一种降解 BTK 化合物的盐及其晶型和在医药上的用途

技术领域

本发明涉及医药领域，具体的说，是涉及一种降解 BTK 化合物的盐的晶型及制备和应用。

背景技术

布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (BTK, Bruton's tyrosine kinase) 是非受体蛋白酪氨酸激酶 Tec 家族的成员，是 B 细胞抗原受体 (BCR) 信号通路中的关键调节因子，分布在淋巴系统、造血及血液系统中。BTK 突变会引起下游肿瘤细胞的增殖、分化以及血管生成等信号通路的激活，会导致 X 连锁无丙种球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 与许多 B 细胞恶性肿瘤，包括慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、套细胞淋巴瘤以及弥漫大 B 细胞淋巴瘤。由于主要在 B 细胞和髓细胞中表达，BTK 是一种靶向性和安全性较好的靶点。

PROTAC (proteolysis targeting chimera) 分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够诱导靶蛋白被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶向蛋白在细胞中的含量。通过在 PROTAC 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 PROTAC 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来同时得到了广泛的关注。

发明内容

本发明的目的是提供一种结构新颖、药效好的降解 BTK 的化合物，其药物组合物以及其在抗肿瘤领域的用途。本发明降解 BTK 的化合物具有稳定性好(包括化学稳定性和晶型稳定性)、便于口服、较好的溶解度和生物利用度。

本发明的目的是提供一种结构新颖、药效好的降解 BTK 的化合物的可药用盐或降解 BTK 的化合物及其可药用盐的晶体，其药物组合物以及其在抗肿瘤领域的用途。

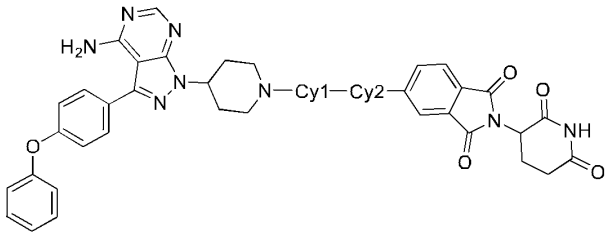
本发明的晶体具有易于加工和结晶、处理、稳定性好、便于口服、较好的溶解度和生物利用度。

本发明的另一目的在于提供所述降解 BTK 的化合物或/和晶体的制备方法。

本发明的另一目的在于提供含有所述降解 BTK 的化合物或/和晶体的药物组合物。

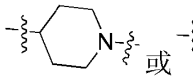
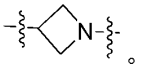
本发明的再一目的在于提供所述降解 BTK 的化合物或/和晶体的应用。

本发明提供一种式(I)所示化合物的可药用盐，



(I)

在一些实施方案中，Cy1 或 Cy2 各自独立地选自哌啶基或氮杂环丁基。

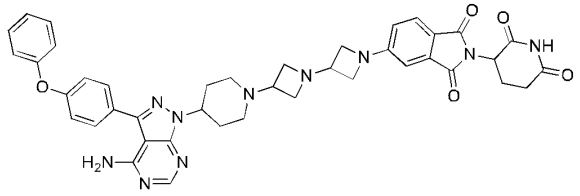
在一些实施方案中，Cy1 或 Cy2 各自独立地选自  或 。

在一些实施方案中，所述式(I)所示化合物的可药用盐选自马来酸盐、富马酸盐、氢卤酸盐(优选为氢溴酸盐和盐酸盐)、硫酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、马尿酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、乙醇酸盐、粘酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、帕莫酸盐、甘氨酸盐、丙氨酸盐、精氨酸盐、肉桂酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、戊酸盐、三苯基乙酸盐、L-脯氨酸盐、阿魏酸盐、2-羟基乙磺酸盐、扁桃酸盐、硝酸盐、甲磺酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐、水杨酸盐、草酸盐或戊二酸盐。

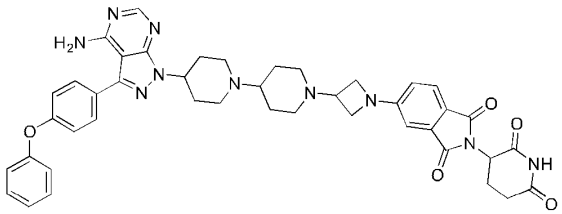
在一些实施方案中，所述氢卤酸盐为氢溴酸盐或盐酸盐。

在一些实施方案中，所述式(I)所示化合物(游离碱)与不同酸的摩尔比例为约 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5 或 1:3。

本发明还提供了下述式(Ia)或(Ib)所示化合物的可药用盐，



(Ia)



(Ib)

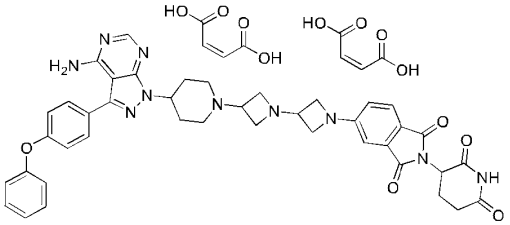
在一些实施方案中，所述(Ia)或(Ib)所示化合物的可药用盐选自马来酸盐、富马酸盐、氢卤酸盐(优选为氢溴酸盐和盐酸盐)、硫酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、马尿酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、乙醇酸盐、粘酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、帕莫酸盐、甘氨酸盐、丙氨酸盐、精氨酸盐、肉桂酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙

酸盐、戊酸盐、三苯基乙酸盐、L-脯氨酸盐、阿魏酸盐、2-羟基乙磺酸盐、扁桃酸盐、硝酸盐、甲磺酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐、水杨酸盐、草酸盐或戊二酸盐，优选马来酸盐、富马酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、水杨酸盐或草酸盐。

在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物的可药用盐选自马来酸盐，且式(Ia)所示化合物与马来酸盐的摩尔比例为约 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5 或 1:3。

在一些实施方案中，式(I)所示化合物的可药用盐具有式(II)所示的结构。

本发明还提供了下述式(II)所示化合物，



(II)。

本发明还提供了式(II)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.96°±0.2°、9.30°±0.2°、11.86°±0.2°、15.80°±0.2°、21.75°±0.2°和 23.93°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：3.98°±0.2°、7.65°±0.2°、10.87°±0.2°、16.88°±0.2°、17.89°±0.2°和 26.21°±0.2°。

更优选地，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：15.29°±0.2°、17.33°±0.2°、18.55°±0.2°、19.21°±0.2°、19.91°±0.2°和 22.41°±0.2°。

更优选地，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.72°±0.2°、9.58°±0.2°、9.92°±0.2°、12.85°±0.2°、13.37°±0.2°、13.75°±0.2°、14.45°±0.2°、27.37°±0.2°、28.43°±0.2°、30.27°±0.2°、31.51°±0.2°和 34.21°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 I，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 28 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 I，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 29 所示或热重分析曲线如附图 30 所示。

本发明还提供了式(II)所示化合物的无定型，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 31 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(II)所示的化合物的无定型，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 32 所示或热重分析曲线如附图 33 所示。

本发明还提供了式(II)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：3.98°±0.2°、6.35°±0.2°、8.10°±0.2°、9.66°±0.2°、12.21°±0.2°、15.79°±0.2°、16.75°±0.2°和 19.39°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：12.78°±0.2°、16.33°±0.2°、17.13°±0.2°、17.41°±0.2°、20.45°±0.2°、21.43°±0.2°、23.23°±0.2°、24.65°±0.2°和 25.75°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 II，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 34 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(II)所示的化合物为晶型 II，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 35 所示或热重分析曲线如附图 36 所示。

本发明还提供了式(Ia)所示化合物的无定型，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 1 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示化合物的无定型，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 2 所示或热重分析曲线如附图 3 所示。

本发明还提供了所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.32°±0.2°、15.69°±0.2°、16.41°±0.2°、17.57°±0.2°、18.89°±0.2°和 19.75°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下2θ位置具有特征衍射峰：10.94°±0.2°、11.90°±0.2°、13.30°±0.2°、14.39°±0.2°、16.67°±0.2°、17.24°±0.2°、18.00°±0.2°、21.25°±0.2°、22.27°±0.2°、23.85°±0.2°和 26.45°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 I，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 4 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 I，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 5 所示或热重分析曲线如附图 6 所示。

本发明还提供了式(Ia)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.98°±0.2°、7.86°±0.2°、13.72°±0.2°、17.65°±0.2°和 20.01°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.48°±0.2°、13.43°±0.2°、14.93°±0.2°、15.90°±0.2°、16.57°±0.2°、16.95°±0.2°、21.29°±0.2°、22.05°±0.2°、24.97°±0.2°和 25.77°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 II，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 7 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 II，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 8 所示或热重分析曲线如附图 9 所示。

本发明还提供了式(Ia)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.02°±0.2°、8.04°±0.2°、16.91°±0.2°、17.23°±0.2°、18.19°±0.2°、19.41°±0.2°和 20.03°±0.2°。

优选地，式(Ia)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：12.36°±0.2°、14.60°±0.2°、15.03°±0.2°、15.73°±0.2°、20.57°±0.2°、21.31°±0.2°和 25.45°±0.2°。

更优选地，式(Ia)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.19°±0.2°、16.32°±0.2°、18.75°±0.2°、19.73°±0.2°、21.91°±0.2°、22.41°±0.2°、23.48°±0.2°、23.95°±0.2°和 26.33°±0.2°。

更优选地，式(Ia)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.34°±0.2°、24.85°±0.2°、26.93°±0.2°、27.57°±0.2°、28.41°±0.2°、29.59°±0.2°、30.19°±0.2°、31.77°±0.2°、33.13°±0.2°和 35.75°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 III，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 10 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ia)所示的化合物为晶型 III，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 11 所示或热重分析曲线如附图 12 所示。

本发明还提供了所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.38°±0.2°、8.66°±0.2°、13.06°±0.2°、14.34°±0.2°、18.18°±0.2°、20.28°±0.2°和 21.82°±0.2°。

优选地，式(Ib)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在

以下 2θ 位置具有特征衍射峰：11.92°±0.2°、12.74°±0.2°和 17.44°±0.2°。

更优选地，式(Ib)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：9.76°±0.2°、11.26°±0.2°、14.14°±0.2°、17.04°±0.2°、23.23°±0.2°、24.06±0.2°、25.26°±0.2°和 26.42±0.2°。在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 I，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 13-1 和/或附图 13-2 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 I，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 14 所示或热重分析曲线如附图 15 所示。

本发明还提供了式(Ib)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.12°±0.2°、6.68°±0.2°、16.50°±0.2°和 20.18°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(Ib)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：9.98°±0.2°、13.44°±0.2°、13.86°±0.2°、15.34°±0.2°、22.40°±0.2°和 23.12°±0.2°。

更优选地，本发明所述的式(Ib)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：15.76°±0.2°、20.99°±0.2°、24.14°±0.2°和 26.28°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 II，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 16-1 和/或附图 16-2 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 II，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 17 所示或热重分析曲线如附图 18 所示。

本发明还提供了式(Ib)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.48°±0.2°、12.24°±0.2°、20.50°±0.2°和 25.77°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(Ib)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：15.59°±0.2°、18.74°±0.2°和 23.85°±0.2°。

更优选地，本发明所述的式(Ib)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：14.95°±0.2°、16.18°±0.2°、16.70°±0.2°、19.00°±0.2°和 21.39°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 III，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 19-1 和/或附图 19-2 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 III，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 20 所示或热重分析曲线如附图 21 所示。

本发明还提供了式(Ib)所示化合物的晶型 IV，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：3.92°±0.2°、8.7°±0.2°、15.54°±0.2°和 18.22°±0.2°。

优选地，本发明所述的式(Ib)所示化合物的晶型 IV，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.76°±0.2°、10.48°±0.2°、12.46°±0.2°、16.79°±0.2°、18.94°±0.2°和 19.67°±0.2°。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 IV，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 22-1 和/或附图 22-2 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示的化合物为晶型 IV，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 23 所示或热重分析曲线如附图 24 所示。

本发明还提供了式(Ib)所示化合物的无定型，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 25 所示。

在一些实施方案中，本发明所述的式(Ib)所示化合物的无定型，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 26 所示或热重分析曲线如附图 27 所示。

本发明还提供一种式(I)所示化合物的可药用盐的制备方法，其中，所述方法包括：以式(I)所示化合物和酸成盐的步骤。

本发明所述的式(I)所示化合物的制备方法的一些实施方案中，所用溶剂选自 C_{1-6} 卤代烷烃类溶剂、C_{2-6} 酯类溶剂、C_{2-6} 醚类溶剂、C_{1-6} 醇类溶剂或水中的一种或多种，优选二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、四氢呋喃和水中的一种或多种，更优选二氯甲烷、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。

