一种 PDE4B 抑制剂的晶型及其在医药上的用途

技术领域

本发明涉及一种化合物及其盐的晶型、其制备方法和应用，具体涉及一种 PDE4B 抑制剂化合物及其盐的晶型、其制备方法和在制备治疗 PDE4B 介导的相关疾病的药物中的应用，属于药物化学领域。

背景技术

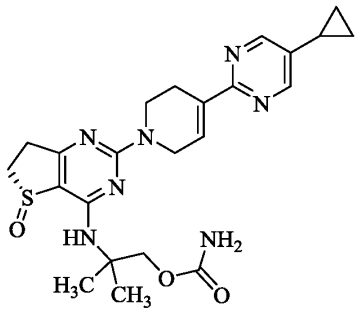
PDE4 抑制剂通过增强大脑中的 cAMP 信号在人类和动物中产生抗抑郁作用。PDE4 抑制剂在治疗其他中枢神经系统疾病也起着重要的作用，包括阿兹海默症，帕金森氏症，精神分裂症，中风，亨廷顿氏舞蹈病等疾病。另外，PDE4 抑制剂的研究开发也取得了重大进展，在治疗呼吸系统疾病方面，如哮喘和慢性阻塞性肺疾病，这类药物的研发原理来源于 PDE4 在抑制一系列炎症细胞和驻留细胞功能中的作用，被认为与此类疾病的发病机理有关。大量的临床研究表明，环状单磷酸腺苷(cAMP)可阻断炎症细胞的增殖和趋化性，抑制炎症和细胞毒性介质在肺部的释放，且 PDE4 在免疫细胞、炎症细胞和平滑肌细胞中的含量尤其丰富。

PDE4 抑制剂主要通过抑制 PDE4 水解作用，增加体内 cAMP 水平，抑制炎症因子的释放，同时促进抗炎介质的产生，发挥抗炎作用。Roflum1last 在临床上用于治疗 COPD，抗炎作用显著，可以抑制单核细胞、巨噬细胞及 T 细胞等释放 TNF-α、白介素、趋化因子等炎症介质。但这类抑制剂普遍存在恶心、呕吐等严重的副作用，限制了 PDE4 抑制剂的临床应用。大量研究表明，在人体内，磷酸二酯酶 4 的亚型 B(PDE4B)与炎症反应相关，参与体内各种炎症介质的释放，而亚型 D 与恶心、呕吐等副作用的产生密切相关，这为发现副作用低的 PDE4 抑制剂提供了新的思路，即设计 PDE4B 抑制剂可能会减少副作用的影响，促进进一步的临床应用。

磷酸二酯酶 4 对 c AMP 有着高度选择性，且有四个亚型为 PDE4A、4B、4C 和 4D，具有至少 25 个剪切变体。 PDE4 的四个亚型催化域的蛋白序列具有高度的同源性，作用于催化域的抑制剂不会产生亚型选择性，而大部分已报道经典的 PDE4 抑制剂是作用于催化域的。近几年报道的新的 PDE4 抑制剂作用模式，抑制剂同时与催化域和调控序列作用，使调控序列能够稳定蛋白的封闭构象，阻止 cAMP 进入，发挥抑制作用，而研究发现，在这种调控序列上 PDE4B 和 4D 存在氨基酸的差异，基于这一差异设计抑制剂可以产生亚型的选择性。因此，基于下游调控序列 CR3(Conserved Reg1on 3)上 PDE4B Leu674/PDE4D Gln594 两个氨基酸的差异，有望实现对亚型 B 选择性，在保持活性的同时降低抑制剂的副作用。

药物的多晶型或盐型的表现在药学与药理学上具有关键的重要性。多晶型或盐型具有不同物理性质；是影响药学参数,例如储存安定性、可压缩性与密度对于调配物与产物制造为重要的)以及溶解速率(为决定生体可用率(bio-availability)的重要因子)。因此发现具有活性好、安全性高、副作用小的晶型/盐型，具有良好的临床发展前景。

PCT/CN2023/112061 中记载了一种式（I）化合物，其对 PDE4B 具有良好的抑制作用。



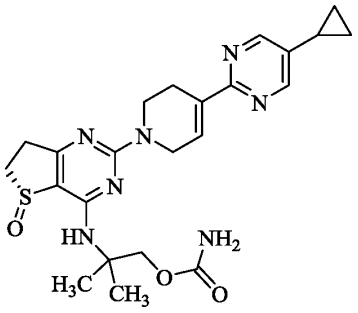
(I)。

发明内容

本发明提供了一种具有 PDE4B 抑制活性的小分子化合物或其药学上可接受的盐的晶型，所述化合物如式(I)所示，其具有很高的活性、较低的毒副作用、优异的药代动力学特征和高的生物利用度。

式(I)所示化合物或其可药用盐的晶型，其优势包括但不限于易于加工和结晶、方便处理、易于纯化, 易于工业化，流动性好、易于微粉化、较高的溶解度、较好的药代动力学特性和良好的稳定性，适合制备药物制剂。

本发明提供一种式(I)所示化合物或其可药用盐的晶型，



(1)。

在一些实施方案中，可药用盐选自马来酸盐、2-萘磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、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，可药用盐选自苯磺酸盐、L-苹果酸盐、磷酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、盐酸盐、马来酸盐、2-萘磺酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、扁桃酸盐、乳糖酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、1,5-萘二磺酸盐、富马酸盐、烟酸盐、马尿酸盐和草酸盐；

在一些实施方案中，可药用盐选自甲磺酸盐、盐酸盐、对甲苯磺酸盐；

在一些实施方案中，可药用盐选自盐酸盐；

在一些实施方案中，式(I)所示化合物：可药用盐的摩尔比为 1:0.5~1:3.5；

在一些实施方案中，式(I)所示化合物：可药用盐的摩尔比为 1:1；

在一些实施方案中，可药用盐选自盐酸盐，式(I)所示化合物：盐酸的摩尔比为 1:1；

在一些实施方案中，可药用盐选自对甲苯磺酸盐，式(I)所示化合物：对甲苯磺酸的摩尔比为 1:2 或 1:1；

在一些实施方案中，可药用盐选自甲磺酸盐，式(I)所示化合物：甲磺酸的摩尔比为1:1、1:2；

本发明提供一种式(I)所示化合物的盐酸盐晶型A；在一些实施方案中，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：9.44°±0.2°、11.21°±0.2°、20.27°±0.2°、21.82°±0.2°、26.50°±0.2°；在一些实施方案中，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：9.44°±0.2°、11.21°±0.2°、19.84°±0.2°、20.27°±0.2°、21.82°±0.2°、22.65°±0.2°、25.23°±0.2°、26.50°±0.2°；在一些实施方案中，其X-射线粉末衍射图谱在以下2θ位置具有特征衍射峰：9.44°±0.2°、11.21°±0.2°、19.06°±0.2°、19.84°±0.2°、20.27°±0.2°、21.45°±0.2°、21.82°±0.2°、22.65°±0.2°、23.04°±0.2°、23.63°±0.2°、25.23°±0.2°、26.50°±0.2°、28.21°±0.2°；在一些实施方案中，使用Cu-Kα辐射，其X-射线粉末衍射图如图1所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为196.13℃；其热重分析曲线(TGA)显示在175℃之前失重约0.37%；其等温吸附曲线显示在0-80%RH范围有0.431%增重，略有引湿性；其差示扫描量热分析曲线、热重分析曲线等温吸附曲线如图2-4所示。

