一种氟取代的吡啶并吡唑类化合物的晶型及其制备方法

本申请主张如下优先权

CN202110309088.5，申请日：2021 年 03 月 23 日。

技术领域

本发明涉及一种氟取代的吡啶并吡唑类化合物的晶型及其制备方法，还包括所述化合物及其晶型在制备治疗相关疾病的药物中的应用。

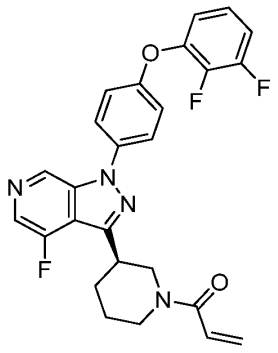
背景技术

BTK 是 B 细胞抗原受体（BCR）信号通路的关键激酶，BTK 不可逆抑制剂与激酶的活性位点 Cys-481 以共价键结合，抑制 BTK 活性，从而有效地抑制 B 细胞过度增殖，达到抗肿瘤或抗炎症功效。

在目前已上市的药物中，依鲁替尼（ibrutinib）由 Pharmacyclis 和强生公司联合开发的一种不可逆 BTK 抑制剂，被 FDA 批准用于套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、华氏巨球蛋白血症、慢性移植物抗宿主病等的治疗。但依鲁替尼除对 BTK 外的其他激酶也有较强的抑制作用，尤其对 EGFR、ITK 和 TEC 等激酶的抑制可导致较为严重的皮疹，腹泻和出血等不良反应。因此，本领域需要发展一类新的高活性，同时具有良好选择性的 BTK 抑制剂用于相关疾病的治疗。

发明内容

本发明提供了式（I）化合物的 A 晶型，其特征在于其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，27.4192±0.2000°，



（I）。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：15.0010±0.2000°，17.0603±0.2000°，17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，23.5013±0.2000°，27.4192±0.2000°。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.1387±0.2000°，15.0010±0.2000°，16.1591±0.2000°，17.0603±0.2000°，17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，23.5013±0.2000°，27.4192±0.2000°。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.1387±0.2000°，13.6809±0.2000°，15.0010±0.2000°，16.1591±0.2000°，17.0603±0.2000°，17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，23.5013±0.2000°，24.0218±0.2000°，27.4192±0.2000°。

本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，和/或 27.4192±0.2000°，和/或 8.1387±0.2000°，和/或 9.8194±0.2000°，和/或 13.6809±0.2000°，和/或 15.0010±0.2000°，和/或 16.1591±0.2000°，和/或 17.0603±0.2000°，和/或 18.4386±0.2000°，和/或 19.5400±0.2000°，和/或 21.3193±0.2000°，和/或 23.1597±0.2000°，和/或 23.5013±0.2000°，和/或 24.0218±0.2000°，和/或 26.1791±0.2000°，和/或 26.6006±0.2000°，和/或 27.1199±0.2000°，和/或 29.1595±0.2000°，和/或 29.7190±0.2000°，和/或 30.8417±0.2000°，和/或 31.2196±0.2000°，和/或 32.2992±0.2000°，和/或 32.9612±0.2000°，和/或 33.7773±0.2000°，和/或 34.3779±0.2000°，和/或 35.1796±0.2000°，和/或 37.1408±0.2000°。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.1387°，9.8194°，13.6809°，15.0010°，16.1591°，17.0603°，17.7805°，18.4386°，19.5400°，21.3193°，22.0193°，23.1597°，23.5013°，24.0218°，26.1791°，26.6006°，27.1199°，27.4192°，29.1595°，29.7190°，30.8417°，31.2196°，32.2992°，32.9612°，33.7773°，34.3779°，35.1796°，37.1408°。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其 XRPD 图谱基本上如图 1 所示。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示：