本发明所述的式(I)所示化合物的制备方法的一些实施方案中，所述方法包括：以式(Ia)所示化合物和酸成盐的步骤；所述酸选自马来酸、富马酸、氢卤酸(优选为氢溴酸和盐酸)、硫酸、磷酸、L-酒石酸、柠檬酸、L-苹果酸、马尿酸、D-葡萄糖醛酸、乙醇酸、粘酸、琥珀酸、乳酸、乳清酸、帕莫酸、甘氨酸、丙氨酸、精氨酸、肉桂酸、苯甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、丙酸、戊酸、三苯基乙酸、L-脯氨酸、阿魏酸、2-羟基乙磺酸、扁桃酸、硝酸、甲磺酸、丙二酸、龙胆酸、水杨酸、草酸或戊二酸。

本发明所述的式(I)所示化合物的马来酸盐制备方法的一些实施方案中，所述方法包括：以式(Ia)所示化合物和马来酸成盐，制备得到式(II)所示化合物。

本发明还提供一种式(Ia)、(Ib)或(II)所示化合物的晶型的制备方法，其中，所述方法包括如下步骤：将任意晶型的式(II)、(Ia)、(Ib)化合物或无定型的式(II)、(Ia)、(Ib)所示化合物采用重结晶或打浆制备得到；其中重结晶或打浆的溶剂选自 C_{2-6} 酯类溶剂、C_{2-6} 醚类溶剂、C_{1-6} 醇类溶剂、C_{1-6} 腈类溶剂、烷烃类溶剂和水中的一种或两种以上的混合溶剂，所述重结晶或打浆的溶剂优选乙酸乙酯、乙酸异丙酯、正庚烷、乙腈、四氢呋喃、三氟乙醇、甲醇、乙醇和水中的一种或两种以上的混合溶剂。

本发明所述式(Ia)、(Ib)或(II)所示化合物的晶型的制备方法的一些实施方案中，重结晶或打浆温度为 4~100℃，优选室温~90℃，更优选 40~90℃。

本发明所述式(II)所示化合物的晶型 I 的制备方法的一些实施方案中，所述方法包括如下步骤：将式(II)所示化合物与适当的溶剂混合形成悬浊液，加热搅拌打浆，静止析晶，过滤分离得到；所述溶剂优选乙醇；所述打浆温度优选 90℃。

本发明所述式(Ia)化合物的晶型 III 的制备方法的一些实施方案中，所述方法包括如下步骤：将无定型的式(Ia)所示化合物与适当的溶剂混合，加热搅拌打浆，过滤分离得到；所述溶剂优选乙腈/水混合溶剂；所述打浆温度优选 40℃。

又一方面，本发明还提供了一种药物组合物，其中，所述药物组合物含有治疗有效量的本发明上面任意一项所述的化合物或晶体、及药学上可接受的辅料。

再一方面，本发明还提供了式(I)所示化合物的可药用盐或式(Ia)、(Ib)、(II)所示化合物的晶体和药物组合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途。

再一方面，本发明还提供了一种治疗和/或预防肿瘤的方法，所述方法包括给予治疗有效量的式(I)所示化合物的可药用盐或式(Ia)、(Ib)、(II)所示化合物的晶体和药物组合物。

其中可以理解的是，本发明所述的“优选地，……，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰”，或者“更优选地，……，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰”等等诸如此类的表达，是指在前面所述 2θ 位置具有特征衍射峰的基础上，进一步还在所述的“以下 2θ 位置”具有特征衍射峰。

本发明公开的 X-射线粉末衍射或 DSC 图、TGA 图，与其实质上相同的也属于本发明的范围。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

“治疗有效量”指引起组织、系统或受试者生理或医学翻译的化合物的量，此量是所寻求的，包括在受治疗者身上施用时足以预防受治疗的疾患或病症的一种或几种症状发生或使其减轻

至某种程度的化合物的量。

“IC_{50}”指半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度。

本发明所述的“醚类溶剂”是指含有醚键-O-且碳原子数为 1 至 10 个的链状化合物或环状化合物，具体实例包括但不限于：四氢呋喃、乙醚、丙二醇甲醚、甲基叔丁基醚、异丙醚或 1，4-二氧六环。

本发明所述的“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“C_{1-6}烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“ 羟基”和“C_{1-6}烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

本发明所述的“ 酯类溶剂”是指含碳原子数为 1 至 4 个的低级有机酸与含碳原子数为 1 至 6 个的低级醇的结合物，具体实例包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯。

本发明所述的“酮类溶剂”是指羰基(-C(O)-)与两个烃基相连的化合物，根据分子中烃基的不同，酮可分为脂肪酮、脂环酮、芳香酮、饱和酮和不饱和酮，具体实例包括但不限于：丙酮、苯乙酮、4-甲基-2-戊酮。

本发明所述的“腈类溶剂”是指一个或多个“氰基”取代“C_{1-6}烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“氰基”和“ C_{1-6}烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：乙腈或丙腈。

本发明所述的“卤代烃类溶剂”是指一个或多个“卤素原子”取代“C_{1-6}烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“ 卤素原子”和“ C_{1-6}烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳。

如本发明所用，“本发明的晶体”、“本发明的晶型”、“本发明的多晶型物”等可互换使用。

本发明所述“室温”一般指 4-30℃，优选地指 20±5℃。

本发明晶型结构可以使用本领域普通技术人员已知的各种分析技术分析，包括但不限于，X-射线粉末衍射(XRD)、示差扫描热法(DSC)和/或热重分析(Thermogravimetric Analysis，TGA)。热重分析(Thermogravimetric Analysis，TGA)，又叫热重法(Thermogravimetry，TG)。

本发明使用的 X-射线粉末衍射仪 (XRD)为 Bruker D8 Advance diffractometer，铜靶波长为 1.54 Å 的 Kα radiation (40 Kv, 40 mA)，θ-2θ 测角仪，Mo 单色仪，Lynxeye 探测器，校准物质 Al_2O_3，采集软件为 Diffrac Plus XRD Commander，分析软件为 MDI Jade 6 ；方法参数：无反射样品板规格为 24.6 mm diameter x1.0 mm Thickness，无反射样品板厂家为 MTI corporation，变温热台厂家为上海微图仪器科技发展有限公司，变温热台样品板为铜板，检测角度：3-40°

2θ/3-30° 2θ (热台 XRPD)，步长：0.02° 2θ。

本发明使用的差热分析扫描仪 (DSC) 为 TA Instruments Q200 DSC 或 DSC 3，氮气保护，气体流速为 50mL/分钟。

本发明使用的热重分析仪 (TGA) 为 TA Instruments Q500 TGA 或 TGA/DSC 3^{+}，氮气保护，气体流速为 40 mL/分钟或 50 mL/分钟。

本发明所述的"2θ 或 2θ 角度"是指衍射角，θ 为布拉格角，单位为°或度，所述 2θ 的误差范围可以是± 0.3、± 0.2 或± 0.1。

可以理解的是，本发明描述的和保护的数值为近似值。数值内的变化可能归因于设备的校准、设备误差、晶体的纯度、晶体大小、样本大小以及其他因素。

可以理解的是，本发明的晶型不限于与本发明公开的附图中描述的特征图谱完全相同的特征图谱，比如 XRD、DSC、TGA，具有与附图中描述的哪些图谱基本上相同或本质上相同的特征图谱的任何晶型均落入本发明的范围内。

可以理解的是，差示扫描量热(DSC)领域中所熟知的，DSC 曲线的熔融峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素，而峰位置对实验细节相对不敏感。因此，在一些实施方案中，本发明的结晶化合物的特征在于具有特征峰位置的 DSC 图，具有与本发明附图中提供的 DSC 图实质上相同的性质，误差容限为±3℃。

本发明公开的晶型可以经如下的常见的制备晶型的方法制备：

1、挥发实验是将样品澄清溶液在不同温度下敞口挥发至溶剂干。

2、晶浆实验是将样品的过饱和溶液 (有不溶固体存在) 在不同溶剂体系中某个温度下进行搅拌。

3、抗溶剂实验是取样品溶解在良溶剂中，加入抗溶剂，析出固体短时搅拌后立即过滤处理。

4、冷却结晶实验是在高温下将一定量的样品溶解到相应溶剂中，然后直接在室温或低温搅拌析晶。

5、高分子模板实验是在样品澄清溶液中加入不同种类的高分子材料，置于室温下敞口挥发至溶剂干。

6、热方法实验是将样品按一定热方法结晶条件处理并冷却至室温。

7、水汽扩散实验是将样品在室温下一定湿度环境中放置。

附图说明

图 1 为化合物 1 无定型的 XRD 谱图。

图 2 为化合物 1 无定型的 DSC 谱图。

图 3 为化合物 1 无定型的 TGA 谱图。

图 4 为化合物 1 晶型 I 的 XRD 谱图。

图 5 为化合物 1 晶型 I 的 DSC 谱图。

图 6 为化合物 1 晶型 I 的 TGA 谱图。

图 7 为化合物 1 晶型 II 的 XRD 谱图。

图 8 为化合物 1 晶型 II 的 DSC 谱图。

图 9 为化合物 1 晶型 II 的 TGA 谱图。

图 10 为化合物 1 晶型 III 的 XRD 谱图。

图 11 为化合物 1 晶型 III 的 DSC 谱图。

图 12 为化合物 1 晶型 III 的 TGA 谱图。

图 13-1 为化合物 2 晶型 I 的 XRD 谱图。

图 13-2 为化合物 2 晶型 I 的 XRD 谱图。

图 14 为化合物 2 晶型 I 的 DSC 谱图。

图 15 为化合物 2 晶型 I 的 TGA 谱图。

图 16-1 为化合物 2 晶型 II 的 XRD 谱图。

图 16-2 为化合物 2 晶型 II 的 XRD 谱图。

图 17 为化合物 2 晶型 II 的 DSC 谱图。

图 18 为化合物 2 晶型 II 的 TGA 谱图。

图 19-1 为化合物 2 晶型 III 的 XRD 谱图。

图 19-2 为化合物 2 晶型 III 的 XRD 谱图。

图 20 为化合物 2 晶型 III 的 DSC 谱图。

图 21 为化合物 2 晶型 III 的 TGA 谱图。

图 22-1 为化合物 2 晶型 IV 的 XRD 谱图。

图 22-2 为化合物 2 晶型 IV 的 XRD 谱图。

图 23 为化合物 2 晶型 IV 的 DSC 谱图。

图 24 为化合物 2 晶型 IV 的 TGA 谱图。

图 25 为化合物 2 无定型的 XRD 谱图。

图 26 为化合物 2 无定型的 DSC 谱图。

图 27 为化合物 2 无定型的 TGA 谱图。

图 28 为化合物 3 晶型 I 的 XRD 谱图。

图 29 为化合物 3 晶型 I 的 DSC 谱图。

图 30 为化合物 3 晶型 I 的 TGA 谱图。

图 31 为化合物 3 无定型的 XRD 谱图。

图 32 为化合物 3 无定型的 DSC 谱图。

图 33 为化合物 3 无定型的 TGA 谱图。

图 34 为化合物 3 晶型 II 的 XRD 谱图。

图 35 为化合物 3 晶型 II 的 DSC 谱图。

图 36 为化合物 3 晶型 II 的 TGA 谱图。

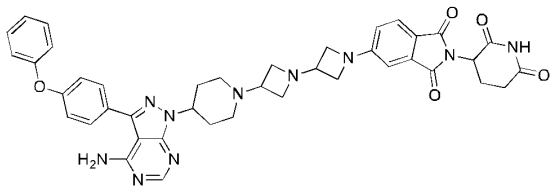
具体实施方式

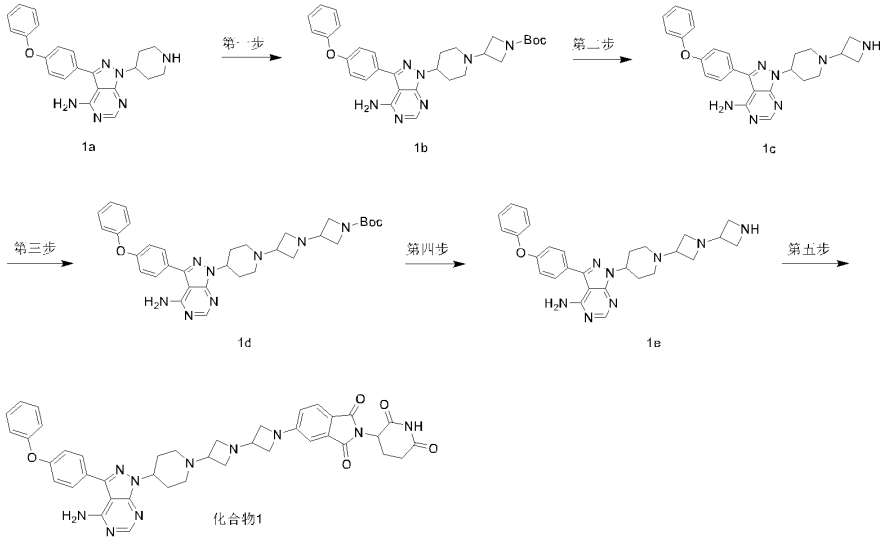
以下通过具体实施例详细说明本发明的实施过程和产生的有益效果，旨在帮助阅读者更好地理解本发明的实质和特点，不作为对本案可实施范围的限定。