本发明提供一种式(I)所示化合物的盐酸盐晶型B；在一些实施方案中，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：4.46°±0.2°、7.85°±0.2°、15.07°±0.2°、21.85°±0.2°、22.03°±0.2°；在一些实施方案中，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：4.46°±0.2°、7.85°±0.2°、15.07°±0.2°、19.35°±0.2°、21.85°±0.2°、22.03°±0.2°、23.37°±0.2°、25.06°±0.2°；在一些实施方案中，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：4.46°±0.2°、7.85°±0.2°、10.13±0.2°、13.39°±0.2°、15.07°±0.2°、17.46°±0.2°、17.64°±0.2°、19.35°±0.2°、21.85°±0.2°、22.03°±0.2°、22.79°±0.2°、23.37°±0.2°、25.06°±0.2°；在一些实施方案中，使用Cu-Kα辐射，其X-射线粉末衍射图如图5所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为198.25℃、239.10℃；其热重分析曲线(TGA)显示在186.67℃之前失重约2.84%，在186.67-219.16℃之前失重约5.08%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图6-7所示。

本发明提供一种式(I)所示化合物的盐酸盐晶型C；在一些实施方案中，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：4.96°±0.2°、8.86°±0.2°、20.60°±0.2°、21.88°±0.2°、24.38°±0.2°；在一些实施方案中，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：4.96°±0.2°、8.86°±0.2°、19.93°±0.2°、20.60°±0.2°、21.22°±0.2°、21.88°±0.2°、24.38°±0.2°、25.72°±0.2°；在一些实施方案中，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：4.96°±0.2°、8.86°±0.2°、14.96°±0.2°、16.01°±0.2°、17.80°±0.2°、18.90°±0.2°、19.93°±0.2°、20.60°±0.2°、21.22°±0.2°、21.88°±0.2°、24.38°±0.2°、25.08°±0.2°、25.72°±0.2°；在一些实施方案中，使用Cu-Kα辐射，其X-射线粉末衍射图如图8所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为61.14℃、154.19℃、237.65℃；其热重分析曲线(TGA)显示在138.62℃之前失重约4.15%，在138.62-190.78℃之前失重约4.00%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图9-10所示。

本发明提供一种式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型A；在一些实施方案中，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：5.50°±0.2°、6.33°±0.2°、7.77°±0.2°、16.52°±0.2°、19.63°±0.2°；在一些实施方案中，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：5.50°±0.2°、6.33°±0.2°、7.77°±0.2°、12.69°±0.2°、16.52°±0.2°、19.63°±0.2°、20.58°±0.2°、22.79°±0.2°；在一些实施方案中，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：5.50°±0.2°、6.33°±0.2°、7.77°±0.2°、12.69°±0.2°、15.57°±0.2°、16.52°±0.2°、19.63°±0.2°、20.58°±0.2°、20.92°±0.2°、21.84°±0.2°、22.21°±0.2°、22.79°±0.2°、24.15°±0.2°；在一些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 11 所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 122.88℃、139.30℃、183.68℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 170.24℃之前失重约 4.39%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 12-13 所示。

本发明提供一种式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B；在一些实施方案中，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：8.00°±0.2°、9.70°±0.2°、18.16°±0.2°、19.50°±0.2°、23.15°±0.2°；在一些实施方案中，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：7.62°±0.2°、8.00°±0.2°、9.70°±0.2°、18.16°±0.2°、18.39°±0.2°、19.50°±0.2°、23.15°±0.2°、25.01°±0.2°；在一些实施方案中，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：7.62°±0.2°、8.00°±0.2°、9.70°±0.2°、11.10°±0.2°、11.91°±0.2°、18.16°±0.2°、18.39°±0.2°、19.01°±0.2°、19.50°±0.2°、20.56°±0.2°、23.15°±0.2°、25.01°±0.2°、26.38°±0.2°；在一些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 14 所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 132.56℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 165.81℃之前失重约 4.14%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 15-16 所示。

本发明提供一种式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 A；在一些实施方案中，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：7.28°±0.2°、17.93°±0.2°、18.51°±0.2°、20.58°±0.2°、24.06°±0.2°；在一些实施方案中，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：6.23°±0.2°、7.28°±0.2°、17.93°±0.2°、18.51°±0.2°、20.58°±0.2°、20.81°±0.2°、21.55°±0.2°、24.06°±0.2°；在一些实施方案中，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：6.23°±0.2°、7.28°±0.2°、14.61°±0.2°、17.93°±0.2°、18.51°±0.2°、19.53°±0.2°、19.85°±0.2°、20.58°±0.2°、20.81°±0.2°、21.55°±0.2°、21.96°±0.2°、23.19°±0.2°、24.06°±0.2°；在一些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 17 所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 117.97℃、161.11℃、238.79℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 166.45℃之前失重约 3.27%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 18-19 所示。

本发明提供一种式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 B；在一些实施方案中，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：6.11°±0.2°、19.51°±0.2°、19.87°±0.2°、22.53°±0.2°、23.71°±0.2°；在一些实施方案中，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：6.11°±0.2°、9.71°±0.2°、14.90°±0.2°、19.51°±0.2°、19.87°±0.2°、20.85°±0.2°、22.53°±0.2°、23.71°±0.2°；在一些实施方案中，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：6.11°±0.2°、9.71°±0.2°、14.90°±0.2°、18.33°±0.2°、19.51°±0.2°、19.87°±0.2°、20.33°±0.2°、20.85°±0.2°、22.53°±0.2°、23.71°±0.2°、25.06°±0.2°、26.42°±0.2°、29.71°±0.2°；在一些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 20 所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 47.47℃、115.97℃、154.87℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 90.13℃之前失重约 1.89%、在 90.13-150.12℃之前失重约 2.84%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 21-22 所示。

本发明提供一种式(I)所示的化合物的晶型 A；在一些实施方案中，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：14.96°±0.2°、17.88°±0.2°、20.12°±0.2°、20.54°±0.2°、27.07°±0.2°；在一些实施方案中，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：10.60°±0.2°、12.79°±0.2°、14.96°±0.2°、17.88°±0.2°、20.12°±0.2°、20.54°±0.2°、23.34°±0.2°、27.07°±0.2°；在一些实施方案中，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：10.60°±0.2°、11.08°±0.2°、12.79°±0.2°、14.60°±0.2°、14.96°±0.2°、17.88°±0.2°、19.85°±0.2°、20.12°±0.2°、20.54°±0.2°、23.34±0.2°、24.03±0.2°、27.07、29.54±0.2°；在一些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 23 所示。在一些实施方案中，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 220.37℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 250℃之前失重约 1.28%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 24-25 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；在一些实施方案中，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；在一些实施方案中，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、丙醇、乙醚、四氢呋喃和水中的一种或多种。

本发明还提供一种药物组合物，其中，所述药物组合物含有治疗有效量的前述任意一种式(I)所示化合物的可药用盐的晶型、及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明属于药物技术领域，尤其涉及一种具有 PDE4B 选择性抑制活性的小分子化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，及其在制备治疗相关疾病的药物中的用途。进一步地，所述 PDE4B 介导的疾病为癌症、COPD、特发性肺纤维化或间质性肺病。

本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项方案所示的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，所述疾病优选为癌症或 COPD、特发性肺纤维化、间质性肺病，优选所述治疗有效量为 1-1500 mg。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物不包括人。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物或制剂含有上述治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、溶剂化物、或药学上可接受的盐；

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐以及载体和/或辅料。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的本发明化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选癌症、COPD、特发性肺纤维化或间质性肺病。

一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料，以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/天、100-1500mg/天、200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物可药用盐或共晶，本发明化合物可药用盐或共晶的量与上述药物组合物中其量相同。

本发明所述的式(I)所示化合物的晶型具有优良的物理性质，其包括但不限于溶解度、溶出率、耐光照性、低吸湿性、耐高温性、耐高湿性。例如，本发明所述的晶型在制剂过程中可明显降低过滤时间，缩短生产周期，节约成本。本发明所述的晶型还具有良好的光稳定性、热稳定性和湿稳定性，可保证所述晶型在储存和运输时的可靠性，从而保证制剂的安全性，并且所述晶型不需要为防止受光照、温度和湿度的影响而采取特殊包装处理，从而降低了成本。所述晶型不会因光照、高温和高湿影响产生降解，提高了制剂的安全性和长期贮藏后的有效性。服用所述晶型的患者不会担忧制剂因暴露于日光下产生光敏反应。