表 1 式（I）化合物 A 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角（°）	面间距（Å）	强度（计数）	相对强度（%）	编号	2θ 角（°）	面间距（Å）	强度（计数）	相对强度（%）
1	8.1387	10.8548	1132	25.5	15	26.1791	3.4013	615	13.8
2	9.8194	9.0002	307	6.9	16	26.6006	3.3483	841	18.9
3	13.6809	6.4673	990	22.3	17	27.1199	3.2854	806	18.1
4	15.0010	5.9011	1385	31.2	18	27.4192	3.2502	1635	36.8
5	16.1591	5.4807	1198	26.9	19	29.1595	3.0600	160	3.6
6	17.0603	5.1931	1382	31.1	20	29.7190	3.0037	388	8.7
7	17.7805	4.9844	1529	34.4	21	30.8417	2.8969	212	4.8
8	18.4386	4.8079	800	18.0	22	31.2196	2.8627	137	3.1
9	19.5400	4.5393	777	17.5	23	32.2992	2.7694	248	5.6
10	21.3193	4.1643	265	6.0	24	32.9612	2.7153	201	4.5

11	22.0193	4.0335	4446	100.0	25	33.7773	2.6515	234	5.3
12	23.1597	3.8374	1081	24.3	26	34.3779	2.6065	202	4.5
13	23.5013	3.7824	1445	32.5	27	35.1796	2.5490	135	3.0
14	24.0218	3.7016	930	20.9	28	37.1408	2.4187	163	3.7

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的差示扫描量热曲线在 107.89±3.00℃处具有一个吸热峰的起始点，在 147.76±3.00℃处具有一个放热峰的峰值。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 DSC 图谱如图 2 所示。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的热重分析曲线在 200.0±3℃时失重达 0.06%。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 TGA 图谱如图 3 所示。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的单晶 X 射线衍射数据如下：单斜晶系，空间群 C2，晶胞参数 a=22.0128(6) Å，b=12.7542(3) Å，c=16.0152(4) Å，α=γ=90°，β=90.4900(10)°，体积 V=4496.2(2) Å^3，绝对构型参数 Flack 值为 0.04(3)。

本发明还提供了式（I）化合物 A 晶型的制备方法，包括：

1）将式（I）化合物加入溶剂中形成溶液；

2）向溶液中加入反溶剂，在一定温度下搅拌一段时间，过滤，滤饼减压干燥；

其中，

所述溶剂为酯类溶剂、醚类溶剂或醇类溶剂；

所述反溶剂为正庚烷、正己烷或水；

所述搅拌温度为 0~40℃；

所述搅拌时间为 12~48 小时。

本发明还提供了式（I）化合物 A 晶型的制备方法，包括：

1）将式（I）化合物加入溶剂中形成溶液；

2）向溶液中加入反溶剂，在 30℃搅拌，过滤，滤饼减压干燥；

其中，

所述溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃或乙醇；

反溶剂为正庚烷、正己烷或水；

所述搅拌时间为 12~20 小时。

本发明还提供了上述 A 晶型在制备治疗与 BTK 相关的疾病的药物上的应用。

本发明的一些方案中，所述与 BTK 相关疾病为血液瘤或自身免疫性疾病。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuKα辐射，扫描方式：φ/ω扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

技术效果

本发明化合物晶型稳定、略有引湿性、受光热影响小。本发明化合物作为一类高活性、具有良好选择性的 BTK 激酶抑制剂，本发明化合物表现出较好的 EGFR、ITK 和 TEC 激酶选择性。

本发明 X-射线粉末衍射（X-ray powder diffractometer, XRPD）方法

仪器名称：X 射线衍射仪

仪器型号：DX-2700BH

仪器厂家：丹东浩元仪器有限公司

方法参数：

光管：Cu，k-Alphal（λ=1.54059Å）

光管电压：40 kV，光管电流：40 mA

发散狭缝：0.3 mm

探测器狭缝：1 mm

防散射狭缝：1 mm

扫描范围：3-40 deg

步径：0.02 deg

步长：0.5 秒

测试方法：将样品置于样品板上，确保样品板表面平整。最后将样品板置于 X 射线衍射仪中进行测试。

本发明差热分析（Differential Scanning Calorimeter, DSC）方法

仪器型号：DSC1 差示扫描量热仪

测试方法：取样品（2.97 mg）置于 DSC 高压坩埚内压片密封后进行测试，以 10℃/min 的升温速率，加热样品从 40℃到 350℃。

本发明热重分析（Thermal Gravimetric Analyzer, TGA）方法

仪器型号：Mettler TGA2SF/1100

测试方法：取样品（2~5mg）置于 TGA 氧化铝坩埚内进行测试，在 20mL/min N_2 条件下，以 10℃/min 的升温速率，加热样品从 40℃到 500℃，在 40℃到 200℃失重 0.06%。