实施例 1：化合物 1 的制备

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 **(化合物 1，也称为式(Ia)化合物)**

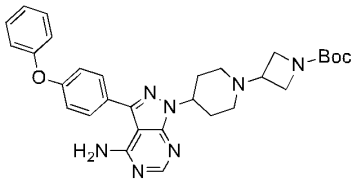
5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione





第一步：3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1b)

tert-butyl 3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate

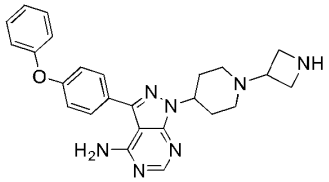


将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9625-9638) (11.0 g, 28.5 mmol) 溶解在 100 mL 1,2-二氯乙烷中，依次加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (9.74 g, 56.9 mmol) 和冰醋酸 (3.42 g, 57.0 mmol)，加完后 65℃反应 3 h。反应液冷却至室温，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (12.1 g, 57.1 mmol)，加完后室温反应过夜。向反应液中滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1)，得到 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1b) (7.20 g，产率：47%)。

LCMS m/z = 542.3 $[M+1]^+$

第二步：1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1c)

1-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

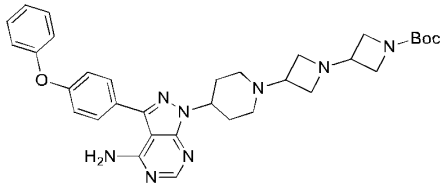


将 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1b) (7.20 g, 13.3 mmol) 溶解在 15 mL 二氯甲烷中，加入 50 mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液和 10 mL 无水甲醇，室温搅拌 2 h。反应液减压浓缩后残留物加入 20 mL 二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，分液，水层用甲醇/二氯甲烷 (v/v = 1:10) 萃取 (100 mL x 3)，合并有机层，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1c) (5.80 g, 产率：99%)。

LCMS m/z = 442.2 $[M+1]^+$

第三步：3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1d)

tert-butyl 3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidine-1-carboxylate

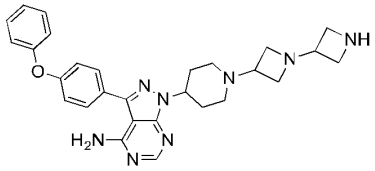


将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1c) (5.80 g, 13.1 mmol) 溶解在 25 mL 1,2-二氯乙烷中，依次加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (4.50 g, 26.3 mmol) 和冰醋酸 (1.58 g, 26.3 mmol)，加完后 65℃反应 3 h。反应液冷却至室温，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (5.57 g, 26.3 mmol)，加完后室温反应过夜。向反应液滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1)，得到 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1d) (3.60 g, 产率：46%)。

LCMS m/z = 597.3 $[M+1]^+$

第四步：1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1e)

1-[1-[1-(azetidin-3-yl)azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

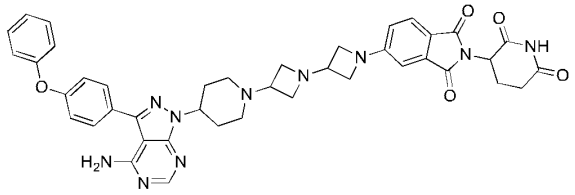


将 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1d) (3.60 g, 6.03 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中，加入 5 mL 三氟乙酸，室温搅拌 2 h。反应液减压浓缩后残留物加入 20 mL 二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，分液，水层再用 100 mL 二氯甲烷萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1e) (3.0 g)。

LCMS m/z = 497.3 $[M+1]^+$

第五步：5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1e) (3.00 g) 溶解在 15 mL 二甲亚砜中，依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (2.00 g, 7.25 mmol) 和二异丙基乙胺 (3.90 g, 30.2 mmol)，加完后 90℃反应 2 h。反应液冷却至室温，慢慢滴加 10 mL 水，过滤，滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解，再用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，分液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1)，将过柱所得纯品溶液直接减压浓缩得到 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (2.90 g，从化合物 1d 算两步产率：64%)。

使用 XRD、DSC 和 TGA 分析，为化合物 1 的无定型 (黄色固体)，见图 1、2 和 3。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.81 (brs, 2H), 4.92 (dd,

1H), 4.87 – 4.71 (m, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.76 – 3.65 (m, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 3H), 3.00 – 2.64 (m, 5H), 2.52 – 2.34 (m, 2H), 2.18 – 1.89 (m, 5H).

LCMS m/z = 377.3 $[M/2+1]^+$

实施例 2：化合物 1 晶型 I 的制备

向实施例 1 制备的化合物 1 的无定型 (40 mg) 中加入 8 mL 乙酸乙酯，溶清，将溶液置于 40℃下敞口挥发，得化合物 1 晶型 I (黄色固体)。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征化合物 1 晶型 I，见图 4、5、6。

实施例 3：化合物 1 晶型 II 的制备

向实施例 1 制备的化合物 1 的无定型 (200 mg) 中加入 6 mL 乙醇，室温晶浆 3 天，离心后固体室温真空干燥过夜，得化合物 1 晶型 II (黄色固体)。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征化合物 1 晶型 II，见图 7、8、9。

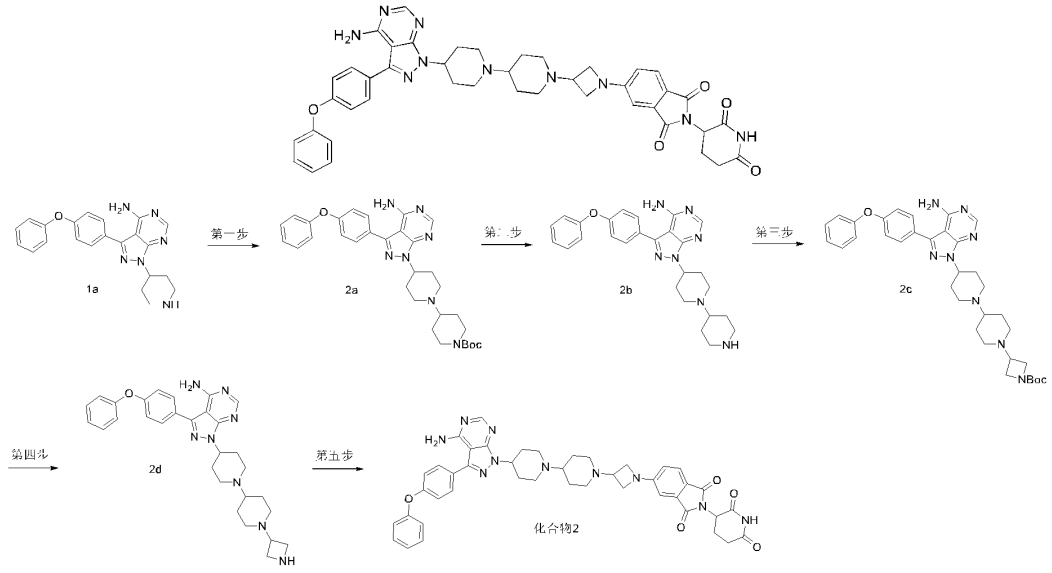
实施例 4：化合物 1 晶型 III 的制备

向实施例 1 制备的化合物 1 的无定型 (400 mg) 中加入 6 mL 乙腈和 6 mL 水，于 40℃搅拌 72 h，抽滤，收集滤饼，将滤饼于 40℃真空干燥过夜，得化合物 1 晶型 III (黄色固体)。通过 XRD、DSC 和 TGA 表征化合物 1 晶型 III，见图 10、11、12。

实施例 5：化合物 2 的制备

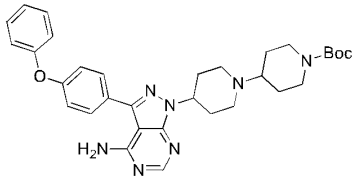
5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 **(化合物 2，也称为式(Ib)化合物)**

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步：4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2a)

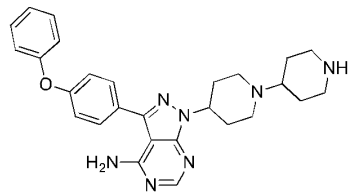
tert-butyl 4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate



将3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见J. Med. Chem. 2015, 58, 9625-9638) (10.42 g, 26.97 mmol) 溶解于200 mL 1,2-二氯乙烷中，依次加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (13.43 g，67.42 mmol)、冰醋酸 (4.2 g , 67.42 mmol) ，加热至65 ℃搅拌2小时。降至室温，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (34.29 g, 161.79 mmol)，室温搅拌反应16小时。TLC监测反应完后静置，加入2 M 的氢氧化钠水溶液 50 mL,用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=8-9，静置分层，水相用二氯甲烷(200 mL x 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(300 mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，粗品柱层析纯化(200-300目硅胶，二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1-15/1)得4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2a) (10.72 g，收率：70%)。

第二步：3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

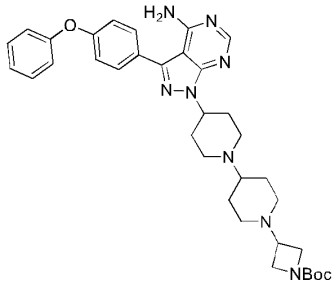


将 4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2a) (45 g，92.48 mmol) 加入反应瓶中，加入 410 mL 二氯甲烷，搅拌溶解后，加入 80 mL 三氟乙酸，室温搅拌反应过夜。反应完后减压浓缩反应液，得油状物，加入 500 mL 二氯甲烷，搅拌下慢慢滴加 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 为 10，分液，水相用二氯甲烷(400 mL x3)萃取,合并有机相，有机层用 15%氯化钠水溶液 (500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b) (29.3 g，收率：82%)。

第三步：3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (2c)

tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-

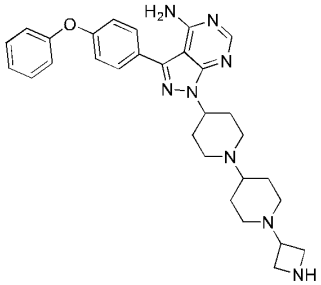
bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b) (29.3 g，0.076 mol)加入到 1,2-二氯乙烷 (0.5 L) 中，然后依次加入 1-Boc-3-氮杂环丁酮 (37.7 g，0.189 mol)、乙酸 (11.4 g，0.189 mol) 和无水硫酸钠 (30 g)，加完后慢慢加入三乙酰氧基硼氢化钠 (96.3 g，0.45 mol)，室温搅拌反应 2 h。倒入 2L 的塑料烧杯中，加入冰块，加入 2M 的氢氧化钠水溶液调节 pH=12-13，静置分层，水相用二氯甲烷(400 mL x 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(600mL)洗涤,无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，粗品柱层析纯化(200-300 目硅胶，二氯甲烷/甲醇 (v/v)=100/0-12/1)，得 3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (2c) (35 g，收率：81%)。

第四步：1-(1'–(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2d)

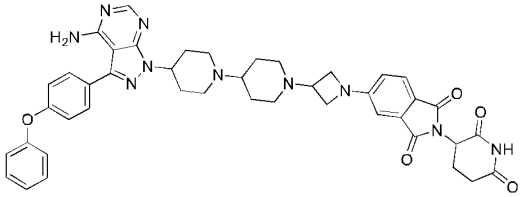
1-(1'-(azetidin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



将 3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (2c) (25 g, 0.04 mol) 加入反应瓶中，加入 125 mL 二氯甲烷，慢慢滴加 50 mL 三氟乙酸，加完后室温搅拌反应 2 h。反应完后减压浓缩反应液，得油状物，在搅拌下加入 200 mL 甲基叔丁基醚，逐渐析出白色固体，室温搅拌析晶 1 h，过滤，减压浓缩，得 1-(1'–(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (2d) (50 g，收率：99%)。