本发明所述的式(I)所示化合物的晶型在环境温度下储存或运输时极少或较少降解，具有较好的热稳定性，可长时间稳定保持，且适用于标准的制剂生产过程。

本发明所述的式(I)所示化合物的晶型适合和便于大量制备，用前述晶型制备得到的制剂可减少

刺激性并提高吸收，使得代谢速度方面的问题得以解决，毒性得以显著降低，安全性得以提高，有效地保证了制剂的质量和效能。

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。

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。

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)、离子色谱（1C）、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析(Thermograv1metr1c Analys1s，TGA)，又叫热重法(Thermograv1metry，TG)。

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℃。

除非另有说明，本文使用的所述技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。若存在矛盾，则以本申请提供的定义为准。当以范围、优选范围、或者优选的数值上限以及优选的数值下限的形式表述某个量、浓度或其他值或参数的时候，应当理解相当于具体揭示了通过将任意一对范围上限或优选数值与任意范围下限或优选数值结合起来的任何范围，而不考虑该范围是否具体揭示。除非另有说明，本文所列出的数值范围旨在包括范围的端点和该范围内的所有整数和分数(小数)。

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。

本发明所述的“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。

本发明所述的“约”、 “大约”当与数值变量并用时，通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值 95％的置信区间内)或在指定数值的±10％内，或更宽范围内。

除非另有说明，本文的百分比、份数等都按重量计。

本发明所述的“无定型”是指三维上无排序的任意固体物质。在一些情况中，无定形固体可通过已知技术表征，所述技术包括 XRPD 晶体衍射分析、差示扫描量热(DSC)、固态核磁共振(ssNMR)波谱分析或这些技术的组合。如以下所说明，无定形固体产生的 XRPD 图谱无明显的衍射特征峰。

本发明所述的“晶型”或“晶体”是指呈现三维排序的任意固体物质，与无定型固体物质相反，其产生具有边界清楚的峰的特征性 XRPD 图谱。

本发明所述的“晶种”是指在结晶法中，通过加入不溶的添加物，形成晶核，加快或促进与之晶型或立体构型相同的对映异构体结晶的生长。

本发明所述的“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐与其他组成成分的混合物，其中其它组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

本发明所述的“载体”指的是不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的载体或稀释剂。

本发明所述的“赋形剂”指的是加入到药物组合物中以进一步依赖于化合物给药的惰性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖和不同类型的淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

本发明所述的“1C50”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。

本发明所述的“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℃。

本发明所述干燥温度一般为 20~100℃，优选 25~70℃，可以为，可以常压干燥，也可以减压干燥(真空干燥)。优选的，干燥在减压下干燥。

本发明所述的“X 射线粉末衍射图谱(XRPD 图谱)”是指实验观察的衍射图或源于其的参数、数据或值。XRPD 图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。

本发明所述的“2θ 或 2θ 角度”是指指衍射角，θ 为布拉格角，是基于 X 射线衍射实验中设置的以度数(°)表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果入射束与某晶格面形成 θ 角时反射被衍射，则实验设置需要以 2θ 角记录反射束。应当理解，在本文中提到的特定晶型的特定 2θ 值意图表示使用本文所述的 X 射线衍射实验条件所测量的 2θ 值(以度数表示) ，所述 2θ 的误差范围为±0.3，可以是± 0.3、± 0.2 或± 0.1。

本发明所述的“基本上相同”意指将代表性峰位和强度变化考虑在内。例如，本领域技术人员会理解峰位(2θ)会显示一些变化，通常多达 0.1~0.2 度，并且用于测量衍射的仪器也会导致一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会因仪器间的差异以及结晶性程度、择优取向、制备的样品表面及本领域技术人员已知的其它因素而出现变化，并应将其看作仅为定性测量。

本发明所述的“差示扫描量热法或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

依据《中国药典》2020 年版四部中“9103 药物引湿性指导原则”中引湿性特征描述与引湿性增重

的界定，

潮解：吸收足量水分形成液体；

极具引湿性：引湿增重不小于 15%；

有引湿性：引湿增重小于 15%但不小于 2%；

略有引湿性：引湿增重小于 2%但不小于 0.2%；

无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%。

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 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析图谱。

图 3 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 A 的热重分析曲线。

图 4 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 A 的等温吸附曲线。

图 5 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 6 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析图谱。

图 7 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 B 的热重分析曲线。

图 8 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 9 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 C 的差示扫描量热分析图谱。

图 10 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 C 的热重分析曲线。

图 11 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 12 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析图谱。

图 13 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A 的热重分析曲线。

图 14 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 15 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析图谱。

图 16 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B 的热重分析曲线。

图 17 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 18 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 A 的差示扫描量热分析图谱。

图 19 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 A 的热重分析曲线。

图 20 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 21 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 B 的差示扫描量热分析图谱。

图 22 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 B 的热重分析曲线。

图 23 为式(I)所示化合物的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 24 为式(I)所示化合物的晶型 A 的差示扫描量热分析图谱。

图 25 为式(I)所示化合物的晶型 A 的热重分析曲线。

图 26 为式(I)所示化合物在 LPS 诱导小鼠肺部炎症模型中抗 TNF-α 分泌活性检测结果图。

图 27 为式(I)化合物盐酸盐晶型 A 的显微镜图片。

图 28 为式(I)化合物晶型 A 的显微镜图片。

具体实施方式

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10-6 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance 111 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d6)，氘代氯仿 (CDCl3)，氘代甲醇 (CD3OD)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

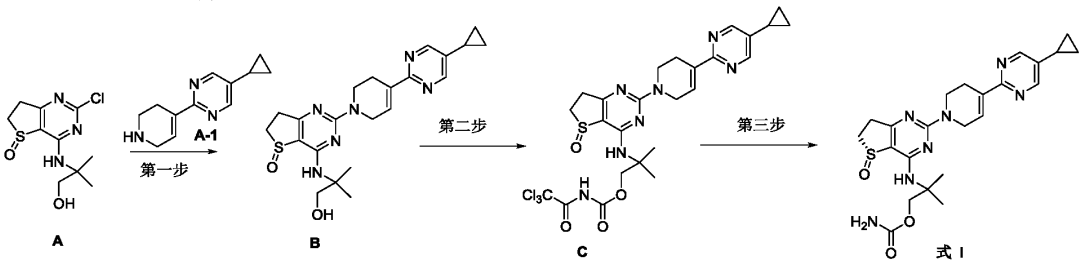
MS 的测定用(Ag1lent 6120B(ES1) 和 Ag1lent 6120B(APC1))。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Ecl1pse Plus C18, 150×4.6 mm)。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

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：式(I)化合物的制备



第一步：将化合物 **A**(1.0 g, 3.63 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (30 mL) 中，加入化合物 **A-1** (880 mg, 4.36 mmol)和 N, N-二异丙基乙胺(1.40g, 10.86 mmol)，氮气保护下 90℃搅拌过夜。反应完全后，反应液浓缩，硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇(v/v) =95/5）得到化合物 **B** (1.6 g, 94 %)。

LC-MS (ESI): m/z = 441.6 $[M+H]^+$

第二步:将化合物 **B** (1.6 g, 3.63 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)中，冰浴下加入三氯乙酰异氰酸酯（820 mg, 4.36 mmol），冰浴下搅拌一小时。反应液浓缩得到化合物 **C**（2.28 g, 100%）。

第三步：将化合物 **C** (2.28 g, 3.63 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，冰浴下加入碳酸钾(1.51 g, 10.89 mmol)和水（20 mL），室温搅拌 2.5 小时。反应液加水稀释，二氯甲烷萃取，合并有机相，干燥、过滤、浓缩，SFC 手性拆分得到式（I）化合物（1.3 g，74%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.70 – 6.40 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.67

(s, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.10 – 0.96 (m, 2H), 0.91 – 0.77 (m, 2H).

