1 倍浓度的 TBST 洗膜 3 次后, 用 Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP)工作液和 Goat Anti-Mouse IgG H&L (HRP)工作液在室温下孵育对应的膜片 1 小时后, 弃去抗体工作液, 用 1 倍浓度的 TBST 洗膜 3 次。参照试剂盒 SuperSignal™ West Femto Maximum Sensitivity Substrate 说明书, 将试剂盒中的试剂按等体积比例混合制备成发光液混合物, 孵育膜片 1 分钟后, 将膜片取出进行曝光。

2.2.2.5 实验结果

药物浓度为 1μM, 给药 24 小时后蛋白质免疫印迹结果如表 2 所示:

表 2 给药 24 小时后化合物 X 的 IRAK4 降解率

序号	药物浓度为 1μM, 给药 24 小时后 IRAK4 降解率
X	75~100%

给药 24 小时后蛋白质免疫印迹降解 50% IRAK4 的浓度如表 3 所示:

表 3 给药 24 小时后化合物 X 的 IRAK4 DC₅₀ (nM)

序号	IRAK4 DC ₅₀ (nM)
X	4.02

。

实施例 3: 晶型 A 的制备、表征

称取 300 mg 实施例 1 所得的化合物 X 于 30-mL 玻璃小瓶中, 加入 5 mL 丙酮, 室温搅拌 20 小时, 过滤, 得到黄色固体, 50°C 真空干燥 4 小时。共得到 240 mg 晶型 A (收率: 80%)。对所得固体

进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 A。

表 4 晶型 A 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	6.9	12.9	63.6%
2	9.7	9.1	18.3%
3	10.2	8.7	16.2%
4	11.2	7.9	60.1%
5	12.2	7.2	29.2%
6	13.7	6.5	100.0%
7	15.1	5.9	23.2%
8	16.4	5.4	20.8%
9	17.3	5.1	43.2%
10	18.2	4.9	52.4%
11	18.3	4.8	47.0%
12	20.6	4.3	32.7%
13	21.6	4.1	29.8%
14	24.3	3.7	27.6%
15	24.8	3.6	19.8%

晶型 A 的 XRPD 如表 4 所示，如图 2 所示。DSC 结果显示晶型 A 在 262.80°C 有一个吸热峰，判定为晶型 A 的熔点，如图 3 所示。TGA 结果显示晶型 A 在 200°C前有 0.548%的失重，如图 4 所示。核磁结果显示没有明显的溶剂残留。

实施例 4：晶型 B 的制备、表征

4 mL 小瓶中加入 30 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X），加入 0.5 mL 溶剂 DCM:MeOH（体积比=3:1），再加入 1.1 当量的盐酸于小瓶中，室温搅拌 24 小时；加入 1mL MTBE，析出黄色固体，过滤，50°C真空干燥 24 小时。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 B。

表 5 晶型 B 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	8.6	10.2	83.1%
2	9.5	9.3	17.3%
3	11.6	7.6	15.4%
4	11.8	7.5	15.7%
5	13.4	6.6	22.3%
6	13.6	6.5	14.1%

7	15.5	5.7	16.0%
8	15.8	5.6	14.7%
9	17.3	5.1	39.7%
10	18.4	4.8	58.7%
11	18.9	4.7	100.0%
12	24.1	3.7	18.4%
13	24.6	3.6	20.2%
14	25.9	3.4	26.4%
15	27.0	3.3	13.9%
16	33.2	2.7	14.4%

晶型 B 的 XRPD 如表 5 所示，如图 5 所示。DSC 结果显示晶型 B 在 177.2°C 和 243.4°C 处存在吸热峰，在 214.0°C 处有一放热峰。TGA 结果显示晶型 B 有两段失重，第一段失重为 3.465%，第二段失重为 3.021%。核磁结果显示无溶剂和酸的残留。

实施例 5：晶型 C 的制备、表征

在 8 mL 小瓶中加入约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X），然后加入 2 mL 乙腈，在 50°C 下连续搅拌 3 天，过滤固体。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 C。

表 6 晶型 C 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	9.7	9.1	34.5%
2	10.8	8.2	25.5%
3	12.5	7.1	29.3%
4	13.1	6.8	35.7%
5	14.1	6.3	48.6%
6	14.7	6.0	12.3%
7	15.2	5.8	22.6%
8	15.5	5.7	33.4%
9	16.8	5.3	21.6%
10	18.7	4.7	100.0%
11	19.6	4.5	55.4%
12	19.8	4.5	57.1%
13	20.7	4.3	69.5%
14	21.7	4.1	27.0%
15	22.4	4.0	45.7%

16	24.3	3.7	13.1%
----	------	-----	-------

晶型 C 的 XRPD 如表 6 所示，如图 6 所示。DSC 结果显示，晶型 C 在 261.8℃ 处有一吸热峰，在 266.8℃ 处有一放热峰，如图 7 所示。TGA 结果显示，晶型 C 在 300℃ 前基本无失重，如图 8 所示。

实施例 6：晶型 D 的制备、表征

实验过程：在 8-mL 小瓶中加入约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X），然后加入 2 mL 的 1,4-Dioxane，在 50℃ 下连续搅拌 3 天，过滤固体。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 D。