本发明动态蒸汽吸附分析（Dynamic Vapor Sorption, DVS)方法

仪器型号：SMS DVS Intrinsic Plus 动态蒸汽吸附仪

测试条件：取样品（10～20 mg）置于 DVS 样品盘内进行测试。

详细的 DVS 参数如下：

温度：25℃

平衡：dm/dt=0.002 %/min（最短：10 min，最长：180 min）

干燥：0% RH 下干燥至 dm/dt≤0.002 %/min 或最长 180 min

RH（%）测试梯级：10%（0%-90%），5%（90-95%）

RH（%）测试梯级范围：0% - 95% - 0%

表 2 引湿性评价分类

吸湿性分类	ΔW%
潮解	吸收足量水分形成液体
极具吸湿性	ΔW%≥15%
有吸湿性	15%>ΔW%≥2%
略有吸湿性	2%>ΔW%≥0.2%
无或几乎无吸湿性	ΔW%<0.2%

注：ΔW%表示受试品在 25±1℃和 80±2% RH 下的吸湿增重。

附图说明

图 1 为式（I）化合物 A 晶型的 Cu-Kα 辐射的 XRPD 谱图；

图 2 为式（I）化合物 A 晶型的 DSC 谱图；

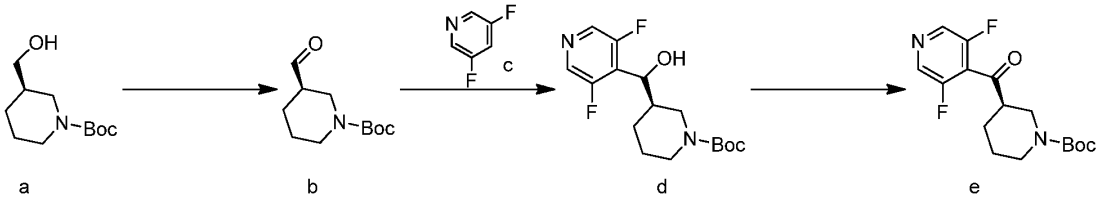
图 3 为式（I）化合物 A 晶型的 TGA 谱图；

图 4 为式（I）化合物 A 晶型的 DVS 谱图。

具体实施方式

为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

实施例1：式（I）化合物的制备



步骤 1：化合物 b 的合成

次氯酸钠溶液的配置：将 $NaHCO_3$ (11.00 g, 130.94 mmol, 7.05e-2*eq*)溶于 NaClO (2.42 kg, 2.60 mol, 2 L, 8%纯度, 1.40*eq*)中。向化合物 a(400 g, 1.86 mol, 1*eq*)和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (2.98 g, 18.97 mmol, 1.02e-2*eq*)的二氯甲烷(1.6 L)溶液中加入 KBr (2 M, 96.00 mL, 1.03e-1*eq*)(水溶液)，冰浴下保持 5~35℃，滴加上述次氯酸钠溶液，滴加完毕后保持(25~35℃)继续反应 30min。将反应液静置后分液，分离所得水相用二氯甲烷（1.6 L）萃取，合并的有机相依次用 1 M 盐酸（含有 KI (616.85 g, 3.72 mol, 2*eq*)，1.6 L）和 10%硫代硫酸钠溶液（1.6 L）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干。得到化合物 b。LCMS (ESI): m/z(M-55)$^+$: 158.7。

