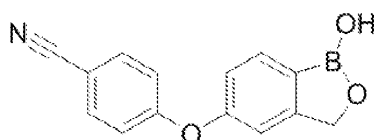


权利要求书

1. 结构式如下所示的 Crisaborole 游离形式的晶型 I,



其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为
5 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

2. 根据权利要求 1 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 I, 其特征在于, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

3. 根据权利要求 1 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 I, 其特征在于, 所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $28.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

10 4. 权利要求 1-3 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 I 的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括如下几种:

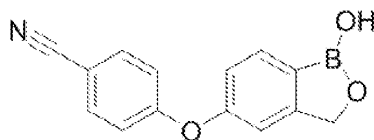
1) 将 Crisaborole 游离形式固体溶清于单一挥发性溶剂中, 挥发析晶, 得到晶型 I 固体, 其中所述单一挥发性溶剂为烷基腈类、烷基醚类、卤代烃类、酯类; 或

2) 将 Crisaborole 游离形式固体悬浮于单一溶剂或者混合溶剂中, 得到悬浮液, 搅拌,
15 分离, 干燥, 得到晶型 I 固体, 其中所述单一溶剂为水、芳香烃类; 所述混合溶剂为水与醇类、烷基腈类、酯类、酮类、酰胺类、环醚类或二甲基亚砜的混合溶剂, 其中水与其它溶剂的体积比介于 4:3 至 5:1, 或所述混合溶剂为饱和脂肪烃类与酮类、酯类、环醚类、卤代烃类或醇类的混合溶剂, 或所述混合溶剂为芳香烃类和卤代烃类的混合溶剂。

5. 权利要求 4 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 I 的制备方法, 所述单一挥发性溶剂
20 为乙腈、甲基叔丁基醚、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯; 所述混合溶剂为水与甲醇、乙腈、乙酸异丙酯、1,4-二氧六环、丙酮、二甲基甲酰胺或二甲亚砜的混合溶剂, 或所述混合溶剂为正庚烷与甲基异丁基酮、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、氯仿或乙醇的混合溶剂, 或所述混合溶剂为甲苯与二氯甲烷的混合溶剂。

6. 结构式如下所示的 Crisaborole 游离形式的晶型 II,

26



其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

7. 根据权利要求 6 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 II, 其特征在于, 所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $27.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

8. 根据权利要求 6 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 II, 其特征在于, 所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

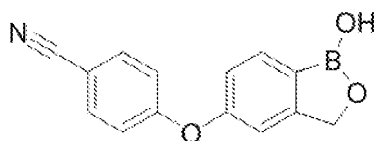
9. 权利要求 6-8 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 II 的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括如下几种:

10 1) 将 Crisaborole 游离形式固体样品悬浮于水与醇类的混合溶剂中得到悬浮液, 搅拌反应, 离心分离, 干燥得到, 其中所述水与醇类的体积比为 1:1; 或

2) 将 Crisaborole 游离形式固体溶于正溶剂中, 然后在其中加入反溶剂, 搅拌析晶, 分离, 干燥, 得到晶型 II 固体, 其中所述正溶剂为醇类、酮类、环醚类、酰胺类, 二甲亚砜, 反溶剂为水。

15 10. 根据权利要求 9 所述的制备方法, 其特征在于, 所述正溶剂选自异丙醇、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二甲基甲酰胺中的一种。

11. 结构式如下所示的 Crisaborole 游离形式的晶型 III,



20 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 所述晶型 III 的 X-射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

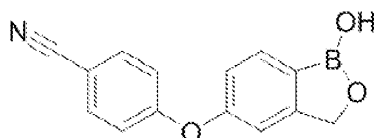
12. 根据权利要求 11 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 III, 其特征在于, 所述晶型 III 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

13. 根据权利要求 11 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 III, 其特征在于, 所述晶型 III 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

14. 权利要求 11-13 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 III 的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括: 将 Crisaborole 游离形式固体溶清于酮类溶剂中, 挥发析晶, 得到晶型 III 固体。

15. 根据权利要求 14 所述的制备方法, 其特征在于, 所述酮类为丙酮。

5 16. 结构式如下所示的 Crisaborole 游离形式的晶型 IV,



其特征为：使用 Cu-K α 辐射，所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

17. 根据权利要求 16 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 IV, 其特征在于, 所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

18. 根据权利要求 16 所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 IV，其特征在于，所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图还在衍射角 2θ 为 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

19. 权利要求 16-18 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 IV 的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括: 将 Crisaborole 的游离形式固体、权利要求 1-3 中任意一项所述的晶型 I、权利要求 6-8 任一项所述的晶型 II 或权利要求 11-13 中任意一项所述晶型 III 加热至 130°C-145°C, 即得到晶型 IV 固体。

20. 一种药物组合物，其包含治疗和/或预防有效量的一种或多种权利要求 1-3 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 I、或权利要求 6-8 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 II、或权利要求 11-13 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 III、或权利要求 16-18 中任一项所述的 Crisaborole 的游离形式的晶型 IV、或这些晶型的任意组合，以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

21. 权利要求 1-3 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 I、或权利要求 6-8 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 II、或权利要求 11-13 中任一项所述的 Crisaborole 游离形式的晶型 III、或权利要求 16-18 中任一项所述的 Crisaborole 的游离形式的晶型 IV、或这些晶型的任意组合在生产用于制备治疗牛皮癣和过敏性皮炎药物制剂中的用途。