第五步：5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 2)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



向 1-(1' –(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (2d) (48 g，0.031 mol) 中依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (10.3 g，0.037 mol)、N,N′-二异丙基乙胺 (40 g，0.31 mol) 和二甲亚砜 (0.2 L)，于 120 ℃搅拌反应 3 h。将反应液冰水冷却至室温，搅拌下将反应液加入水 (0.2 L)，析出大量固体，继续搅拌 30 min，过滤，抽干，滤饼用 0.5 L 二氯甲烷搅拌溶解，浓氨水洗涤(200 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/0-94/6)，收集产品。向上述过柱产品中加入乙酸乙酯 (0.28 L)，搅拌打浆 20 h，过滤，滤饼于 45℃真空干燥 92 h，得 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 2) (17 g，收率：72%)。

使用 XRD、DSC 和 TGA 分析，为化合物 2 的晶型 I (黄色固体)，见图 13-1、13-2、14、15。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.89 (brs, 2H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.90 – 2.65 (m, 3H), 2.56 – 2.32 (m, 5H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.84 (m, 4H), 1.73 – 1.59 (m, 2H)。

LC-MS m/z = 781.4 $[M+1]^+$。

实施例 6：化合物 2 晶型 II 的制备

往化合物2的晶型I (210 mg) 中加入2.8 mL四氢呋喃和1.4 mL水，于60 ℃加热搅拌溶清，转至4 ℃搅拌过夜，析出固体，减压抽滤，室温真空干燥约3 h，得到化合物2晶型II (黄色固体)。通过XRD、DSC和TGA表征化合物2晶型II，见图16-1、16-2、17、18。

实施例 7：化合物 2 晶型 III 的制备

往化合物2的晶型I (210 mg) 中加入14 mL水和1.4 mL四氢呋喃，4℃晶浆3天，减压抽滤干，得到化合物2晶型III (黄色固体)。通过XRD、DSC和TGA表征化合物2晶型III，见图19-1、19-2、20、21。

实施例 8：化合物 2 晶型 IV 的制备

往化合物2的晶型I (30 mg) 中加入1 mL乙酸异丙酯和1 mL正庚烷，室温晶浆3天，离心，样品在室温真空下干燥约5 h，得到化合物2晶型IV (黄色固体)。通过XRD、DSC和TGA表征化合物2晶型IV，见图22-1、22-2、23、24。

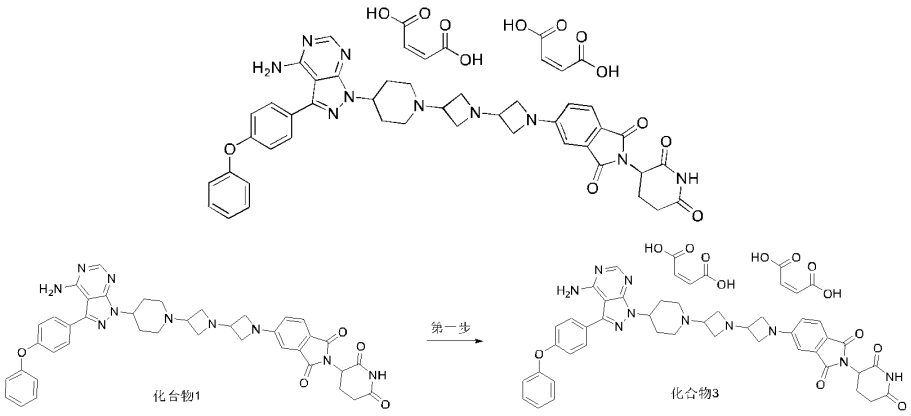
实施例 9：化合物 2 无定型的制备

往化合物2的晶型I (400 mg) 加入5 mL二氯甲烷加热溶清，过滤，滤液在40 ℃下减压浓缩干，得到化合物2无定型 (黄色固体)。通过XRD、DSC和TGA表征化合物2无定型，见图25、26、27。

实施例 10：化合物 3 的制备

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)]吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮二马来酸盐 (**化合物 3，也称为式(II)化合物**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione dimaleate



向 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (1.0 g，1.33 mmol) 中加入二氯甲烷 (10 mL)，室温搅拌至溶清，滴入马来酸 (0.309 g，2.66 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液，加入过程中逐渐析出固体，室温继续搅拌 3 h 后减压抽滤，滤饼用 10 mL 二氯甲烷洗涤，将收集的滤饼于 40℃下减压浓缩除去残留溶剂，得 0.96 g 粗品。向上述粗品中加入 20 mL 乙

醇，于 90℃加热搅拌打浆 0.5 h。将混悬液冷却至室温析晶 2 h，减压抽滤，滤饼用 10 mL 乙醇洗涤，将收集的滤饼于 40℃下减压浓缩除去残留溶剂，得 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)]吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮二马来酸盐 (化合物 3) (0.62 g，产率：47%)。

使用 XRD、DSC 和 TGA 分析，为化合物 3 的晶型 I (黄色固体)，见图 28、29、30。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 6.86 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.15 (s, 4H), 5.06 (dd, 1H), 5.01 – 4.86 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 2H), 4.11 – 3.93 (m, 3H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.59 (m, 3H), 3.37 – 3.22 (m, 2H), 2.98 – 2.68 (m, 3H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H).

实施例 11：化合物 3 的无定型制备

向化合物 3 (300 mg) （晶型 I）中依次加入 50 mL 三氟乙醇和 50 mL 二氯甲烷，溶清，40℃下减压浓缩干，得到化合物 3 的无定型 (黄色固体)。

使用 XRD、DSC 和 TGA 分析，为化合物 3 的无定型，见图 31、32、33。

实施例 12：化合物 3 的晶型 II 制备

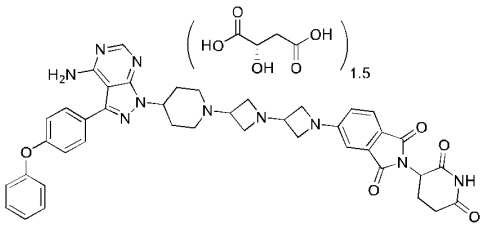
向化合物 3 (150 mg) （晶型 I）中加入 6.0 mL 甲醇和 4.0 mL 水，置于 70℃水浴中溶清，置于 4℃环境下搅拌过夜，析出固体，减压抽滤，室温真空干燥过夜，得到化合物 3 的晶型 II (黄色固体)。

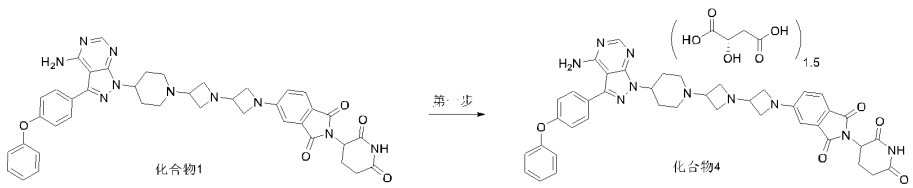
使用XRD、DSC和TGA分析，为化合物3的晶型II，见图34、35、36。

实施例 13：

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 L-苹果酸盐 (**化合物 4**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione L-malate





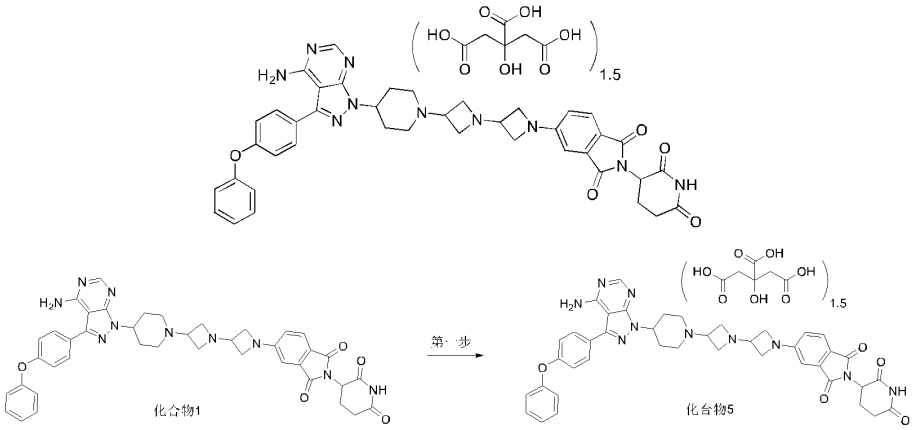
向 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (0.40 g，0.531 mmol) 中加入二氯甲烷 (8 mL)，室温搅拌至溶清，滴入 L-苹果酸 (0.28 g，2.09 mmol) 的甲醇 (0.5 mL) 溶液，加入过程中逐渐析出粘稠状固体，继续室温搅拌 2 h 后于 40℃减压浓缩，向残留物中加入乙醇 (10 mL)，加热至 90℃搅拌 1 h，然后冷却至室温搅拌 2 h，抽滤，滤饼于 50℃真空干燥 18 h，得 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 L-苹果酸盐 (化合物 4) (黄色固体) (0.41 g，收率：81%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.08 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.21 (dd, 1.5H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 3H), 3.00 – 2.80 (m, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 3H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.31 – 2.07 (m, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 3H).

实施例 14：

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮柠檬酸盐 (**化合物 5**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione citrate



向 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮

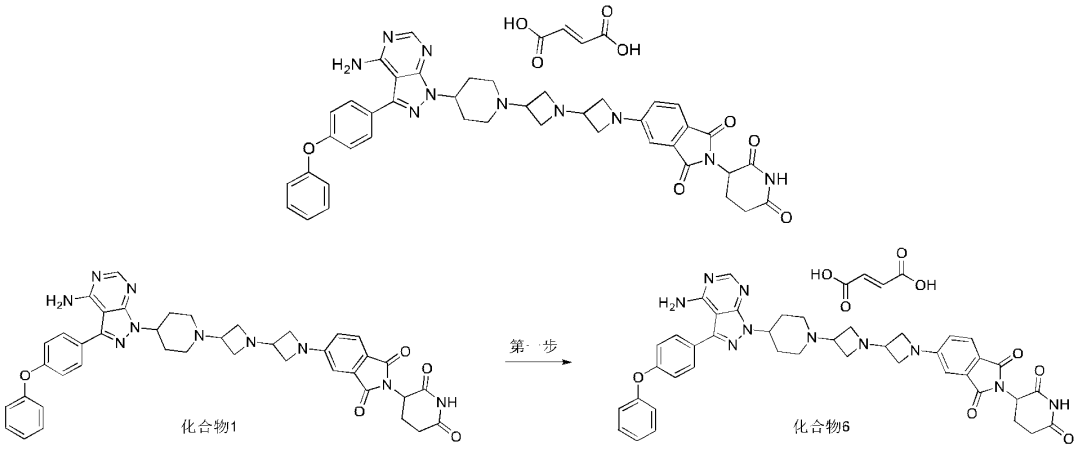
杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (0.40 g，0.531 mmol) 中加入二氯甲烷 (8 mL)，室温搅拌至溶清，滴入柠檬酸一水合物 (0.45 g，2.14 mmol) 的甲醇 (0.7 mL) 溶液，加入过程中逐渐析出粘稠状固体，继续室温搅拌 2 h 后于 40℃减压浓缩，向残留物中加入乙醇 (10 mL)，加热至 90℃搅拌 1 h，然后冷却至室温搅拌 2 h，抽滤，滤饼于 50℃真空干燥 18 h，得 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮柠檬酸盐 (化合物 5) (黄色固体) (0.48 g，收率：87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.91 – 3.74 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.53 (m, 8H), 2.40 – 2.20 (m, 4H), 2.07 – 1.91 (m, 3H).