LC-MS (ESI): m/z = 484.2 $[M+H]^+$

实施例 2：式(I)化合物的盐酸盐晶型 A 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，取 209μL 含有 9μL 盐酸（1.1eq.）的乙醇溶液加入样品中，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的盐酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 1 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 196.13℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 175℃之前失重约 0.37%；其等温吸附曲线显示在 0-80%RH 范围有 0.431%增重，略有引湿性；其差示扫描量热分析曲线、热重分析曲线等温吸附曲线如图 2-4 所示。

离子色谱（IC）检测结果显示成盐比为 1:1。

称样量（mg）	氯离子浓度（mg/mL）	盐中氯离子重量（mg）	盐中氯离子含量（%）	成盐比
1.082	0.030	0.060	5.59	0.82

实施例 3：式(I)化合物的盐酸盐晶型 B 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，取 209μL 含有 9μL 盐酸（1.1eq.）的乙腈溶液加入样品中，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的盐酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 5 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 198.25℃、239.10℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 186.67℃之前失重约 2.84%，在 186.67-219.16℃之前失重约 5.08%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 6-7 所示。

实施例 4：式(I)化合物的盐酸盐晶型 C 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，取 209μL 含有 9μL 盐酸（1.1eq.）的 MTBE 溶液加入样品中，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的盐酸盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图如图 8 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 61.14℃、154.19℃、237.65℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 138.62℃之前失重约 4.15%，在 138.62-190.78℃之前失重约 4.00%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 9-10 所示。

实施例 5：式(I)化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，加 0.2 mL 乙醇，再加入 1.1eq.的对甲苯磺酸，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 11 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 122.88℃、139.30℃、183.68℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 170.24℃之前失重约 4.39%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 12-13 所示。

实施例 6：式(I)化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，加 0.2 mL 乙腈，再加入 1.1eq.的对甲苯磺酸，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 14 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 132.56℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 165.81℃之前失重约 4.14%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 15-16 所示。

实施例 7：式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 A 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，加入 207 μL 含有 7μL 甲磺酸（1.1eq.）的乙醇溶液，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 17 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 117.97℃、161.11℃、238.79℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 166.45℃之前失重约 3.27%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 18-19 所示。

实施例 8：式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 B 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，加入 207 μL 含有 7μL 甲磺酸（1.1eq.）的乙腈溶液，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 20 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 47.47℃、115.97℃、154.87℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 90.13℃之前失重约 1.89%、在 90.13-150.12℃之前失重约 2.84%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 21-22 所示。

通过 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 的峰位移解析，式(I)化合物的化学位移 8.56 (2H)为 28 号位和 30 号位置的-Ch 峰，2.35 (4H)位甲磺酸的-CH3 峰, 其比例为 1:2，故可解析得到化合物式(I)化合物与甲磺酸的比例为 1：0.7。

实施例 8：式(I)化合物的晶型 A 的制备

取式(I)化合物 50mg 置于 2 mL 的样品瓶中，加入 200μL 乙腈溶液，常温混悬打浆 3 天。进行离心，取固体进行 50℃真空烘干，得到式(I)化合物的晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图如图 23 所示。其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示峰值温度分别为 220.37℃；其热重分析曲线(TGA)显示在 250℃之前失重约 1.28%；其差示扫描量热分析曲线和热重分析曲线如图 24-25 所示。

X-射线粉末衍射仪(XRD)/DSC/TGA/DVS/1C 测试

XRD/DSC/TGA/DVS 测试参数详见表 1，相关各晶型的 XRD 数据见表 2~表 8。.

表 1 XRD/DSC/TGA/DVS 测试仪器和参数

XRD			
仪器品牌		BRUKER	
仪器型号		D8 ADVANCE	
扫描条件		起始角	3°
		终止角	40°
		步长	0.02°
		每步扫描时间	0.1s
		扫描速度	0.1°/s
仪器参数	入射光路参数	索拉狭缝	2.5°
		发散狭缝	1mm
	衍射光路参数	索拉狭缝	2.5°
		防散射狭缝	5mm

DSC	
仪器品牌	TA

仪器型号	DSC 25
气氛	N_2
气体流速	保护气：50ml/m1n 吹扫气：40ml/m1n
坩埚类型	针孔式加盖铝坩埚
制样方法	样品平铺于铝坩埚底部，用针孔式铝盖封好压紧
升温速率	10℃/m1n
TGA	
仪器品牌	TA
仪器型号	TGA 550
气氛	N_2
气体流速	保护气：60ml/m1n 吹扫气：30ml/m1n
坩埚类型	敞口式（或针孔式加盖）氧化铝（或铝）坩埚
制样方法	样品平铺于坩埚底部（加针孔式氧化铝盖/加针孔式铝盖并压紧封好）
升温速率	10℃/m1n

仪器	型号	Waters ACQULTY(JT-Y-J0617)		
参数和方法	色谱柱	以金刚烷基键合硅胶为填充剂（CAPCELL PAK ADME4.6*250mm，5μm）		
	捕集柱	Welch Ghost-Buster Column 4.5*50mm		
	柱温	30℃		
	流速	1.0 mL/m1n		
	检测波长	260nm		
	进样量	10 μL		
	运行时间	75m1n		
	流动相	流动相 A：0.01M 磷酸二氢钠溶液，磷酸调 pH=3.0 流动相 B：乙腈		
	运行梯度	时间 （m1n）	A（%）	B（%）
		0	85	15
		20	70	30
		50	70	30
		65	20	80
		66	85	15
		75	85	15

表 2：式(I)化合物的盐酸盐晶型 A 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
7.42	141.97	11.91	8.49	23.04	302.34	3.86	18.08
9.44	458.26	9.37	27.41	23.63	365.18	3.77	21.84
11.21	1672.04	7.89	100.00	25.23	370.74	3.53	22.17
15.85	83.58	5.59	5.00	26.50	1172.29	3.36	70.11
16.42	53.59	5.40	3.21	28.21	227.98	3.16	13.63
18.76	204.39	4.73	12.22	28.53	194.19	3.13	11.61
19.06	347.40	4.66	20.78	28.98	168.35	3.08	10.07
19.48	223.02	4.56	13.34	30.35	137.47	2.94	8.22
19.84	379.28	4.48	22.68	31.70	88.60	2.82	5.30
20.27	509.84	4.38	30.49	33.29	68.84	2.69	4.12
21.45	270.14	4.14	16.16	34.33	68.89	2.61	4.12
21.82	1135.52	4.07	67.91	36.45	93.04	2.47	5.56
22.65	379.31	3.93	22.69	38.33	92.73	2.35	5.55

表 3：式(I)化合物的盐酸盐晶型 B 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
4.46	4053.15	19.80	90.11	23.37	1383.04	3.81	30.75
7.85	2755.97	11.27	61.27	24.24	276.78	3.67	6.15
8.92	139.68	9.91	3.11	25.06	1678.72	3.55	37.32
10.13	1001.30	8.73	22.26	25.80	440.86	3.45	9.80
10.62	50.81	8.33	1.13	26.94	143.80	3.31	3.20
13.39	904.07	6.61	20.10	27.52	216.45	3.24	4.81
15.07	4498.14	5.88	100.00	28.06	204.09	3.18	4.54
15.67	503.14	5.66	11.19	28.49	290.58	3.13	6.46
16.51	145.93	5.37	3.24	29.14	535.49	3.06	11.90
17.46	1028.19	5.08	22.86	29.83	253.64	3.00	5.64
17.64	1099.00	5.03	24.43	30.42	343.32	2.94	7.63
18.09	463.97	4.90	10.31	31.23	201.15	2.86	4.47
19.35	1420.92	4.59	31.59	32.75	169.25	2.73	3.76
20.33	615.83	4.37	13.69	33.43	216.33	2.68	4.81
20.58	449.89	4.32	10.00	35.64	137.39	2.52	3.05
21.00	249.15	4.23	5.54	36.38	92.20	2.47	2.05
21.45	511.24	4.14	11.37	38.22	141.21	2.35	3.14
21.85	2165.84	4.07	48.15	38.83	155.42	2.32	3.46