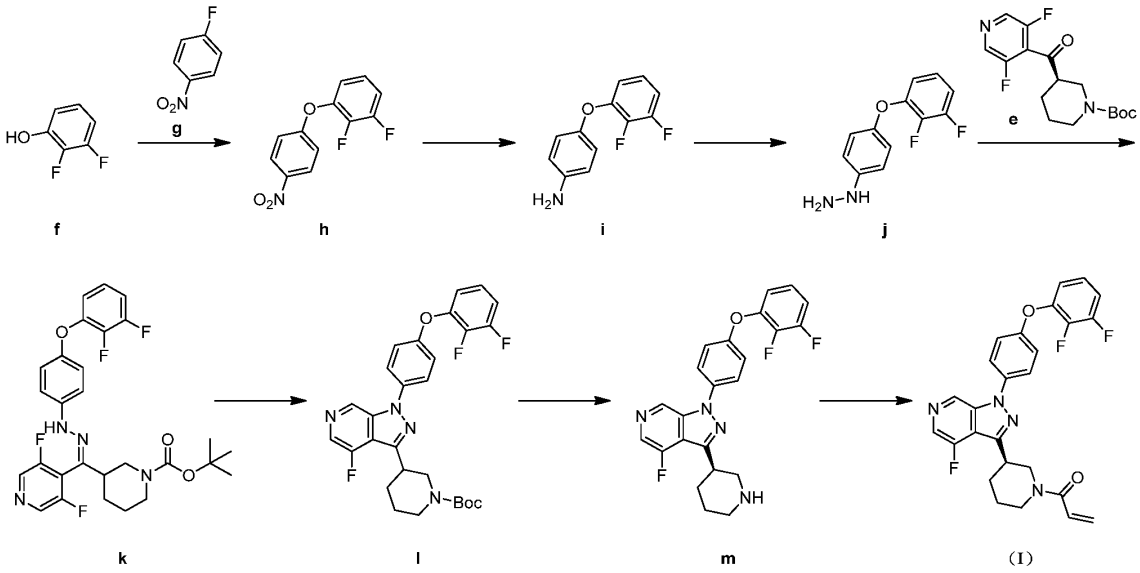
步骤 2：化合物 d 的合成

干冰乙醇浴和氮气保护下，向化合物 c (309.65 g, 2.69 mol, 1.02*eq*)四氢呋喃 2.1 L)溶液中滴加正丁基锂 (2.5 M, 1.13 L, 1.07*eq*)，滴加时保持-68~-40℃，滴加完毕后在-68~ -40℃反应 1 hr，滴加化合物 b (563 g, 2.64 mol, 1*eq*)的四氢呋喃 (0.7 L)溶液，滴加时保持-68~ -40℃，滴加完毕后缓慢升至 0℃反应 2 hr。搅拌下向反应液中加入饱和氯化铵溶液（1.2 L），反应液减压浓缩至约 3 L，用乙酸乙酯(1.2 L*3)萃取，合并的有机相依次用 1 M 盐酸（1.2 L）和半饱和食盐水（1.2 L）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干。浓缩物后得到化合物 d。LCMS (ESI): m/z(M-55)$^+$: 272.9。

步骤 3：化合物 e 的合成

在化合物 d (464 g, 1.41 mol, 1*eq*)和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (2.23 g, 14.16 mmol, 0.01*eq*)的二氯甲烷(1.8 L)溶液中加入 KBr (2 M, 74.00 mL, 1.05e-1*eq*)(水溶液)，冰浴下保持 10~15℃，滴加 NaClO (1.84 kg, 1.98 mol, 1.72 L, 8%纯度, 1.4*eq*)保持 10~15℃反应 10 min。补加 $NaHCO_3$ (40 g, 476.15 mmol, 3.37e-1*eq*)，继续反应 30 min。将反应液静置分液，分离所得水相用二氯甲烷（9 L）萃取，合并的有机相依次用 1 M 盐酸（含