表 7 晶型 D 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	6.5	13.5	27.2%
2	7.0	12.6	100.0%
3	10.4	8.5	9.2%
4	11.4	7.8	48.6%
5	13.0	6.8	34.8%
6	14.1	6.3	81.1%
7	15.0	5.9	22.8%
8	16.1	5.5	17.8%
9	16.8	5.3	61.9%
10	17.9	5.0	75.9%
11	18.8	4.7	10.5%
12	19.7	4.5	25.4%
13	22.0	4.0	47.2%
14	23.4	3.8	66.2%
15	24.1	3.7	32.1%
16	26.4	3.4	13.9%

晶型 D 的 XRPD 如表 7 所示，如图 9 所示。DSC 结果显示，晶型 D 在 262.5℃ 和 284.2℃ 处存在吸收峰，在 262.7℃ 处有一放热峰。TGA 结果显示，晶型 D 在 300℃ 前基本无失重。

实施例 7：晶型 F 的制备、表征

称取约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X）于 4 mL 小瓶中，另取 30 mL 的样品瓶向其中加入约 5 mL 的 DCM，将装有样品的 4 mL 小瓶敞口置于 30 mL 样品瓶后，密封 30 mL 的样品瓶并于室温下静置 3 天，析出固体。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 F。

表 8 晶型 F 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	5.8	15.3	20.4%
2	6.6	13.4	29.1%
3	7.2	12.2	60.6%
4	9.8	9.0	8.9%
5	10.1	8.7	6.2%
6	11.2	7.9	15.6%
7	12.2	7.2	56.5%
8	13.3	6.7	100.0%
9	13.6	6.5	37.6%
10	14.5	6.1	28.2%
11	15.7	5.7	74.0%
12	16.2	5.5	30.9%
13	16.6	5.3	13.9%
14	17.5	5.1	43.5%
15	18.3	4.8	17.5%
16	18.9	4.7	39.1%
17	20.0	4.4	24.5%
18	20.8	4.3	38.9%
19	21.7	4.1	17.6%
20	22.5	3.9	48.3%
21	24.1	3.7	18.1%
22	24.6	3.6	21.4%
23	26.5	3.4	9.4%
24	27.0	3.3	10.4%
25	28.9	3.1	3.4%
26	35.5	2.5	3.3%

晶型 F 的 XRPD 如表 8 所示，如图 10 所示。DSC 结果显示，晶型 F 在 249.1°C 和 262.9°C 处存在吸收峰，在 258.6°C 处有一放热峰，如图 11 所示。TGA 结果显示，晶型 F 在 300°C 前基本无失重，如图 12 所示。

实施例 8：晶型 G 的制备、表征

称取约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X）溶解于 0.8 mL DMF，得到饱和溶液。然后向该饱和溶液中滴加正庚烷，直至有固体析出。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 G。

表 9 晶型 G 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	6.6	13.3	12.1%
2	9.0	9.9	66.3%
3	13.4	6.6	46.8%
4	13.9	6.4	5.6%
5	14.2	6.2	7.3%
6	14.5	6.1	4.9%
7	15.7	5.6	9.8%
8	16.9	5.2	4.9%
9	17.2	5.2	5.9%
10	18.1	4.9	27.2%
11	19.3	4.6	100.0%
12	20.2	4.4	6.4%
13	20.6	4.3	17.7%
14	21.2	4.2	8.0%
15	24.8	3.6	16.2%
16	26.2	3.4	4.6%
17	26.7	3.3	2.0%
18	27.3	3.3	22.0%
19	28.2	3.2	10.4%
20	30.1	3.0	6.9%

晶型 G 的 XRPD 如表 9 所示，如图 13 所示。DSC 结果显示，晶型 G 在 124.9°C、259.5°C 和 289.3°C 处存在吸热峰，在 264.4°C 处有一放热峰。TGA 结果显示，晶型 G 有 7.95% 的失重。

实施例 9：晶型 H 的制备、表征

室温下，称取约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X）溶解于 0.8 mL DMF，得到饱和溶液。然后向该饱和溶液中滴加甲苯，直至有固体析出，甲苯与 DMF 的体积比约为 10：1。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 H。

表 10 晶型 H 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	5.8	15.3	5.7%
2	8.5	10.4	18.7%
3	9.5	9.3	9.6%
4	10.9	8.1	37.0%

5	11.7	7.6	3.7%
6	14.1	6.3	12.0%
7	14.4	6.1	3.7%
8	14.9	6.0	2.6%
9	15.5	5.7	8.2%
10	15.9	5.6	9.7%
11	16.6	5.3	7.9%
12	16.9	5.2	85.1%
13	17.2	5.2	32.5%
14	17.6	5.0	15.6%
15	18.5	4.8	17.0%
16	19.1	4.6	28.2%
17	20.8	4.3	100.0%
18	21.8	4.1	8.1%
19	22.5	3.9	3.4%
20	23.0	3.9	6.1%
21	23.3	3.8	4.8%
22	23.9	3.7	6.7%
23	24.5	3.6	6.0%
24	25.4	3.5	7.5%
25	25.8	3.5	42.5%
26	26.5	3.4	11.0%
27	27.4	3.3	3.6%
28	28.0	3.2	3.9%
29	28.2	3.2	4.8%
30	32.4	2.8	3.1%
31	33.0	2.7	3.3%