22.03	2151.30	4.03	47.83	39.29	188.39	2.29	4.19
22.79	1355.88	3.90	30.14				

表 4：式(I)化合物的盐酸盐晶型 C 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
3.78	152.24	23.39	7.76	19.45	305.57	4.56	15.57
4.96	1962.30	17.83	100.00	19.93	651.85	4.46	33.22
7.01	206.85	12.62	10.54	20.60	1093.06	4.31	55.70
8.05	175.23	10.98	8.93	21.22	1019.14	4.19	51.94
8.86	1138.00	9.98	57.99	21.88	1083.96	4.06	55.24
9.55	213.68	9.27	10.89	22.69	279.57	3.92	14.25
9.90	331.63	8.93	16.90	24.38	1201.80	3.65	61.24
10.64	225.37	8.31	11.49	25.08	506.52	3.55	25.81
11.19	119.96	7.91	6.11	25.72	620.35	3.46	31.61
11.70	130.51	7.57	6.65	26.26	368.02	3.39	18.75
12.52	353.14	7.07	18.00	26.89	310.60	3.32	15.83
12.83	137.29	6.90	7.00	28.06	135.79	3.18	6.92
14.96	581.62	5.92	29.64	28.95	171.28	3.08	8.73
16.01	373.15	5.54	19.02	30.08	194.20	2.97	9.90
17.23	195.41	5.15	9.96	31.77	168.96	2.82	8.61
17.80	394.20	4.98	20.09	34.63	76.14	2.59	3.88
18.36	210.27	4.83	10.72	37.11	36.03	2.42	1.84
18.90	439.09	4.70	22.38	38.41	30.45	2.34	1.55

表 5：式(I)化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
5.50	4634.96	16.08	100.00	20.58	1266.50	4.32	27.32
6.33	1559.62	13.95	33.65	20.92	1037.60	4.25	22.39
7.77	2337.42	11.38	50.43	21.22	693.86	4.19	14.97
8.97	446.80	9.85	9.64	21.84	933.11	4.07	20.13
9.55	276.08	9.26	5.96	22.21	1114.73	4.00	24.05
10.48	263.42	8.44	5.68	22.45	890.56	3.96	19.21
11.01	522.30	8.04	11.27	22.79	1143.72	3.90	24.68
12.69	1485.72	6.97	32.05	24.15	900.02	3.69	19.42
13.11	778.32	6.75	16.79	25.57	525.37	3.48	11.34
13.46	419.37	6.58	9.05	26.00	836.48	3.43	18.05
13.91	368.63	6.36	7.95	27.18	350.67	3.28	7.57
14.38	205.90	6.16	4.44	28.30	171.65	3.15	3.70

15.05	793.53	5.89	17.12	28.94	243.35	3.08	5.25
15.57	1055.09	5.69	22.76	29.45	339.97	3.03	7.33
16.52	2237.03	5.37	48.26	30.01	278.07	2.98	6.00
17.55	443.53	5.05	9.57	30.53	145.99	2.93	3.15
17.90	719.52	4.95	15.52	32.39	194.40	2.76	4.19
18.23	609.53	4.87	13.15	33.14	116.44	2.70	2.51
18.59	706.44	4.77	15.24	34.71	108.28	2.58	2.34
19.12	493.46	4.64	10.65	35.72	160.55	2.51	3.46
19.63	3718.19	4.52	80.22	36.74	94.91	2.45	2.05
19.95	898.81	4.45	19.39	37.57	58.51	2.39	1.26
20.15	838.51	4.41	18.09	38.47	104.35	2.34	2.25

表 6：式(I)化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
6.64	334.63	13.31	8.68	21.24	332.50	4.18	8.63
7.62	2053.47	11.61	53.29	22.33	509.28	3.98	13.22
8.00	2813.78	11.05	73.02	22.59	821.80	3.94	21.33
9.70	3023.29	9.12	78.45	23.15	3853.58	3.84	100.00
10.57	852.48	8.37	22.12	23.85	406.67	3.73	10.55
11.10	1455.94	7.97	37.78	24.63	755.70	3.61	19.61
11.91	999.30	7.43	25.93	25.01	1614.66	3.56	41.90
12.79	195.53	6.92	5.07	25.67	801.96	3.47	20.81
13.83	518.22	6.40	13.45	26.38	1416.58	3.38	36.76
14.97	262.04	5.92	6.80	27.09	560.87	3.29	14.55
15.30	552.25	5.79	14.33	27.77	443.84	3.21	11.52
16.13	626.78	5.49	16.26	28.45	520.04	3.14	13.50
16.48	997.67	5.38	25.89	29.36	320.89	3.04	8.33
17.24	765.64	5.14	19.87	29.64	405.80	3.01	10.53
18.16	2611.98	4.88	67.78	30.96	194.74	2.89	5.05
18.39	2094.59	4.82	54.35	32.53	156.36	2.75	4.06
19.01	1418.93	4.67	36.82	33.25	84.13	2.69	2.18
19.50	2144.78	4.55	55.66	34.55	58.24	2.60	1.51
20.14	784.67	4.41	20.36	35.18	42.66	2.55	1.11
20.56	1574.15	4.32	40.85	38.53	154.91	2.34	4.02
20.83	303.31	4.26	7.87				

表 7：式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 A 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]

5.12	729.74	17.25	31.89	19.85	796.23	4.47	34.80
6.23	1061.69	14.20	46.40	20.58	1997.75	4.32	87.31
7.28	2288.02	12.14	100.00	20.81	928.16	4.27	40.57
9.21	416.61	9.60	18.21	21.55	1150.29	4.12	50.27
9.69	64.02	9.13	2.80	21.96	836.29	4.05	36.55
10.63	364.37	8.33	15.92	22.53	482.98	3.95	21.11
11.06	204.37	8.00	8.93	23.19	905.34	3.84	39.57
12.49	240.32	7.09	10.50	24.06	1237.30	3.70	54.08
12.80	189.49	6.92	8.28	25.37	311.49	3.51	13.61
13.20	496.57	6.71	21.70	26.41	322.48	3.38	14.09
13.77	299.07	6.43	13.07	27.11	407.65	3.29	17.82
14.61	790.90	6.06	34.57	27.49	283.99	3.24	12.41
14.98	401.83	5.92	17.56	28.93	318.62	3.09	13.93
15.54	483.56	5.70	21.13	29.48	220.85	3.03	9.65
16.32	337.64	5.43	14.76	30.25	189.33	2.95	8.27
16.82	261.21	5.27	11.42	32.31	100.70	2.77	4.40
17.32	320.38	5.12	14.00	32.76	124.23	2.73	5.43
17.93	1975.04	4.95	86.32	34.88	85.47	2.57	3.74
18.51	2176.38	4.79	95.12	36.02	117.79	2.49	5.15
19.53	758.08	4.55	33.13	37.77	55.30	2.38	2.42