有 2.35 kg KI，2 eq，9 L）和 10%硫代硫酸钠溶液（9 L）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干。经过超临界流体色谱检测（色谱柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mmI.D，3μm；流动相：A:超临界二氧化碳，B:0.05%二乙胺的乙醇溶液；梯度：梯度：B 在 5.5 分钟内从 5%到 40%，5%保持 1.2min；流速：2.5mL/min；柱温：40℃；波长：220nm）分析为单一构型合物。得到化合物 e。LCMS (ESI): m/z(M-55)$^+$: 271.1。



步骤 4：化合物 h 的合成

搅拌下，向化合物 g (1 kg, 7.09 mol, 751.88 mL, 1*eq*)和化合物 f(1.11 kg, 8.50 mol, 1.2*eq*)的乙腈(5 L)溶液中加入 K_2CO_3 (1.47 kg, 10.63 mol, 1.5*eq*)，升温至 75℃反应 13 hr。将反应液冷却至室温，静置后将上清液加入到 50 L 水中，10 min 后有大量固体生成，继续搅拌 10 min；将剩余反应液过滤，滤饼用乙腈（1 L）洗涤，合并的滤液在搅拌下加入到 10 L 水中，10 min 后有大量固体生成，继续搅拌 10 min。将上述两批悬浊物合并过滤，滤饼用水（1 L）洗涤，继续抽滤至干，收集滤饼。得到化合物 h。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 - 8.23 (m, 2 H)，7.11 - 7.14 (m, 2 H)，7.02-7.04 (m, 2H)，6.96-7.01 (m, 1 H)。

步骤 5：化合物 i 的合成

在氢化瓶中向化合物 h (200 g, 796.22 mmol, 1*eq*)的甲醇(1 L)溶液中加入 Pd/C (4 g, 10% 纯度)(湿钯碳)，氩气置换三次，氢气置换三次，氢气压（30 psi）下室温(25℃)反应 16 hr。反应液过滤（铺硅藻土），滤饼用甲醇(1 L)洗涤，合并的滤液减压浓缩干，得到化合物 i。LCMS (ESI): m/z(M+1)$^+$: 222.0。

步骤 6：化合物 j 的合成

冰水浴（5℃）下，向浓盐酸(2 L)和水 (1 L)中加入化合物 i (350 g, 1.58 mol, 1*eq*)，向所得悬浊液中滴加溶有 $NaNO_2$ (218.35 g, 3.16 mol, 2*eq*)的水(0.5 L)溶液，滴加时内温保持 5~15℃，滴加~0.5 hr，滴加完毕后保持 5~10℃反应 1 hr，向反应液中滴加溶有 $SnCl_2.2H_2O$ (1.43 kg, 6.33 mol, 4.00*eq*)的浓盐酸(1 L)溶液，

滴加时内温保持 5~15℃，共滴加约 3 hr，滴加完毕后补加水 (0.75 L)使固体均匀分布于反应体系中，缓慢升至室温(25℃)继续反应 4 hr。将反应液过滤，滤饼用水（3 L）洗涤，收集滤饼，滤饼分为 4 份，每份均分散于甲醇（0.5 L）和二氯甲烷（4 L）的混合溶液中，用 6M NaOH 溶液调节 pH 至~14，静置分液。所得水相用二氯甲烷(2 L*2)萃取，收集有机相；合并有机相并过滤，滤饼用 500 mL 二氯甲烷洗涤，合并的滤液分液，水相用二氯甲烷(1 L*2)萃取，收集有机相。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干。得到化合物 j。LCMS (ESI): m/z(M+1)$^+$: 237.1。

步骤 7：化合物 k 的合成

向化合物 e (1 kg, 3.06 mol, 1*eq*)和化合物 j (1 kg, 4.23 mol, 1.38*eq*)的乙醇(5 L)溶液中加入 AcOH (15.21 mol, 870.00 mL, 4.96*eq*)，室温(25℃)反应 12 hr。将反应液一起减压浓缩干。得到化合物 k。