晶型 H 的 XRPD 如表 10 所示，如图 14 所示。DSC 结果显示，晶型 H 在 288.5°C 处有一吸收峰，如图 15 所示。TGA 结果显示，晶型 H 在 300°C 前基本无失重，如图 16 所示。

实施例 10：晶型 I 的制备、表征

室温下，称取约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X）溶解于 0.8 mL DMSO，得到饱和溶液。然后向该饱和溶液中滴加 MTBE，直至有固体析出。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 I。

表 11 晶型 I 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	7.6	11.6	11.0%
2	8.0	11.1	41.7%
3	11.3	7.8	100.0%
4	12.1	7.3	81.3%
5	15.5	5.7	21.0%
6	16.0	5.5	31.3%
7	16.5	5.4	28.7%
8	17.0	5.2	13.0%
9	17.6	5.0	47.4%
10	18.6	4.8	18.4%
11	20.2	4.4	51.3
12	21.1	4.2	11.3%
13	21.5	4.1	10.9%
14	22.0	4.0	49.1%
15	22.8	3.9	17.7%
16	23.2	3.8	11.2%
17	24.2	3.7	15.3%
18	25.3	3.5	49.8%
19	25.6	3.5	21.0%
20	26.8	3.3	12.0%
21	28.5	3.1	12.6%
22	31.7	2.8	4.9%

晶型 I 的 XRPD 如表 11 所示，如图 17 所示。DSC 结果显示，晶型 I 在 279.6°C 处有一吸热峰，为熔点峰，如图 18 所示。TGA 结果显示，晶型 I 在 150°C 前有 0.865% 的失重，如图 19 所示。

实施例 11：晶型 J 的制备、表征

50°C 下，称取约 100 mg 样品（实施例 1 所得的化合物 X）溶解于 1 mL DMSO，滴加 EtOH:water（体积比 4:1）的混合溶剂 0.3 mL，保持稳定 2 小时后过滤析出的固体。对所得固体进行了 XRPD、DSC、TGA 表征。结果表明，所得固体为晶型 J。

表 12 晶型 J 的 XRPD 峰列表

序号	角度 (°)	d 值 (Å)	相对强度
1	6.4	13.7	50.3%
2	9.6	9.2	18.9%

3	12.9	6.8	30.5%
4	14.5	6.1	9.1%
5	14.8	6.0	13.7%
6	15.5	5.7	7.8%
7	16.5	5.4	11.6%
8	16.9	5.2	12.0%
9	17.7	5.0	26.4%
10	18.2	4.9	20.5%
11	18.7	4.7	100.0%
12	19.0	4.7	94.6%
13	19.2	4.6	82.5%
14	19.9	4.5	11.5%
15	20.3	4.4	11.0%
16	20.9	4.3	57.0%
17	21.3	4.2	36.8%
18	22.4	4.0	24.3%
19	22.8	3.9	55.0%
20	23.3	3.8	32.5%
21	23.9	3.7	30.4%
22	24.1	3.7	32.5%
23	25.2	3.5	42.1%
24	25.9	3.4	45.9%
25	27.5	3.2	8.8%
26	28.8	3.1	28.2%
27	29.6	3.0	12.1%
28	30.2	3.0	10.4%
29	31.9	2.8	7.3%
30	35.1	2.6	6.2%
31	36.8	2.4	6.3%

晶型 J 的 XRPD 如表 12 所示，如图 20 所示。DSC 结果显示，晶型 J 在 181.1℃、216.1℃、264.5℃ 和 290.4℃处存在吸热峰，在 223.8℃和 267.4℃处存在放热峰。TGA 结果显示，晶型 J 在 220℃前有 1.726%的失重。

实施例 12：晶型 A 和晶型 I 的效果

12.1 液相方法

晶型 A 和晶型 I 的溶解度测试，以及晶型 I 的稳定性测试采用配备 DAD 检测器的 Agilent 1200 HPLC（Agilent，美国）对样品进行溶解度检测。详细色谱条件如下：

色谱柱	CAPCELL ADME-HR, 4.6*250 mm, 5 μm		
流速	0.8 mL/min		
柱温	30°C		
进样体积	5 μL		
流动相	A: 0.05% 磷酸水溶液		
	B: 0.05% 磷酸乙腈溶液		
梯度	时间 (min)	A (%)	B (%)
	0.00	85.0	15.0
	5.00	85.0	15.0
	10.00	60.0	40.0
	19.00	35.0	65.0
	21.00	20.0	80.0
	33.00	10.0	90.0
	38.00	10.0	90.0
	38.10	85.0	15.0
	45.00	85.0	15.0
运行时间	45 min		
检测波长	214 nm		
稀释剂	ACN: water=9:1 (体积比)		

12.2 晶型 A 和晶型 I 的溶解度

对晶型 A 和晶型 I 进行溶解度评估，分别配制两种晶型在 pH 1.2 缓冲液、pH 3.0 缓冲液、pH 4.5 缓冲液、pH 6.8 缓冲液、pH 7.4 缓冲液、模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)、喂食状态模拟肠液(FeSSIF)和水中的 5 mg/mL 混悬液，在 37°C 下搅拌 24 小时，测试其 2 小时和 24 小时的溶解度以及 24 小时时的溶液 pH，并且过滤固体，测试所得固体的 XRPD。结果见表 13。