表 8：式(I)化合物的甲磺酸盐晶型 B 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
6.11	12088.62	14.46	100.00	25.06	851.83	3.55	7.05
7.43	296.21	11.90	2.45	26.42	786.80	3.37	6.51
9.71	2408.61	9.11	19.92	26.87	377.27	3.32	3.12
12.19	421.60	7.26	3.49	27.55	605.34	3.24	5.01
14.40	277.36	6.15	2.29	28.32	274.74	3.15	2.27
14.90	1981.36	5.95	16.39	29.44	382.55	3.03	3.16
15.75	323.10	5.63	2.67	29.71	708.59	3.01	5.86
16.39	184.86	5.41	1.53	30.40	261.58	2.94	2.16
18.33	768.68	4.84	6.36	31.52	109.96	2.84	0.91
19.51	9034.80	4.55	74.74	32.02	71.97	2.80	0.60
19.87	2421.19	4.47	20.03	32.81	232.36	2.73	1.92
20.33	1714.14	4.37	14.18	33.77	99.06	2.65	0.82
20.85	2110.91	4.26	17.46	34.57	125.75	2.59	1.04
22.53	2753.97	3.95	22.78	36.33	74.48	2.47	0.62
23.21	441.91	3.83	3.66	37.24	307.07	2.41	2.54

23.71	2835.04	3.75	23.45	37.81	270.15	2.38	2.23
24.62	293.25	3.62	2.43	39.24	132.96	2.30	1.10

表 9：式(I)化合物的晶型 A 的 XRD 峰列表

Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]	Pos. [°2Th.]	He1ght [cts]	d-spac1ng	Rel. 1nt. [%]
3.28	90.18	26.95	1.20	25.05	49.78	3.55	0.66
7.33	102.91	12.06	1.37	25.46	44.08	3.50	0.58
10.60	919.10	8.34	12.19	26.12	195.88	3.41	2.60
11.08	514.71	7.98	6.83	26.54	132.65	3.36	1.76
12.43	167.14	7.12	2.22	27.07	1577.77	3.29	20.93
12.79	811.49	6.92	10.77	27.48	214.26	3.25	2.84
14.60	350.46	6.07	4.65	27.79	80.82	3.21	1.07
14.96	1099.83	5.92	14.59	28.93	64.33	3.09	0.85
15.94	45.31	5.56	0.60	29.54	285.80	3.02	3.79
16.48	75.75	5.38	1.01	30.26	172.67	2.95	2.29
17.28	230.43	5.13	3.06	30.69	194.97	2.91	2.59
17.88	1614.80	4.96	21.42	31.03	136.76	2.88	1.81
18.88	128.01	4.70	1.70	31.54	139.04	2.84	1.84
19.85	602.39	4.47	7.99	32.25	212.19	2.78	2.82
20.12	2973.29	4.41	39.45	32.74	103.45	2.74	1.37
20.54	7537.06	4.32	100.00	33.98	103.51	2.64	1.37
21.47	208.75	4.14	2.77	34.54	154.10	2.60	2.04
22.25	56.81	4.00	0.75	34.84	186.78	2.58	2.48
22.79	259.85	3.90	3.45	35.54	66.08	2.53	0.88
23.03	181.90	3.86	2.41	36.30	73.55	2.48	0.98
23.34	719.42	3.81	9.55	36.90	18.90	2.44	0.25
24.03	322.38	3.70	4.28	37.49	60.90	2.40	0.81

热稳定性研究

取 40mg 式(I)化合物盐酸盐晶型 A 两份，加入 1mL 乙醇，分别升温至内温为 50℃和 70℃，按一定的间隔时间取样，送检 HPLC，考察其稳定性。具体数据如下表。检测结果显示，盐酸盐热稳定性较好。

表 10. 盐酸盐晶型 A 50℃ 稳定性数据

RT	Deg-30m1n	Deg-1h	Deg-3h
式(I)化合物	99.77	99.71	99.76

表 11. 盐酸盐晶型 A 70℃ 稳定性数据

RT	Deg-10m1n	Deg-30m1n	Deg-1h	Deg-3h

式(I)化合物	99.77	99.81	99.80	99.79

水溶液稳定性研究

取 100 mg 式(I)化合物盐酸盐晶型，加入 4 mL 水，配制成混悬液，室温下搅拌，按一定的时间间隔取样，送检 HPLC 和 XRPD 考察其稳定性。具体数据如下表。检测结果显示，式(I)化合物盐酸盐在水溶液中的 XRD 图与原料图一致，其有关物质无较大杂生成，水溶液稳定性良好。

表 12. 盐酸盐晶型 A 在水溶液中的稳定性

RT	1h	2h	24h	48h
式(I)化合物	99.78	99.80	99.71	99.84

晶型引湿性研究

表 14. 式(I)化合物引湿性对比

盐型	表征晶型	引湿性（0%RH 至 80%RH）
盐酸盐晶型 A	盐酸盐晶型 A	0.431%（w/w），略有引湿性，晶型不变
对甲苯磺酸盐晶型 A	近似无定型	14.323%（w/w），有引湿性，晶型结晶度变差
甲磺酸盐晶型 A	近似无定型	6.201%（w/w），有引湿性，晶型结晶度变差
晶型 A	晶型 A	0.013%（w/w），几乎无引湿性，晶型不变

结晶度对比研究

表 15. 式(I)化合物结晶度对比

盐型	结晶度
盐酸盐晶型 A	中
对甲苯磺酸盐晶型 A	低
甲磺酸盐晶型 A	低
式(I)化合物晶型 A	高

盐酸盐竞争实验研究

各取 100 mg 盐酸盐晶型 A、盐酸盐晶型 B 和盐酸盐晶型 C 样品，混合均匀，取样进行 XRPD 表征；将混样平均分成 3 份，分别加入 0.5 mL 溶剂(丙酮、甲醇和乙腈)形成混悬液，在室温下搅拌 3 天，取样进行 XRPD 表征，结果见表 16，可以看出，盐酸盐三种晶型混合，在不同的溶剂中最终都转为晶型 A。

表 16. 式(I)化合物结晶度对比

条件	丙酮	甲醇	乙腈
晶型结果	盐酸盐晶型 A	盐酸盐晶型 A	盐酸盐晶型 A

固体性质实验研究

式(I)化合物盐酸盐晶型 A 样品为无规则样品，大小不均一，且制备难度大，流动性差。式(I)化合物晶型 A 样品为块状团聚样品，大小均一，制备简单，流动性好。

式(I)化合物盐酸盐晶型 A、式(I)化合物晶型 A 的显微镜图片分别见图 27、图 28。

表 17. 式(I)化合物固态性质研究数据表

	式(I)化合物晶型 A	式(I)化合物盐酸盐晶型 A
堆密度	0.38g/ml	0.29g/ml
显微镜图片	图 28	图 27

固体稳定性研究

取 100 mg 式(I)化合物晶型 A，静置在不同条件下，分别在 1 月、2 月、3 月、6 月和 9 月测其有关数据，具体条件和有关物质结果如下表。检测结果显示，式(I)化合物晶型 A 在各条件下稳定性良好。

表 18 式(I)化合物晶型 A 的稳定性

放置条件	稳定性时间	纯度（%）
	0 天	99.0
加速条件 40℃/75%RH	1 月	99.0
加速条件 40℃/75%RH	2 月	99.0
加速条件 40℃/75%RH	3 月	99.0
加速条件 40℃/75%RH	6 月	99.1
长期条件 30℃/65%RH	1 月	99.0
长期条件 30℃/65%RH	2 月	99.0
长期条件 30℃/65%RH	3 月	99.0
长期条件 30℃/65%RH	6 月	99.1
长期条件 30℃/65%RH	9 月	99.1

生物测试：

1.化合物对 PDE4B2 活性的影响

使用荧光偏正试剂盒(BPS Bioscience , Catalog #60343)检测化合物对 PDE4B2 活性的影响。根据试剂盒说明书，每孔加入终浓度 0.1μM FAM-Cyclic-3',5'-AMP, 1ng/well PDE4B2(阴性对照加入 PDE 缓冲液),梯度稀释的化合物(阳性对照孔加入含 10%DMSO 的 PDE 缓冲液)充分混合后，室温反应 1h。用 Binding Agent Diluent (cAMP)将 Binding Agent 按照 1：100 稀释备用，取 50μl/孔 Binding Agent 稀释液加入到测试板中，室温，慢速振荡孵育 20 分钟。结束孵育后，使用 Envision 进行 FP 检测，Excitation 480nm，Emission 535nm。FP 通常由 mP 值来表示。

$$mP = \left(\frac{I_{//} - G(I_{\perp})}{I_{//} + G(I_{\perp})}\right) x\ 1000$$