步骤 8：化合物 l 的合成

在化合物 k(1.9 kg, 3.49 mol, 1*eq*)的 N,N-二甲基甲酰胺 6.5 L)溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.8 kg, 8.59 mol, 2.46*eq*)，升温至 100℃反应 1.5 hr。将反应液过滤，滤液用油泵减压浓缩干；滤饼用二氯甲烷（1 L）洗涤，合并的滤液依次经水泵和油泵减压浓缩干。将浓缩物分散于乙醇中（8 L），搅拌 1 hr 后过滤，滤饼用 1 L 乙醇洗涤，合并滤液减压浓缩干，经硅胶柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:0~4:1，加 10%二氯甲烷)，得到的浓缩物分散于乙酸乙酯（1.1 L）中，搅拌下加入 3.3 L 石油醚，室温(25℃)搅拌 3 hr。过滤，滤饼用 200 mL 石油醚洗涤，收集滤饼，减压浓缩干燥。得到化合物 l。LCMS (ESI): m/z: 525.3[M+1]。经过超临界流体色谱检测（色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mmI.D，3μm；流动相：A:超临界二氧化碳，B:0.05%二乙胺的乙醇溶液；梯度：梯度：B 在 5 分钟内从 5%到 40%，在 0.5mi 内从到 5%，5%保持 1.5min；流速：2.5mL/min；柱温：35℃；波长：220nm）分析为外消旋化合物。

步骤 9：化合物 m 的合成

向溶有化合物 l(1.26 kg, 2.40 mol, 1*eq*)的甲醇 (2.6 L)悬浊液中滴加 HCl (4 M, 3.80 L, 6.33*eq*)的甲醇溶液（3.8L），滴加完毕后室温(25℃)反应 0.5 hr，此时溶液澄清。将反应液减压浓缩干。浓缩物用 4 L 二氯甲烷和 400 mL 甲醇的混合溶液溶解，用 6 M 氢氧化钠溶液溶液调节 pH 至 14，继续搅拌 0.5 hr，静置分液，所得水相用 3 L 二氯甲烷萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干。经过超临界流体色谱检测（色谱柱：Chiralpak IG-3 50×4.6mmI.D，3μm；流动相：A:超临界二氧化碳，B:0.05%二乙胺的乙醇溶液；梯度：梯度：B 在 2 分钟内从 5%到 40%，在 0.5min 内从到 5%，40%保持 1.2min, 5%保持 0.8min；流速：4mL/min；柱温：35℃；波长：220nm）分析为外消旋化合物，经 SFC 分离（色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10um)；流动相：A：超临界二氧化碳，B： [0.1%NH_3H_2O MEOH];B%: 50%-50%,min）纯化得到 m，保留时间为 2.584 min。LCMS (ESI): m/z: 425.2[M+1]。

步骤 10：式（I）化合物的合成

在化合物 m (280 g, 659.73 mmol, 1*eq*)的四氢呋喃(2.8 L)和水 (2.8 L)溶液中加入 Na_2CO_3 (105 g, 990.66 mmol, 1.5*eq*)，反应液中滴加溶有丙烯酰氯 (65.88 g, 727.92 mmol, 59.35 mL, 1.1*eq*)的四氢呋喃 (0.7 L)溶液，室温(28℃)反应 0.5 hr。补加丙烯酰氯 (10.6 g, 117.12 mmol, 9.55 mL, 1.78e-1*eq*)的四氢呋喃 (50 mL)溶液和 Na_2CO_3 (70 g, 660.45 mmol, 1.00*eq*)后继续室温(28℃)反应 0.5 hr，将反应液用 1 N 盐酸调节 pH 至 6，用二氯甲烷(3.5 L*2)萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干。浓缩物经硅胶柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:0~1:1，加 10%二氯甲烷助溶)。所得粗品用二氯甲烷（1 L）溶解，减压浓缩干，并重复三次此操作，转至油泵减压浓缩，得到式（I）化合物，经过超临界流体色谱检测（色谱柱：Cellulose 2 150×4.6mmI.D，5μm；流动相：A:超临界二氧化碳，B:0.05%二乙胺的乙醇溶液；梯度：B 在 5 分钟内从 5%到 40%，40%保持 2.5min，回到 5%平衡 2.5 分钟；流速：2.5mL/min；柱温：35℃；波长：220nm）分析为单一构型化合物，保留时间为 6.916 min。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 9.08(s，1H)，8.32(s，1H)，7.85(d，J=8.8Hz，2H)，7.24-7.33(m，4H)，7.09-7.11(m，1H)，6.80-6.7582，1H)，6.08(t，J=16.1Hz，1H)，5.59-5.70(m，1H)，4.70-4.72(m，0.5H)，4.32(t，J=12.7Hz，1H)，4.07-4.10(m，0.5H)，3.57-3.44(m，0.5H)，3.33-3.15(m，1.5H)，3.12-3.03(m，0.5H)，3.03-2.88(m，0.5H)，2.27-2.16(m，1H)，2.05-1.78(m，2H)，1.68-1.49(m，1H)；LCMS (ESI): m/z(M+1)$^+$: 479.3。