表 13 晶型 A 和晶型 I 的溶解度评价

晶型	介质	原始 pH	pH (24h)	37°C时溶解度 (mg/mL)		晶型
				2h	24h	
晶型 A	pH 1.2	1.214	1.214	<LOQ	<LOQ	晶型 A
	pH 3.0	3.024	3.078	<LOQ	<LOQ	晶型 A
	pH 4.5	4.545	4.584	0.00026	<LOQ	晶型 A
	pH 6.8	6.831	6.833	<LOQ	<LOQ	晶型 A

	pH 7.4	7.429	7.428	<LOQ	<LOQ	晶型 A
	FaSSIF	6.549	6.570	0.00461	0.00285	晶型 A
	FeSSIF	5.003	5.032	0.00391	0.00414	晶型 A
	SGF	1.213	1.225	<LOQ	<LOQ	晶型 A
	Water	7.010	7.311	0.00052	0.00075	晶型 A
晶型 I	pH 1.2	1.205	1.234	0.00084	0.00081	晶型 I
	pH 3.0	3.046	3.145	0.00048	0.00077	晶型 I
	pH 4.5	4.500	4.583	0.00019	0.00087	晶型 I
	pH 6.8	6.796	6.805	0.00046	0.00084	晶型 I
	pH 7.4	7.438	7.439	0.00101	0.00079	晶型 I
	FaSSIF	6.469	6.501	0.00141	0.00148	晶型 I
	FeSSIF	5.032	5.085	0.00400	0.01099	晶型 I
	SGF	1.245	1.266	0.00158	0.00376	晶型 I
	Water	6.578	6.749	0.00089	0.00025	晶型 I

备注：LOQ 是指定量限。

由结果可知，晶型 A 在 FaSSIF 和 FeSSIF 中可以达到 0.004 mg/mL 左右，晶型 I 在 FeSSIF 中 37℃ 搅拌 24 小时可以达到 0.01 mg/mL 左右。晶型 A 和晶型 I 在各个介质中的晶型均未发生改变。

12.3 晶型 A 的物理化学稳定性评估

12.3.1 液相方法

采用配备 DAD 检测器的 Agilent 1200 HPLC（Agilent，美国）对样品进行溶解度检测。详细色谱条件如下：

色谱柱	CAPCELL ADME-HR, 4.6*250 mm, 5 μm		
流速	1.0 mL/min		
柱温	30℃		
进样体积	5 μL		
流动相	A: 0.1% TFA 水溶液		
	B: 0.1% TFA 乙腈溶液		
梯度	时间 (min)	A (%)	B (%)
	0.00	70.0	30.0
	5.00	70.0	30.0
	7.00	60.0	40.0
	17.00	20.0	80.0
	33.00	5.0	95.0
	38.00	5.0	95.0

	38.10	70.0	30.0
	45.00	70.0	30.0
运行时间	45 min		
检测波长	266 nm		
稀释剂	ACN: water=9:1 (体积比)		

12.3.2 稳定性测试

称取晶型 A（实施例 3 所得）于液相小瓶中，制备 5 份。分别放入 60℃（闭口）、25℃/60%RH（敞口）和 40℃/75%RH（敞口）以及光照稳定性箱（闭口）中，测定光照 10 天以及 60℃，25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 1 周的物理和化学稳定性。结果见表 14。

表 14 晶型 A 的稳定性评价

条件	初始	25℃/60%RH, 敞口	40℃/75%RH, 敞口	60℃, 闭 口	光照, 闭 口	光照对照
时间	N/A	1 周	1 周	1 周	10 天	10 天
纯度 (%)	96.41	96.38	96.39	96.40	96.41	96.42
XRPD	晶型 A	未变	未变	未变	未变	未变

备注：N/A 是指不适用。

由结果可知，晶型 A 在所有稳定性条件下基本无降解，晶型也没有发生变化，具有较好的物理和化学稳定性。

12.4 晶型 I 的物理化学稳定性评估

称取约 10 mg 的晶型 I（实施例 10 所得）于液相小瓶中，制备 5 份。分别放入 60℃（闭口）、25℃/60%RH（敞口）和 40℃/75%RH（敞口）以及光照稳定性箱（闭口）中，测定光照 10 天以及 60℃，25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 1 周的物理和化学稳定性。结果见表 15。

表 15 晶型 I 的稳定性评价

条件	时间	纯度 (%)	XRPD
初始	N/A	98.97	N/A
25℃/60%RH	1 周	98.96	未变
40℃/75%RH	1 周	98.96	未变
60℃	1 周	98.80	未变
光照	10 天	98.96	未变
光照对照	10 天	98.97	未变

备注：N/A 是指不适用。

由结果可知，晶型 I 在 60℃稳定性箱中闭口放置一周降解 0.17%，在其他稳定性条件下基本无降解，晶型也没有发生变化，具有较好的物理和化学稳定性。

12.5 晶型 A 和晶型 I 的机械稳定性评估

对起始样品，即晶型 A（实施例 3 所得）和晶型 I（实施例 10 所得）进行研磨和压片实验，并对所得固体进行 XRPD 测试。结果见表 16。

干法研磨：取约 10 mg 的起始样品于研钵中，研磨 3 分钟后进行 XRPD 测试。
湿法研磨：取约 10 mg 的起始样品于研钵中，加入 1~2 滴溶剂，研磨 3 分钟后进行 XRPD 测试。
压片实验：取约 10 mg 的起始样品在 20MPa 压力下压制 3 分钟后进行 XRPD 检测。