$I_{//}$(S535) ：平行方向的荧光强度

$I_{\perp}$ (P535)： 垂直方向的荧光强度

G: G 因子=1

抑制率(%Inhibition)计算:

%Inhibition =[1-($mP_{(样品)}$-$mP_{(阴性对照)}$)/($mP_{(阳性对照)}$-$mP_{(阴性对照)}$)]x100%

$mP_{(样品)}$：受试化合物反应孔的 mP

$mP_{(阴性对照)}$：阴性对照孔 mP

$mP_{(阳性对照)}$：阳性对照孔 mP

根据所计算的各浓度下抑制率，运用 GraphPad Prism 8 软件计算各化合物 IC_{50} 值。

本发明的化合物对 PDE4B2 的 IC_{50} 值<300nM，优选的部分化合物<100nM，更优选的部分化合物<50nM，进一步优选的部分化合物<10nM。

本发明化合物对 PDE4B2 的 IC_{50} 值小于 300nM，优选的化合物 IC_{50} 值小于 100nM，更优选的小于 50nM，进一步优选的化合物小于 10nM。部分具体化合物的 IC_{50} 值如下表 19，其中，A<10nM，10nM ≤B<50nM，50nM≤C<100nM。

表 19 PDE4B2 活性

化合物	PDE4B2 IC_{50}(nM)
式（I）化合物	A

2.化合物对 PDE4D2 活性的影响

使用荧光偏振试剂盒（BPS Bioscience ， Catalog #60345）检测化合物对 PDE4D2 活性的影响。反应时，先将 12.5μL 0.272ng/well 的酶（终浓度为 0.068ng/well）与 12.5μL 梯度稀释的化合物（DMSO 浓度为 4%）在室温预孵育 15 分钟，在阳性对照孔中加入同体积同浓度的酶及 12.5μL 含 4%DMSO 的 PDE 缓冲液，在阴性对照孔中加入 25μL 含 2%DMSO 的 PDE 缓冲液。完成后，在每个孔中加入 25μL 0.2μM FAM-Cyclic-3',5'-AMP（终浓度为 0.1μM），充分混合后，室温慢速振荡孵育 30 分钟。用 Binding Agent Diluent (cAMP)将 Binding Agent 按照 1：100 稀释备用，取 100μl 每孔 Binding Agent 稀释液加入到测试板的所有孔中，室温，慢速振荡孵育 1 个小时。结束孵育后，使用 BMG LRBTECH 酶标仪进行 FP 检测，Excitation 485nm，Emission 520nm。FP 通常由 mP 值来表示。

$$mP = \left(\frac{I_{//} - G(I_{\perp})}{I_{//} + G(I_{\perp})}\right) x\ 1000$$

$I_{//}$(S520) ：平行方向的荧光强度

$I_{\perp}$ (P520)： 垂直方向的荧光强度

G: G 因子=1

抑制率（%Inhibition ）计算:

$$\%Inhibition = [1-(mP_{(样品)}-mP_{(阴性对照)})/(mP_{(阳性对照)}-mP_{(阴性对照)})]x100\%$$

$mP_{(样品)}$：受试化合物反应孔的 mP

$mP_{(阴性对照)}$：阴性对照孔 mP

$mP_{(阳性对照)}$：阳性对照孔 mP

根据所计算的各浓度下抑制率，运用 GraphPad Prism 8 软件计算各化合物 IC50 值。

本发明部分具体化合物的 IC_{50} 值如下表 20，其中，A<10nM，10nM ≤B<50nM，50nM≤C<100nM。

表 20 PDE4D2 活性

化合物	PDE4D2 IC_{50}（nM）
式（I）化合物	A

3. 化合物对脂多糖（LPS）体外诱导人外周血单核细胞释放肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的抑制活性检测

收集正常人外周抗凝血(枸橼酸抗凝)，用 Ficoll-Paque PLUS（Cytiva，Cat#17144002，密度

1.077g/mL）制备 hPBMC。用 RPMI1640 培养基调整 hPBMC 细胞浓度至 0.25 x 10^6 个/mL，并接种于 96 孔板中，每孔细胞量为 50000 个。随后加入不同浓度药物预孵育 1h（DMSO 终浓度为 0.1%，阳性和阴性对照孔为等体积的含 0.1%DMSO RPMI1640），预孵育完成后，化合物与阳性对照孔中加入 100ng/mL LPS（SIGMA，L2630），阴性对照孔为等体积的含 0.1%DMSO RPMI1640，于 37 ℃、5% CO_2 孵箱中培养 4h。收集细胞上清，并采用人 TNF-α Elisa 定量检测试剂盒（Sino Biological,Cat#KIT10602）检测上清样本中的 TNF-α 含量。应用 GraphPad Prism 软件，计算 IC_{50} 值。本发明部分具体化合物的 IC_{50} 值如下表 21，其中，A<10nM，10nM ≤B<50nM，50nM ≤C<100nM。

表 21 化合物对 LPS 体外诱导 TNF-α 的抑制活性

测试化合物	**Re IC_{50}(nM)**	**Max inhibition（%）**
式（I）化合物	A	68.04

Re IC_{50}：相对 IC_{50}。

4 大鼠药代动力学测试

4.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

4.2 试验设计：试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 22. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	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
G1	3	式（I）化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒: 10%DMA+10%Solutol+80%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC

（DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline：生理盐水；MC：甲基纤维素）

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 ℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 23. 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
式（I）化合物	i.v. (2.5 mg/kg)	2.54±0.32	0.324±0.012	16531±1991	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	52179±21323	78.9±32

-：不适用。

结论： 本发明式（I）化合物在小鼠 PK 测试中现出优良的药代动力学性质。

5 LPS 诱导小鼠肺部炎症模型中的抗 TNF-α 分泌活性检测

在小鼠中，气管内给予 lipopolysaccharides(LPS，Sigma，L2880)可以诱导肺组织中 TNF-α 浓度的升高。在本试验中，将一定数量的小鼠（BABL/c，雄，体重 18-22g）随机分组，每组 8 只，口服

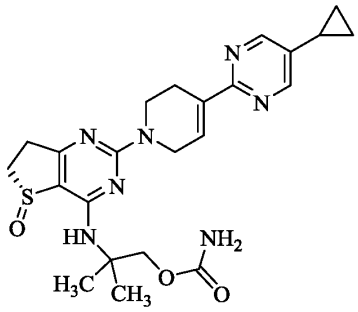
给予一定剂量的式（I）化合物（式（I）化合物用 0.5%MC 混悬并配置成一定浓度，以 10ml/kg 体重的体积口服给予）。0.5h 后，根据动物体重 2.5uL/g 使用肺部定量雾化针气管内给予，0.8mg/mL 剂量的 LPS。24h 后，用 20%乌拉坦腹腔(10mL/kg)腹腔麻醉小鼠后，采用脱颈法处死，随后取肺组织，并将左叶下半部分充分匀浆，利用 Mouse TNFα ELISA Kit（RD，SMTA00B）试剂盒检测匀浆液上清中 TNF-α 的含量。