式（I）化合物构型确证：

室温下，将式（I）化合物 (100 mg, 209.00 umol, 1 *eq*)溶于 DCM (0.3 mL)，搅拌下滴加入正庚烷 (1.5 mL)，有明显粘稠物出现，加热（40~50℃）仍未溶清，冷至室温并静置过夜，有黄色油状物出现。继续在室温避光静置七个月，体系中有透明晶体出现，取出测单晶衍射，经确认为上述构型。

单晶衍射试验：

仪器型号：单晶 X 射线衍射仪（SC-XRD）(D8 VENTURE)

结论：式（I）化合物的分子式为 $C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$，晶系 Monoclinic，空间群 C2，晶胞参数 a=22.0128(6) Å，b=12.7542(3) Å，c=16.0152(4) Å，α=γ=90°，β=90.4900(10)°，体积 V=4496.2(2) Å^3，绝对构型参数 Flack 值为 0.04(3)。

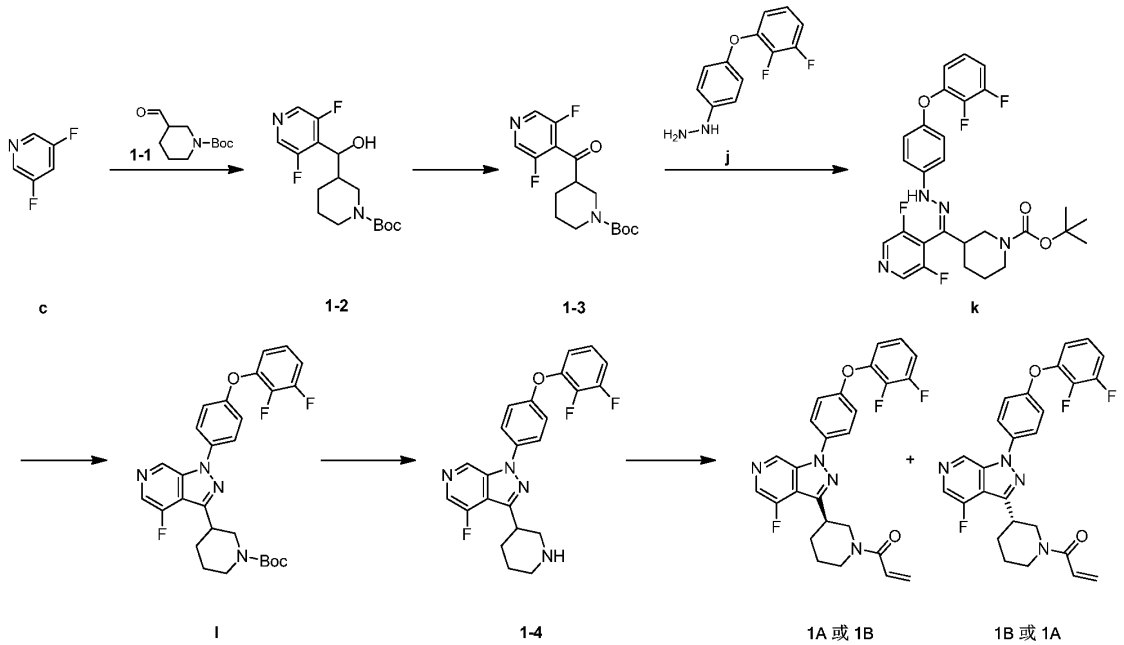
实施例2：式（I）化合物A晶型的制备

室温（30℃）下，将式（I）化合物 (79.3 g, 165.74 mmol, 1 eq)溶于乙酸乙酯 (80 mL)，缓慢滴加正庚烷 (400 mL)，滴加至约 100mL 有粘稠固体析出，减缓滴加速度，加大搅拌速度，约 2 小时滴加完毕，将大块固体（瓶壁附着）搅散，室温（30℃）继续搅拌 16 小时。过滤，收集滤饼。滤饼减压干燥，所得滤饼在 60℃真空干燥过夜（16h），得到得式（I）化合物 A 晶型。

向盛有式（I）化合物 (30.00 g, 62.70 mmol, 1*eq*)的 500mL 单口瓶中加入乙醇(60 mL)，加热到 80℃搅拌至基本溶清，降至室温（30℃），加入式（I）化合物 A 晶型（约 300mg），室温（30℃）搅拌 2 小时，滴加入水(120 mL)，室温（30℃）搅拌 16 小时。将大块固体打散，再次搅拌 2 小时。过滤，收集滤饼，90℃

真空干燥 32 小时，得到得式（I）化合物 A 晶型。

实施例3：化合物1的制备



步骤 1：化合物 1-2 的制备

LDA 溶液制备：氮气保护下，向-78℃的二异丙胺(1.70g,16.80mmol,2.37mL,1.05eq)的无水四氢呋喃(30mL)溶液中滴加正丁基锂(2.5M,7.04mL,1.1eq)，所得混合物升至 0℃反应 0.5 小时，再次冷却至-78℃，备用。