表 16 晶型 A 和晶型 I 的机械稳定性实验总结

原料	处理方式	溶剂	固体颜色	XRPD 结果
晶型 A	干磨	N/A	略变深，黄色	晶型 A（结晶度低）
晶型 I			黄色，基本无变化	晶型 I（结晶度低）
晶型 A	湿磨	EtOH	略变深，黄色	晶型 A
晶型 I			黄色，基本无变化	晶型 I
晶型 A		Water	略变深，黄色	晶型 A
晶型 I			黄色，基本无变化	晶型 I
晶型 A	压片	EA	略变深，黄色	晶型 A
晶型 I			黄色，基本无变化	晶型 I

由结果可知，晶型 A 和晶型 I 在干法研磨、湿法研磨和压片后所得固体晶型均未发生改变，但是干法研磨结晶度变低，湿法研磨和压片所得固体结晶度几乎无变化。晶型 A 经历研磨和压片实验之后固体颜色比起始样品所呈现的黄色略深一些，晶型 I 的固体颜色基本无变化。

12.6 晶型 I 的吸湿性评估

晶型 I（实施例 10 所得）进行了 DVS 测试。结果如图 21 和图 22 所示。

由结果可知，晶型 I 在 80%RH 时吸湿增重 0.3629%，评价为略有引湿性，DVS 测试后晶型保持不变。

12.7 晶型 A 的吸湿性评估

晶型 A（实施例 3 所得）进行了 DVS 测试。结果如图 23 和图 24 所示。

由结果可知，晶型 A 在 80%RH 时吸湿增重 2.213%，评价为有引湿性，DVS 测试后晶型保持不变。

实施例 13：化合物 X 的盐酸盐

13.1 制备

称取 300 mg 化合物 X（实施例 1 所得）于 30 mL 玻璃小瓶中，加入 9 mL 乙酸乙酯，称取 1.1 当量的盐酸溶于 1 mL 乙酸乙酯，缓慢滴加入混悬液中。室温搅拌 48 小时，过滤，得到黄色固体，50°C 真空干燥 24 小时。共得到 270 mg 盐酸盐（收率：86%）。

13.2 鉴定

采用离子色谱对 13.1 所得盐酸盐进行测试，结果显示含氯离子 3.3586%，盐酸与游离碱比例约为

0.8: 1 (酸: 游离碱)。

实施例 14: 化合物 X 的硫酸盐

14.1 制备

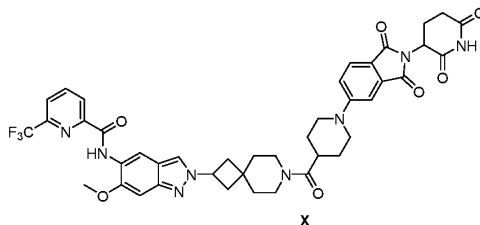
称取 300 mg 化合物 X (实施例 1 所得) 于 30 mL 玻璃小瓶中, 加入 4 mL 混合溶剂 DCM: MeOH (体积比=3:1) 溶清, 称取 1.1 当量的硫酸于 1 mL 上述混合溶剂中, 混匀, 缓慢滴加入溶液中。室温搅拌 40 小时, 溶液澄清, 缓慢滴加 5 mL 的 MTBE, 溶液变浑浊, 继续在室温下搅拌 8 小时, 过滤得到黄色固体, 50°C 真空干燥 24 小时。共得到 250 mg 硫酸盐 (收率: 75%)。

14.2 鉴定

采用离子色谱对 14.1 所得硫酸盐进行测试, 结果显示含硫酸根离子 4.8766%, 成盐比例约为 0.5: 1 (酸: 游离碱)。

权利要求

1. 一种如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J，其特征在于，



所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图在 $6.9\pm 0.2^\circ$, $11.2\pm 0.2^\circ$, $12.2\pm 0.2^\circ$, $13.7\pm 0.2^\circ$, $17.3\pm 0.2^\circ$, $18.2\pm 0.2^\circ$ 和 $24.3\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰;

所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图在 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 和 $21.7\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述的晶型F使用Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的X-射线粉末衍射图在 $5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 和 $24.6\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图在 $5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述的晶型I使用Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的X-射线粉末衍射图在 $8.0\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 和 $25.6\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图在 $8.6\pm 0.2^\circ$, $11.8\pm 0.2^\circ$, $15.8\pm 0.2^\circ$ 和 $18.9\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰:

所述的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图在 $6.5\pm 0.2^\circ$ 、 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 和 $22.0\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述的晶型 G 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图在 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 和 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述的晶型J使用Cu-K α 辐射、以2 θ 角表示的X-射线粉末衍射图在6.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和22.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰。

2. 如权利要求 1 所述的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J, 其特征在于, 其满足如下条件中的一种或多种:

(1)所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 $9.7\pm 0.2^\circ$, $10.2\pm 0.2^\circ$, $15.1\pm 0.2^\circ$ 和 $20.6\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰;

(2)所述的晶型C使用Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的X-射线粉末衍射图还在 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 和 $24.3\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处有衍射峰；