实施例 15：

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮富马酸盐 (**化合物 6**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione fumarate



将 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (0.500 g，0.664 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中，依次加入无水甲醇 (1.25 mL) 和富马酸 (0.616 g，5.31 mmol)，室温搅拌 7 h 后过滤，收集滤饼，向滤饼中加入无水乙醇 (15 mL)，升温至 80 ℃搅拌 2 h。冷却至室温，过滤，滤饼于 50℃真空干燥 16 h，得到 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-

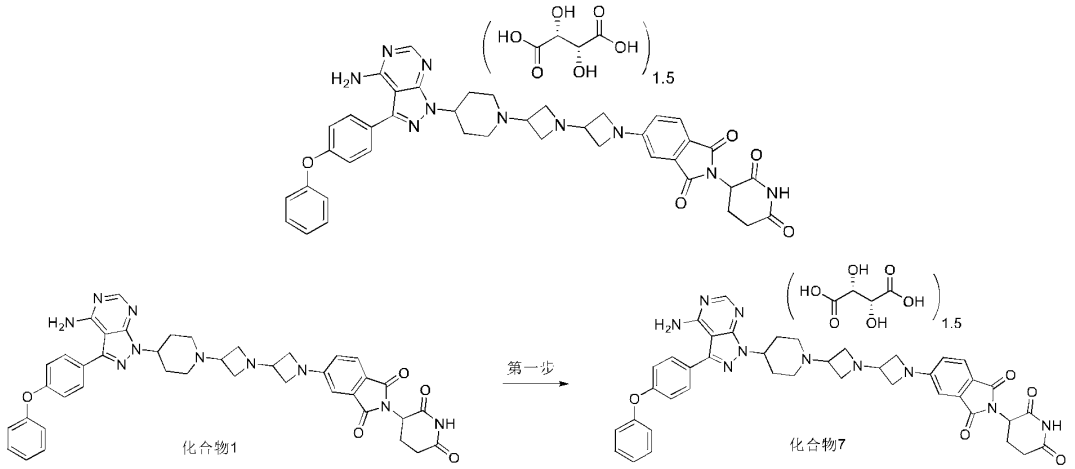
d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮富马酸盐 (化合物 6) (黄色固体) (0.400 g，产率：69%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.05 (dd, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 3H), 2.94 – 2.82 (m, 3H), 2.64 – 2.46 (m, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 2.12 – 1.86 (m, 5H).

实施例 16：

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 L-酒石酸盐 (**化合物 7**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione L-tartrate



将 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (0.500 g，0.664 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中，依次加入无水甲醇 (0.75 ml) 和 L-酒石酸 (0.399 g，2.66 mmol)，室温搅拌 4 h 后过滤，收集滤饼，向滤饼中加入无水乙醇 (15 mL)，升温至 80 ℃搅拌 2 h。冷却至室温，过滤，滤饼于 50℃真空干燥 16 h，得到 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 L-酒石酸盐 (化合物 7) (黄色固体) (0.510 g，产率：79%)。

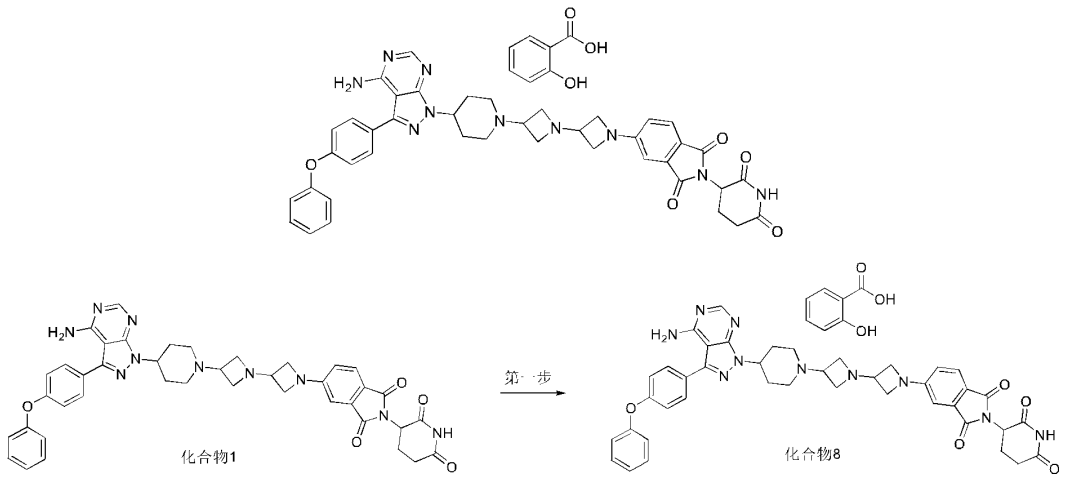
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 3.18 – 3.04

(m, 3H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.65 – 2.46 (m, 2H), 2.35 – 1.87 (m, 7H).

实施例 17：

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮水杨酸盐 (**化合物 8**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione salicylate



向 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (0.400 g，0.531 mmol) 中加入 10 mL 乙醇/水 (v/v) = 4:1 的混合溶剂，加热至 80℃使其完全溶解，加入水杨酸 (0.293 g，2.12 mmol)，继续在 80℃下搅拌至溶液澄清，降温至 60℃搅拌 1 h，随后冷却至室温搅拌 2 h 析晶，抽滤，收集滤饼，向滤饼中加入 10 mL 乙醇/水 (v/v) = 4/1 的混合溶剂，加热至 80℃搅拌至固体溶解，再冷却至室温搅拌 2 h 析晶，过滤，收集滤饼，滤饼于 50℃真空干燥 16 h，得到 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮水杨酸盐 (化合物 8) (黄色固体) (0.140 g，产率：30%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 5H), 6.85 – 6.74 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.41 – 3.28 (m, 3H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.65 – 2.46 (m, 2H), 2.45 – 2.22 (m, 4H), 2.07 – 1.94 (m, 3H).

实施例 18：

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮的草酸盐 (**化合物 9**)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione oxalate

将 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 1) (0.500 g，0.664 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中，慢慢滴加草酸二水合物 (0.335 g，2.66 mmol) 的甲醇溶液 (2 mL)，室温搅拌 4 h 后过滤，收集滤饼，向滤饼中加入无水乙醇 (12 mL)，升温至 80℃搅拌 2 h。冷却至室温，过滤，收集滤饼，滤饼于 50℃真空干燥 16 h，得到 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮的草酸盐 (化合物 9) (黄色固体) (0.480 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 4.06 – 3.91 (m, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.70 – 3.55 (m, 3H), 3.30 – 3.16 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.46 (m, 4H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 2.15 – 1.94 (m, 3H)。

测试例

1．化合物 1、2、3 的 XRD 测试

将本发明化合物按照如下方法进行X-射线粉末衍射测试，化合物1的无定型、晶型I、晶型II及晶型III测试参数如表1-1所示，化合物2的晶型I、II、III、IV和无定型测试参数如表1-1所示，化合物3的晶型I、II和无定型测试参数如表1-2所示，测试结果见图1、4、7、10、13-1、13-2、16-1、16-2、19-1、19-2、22-1、22-2、25、28、31和34。

表1-1 XRD测试参数

设备名称	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1.54 Å的Kα radiation (40 kV, 40 mA), θ-2θ测角仪，Mo单色仪，Lynxeye探测器
	采集软件	Diffrac Plus XRD Commander
	校准物质	刚玉 (Al_2O_3)
	分析软件	MDI Jade

附件	无反射样品板	规格	24.6 mm diameter × 1.0 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/3-30° 2θ (热台XRPD)	
	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	

表1-2 XRD测试参数

设备名称	**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1.54 Å的Kα radiation (40 kV, 40 mA), θ-2θ测角仪，镍过滤，Lynxeye探测器
	采集软件	Diffrac Plus XRD Commander
	校准物质	刚玉 (Al_2O_3)
	分析软件	MDI Jade
附件	无反射样品板	规格 24.6 mm diameter × 1.0 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/3-30° 2θ (热台XRPD)
	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

2. 化合物1、2、3的DSC测试

DSC图谱在TA Instruments Q200 DSC和DSC 3差热分析扫描仪上采集，化合物1和化合物2的测试参数如表2-1所示，化合物3的测试参数如表2-2所示，测试结果见图2、5、8、11、14、17、20、23、26、29、32和35。

表2-1 DSC测试参数

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)
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
	常用检测方法	Equilibrate at 0℃ Ramp 10℃/min to 250℃/290℃

表2-2 DSC测试参数

仪器	型号	DSC 3
	编号	LY-01-166
	控制软件	STARe
	分析软件	STARe
	样品盘	铝坩埚 (加盖打孔)
参数	检测样品量	1 mg-10 mg
	保护气体	氮气
	气体流速	50 mL/min
	常用检测方法	Equilibrate at 0℃ Ramp 10℃/min to 250℃

3. 化合物1、2、3的TGA测试

TGA图谱在TA Instruments Q500 TGA和TGA/DSC 3^{+}热重分析仪上采集，化合物1和化合物2的测试参数如表3-1所示，化合物3的的测试参数如表3-2所示，测试结果见图3、6、9、12、15、18、21、24、27、30、33和36。

表3-1 TGA测试参数

仪器	型号	TA Instruments Q500 TGA
	编号	LY-01-003
	控制软件	Thermal Advantage
	分析软件	Universal Analysis
	样品盘	铂金坩埚
参数	检测样品量	1 mg-10 mg
	保护气体	氮气
	气体流速	40 mL/min
	常用检测方法	Hi-Res sensitivity 3.0; Ramp 10.00℃/min, res 5.0 to 150.00℃； Ramp 10.00℃/min to 350℃

表3-2 TGA测试参数

仪器	型号	TGA/DSC 3+
	编号	LY-01-167
	控制软件	STARe
	分析软件	STARe
	样品盘	陶瓷坩埚
参数	检测样品量	1 mg-10 mg
	保护气体	氮气
	气体流速	50 mL/min
	常用检测方法	Hi-Res sensitivity 3.0; Ramp 10.00℃/min, res 5.0 to 150.00℃; Ramp 10.00℃/min to 350℃

4. 化合物1、2、3的XRD测试的具体峰值表征结果

化合物1的晶型I的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图4所示。具体峰值如表4所示。

表 4

2-Theta	d	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
8.323	10.6149	669	2324	57.2	23926	50.1	0.175
10.245	8.6272	577	140	3.4	647	1.4	0.079
10.942	8.0791	577	1554	38.3	23713	49.6	0.26
11.903	7.4289	553	673	16.6	6101	12.8	0.154
13.304	6.6497	524	891	21.9	9265	19.4	0.177
14.386	6.1517	523	511	12.6	7603	15.9	0.253
15.686	5.6449	732	1715	42.2	18578	38.9	0.184
16.407	5.3984	702	1404	34.6	25605	53.6	0.31
16.667	5.3147	716	715	17.6	15844	33.1	0.377
17.243	5.1383	672	224	5.5	3107	6.5	0.236
17.568	5.0441	675	1408	34.7	17676	37	0.214
18.003	4.9232	679	363	8.9	3830	8	0.179
18.888	4.6944	881	4062	100	42818	89.6	0.179
19.747	4.492	828	2841	69.9	47795	100	0.286
20.187	4.3951	707	438	10.8	11036	23.1	0.429
21.249	4.1779	577	650	16	9218	19.3	0.241
21.62	4.107	586	80	2	671	1.4	0.143
22.271	3.9884	581	2283	56.2	26904	56.3	0.2
23.849	3.7279	538	1167	28.7	25991	54.4	0.379
24.83	3.5829	488	190	4.7	3040	6.4	0.272
25.269	3.5216	470	514	12.7	8436	17.7	0.279
26.45	3.367	435	1518	37.4	26092	54.6	0.292
27.123	3.2849	435	83	2	3142	6.6	0.644
27.589	3.2305	415	68	1.7	856	1.8	0.214
28.285	3.1525	372	148	3.6	2321	4.9	0.267
29.45	3.0304	327	71	1.7	586	1.2	0.14
30.111	2.9654	318	323	8	5231	10.9	0.275
31.07	2.8761	314	141	3.5	2229	4.7	0.269
31.649	2.8247	292	74	1.8	1424	3	0.327
32.01	2.7937	262	76	1.9	1421	3	0.318

33.694	2.6578	254	369	9.1	7891	16.5	0.364
35.169	2.5496	227	121	3	1866	3.9	0.262
36.154	2.4824	214	76	1.9	953	2	0.213
36.997	2.4277	210	59	1.5	1205	2.5	0.347
37.625	2.3887	208	61	1.5	499	1	0.139