受试化合物对 TNF-α 水平的抑制率（%Inh）＝（模型组-受试组）/模型组*100%。

结果与结论：结果见图 26，显示本发明式（I）化合物具有显著的抗 TNF-α 分泌活性。

权利要求书

1. 一种式(I)所示化合物的晶型、可药用盐及其晶型，



(I)。

2. 根据权利要求 1 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的晶型 A，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：14.96°±0.2°、17.88°±0.2°、20.12°±0.2°、20.54°±0.2°、27.07°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.60°±0.2°、12.79°±0.2°、14.96°±0.2°、17.88°±0.2°、20.12°±0.2°、20.54°±0.2°、23.34°±0.2°、27.07°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：10.60°±0.2°、11.08°±0.2°、12.79°±0.2°、14.60°±0.2°、14.96°±0.2°、17.88°±0.2°、19.85°±0.2°、20.12°±0.2°、20.54°±0.2°、23.34±0.2°、24.03±0.2°、27.07±0.2°、29.54±0.2°；或者所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图基本如图 23 所示。

3. 根据权利要求 1 所述的晶型、可药用盐及其晶型，所述可药用盐选自马来酸盐、2-萘磺酸、1,5-萘二磺酸盐、富马酸盐、氢卤酸盐、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；优选自苯磺酸盐、L-苹果酸盐、磷酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、盐酸盐、马来酸盐、2-萘磺酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、扁桃酸盐、乳糖酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、1,5-萘二磺酸盐、富马酸盐、烟酸盐、马尿酸盐和草酸盐；更优选自盐酸盐。

4. 根据权利要求 3 所述的晶型、可药用盐及其晶型，式(I)所示化合物与可药用盐的摩尔比为 1:0.5~1:3.5，优选 1:1、1:2 或 1:3。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 A，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：9.44°±0.2°、11.21°±0.2°、20.27°±0.2°、21.82°±0.2°、26.50°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：9.44°±0.2°、11.21°±0.2°、19.84°±0.2°、20.27°±0.2°、21.82°±0.2°、22.65°±0.2°、25.23°±0.2°、26.50°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：9.44°±0.2°、11.21°±0.2°、19.06°±0.2°、19.84°±0.2°、20.27°±0.2°、21.45°±0.2°、21.82°±0.2°、22.65°±0.2°、23.04°±0.2°、23.63°±0.2°、25.23°±0.2°、26.50°±0.2°、28.21°±0.2°；或者所述盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

6. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 B，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：4.46°±0.2°、7.85°±0.2°、

15.07°±0.2°、21.85°±0.2°、22.03°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.46°±0.2°、7.85°±0.2°、15.07°±0.2°、19.35°±0.2°、21.85°±0.2°、22.03°±0.2°、23.37°±0.2°、25.06°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.46°±0.2°、7.85°±0.2°、10.13±0.2°、13.39°±0.2°、15.07°±0.2°、17.46°±0.2°、17.64°±0.2°、19.35°±0.2°、21.85°±0.2°、22.03°±0.2°、22.79°±0.2°、23.37°±0.2°、25.06°±0.2°；或者所述盐酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图基本如图 5 所示。

7. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 C，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：4.96°±0.2°、8.86°±0.2°、20.60°±0.2°、21.88°±0.2°、24.38°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.96°±0.2°、8.86°±0.2°、19.93°±0.2°、20.60°±0.2°、21.22°±0.2°、21.88°±0.2°、24.38°±0.2°、25.72°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.96°±0.2°、8.86°±0.2°、14.96°±0.2°、16.01°±0.2°、17.80°±0.2°、18.90°±0.2°、19.93°±0.2°、20.60°±0.2°、21.22°±0.2°、21.88°±0.2°、24.38°±0.2°、25.08°±0.2°、25.72°±0.2°；或者所述盐酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图基本如图 8 所示。

8. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 A，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：5.50°±0.2°、6.33°±0.2°、7.77°±0.2°、16.52°±0.2°、19.63°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.50°±0.2°、6.33°±0.2°、7.77°±0.2°、12.69°±0.2°、16.52°±0.2°、19.63°±0.2°、20.58°±0.2°、22.79°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.50°±0.2°、6.33°±0.2°、7.77°±0.2°、12.69°±0.2°、15.57°±0.2°、16.52°±0.2°、19.63°±0.2°、20.58°±0.2°、20.92°±0.2°、21.84°±0.2°、22.21°±0.2°、22.79°±0.2°、24.15°±0.2°；或者所述对甲苯磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图基本如图 11 所示。

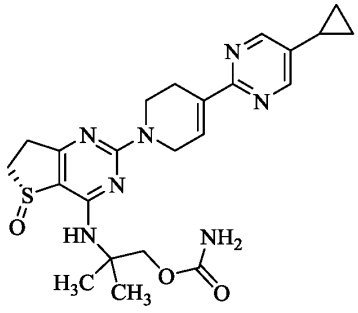
9. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.00°±0.2°、9.70°±0.2°、18.16°±0.2°、19.50°±0.2°、23.15°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.62°±0.2°、8.00°±0.2°、9.70°±0.2°、18.16°±0.2°、18.39°±0.2°、19.50°±0.2°、23.15°±0.2°、25.01°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：7.62°±0.2°、8.00°±0.2°、9.70°±0.2°、11.10°±0.2°、11.91°±0.2°、18.16°±0.2°、18.39°±0.2°、19.01°±0.2°、19.50°±0.2°、20.56°±0.2°、23.15°±0.2°、25.01°±0.2°、26.38°±0.2°；或者所述对甲苯磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图基本如图 14 所示。

10. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 A，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：7.28°±0.2°、17.93°±0.2°、18.51°±0.2°、20.58°±0.2°、24.06°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：6.23°±0.2°、7.28°±0.2°、17.93°±0.2°、18.51°±0.2°、20.58°±0.2°、20.81°±0.2°、21.55°±0.2°、24.06°±0.2°；更优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：6.23°±0.2°、7.28°±0.2°、14.61°±0.2°、17.93°±0.2°、18.51°±0.2°、19.53°±0.2°、19.85°±0.2°、20.58°±0.2°、20.81°±0.2°、21.55°±0.2°、21.96°±0.2°、23.19°±0.2°、24.06°±0.2°；或者所述甲磺酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图基本如图 17 所示。

11. 根据权利要求 3 或 4 所述的晶型、可药用盐及其晶型，其为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 B，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：6.11°±0.2°、19.51°±0.2°、19.87°±0.2°、22.53°±0.2°、23.71°±0.2°；优选在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：6.11°±0.2°、9.71°±0.2°、14.90°±0.2°、19.51°±0.2°、19.87°±0.2°、20.85°±0.2°、22.53°±0.2°、23.71°±0.2°；更优选

在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：6.11°±0.2°、9.71°±0.2°、14.90°±0.2°、18.33°±0.2°、19.51°±0.2°、19.87°±0.2°、20.33°±0.2°、20.85°±0.2°、22.53°±0.2°、23.71°±0.2°、25.06°±0.2°、26.42°±0.2°、29.71°±0.2°；或者所述甲磺酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图基本如图 20 所示。

12. 一种式(I)所示化合物的可药用盐的制备方法，其包括以式(I)所示化合物和酸成盐的步骤；所述可药用盐选自马来酸盐、2-萘磺酸、1,5-萘二磺酸盐、富马酸盐、氢卤酸盐、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；优选自苯磺酸盐、L-苹果酸盐、磷酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、盐酸盐、马来酸盐、2-萘磺酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、扁桃酸盐、乳糖酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、1,5-萘二磺酸盐、富马酸盐、烟酸盐、马尿酸盐和草酸盐；更优选自盐酸盐；



(I)。

13. 根据权利要求 12 所述的制备方法，其中，所采用的溶剂选自 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。

14. 根据权利要求 13 所述的制备方法，其中，所述溶剂选自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、乙醚、四氢呋喃和水中的一种或多种。

15. 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 1~11 中任一项所述式(I)所示化合物的晶型、可药用盐及其晶型，及载体或赋形剂。

16. 权利要求 1~11 中任一项所述的晶型、可药用盐及其晶型或权利要求 15 所述的药物组合物在制备 PDE4B 抑制剂药物中的应用。