(3)所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、

- 17.5±0.2°和 20.8±0.2°中的一处或多处有衍射峰；
- (4)所述的晶型 H 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 10.9±0.2°、19.1±0.2°、26.5±0.2°和 33.0±0.2°中的一处或多处有衍射峰；
- (5)所述的晶型 I 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 7.6±0.2°、18.6±0.2°、22.0±0.2°和 31.7±0.2°中的一处或多处有衍射峰；
- (6)所述的晶型 B 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 17.3±0.2°和/或 25.9±0.2°中有衍射峰；
- (7)所述的晶型 D 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 10.4±0.2°、16.8±0.2°和 26.4±0.2°中的一处或多处有衍射峰；
- (8)所述的晶型 G 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 16.9±0.2°、20.6±0.2°和 27.3±0.2°中的一处或多处有衍射峰；
- (9)所述的晶型 J 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图还在 16.9±0.2°、20.9±0.2°、25.9±0.2°和 28.8±0.2°中的一处或多处有衍射峰；
- (10)所述的晶型 A 的差示扫描量热图在 262.80±5°C处有吸热峰；
- (11)所述的晶型 A 的热重分析图在 200±5°C前有 0.548%的失重；
- (12)所述的晶型 C 的差示扫描量热图在 261.8±5°C处有吸热峰，在 266.8±5°C 处有放热峰；
- (13)所述的晶型 C 的热重分析图在 300±5°C前基本无失重；
- (14)所述的晶型 F 的差示扫描量热图在 249.1±5°C 和 262.9±5°C 处有吸热峰，在 258.6±5°C 处有一放热峰；
- (15)所述的晶型 F 的热重分析图在 300±5°C前基本无失重；
- (16)所述的晶型 H 的差示扫描量热图在 288.5±5°C处有吸热峰；
- (17)所述的晶型 H 的热重分析图在 300±5°C前基本无失重；
- (18)所述的晶型 I 的差示扫描量热图在 279.6±5°C处有吸热峰；和
- (19)所述的晶型 I 的热重分析图在 150±5°C前有 0.865%的失重。

3. 如权利要求 2 所述的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J，其特征在于，其满足如下条件中的一种或多种：

(1)所述的晶型 A 使用 Cu-Kα辐射、以 2θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置如下表所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	6.9	9	17.3
2	9.7	10	18.2
3	10.2	11	18.3
4	11.2	12	20.6
5	12.2	13	21.6

6	13.7	14	24.3
7	15.1	15	24.8
8	16.4		

；

(2) 所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置如下表所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	9.7	9	16.8
2	10.8	10	18.7
3	12.5	11	19.6
4	13.1	12	19.8
5	14.1	13	20.7
6	14.7	14	21.7
7	15.2	15	22.4
8	15.5	16	24.3

；

(3) 所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置如下表所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	5.8	14	17.5
2	6.6	15	18.3
3	7.2	16	18.9
4	9.8	17	20.0
5	10.1	18	20.8
6	11.2	19	21.7
7	12.2	20	22.5
8	13.3	21	24.1
9	13.6	22	24.6
10	14.5	23	26.5
11	15.7	24	27.0
12	16.2	25	28.9
13	16.6	26	35.5

；

(4) 所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置如下表

所示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	5.8	17	20.8
2	8.5	18	21.8
3	9.5	19	22.5
4	10.9	20	23.0
5	11.7	21	23.3
6	14.1	22	23.9
7	14.4	23	24.5
8	14.9	24	25.4
9	15.5	25	25.8
10	15.9	26	26.5
11	16.6	27	27.4
12	16.9	28	28.0
13	17.2	29	28.2
14	17.6	30	32.4
15	18.5	31	33.0
16	19.1		

；

(5) 所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置如下表所

示：

序号	角度 (°)	序号	角度 (°)
1	7.6	12	21.1
2	8.0	13	21.5
3	11.3	14	22.0
4	12.1	15	22.8
5	15.5	16	23.2
6	16.0	17	24.2
7	16.5	18	25.3
8	17.0	19	25.6
9	17.6	20	26.8
10	18.6	21	28.5
11	20.2	22	31.7

；

(6) 所述的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	8.6	83.1%	9	17.3	39.7%
2	9.5	17.3%	10	18.4	58.7%
3	11.6	15.4%	11	18.9	100.0%
4	11.8	15.7%	12	24.1	18.4%
5	13.4	22.3%	13	24.6	20.2%
6	13.6	14.1%	14	25.9	26.4%
7	15.5	16.0%	15	27.0	13.9%
8	15.8	14.7%	16	33.2	14.4%

；

(7) 所述的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	6.5	27.2%	9	16.8	61.9%
2	7.0	100.0%	10	17.9	75.9%
3	10.4	9.2%	11	18.8	10.5%
4	11.4	48.6%	12	19.7	25.4%
5	13.0	34.8%	13	22.0	47.2%
6	14.1	81.1%	14	23.4	66.2%
7	15.0	22.8%	15	24.1	32.1%
8	16.1	17.8%	16	26.4	13.9%

；

(8) 所述的晶型 G 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	6.6	12.1%	11	19.3	100.0%
2	9.0	66.3%	12	20.2	6.4%
3	13.4	46.8%	13	20.6	17.7%
4	13.9	5.6%	14	21.2	8.0%
5	14.2	7.3%	15	24.8	16.2%
6	14.5	4.9%	16	26.2	4.6%
7	15.7	9.8%	17	26.7	2.0%