化合物1的晶型II的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图7所示。具体峰值如表5所示。

表5

2-Theta	d	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
4.979	17.7336	1214	8900	100	87065	100	0.166
5.479	16.117	1135	3492	39.2	36750	42.2	0.179
7.859	11.2407	735	3518	39.5	33929	39	0.164
10.944	8.078	583	613	6.9	10168	11.7	0.282
11.407	7.7507	583	586	6.6	6779	7.8	0.197
11.945	7.4028	581	109	1.2	584	0.7	0.091
12.685	6.9724	605	145	1.6	1192	1.4	0.14
13.425	6.5899	630	2024	22.7	44754	51.4	0.376
13.724	6.4472	644	3852	43.3	56786	65.2	0.251
14.247	6.2115	730	180	2	645	0.7	0.061
14.927	5.9302	663	2359	26.5	29085	33.4	0.21
15.204	5.8227	656	751	8.4	11837	13.6	0.268
15.902	5.5686	768	850	9.6	8216	9.4	0.164
16.565	5.347	823	2445	27.5	34850	40	0.242
16.946	5.2279	812	1197	13.4	12636	14.5	0.18
17.646	5.0221	776	4534	50.9	46966	53.9	0.176
18.751	4.7283	577	152	1.7	2342	2.7	0.262
19.589	4.528	634	325	3.7	8890	10.2	0.465
20.007	4.4344	590	2610	29.3	40346	46.3	0.263
20.603	4.3074	680	324	3.6	2205	2.5	0.116
21.288	4.1704	607	942	10.6	33012	37.9	0.596
22.047	4.0285	586	1705	19.2	45071	51.8	0.45
23.049	3.8555	437	175	2	3277	3.8	0.318
23.988	3.7067	400	68	0.8	1079	1.2	0.27
24.969	3.5633	475	789	8.9	16036	18.4	0.346
25.768	3.4545	593	981	11	12591	14.5	0.218
27.332	3.2603	385	224	2.5	8099	9.3	0.615
27.651	3.2234	383	406	4.6	13554	15.6	0.568
27.989	3.1852	395	294	3.3	7071	8.1	0.409
28.693	3.1087	352	229	2.6	2724	3.1	0.202
29.629	3.0126	331	87	1	796	0.9	0.156
30.154	2.9613	335	85	1	1152	1.3	0.23
30.557	2.9231	323	66	0.7	1460	1.7	0.376
32.223	2.7757	251	62	0.7	764	0.9	0.21
32.708	2.7356	262	136	1.5	1641	1.9	0.205
33.458	2.676	250	94	1.1	2578	3	0.466

33.91	2.6414	235	107	1.2	2828	3.2	0.449
37.353	2.4054	200	77	0.9	1822	2.1	0.402

化合物1的晶型III的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图10所示。具体峰值如表6所示。

表6

2-Theta	d	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
5.017	17.5993	1189	3030	47.7	49913	97.5	0.28
5.181	17.0438	1156	2438	38.4	23296	45.5	0.153
8.042	10.9853	743	6351	100	51190	100	0.137
10.042	8.8012	578	180	2.8	1655	3.2	0.156
10.343	8.5457	565	686	10.8	6708	13.1	0.166
10.993	8.0414	556	114	1.8	776	1.5	0.116
12.362	7.1542	526	1039	16.4	9628	18.8	0.158
13.352	6.6256	500	90	1.4	757	1.5	0.143
14.602	6.0613	575	1704	26.8	10243	20	0.102
15.026	5.8911	605	1725	27.2	17629	34.4	0.174
15.563	5.6891	687	1078	17	8808	17.2	0.139
15.725	5.631	723	1908	30	12761	24.9	0.114
16.322	5.4262	873	676	10.6	2780	5.4	0.07
16.588	5.3398	817	512	8.1	3731	7.3	0.124
16.905	5.2404	692	3370	53.1	29024	56.7	0.146
17.228	5.1427	714	5157	81.2	50079	97.8	0.165
17.446	5.0791	740	866	13.6	19679	38.4	0.386
18.189	4.8733	593	3405	53.6	23288	45.5	0.116
18.746	4.7296	592	526	8.3	5266	10.3	0.17
19.405	4.5704	854	4526	71.3	29764	58.1	0.112
19.728	4.4964	901	976	15.4	7699	15	0.134
20.029	4.4295	603	3291	51.8	32507	63.5	0.168
20.345	4.3614	1045	645	10.2	2976	5.8	0.074
20.568	4.3146	901	2278	35.9	30207	59	0.226
21.311	4.1659	559	2693	42.4	19069	37.3	0.12
21.505	4.1287	538	980	15.4	11540	22.5	0.188
21.907	4.0538	507	467	7.4	4704	9.2	0.171
22.41	3.9639	452	435	6.8	3508	6.9	0.137
22.846	3.8893	432	148	2.3	931	1.8	0.107
23.026	3.8593	428	252	4	2573	5	0.174
23.484	3.7851	416	508	8	5576	10.9	0.187
23.953	3.7121	402	659	10.4	4741	9.3	0.122
24.195	3.6754	392	228	3.6	3468	6.8	0.259
24.412	3.6432	383	292	4.6	2984	5.8	0.174
24.847	3.5805	366	364	5.7	3496	6.8	0.163
25.249	3.5243	352	514	8.1	9114	17.8	0.302
25.449	3.497	345	857	13.5	10768	21	0.214
26.03	3.4203	336	84	1.3	491	1	0.099

26.328	3.3823	327	637	10	6787	13.3	0.181
26.934	3.3076	331	361	5.7	3068	6	0.145
27.568	3.2329	296	443	7	3894	7.6	0.149
28.409	3.1391	264	326	5.1	4278	8.4	0.223
29.176	3.0583	257	165	2.6	1458	2.8	0.15
29.587	3.0167	258	242	3.8	4832	9.4	0.34
29.79	2.9967	242	180	2.8	2773	5.4	0.262
30.191	2.9577	250	250	3.9	2737	5.3	0.186
31.171	2.8669	233	162	2.6	1331	2.6	0.14
31.772	2.814	239	249	3.9	3365	6.6	0.23
32.049	2.7904	238	255	4	3324	6.5	0.222
32.472	2.755	226	102	1.6	1597	3.1	0.266
33.135	2.7014	220	210	3.3	2073	4	0.168
34.068	2.6295	215	100	1.6	1059	2.1	0.18
34.416	2.6037	207	161	2.5	2267	4.4	0.239
35.754	2.5092	219	196	3.1	3196	6.2	0.277
36.747	2.4437	225	87	1.4	868	1.7	0.17
37.101	2.4212	195	57	0.9	511	1	0.152
37.938	2.3697	178	113	1.8	1350	2.6	0.203

化合物2的晶型I的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图13-1和13-2所示。具体峰值如表7所示。

表7

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
4.377	20.1693	1741	100	17639	100
8.023	11.0103	66	3.8	737	4.2
8.663	10.1993	1030	59.2	14242	80.7
9.762	9.0531	151	8.7	1098	6.2
10.845	8.1509	100	5.7	593	3.4
11.262	7.8502	133	7.6	1213	6.9
11.922	7.4173	252	14.5	2371	13.4
12.742	6.9415	577	33.1	8200	46.5
13.061	6.7727	843	48.4	11391	64.6
14.144	6.2565	188	10.8	6934	39.3
14.343	6.1704	453	26	8216	46.6
14.897	5.942	74	4.3	207	1.2
15.31	5.7827	64	3.7	1110	6.3
15.605	5.6738	85	4.9	1941	11
16.319	5.4272	75	4.3	623	3.5
17.041	5.1988	141	8.1	1246	7.1
17.442	5.0802	219	12.6	3443	19.5
18.18	4.8756	347	19.9	6360	36.1
19.524	4.543	72	4.1	599	3.4
20.282	4.3748	490	28.1	10772	61.1
21.823	4.0692	559	32.1	14868	84.3

23.23	3.8258	87	5	814	4.6
24.061	3.6955	106	6.1	1320	7.5
25.262	3.5226	136	7.8	2239	12.7
26.423	3.3703	86	4.9	2148	12.2
26.799	3.324	54	3.1	1126	6.4
29.503	3.0251	55	3.2	813	4.6
39.228	2.2947	35	2	337	1.9

化合物2的晶型II的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图16-1和16-2所示。具体峰值如表8所示。

表8

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
5.116	17.2585	514	41.8	6102	41.8
6.682	13.218	1230	100	14607	100
9.986	8.8505	169	13.7	2115	14.5
11.036	8.0108	45	3.7	636	4.4
13.441	6.5823	232	18.9	3725	25.5
13.863	6.3829	206	16.7	2553	17.5
15.341	5.7711	201	16.3	3304	22.6
15.762	5.6176	148	12	2952	20.2
16.503	5.3673	424	34.5	5827	39.9
18.976	4.6729	63	5.1	650	4.4
20.182	4.3963	575	46.7	10939	74.9
20.988	4.2293	97	7.9	980	6.7
21.255	4.1766	62	5	612	4.2
22.399	3.966	204	16.6	2155	14.8
23.121	3.8436	242	19.7	5358	36.7
24.14	3.6837	82	6.7	1954	13.4
24.54	3.6245	41	3.3	538	3.7
26.281	3.3883	110	8.9	3092	21.2
26.595	3.3489	56	4.6	2211	15.1
27.321	3.2616	47	3.8	814	5.6
27.574	3.2322	40	3.3	815	5.6
28.283	3.1528	56	4.6	864	5.9
28.538	3.1252	42	3.4	879	6
30.409	2.937	35	2.8	381	2.6
31.342	2.8517	40	3.3	512	3.5

化合物2的晶型III的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图19-1和19-2所示。具体峰值如表9所示。

表9

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
3.996	22.0947	148	5.8	847	4.8

7.475	11.816	2550	100	17651	100
9.313	9.4881	75	2.9	564	3.2
11.431	7.7343	54	2.1	362	2.1
11.776	7.5089	191	7.5	1545	8.8
12.242	7.2237	770	30.2	5762	32.6
13.322	6.6406	156	6.1	1162	6.6
14.511	6.099	49	1.9	348	2
14.948	5.9219	213	8.4	1091	6.2
15.585	5.6813	298	11.7	3871	21.9
16.176	5.4749	272	10.7	3225	18.3
16.437	5.3885	159	6.2	738	4.2
16.701	5.3038	157	6.2	736	4.2
17.687	5.0105	106	4.2	1521	8.6
18.742	4.7307	373	14.6	5292	30
19.001	4.6668	264	10.4	2993	17
20.246	4.3825	107	4.2	919	5.2
21.385	4.1517	151	5.9	3600	20.4
21.624	4.1062	104	4.1	3292	18.7
21.845	4.0652	122	4.8	2466	14
22.503	3.9478	997	39.1	9765	55.3
22.842	3.89	123	4.8	2515	14.2
23.102	3.8468	91	3.6	855	4.8
23.845	3.7286	343	13.5	3284	18.6
24.331	3.6552	93	3.6	2279	12.9
25.038	3.5536	47	1.8	201	1.1
25.765	3.4549	452	17.7	4944	28
27.825	3.2036	128	5	2406	13.6
29.364	3.0391	87	3.4	1335	7.6

化合物2的晶型IV的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图22-1和22-2所示。具体峰值如表10所示。

表 10

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
3.918	22.5314	331	60.2	3600	38.7
7.762	11.3801	146	26.5	1419	15.3
8.7	10.1553	550	100	9302	100
10.136	8.7195	66	12	1716	18.4
10.481	8.4337	145	26.4	3370	36.2
12.048	7.3398	54	9.8	1454	15.6
12.46	7.0979	190	34.5	2852	30.7
13.914	6.3592	56	10.2	1100	11.8
15.542	5.6967	224	40.7	3615	38.9
16.785	5.2777	139	25.3	1469	15.8
17.508	5.0613	87	15.8	1830	19.7
18.221	4.8649	205	37.3	4139	44.5
18.943	4.681	143	26	1862	20
19.665	4.5107	183	33.3	3792	40.8
23.639	3.7605	72	13.1	1363	14.7

化合物3的晶型I的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图28所示。具体峰值如表11所示。

表11

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
3.982	22.171	1341	24.9	12956	26.1
4.717	18.7191	212	3.9	2332	4.7
5.961	14.8149	4110	76.2	48450	97.5
6.183	14.2819	1080	20	12242	24.6
7.645	11.5541	633	11.7	5532	11.1
9.302	9.4998	1257	23.3	16176	32.5
9.578	9.2265	467	8.7	5600	11.3
9.921	8.908	451	8.4	4411	8.9
10.866	8.1354	693	12.8	7712	15.5
11.161	7.9208	192	3.6	3691	7.4
11.861	7.4553	5395	100	49258	99.1
12.605	7.0167	432	8	3167	6.4
12.845	6.8859	442	8.2	3326	6.7
13.366	6.6189	322	6	2465	5
13.745	6.4371	508	9.4	5537	11.1
14.447	6.1259	368	6.8	3491	7
15.004	5.8997	179	3.3	1285	2.6
15.287	5.7912	467	8.7	5870	11.8
15.804	5.603	1491	27.6	16385	33
16.202	5.466	113	2.1	714	1.4
16.604	5.3347	641	11.9	5691	11.4
16.884	5.2468	1193	22.1	11488	23.1
17.325	5.1144	1072	19.9	8684	17.5
17.885	4.9554	855	15.8	8847	17.8
18.246	4.8581	841	15.6	12818	25.8
18.546	4.7802	958	17.8	13140	26.4
19.207	4.6171	402	7.5	5519	11.1
19.91	4.4558	862	16	30956	62.3
20.167	4.3995	899	16.7	12343	24.8
20.444	4.3406	1060	19.6	13328	26.8
21.326	4.163	238	4.4	1531	3.1
21.749	4.0829	2558	47.4	27358	55
22.166	4.0071	978	18.1	24665	49.6
22.409	3.9642	1003	18.6	17207	34.6
22.749	3.9056	204	3.8	1848	3.7
23.927	3.716	3166	58.7	49712	100
24.616	3.6136	188	3.5	1593	3.2
25.306	3.5165	248	4.6	2013	4
25.77	3.4542	542	10	3586	7.2
26.21	3.3973	1085	20.1	18055	36.3
26.707	3.3351	244	4.5	1638	3.3
27.369	3.2559	361	6.7	5116	10.3