8	16.9	4.9%	18	27.3	22.0%
9	17.2	5.9%	19	28.2	10.4%
10	18.1	27.2%	20	30.1	6.9%

;

(9) 所述的晶型 J 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	6.4	50.3%	17	21.3	36.8%
2	9.6	18.9%	18	22.4	24.3%
3	12.9	30.5%	19	22.8	55.0%
4	14.5	9.1%	20	23.3	32.5%
5	14.8	13.7%	21	23.9	30.4%
6	15.5	7.8%	22	24.1	32.5%
7	16.5	11.6%	23	25.2	42.1%
8	16.9	12.0%	24	25.9	45.9%
9	17.7	26.4%	25	27.5	8.8%
10	18.2	20.5%	26	28.8	28.2%
11	18.7	100.0%	27	29.6	12.1%
12	19.0	94.6%	28	30.2	10.4%
13	19.2	82.5%	29	31.9	7.3%
14	19.9	11.5%	30	35.1	6.2%
15	20.3	11.0%	31	36.8	6.3%
16	20.9	57.0%			

。

4. 如权利要求 3 所述的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J，其特征在于，其满足如下条件中的一种或多种：

(1) 所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	6.9	63.6%	9	17.3	43.2%
2	9.7	18.3%	10	18.2	52.4%
3	10.2	16.2%	11	18.3	47.0%
4	11.2	60.1%	12	20.6	32.7%
5	12.2	29.2%	13	21.6	29.8%

6	13.7	100.0%	14	24.3	27.6%
7	15.1	23.2%	15	24.8	19.8%
8	16.4	20.8%			

;

(2) 所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	9.7	34.5%	9	16.8	21.6%
2	10.8	25.5%	10	18.7	100.0%
3	12.5	29.3%	11	19.6	55.4%
4	13.1	35.7%	12	19.8	57.1%
5	14.1	48.6%	13	20.7	69.5%
6	14.7	12.3%	14	21.7	27.0%
7	15.2	22.6%	15	22.4	45.7%
8	15.5	33.4%	16	24.3	13.1%

;

(3) 所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	5.8	20.4%	14	17.5	43.5%
2	6.6	29.1%	15	18.3	17.5%
3	7.2	60.6%	16	18.9	39.1%
4	9.8	8.9%	17	20.0	24.5%
5	10.1	6.2%	18	20.8	38.9%
6	11.2	15.6%	19	21.7	17.6%
7	12.2	56.5%	20	22.5	48.3%
8	13.3	100.0%	21	24.1	18.1%
9	13.6	37.6%	22	24.6	21.4%
10	14.5	28.2%	23	26.5	9.4%
11	15.7	74.0%	24	27.0	10.4%
12	16.2	30.9%	25	28.9	3.4%
13	16.6	13.9%	26	35.5	3.3%

;

(4) 所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对

强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	5.8	5.7%	17	20.8	100.0%
2	8.5	18.7%	18	21.8	8.1%
3	9.5	9.6%	19	22.5	3.4%
4	10.9	37.0%	20	23.0	6.1%
5	11.7	3.7%	21	23.3	4.8%
6	14.1	12.0%	22	23.9	6.7%
7	14.4	3.7%	23	24.5	6.0%
8	14.9	2.6%	24	25.4	7.5%
9	15.5	8.2%	25	25.8	42.5%
10	15.9	9.7%	26	26.5	11.0%
11	16.6	7.9%	27	27.4	3.6%
12	16.9	85.1%	28	28.0	3.9%
13	17.2	32.5%	29	28.2	4.8%
14	17.6	15.6%	30	32.4	3.1%
15	18.5	17.0%	31	33.0	3.3%
16	19.1	28.2%			

；

(5) 所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图，其衍射峰位置和相对强度如下表所示：

序号	角度 (°)	相对强度	序号	角度 (°)	相对强度
1	7.6	11.0%	12	21.1	11.3%
2	8.0	41.7%	13	21.5	10.9%
3	11.3	100.0%	14	22.0	49.1%
4	12.1	81.3%	15	22.8	17.7%
5	15.5	21.0%	16	23.2	11.2%
6	16.0	31.3%	17	24.2	15.3%
7	16.5	28.7%	18	25.3	49.8%
8	17.0	13.0%	19	25.6	21.0%
9	17.6	47.4%	20	26.8	12.0%
10	18.6	18.4%	21	28.5	12.6%
11	20.2	51.3	22	31.7	4.9%

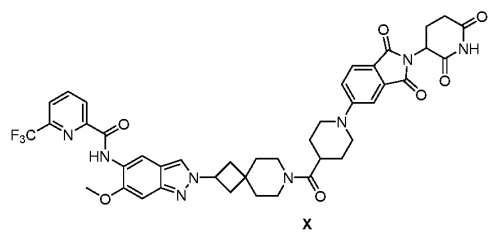
；

- (6) 所述的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 5 所示；
 (7) 所述的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 9 所示；
 (8) 所述的晶型 G 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 13 所示；和
 (9) 所述的晶型 J 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 20 所示。

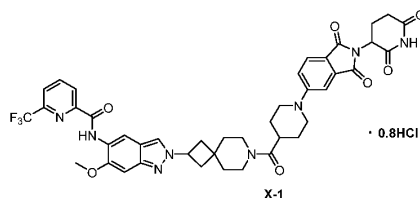
5. 如权利要求 4 所述的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J，其特征在于，其满足如下条件中的一种或多种：