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
27.689	3.2191	723	13.4	12127	24.4
27.952	3.1894	477	8.8	12761	25.7
28.431	3.1367	353	6.5	4167	8.4
28.988	3.0777	175	3.2	3531	7.1
29.195	3.0563	219	4.1	3535	7.1
29.77	2.9986	428	7.9	10655	21.4
30.269	2.9503	531	9.8	5579	11.2
30.826	2.8983	75	1.4	212	0.4
31.13	2.8706	104	1.9	2031	4.1
31.512	2.8367	581	10.8	12473	25.1
32.586	2.7456	91	1.7	800	1.6
34.209	2.619	218	4	2492	5
34.912	2.5678	86	1.6	1384	2.8

化合物3的晶型II的X-射线粉末衍射图谱(XRD)附图34所示。具体峰值如表12所示。

表12

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
3.982	22.1703	4212	100	73527	100
6.345	13.9191	1726	41	19664	26.7
8.103	10.9026	1208	28.7	12546	17.1
9.661	9.1473	1086	25.8	13129	17.9
10.473	8.4399	95	2.3	436	0.6
12.205	7.246	4062	96.4	48626	66.1
12.784	6.9191	901	21.4	12703	17.3
14.882	5.9481	245	5.8	1714	2.3
15.346	5.7689	208	4.9	964	1.3
15.785	5.6096	1143	27.1	11201	15.2
16.325	5.4252	959	22.8	5761	7.8
16.747	5.2895	1406	33.4	23883	32.5
17.127	5.1728	1068	25.4	30246	41.1
17.407	5.0904	704	16.7	22768	31
18.446	4.806	226	5.4	1473	2
18.948	4.6797	183	4.3	3450	4.7
19.388	4.5746	1225	29.1	22320	30.4
20.449	4.3394	665	15.8	8048	10.9
21.427	4.1435	383	9.1	5700	7.8
22.308	3.9819	91	2.2	1544	2.1
23.227	3.8264	1225	29.1	26339	35.8
23.547	3.7751	532	12.6	17218	23.4
24.649	3.6088	768	18.2	10917	14.8
25.749	3.457	698	16.6	17885	24.3
26.77	3.3274	160	3.8	2917	4
27.091	3.2887	322	7.6	7139	9.7
27.608	3.2283	194	4.6	1590	2.2

2-Theta	d	Height	I%	Area	I%
28.31	3.1498	582	13.8	12038	16.4
28.871	3.0899	210	5	6754	9.2
29.433	3.0322	143	3.4	2317	3.2
31.015	2.881	139	3.3	1867	2.5
31.69	2.8211	95	2.3	1678	2.3
33.072	2.7064	145	3.4	3709	5
33.45	2.6767	90	2.1	1869	2.5

5、化合物1及其可药用盐的化学稳定性数据

取样品分别在高温 (40℃) 和高湿 (RH92.5%) 条件下进行试验，HPLC检测纯度 (百分数表示)，实验结果见表16。

供试品溶液制备方法及HPLC检测纯度条件见表13、14、15；

表13 供试品溶液制备方法1

稀释剂	乙腈：甲醇 =1：1
空白溶液	乙腈：甲醇 =1：1
供试品溶液	称取供试品适量，精密称定，加稀释剂溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.5 mg 供试品的溶液。

表14 供试品溶液制备方法2

稀释剂	含 0.05% TFA 水溶液：MeOH = 8：2
空白溶液	含 0.05% TFA 水溶液：MeOH = 8：2
供试品溶液	称取供试品适量，精密称定，加稀释剂溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.5 mg 供试品的溶液。

表15 HPLC检测纯度条件

仪器	LC-20AT (岛津)
色谱柱	Agilent Eclipse plus C18, 4.6 mm × 150 mm，3.5 μm
流动相	A：0.02 mol/L 磷酸二氢钠溶液 (磷酸调 pH 至 2.5) B：乙腈
检测波长	220 nm
流速	1.0 mL/min
柱温	30℃
进样体积	10 μL
运行时间	45 min

洗脱程序	时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
	0	80	20
	15	70	30
	35	65	35
	40	10	90
	40.10	80	20
	45	80	20

表16 化合物1不同种类的盐及晶型在不同条件下的化学稳定性

(采用HPLC测定含量)

条件 / 名称	供试品溶液制备方法	0天	40℃ 30天	92.5%RH 30天
化合物 1 的无定型	制备方法 1	98.88%	98.85%	98.82%
化合物 1 的晶型 III	制备方法 1	99.41%	99.28%	99.30%
化合物 3 的晶型 I	制备方法 1	99.85%	99.74%	99.76%
化合物 5	制备方法 1	98.44%	N/A	98.05%
化合物 9	制备方法 2	98.67%	N/A	98.28%

结论：化合物1的无定型和晶型III、化合物1的可药用盐(如化合物3的晶型I、化合物5、化合物9)具有较好的化学稳定性。

6．化合物1、3的晶型稳定性数据

6.1. 化合物1和化合物3的晶型稳定性。见表17。

表17 化合物1和化合物3晶型稳定性

转换前晶型	转换条件	转换后晶型
化合物1的无定型	高湿条件 (97%RH) 室温放置30天	化合物1的无定型
化合物1的晶型I	室温密封放置30天	化合物1的晶型I
化合物1的晶型II	室温密封放置30天	化合物1的晶型II
化合物1的晶型III	室温密封放置30天	化合物1的晶型III
化合物3的晶型I	室温密封放置30天	化合物3的晶型I

化合物3的无定型	高湿条件 (25℃±2℃, 85%RH±10%RH) 敞口放置10天	化合物3的无定型
化合物3的晶型II	密封放置20天	化合物3的晶型II

结论：化合物1的无定型、晶型I、II、III和化合物3的无定型、晶型I、晶型II稳定性较好。

6.2. 化合物1晶型I、II、III室温竞争实验，考察室温下晶型在乙酸异丙酯和水/乙腈 (v/v = 1:1) 溶剂中的晶型稳定性；化合物3晶型I、II室温竞争实验，考察室温下晶型在乙醇/水 (v/v = 1:1) 和丙酮/水 (v/v = 1:1) 溶剂中的晶型稳定性，具体内容见表18。

表18 化合物1和化合物3晶型竞争晶浆实验

晶型	实验条件	实验XRD结果
化合物1的晶型I、II、III等重量混合样	在乙酸异丙酯中竞争晶浆2天	化合物1的晶型III
	在水/乙腈 (v/v = 1:1) 中竞争晶浆2天	化合物1的晶型III
化合物3的晶型I、II等重量混合样	在乙醇/水 (v/v = 1:1) 中竞争晶浆3天	化合物3的晶型I
	在丙酮/水 (v/v = 1:1) 中竞争晶浆3天	化合物3的晶型I

由上述化合物1晶型竞争晶浆实验可知，晶型III为化合物1在室温下最稳定晶型；由上述化合物3晶型竞争晶浆实验可知，晶型I为化合物3在室温下最稳定晶型。

7. 25℃水中溶解度数据

表19 化合物1不同种类的可药用盐在25℃水中的溶解度

名称	化合物 1 的无定型	化合物3的晶型I	化合物4	化合物5	化合物7	化合物9
25℃水中溶解度	0.009 mg/mL	0.172 mg/mL	0.158 mg/mL	0.166 mg/mL	0.143 mg/mL	0.346 mg/mL

结论：化合物1及其可药用盐在25℃水中具有一定的溶解度。化合物1的可药用盐(如化合物3的晶型I、化合物4、化合物5、化合物7、化合物9)相比于化合物1的溶解度具有明显的提高，提高了约15倍以上。

8. Mino 细胞中 BTK 降解检测

Mino 人套细胞淋巴瘤细胞株，购自于 ATCC，培养条件：RPMI-1640 + 15% FBS + 1%双抗，培养于 37 °C，5% CO_2 孵箱中。细胞铺板 6 孔板，5×10^5 个/孔。铺板后，加入不同浓度化合物，37

°C，5% CO_2 孵箱中培养 48 小时。培养结束后，收集细胞，加入 RIPA 裂解液(beyotime, Cat. P0013B)于冰上裂解 15 分钟后，12000 rpm，4 °C 离心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒(Beyotime, Cat. P0009)进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 0.25 mg/mL，使用全自动蛋白质印迹定量分析仪(Proteinsimple)运用试剂盒(Protein simple, Cat. SM-W004)检测 BTK(CST, Cat.8547S)和内参 β-actin(CST, Cat. 3700S)的表达。使用 compass 软件计算 BTK 相对于内参的表达量并使用 Origen9.2 软件根据式(1)计算 DC_{50} 值。其中 BTK 给药为不同剂量给药组 BTK 表达量，BTK 溶媒为溶媒对照组 BTK 表达量。

BTK%=BTK 给药/BTK 溶媒×100% 式(1)

表 20 Mino 细胞中 BTK 降解的 DC_{50} 值

序号	化合物编号	DC_{50} (nM)
1	化合物 2	22.9
2	化合物 1	10.9

结论：化合物 1 和化合物 2 对 Mino 细胞中的 BTK 有显著的降解作用。

9. 小鼠脾脏 BTK 蛋白降解检测

雌性 ICR 小鼠，6-8 周龄，购自于北京维通利华实验动物技术有限公司，适应 3 天后开始实验。连续 3 天灌胃给于不同剂量的化合物后，取小鼠脾脏，收集脾脏细胞，加入 RIPA 裂解液(beyotime, Cat. P0013B)于冰上裂解 15 分钟后，12000 rpm，4 °C 离心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒(Beyotime, Cat. P0009)进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 0.25 mg/mL，使用全自动蛋白质印迹定量分析仪(Proteinsimple)检测 BTK(CST, Cat.8547S)和内参 β-actin(CST, Cat. 3700S)的表达。使用 compass 软件计算 BTK 相对于内参的表达量并使用 Origen9.2 软件根据式(2)计算 DD_{50} 值。其中 $BTK_{给药}$ 为不同剂量给药组 BTK 表达量，$BTK_{溶媒}$ 为溶媒对照组 BTK 表达量。

$BTK\%=BTK_{给药}/BTK_{溶媒}\times100\%$ 式(2)

表 21 化合物小鼠脾脏 BTK 蛋白降解的 DD_{50} 值

序号	化合物编号	DD_{50} (mg/kg)
1	化合物 2	3.8
2	化合物 1	3.8

结论：化合物 1 和化合物 2 对小鼠脾脏 BTK 蛋白有显著的降解作用。

10. 体外激酶检测

激酶 BTK wt(Carna , Cat.No 08-180)和 BTK C481S(Carna , Cat.No 08-547)配制成 2.5× 的激酶溶液，底物 FAM-P2(GL Biochem, Cat. No. 112394)与 ATP((Sigma, Cat. No. A7699-1G)配制成 2.5× 的底物溶液。在 384 孔板中加入 5 μL 不同浓度的化合物，加入 10 μL 2.5× 的激酶溶液，

室温孵育 10 分钟。加入 10 μL 2.5× 的底物溶液，于 28 °C 孵育适当时间后，加入 30 μL 终止液终止反应，使用 Caliper EZ reader2 仪器检测。运用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 软件计算 IC_{50} 值。抑制率计算公式见式(3)，其中 max 为 DMSO 对照读数，min 为阴性对照读数，conversion 为化合物读数

抑制率%= (max-conversion)/(max-min)*100%. 式(3)

其结果见表 22：

表 22 抑制 BTK wt/C481S 激酶的 IC_{50} 值

序号	化合物编号	BTK C481S IC_{50} (nM)	BTK wt IC_{50} (nM)
1	化合物 1	8	6.3

结论：化合物 1 对 BTK wt/C481S 激酶有显著的抑制作用。

11. 犬药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 Beagle 犬，测定犬血浆中受试物的浓度，评价受试物在犬体内药代特征和生物利用度。

试验动物：雄性 Beagle 犬， 8~11 kg 左右，0.5~1 周龄，6 只/化合物。购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法：见表 23，试验当天，6 只 Beagle 犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18h，给药后 4h 给食。

表 23

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式	溶媒
G1	3	本发明化合物	1	1	1	血浆	静脉	5%DMSO+5%Solutol+90%Saline
G2	3	本发明化合物	10	2	5	血浆	灌胃	0.5%MC

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后经颈静脉取血 1.0 ml，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4 °C 离心 10 min，收集血浆。

G1&G2 组采集血浆时间点：0, 5min, 15 min, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-80 °C。用 HPLC-MS/MS 对样品进行检测。

表 24 化合物在犬血浆中药代动力学参数

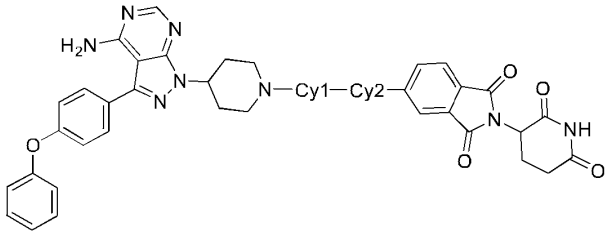
受试化合物	给药方式*	AUC_{0-t} (pg/ml·h)	是否有生物利用度
化合物 1 的无定型	i.g. (10mg/kg)	26900±3300	是
化合物 3 的晶型 I	i.g. (10mg/kg)	75100±50000	是
化合物 5	i.g. (10mg/kg)	59500±21000	是
化合物 7	i.g. (10mg/kg)	95500±65000	是
化合物 9	i.g. (10mg/kg)	79400±20000	是

*注：i.g.(灌胃)给予化合物；

结论：化合物1及其可药用盐在犬体内具有一定的口服吸收。化合物3的晶型I，化合物5，化合物7和化合物9相比于化合物1的口服暴露量有明显提高，提高了2倍以上。

权利要求书

1. 式(I)所示化合物的可药用盐，



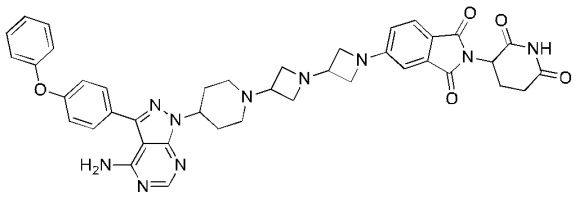
(I)

其中：

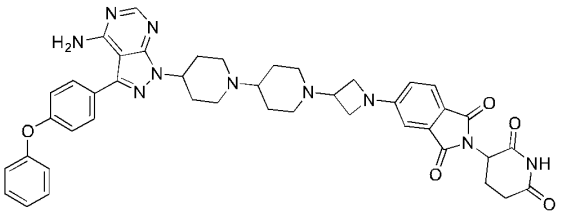
Cy1 或 Cy2 各自独立地选自哌啶基或氮杂环丁基；

所述可药用盐选自马来酸盐、富马酸盐、氢卤酸盐(优选为氢溴酸盐和盐酸盐)、硫酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、马尿酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、乙醇酸盐、粘酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、帕莫酸盐、甘氨酸盐、丙氨酸盐、精氨酸盐、肉桂酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、戊酸盐、三苯基乙酸盐、L-脯氨酸盐、阿魏酸盐、2-羟基乙磺酸盐、扁桃酸盐、硝酸盐、甲磺酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐、水杨酸盐、草酸盐或戊二酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的可药用盐，式(I)所示化合物选自式(Ia)或(Ib)，其中，



(Ia)



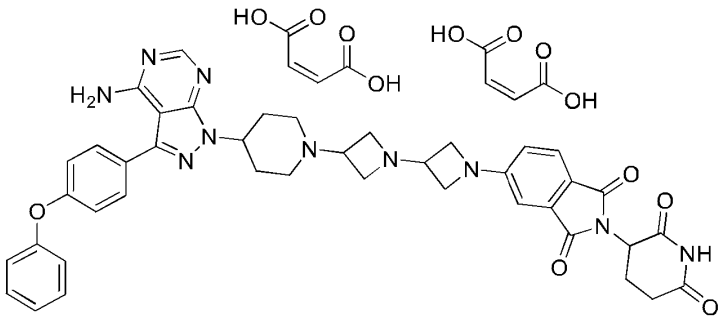
(Ib)

所述可药用盐选自马来酸盐、富马酸盐、氢卤酸盐(优选为氢溴酸盐和盐酸盐)、硫酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、马尿酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、乙醇酸盐、粘酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、帕莫酸盐、甘氨酸盐、丙氨酸盐、精氨酸盐、肉桂酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、戊酸盐、三苯基乙酸盐、L-脯氨酸盐、阿魏酸盐、2-羟基乙磺酸盐、扁桃酸盐、硝酸盐、甲磺酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐、水杨酸盐、

草酸盐或戊二酸盐。

3. 根据权利要求 2 所述的可药用盐，其中，所述可药用盐选自马来酸盐、富马酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、水杨酸盐或草酸盐。

4. 根据权利要求 1 所述的可药用盐，其中，式(I)所述的化合物的可药用盐选自式(II)，



(II)。

5. 一种式(II)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.96°±0.2°、9.30°±0.2°、11.86°±0.2°、15.80°±0.2°、21.75°±0.2°和 23.93°±0.2°。

6. 根据权利要求 5 所述的式(II)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：3.98°±0.2°、7.65°±0.2°、10.87°±0.2°、16.88°±0.2°、17.89°±0.2°和 26.21°±0.2°。

7. 根据权利要求 6 所述的式(II)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：15.29°±0.2°、17.33°±0.2°、18.55°±0.2°、19.21°±0.2°、19.91°±0.2°和 22.41°±0.2°。

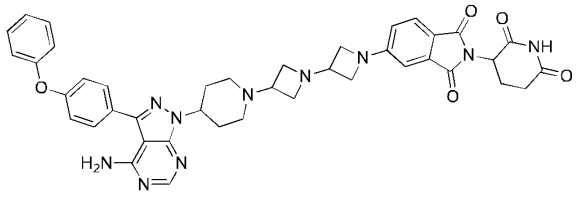
8. 根据权利要求 7 所述的式(II)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱更进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.72°±0.2°、9.58°±0.2°、9.92°±0.2°、12.85°±0.2°、13.37°±0.2°、13.75°±0.2°、14.45°±0.2°、27.37°±0.2°、28.43°±0.2°、30.27°±0.2°、31.51°±0.2°和 34.21°±0.2°。

9. 根据权利要求 8 所述的式(II)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱如图 28 所示。

10. 根据权利要求 8 所述的式(II)化合物的晶型 I，其特征在于，其差示扫描量热分析曲线如图 29 所示或热重分析曲线如图 30 所示。

11.一种式(Ia)所示化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ

位置具有特征衍射峰：5.02°±0.2°、8.04°±0.2°、16.91°±0.2°、17.23°±0.2°、18.19°±0.2°、19.41°±0.2°和 20.03°±0.2°，



(Ia)。

12. 根据权利要求 11 所述的式(Ia)化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：12.36°±0.2°、14.60°±0.2°、15.03°±0.2°、15.73°±0.2°、20.57°±0.2°、21.31°±0.2°和 25.45°±0.2°。

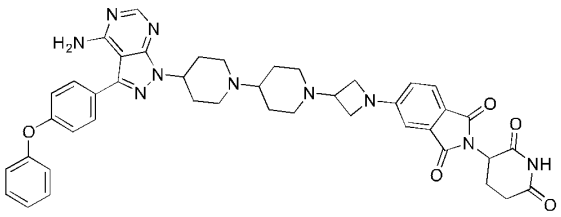
13. 根据权利要求 12 所述的式(Ia)化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.19°±0.2°、16.32°±0.2°、18.75°±0.2°、19.73°±0.2°、21.91°±0.2°、22.41°±0.2°、23.48°±0.2°、23.95°±0.2°和 26.33°±0.2°。

14. 根据权利要求 13 所述的式(Ia)化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱更进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.34°±0.2°、24.85°±0.2°、26.93°±0.2°、27.57°±0.2°、28.41°±0.2°、29.59°±0.2°、30.19°±0.2°、31.77°±0.2°、33.13°±0.2°和 35.75°±0.2°。

15. 根据权利要求 14 所述的式(Ia)化合物的晶型 III，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

16. 根据权利要求 14 所述的式(Ia)化合物的晶型 III，其特征在于，其差示扫描量热分析曲线如图 11 所示或热重分析曲线如图 12 所示。

17.一种式(Ib)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.38°±0.2°、8.66°±0.2°、13.06°±0.2°、14.34°±0.2°、18.18°±0.2°、20.28°±0.2°和 21.82°±0.2°，



(Ib)。

18. 根据权利要求 17 所述的式(Ib)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射

图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：11.92°±0.2°、12.74°±0.2°和 17.44°±0.2°。

19. 根据权利要求 18 所述的式(Ib)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱进一步在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：9.76°±0.2°、11.26°±0.2°、14.14°±0.2°、17.04°±0.2°、23.23°±0.2°、24.06±0.2°、25.26°±0.2°和 26.42±0.2°。

20. 根据权利要求 19 所述的式(Ib)化合物的晶型 I，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱基本如附图 13-1 和/或附图 13-2 所示。

21. 根据权利要求 19 所述的式(Ib)化合物的晶型 I，其特征在于，其差示扫描量热分析曲线(DSC)如附图 14 所示或热重分析曲线如附图 15 所示。

22.一种权利要求 1 所述的可药用盐的制备方法，其中，所述方法包括：以式(I)所示化合物和酸成盐的步骤。

23. 根据权利要求 22 所述的制备方法，其中，所用溶剂选自 C_{1-6} 卤代烷烃类溶剂、C_{2-6} 酯类溶剂、C_{2-6} 醚类溶剂、C_{1-6} 醇类溶剂或水中的一种或多种。

24. 根据权利要求 23 所述的制备方法，其中，所用溶剂选自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、四氢呋喃和水中的一种或多种。

25. 根据权利要求 24 所述的制备方法，其中，所用溶剂选自二氯甲烷、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。

26. 根据权利要求 23 所述的制备方法，其中，所述方法包括：以式(Ia)所示化合物和马来酸为原料，制备得到式(II)所示化合物。

27. 一种式(Ia)、(Ib)或(II)所示化合物的晶型的制备方法，其中，所述方法包括如下步骤：将任意晶型的式(II)、(Ia)、(Ib)化合物或无定型的式(II)、(Ia)、(Ib)所示化合物采用重结晶或打浆制备得到，其中重结晶或打浆的溶剂选自 C_{2-6} 酯类溶剂、C_{2-6} 醚类溶剂、C_{1-6} 醇类溶剂、C_{1-6} 腈类溶剂、烷烃类溶剂和水中的一种或两种以上的混合溶剂。

28．根据权利要求 27 所述的制备方法，其中，重结晶或打浆的溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、正庚烷、乙腈、四氢呋喃、三氟乙醇、甲醇、乙醇和水中的一种或两种以上的混合溶剂。

29. 根据权利要求 27 所述的制备方法，其中，重结晶或打浆温度为 4~100℃，优选室温~90℃，更优选 40~90℃。

30. 根据权利要求 29 所述的制备方法，其中所述晶型为式(II)化合物的晶型 I，以及所述方法包括如下步骤：将式(II)所示化合物与适当的溶剂混合形成悬浊液，加热搅拌打浆，静止析晶，过滤分离得到；所述溶剂选自乙醇。

31. 根据权利要求 29 所述的制备方法，其中所述晶型为式(Ia)化合物的晶型 III，以及所述方法包括如下步骤：将无定型的式(Ia)所示化合物与适当的溶剂混合，加热搅拌打浆，过滤分离得到；所述溶剂选自乙腈/水混合溶剂。

32. 一种药物组合物，其中，所述药物组合物含有治疗有效量的权利要求 1~4 任意一项所述的化合物的可药用盐或者权利要求 5-21 任意一项所述的晶体、及药学上可接受的辅料。

33. 权利要求 1~4 任意一项所述的化合物的可药用盐或者权利要求 5、11 或 17 所述的晶体或者权利要求 32 所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤或癌症的药物中的用途。