- (1) 所述的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 2 所示；
 (2) 所述的晶型 A 的差示扫描量热图基本上如图 3 所示；
 (3) 所述的晶型 A 的热重分析图基本上如图 4 所示；
 (4) 所述的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 6 所示；
 (5) 所述的晶型 C 的差示扫描量热图基本上如图 7 所示；
 (6) 所述的晶型 C 的热重分析图基本上如图 8 所示；
 (7) 所述的晶型 F 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 10 所示；
 (8) 所述的晶型 F 的差示扫描量热图基本上如图 11 所示；
 (9) 所述的晶型 F 的热重分析图基本上如图 12 所示；
 (10) 所述的晶型 H 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 14 所示；
 (11) 所述的晶型 H 的差示扫描量热图基本上如图 15 所示；
 (12) 所述的晶型 H 的热重分析图基本上如图 16 所示；
 (13) 所述的晶型 I 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X-射线粉末衍射图基本上如图 17 所示；
 (14) 所述的晶型 I 的差示扫描量热图基本上如图 18 所示；和
 (15) 所述的晶型 I 的热重分析图基本上如图 19 所示。

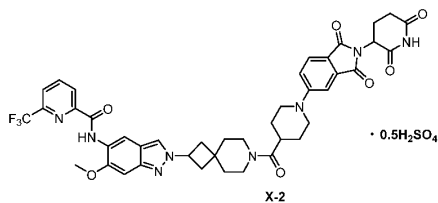
6. 一种如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐，



所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐可如式 X-1 所示；



所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的硫酸盐可如式 X-2 所示；



7. 一种如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 C、晶型 F、晶型 H 或晶型 I 的制备方法，其特征在于，

所述的晶型 A 的制备方法包括如下步骤：所述的如式 X 所示的五元并六元化合物于酮类溶剂中打浆，得到所述的晶型 A；所述的酮类溶剂例如丙酮；所述的如式 X 所示的五元并六元化合物可为无定型；

所述的晶型 C 的制备方法包括如下步骤：所述的如式 X 所示的五元并六元化合物于腈类溶剂中打浆，得到所述的晶型 C；所述的腈类溶剂例如乙腈；所述的如式 X 所示的五元并六元化合物可为无定型；

所述的晶型 F 的制备方法包括如下步骤：所述的如式 X 所示的五元并六元化合物与氯代烷烃经气固扩散得到所述的晶型 F；所述的氯代烷烃例如二氯甲烷；所述的如式 X 所示的五元并六元化合物可为无定型；

所述的晶型 H 的制备方法包括如下步骤：向所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的酰胺类溶剂的溶液中加入苯烃类溶剂，析晶得到所述的晶型 H；所述的酰胺类溶剂例如 DMF；所述的苯烃类溶剂例如甲苯；所述的如式 X 所示的五元并六元化合物与所述的酰胺类溶剂的质量体积比可为 80~150 mg/mL，优选 100~125 mg/mL，例如 100 mg/mL 或 125 mg/mL；所述的苯烃类溶剂与所述的酰胺类溶液的体积比可为 (5~15): 1，优选 (8~12): 1，例如 10: 1；所述析晶的温度可为室温；

所述的晶型 I 的制备方法包括如下步骤：向所述如式 X 所示的五元并六元化合物的亚砷类溶剂的溶液中加入醚类溶剂，析晶得到所述的晶型 I；所述的亚砷类溶剂例如 DMSO；所述的醚类溶剂例如 MTBE；所述的如式 X 所示的五元并六元化合物与所述的亚砷类溶剂的质量体积比可为 80~150 mg/mL，优选 100~125 mg/mL，例如 100 mg/mL 或 125 mg/mL；所述的醚类溶剂与所述的亚砷类溶剂的体积比可为 (5~15): 1，优选 (8~12): 1，例如 10: 1；所述析晶的温度可为室温。

8. 一种药物组合物，其特征在于，其包括：(1) 如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或如权利要求 6 所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐；以及

(2) 药学上可接受的载体。

9. 一种物质 Z 在制备 IRAK4 降解剂中的应用，所述的物质 Z 为如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或如权利要求 6 所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或如权利要求 8 所述的药物组合物。

10. 一种物质 Z 在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗 and/或预防 Myd88 和/或 IRAK4 相关

疾病；所述的物质 Z 为如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 I 或晶型 J、或如权利要求 6 所述的如式 X 所示的五元并六元化合物的盐酸盐或硫酸盐或如权利要求 8 所述的药物组合物；

较佳地，所述 IRAK4 相关疾病包括慢性肺病、自身免疫性疾病、炎症性疾病、肿瘤、心脑血管疾病和中枢神经系统疾病中的一种或多种；

所述自身免疫性疾病可包括银屑病、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎；

所述炎症性疾病可包括炎症性肠病，例如溃疡性结肠炎；

所述肿瘤可为血液瘤和实体瘤；所述血液瘤可包括大 B 细胞淋巴瘤、急慢性淋巴细胞白血病；所述实体瘤可包括于 MYD88 突变引起的肠癌、皮肤癌；

所述心脑血管疾病可包括中风、动脉粥样硬化；

所述中枢神经系统疾病可包括原发中枢神经系统淋巴瘤。