-78℃氮气保护下，将上述 LDA 溶液滴加到溶有化合物 **c**(1.84g,15.99mmol,1eq)的无水四氢呋喃(5mL)溶液，所得混合物在-78℃反应 1 小时，向反应液中滴加溶有化合物 **1-1**(3.41g,15.99mmol,1eq)的无水四氢呋喃(5mL)溶液，所得混合物逐渐升至室温（24℃）继续反应 16 小时。向体系中加入饱和氯化铵溶液，加入乙酸乙酯(20mL)，分液萃取，有机相用饱和食盐水(10mL)洗后，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离纯化，得到化合物 **1-2**。LCMS：MS(ESI)m/z(M-55)$^+$：272.9。

步骤 2：化合物 1-3 的制备

0℃，将戴斯-马丁氧化剂(7.84g,18.47mmol,5.72mL,1.2eq)加入到溶有化合物 **1-2**(5.07g,15.44mmol,1eq)的无水二氯甲烷(300mL)溶液中，逐渐升至室温（26℃）反应3小时。向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液(200mL)，二氯甲烷(400mL)，过滤，滤液进行分液，有机相用饱和食盐水（100mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。得到化合物 **1-3**。LCMS：MS(ESI)m/z(M-55)$^+$：270.9。

步骤 3：化合物 1-4 的制备

在化合物 **1-3**(500mg,1.53mmol,1eq)和化合物 **j**(1.00g,4.23mmol,2.76eq)的乙醇(25mL)溶液中加入醋酸(5.25g,87.43mmol,5mL,57.06eq)，室温(25℃)反应 16 小时，将反应液减压浓缩，得到化合物 **k**。LCMS：

MS(ESI)m/z(M-55)$^+$：489.1。

步骤 4：化合物 l 的制备

在化合物 **k**(1.9g,3.49mmol,1eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液中加入碳酸铯(3.45g,10.57mmol,3.03eq)，升温至 135℃反应 1 小时。将反应液过滤(垫硅藻土)，滤饼用 N,N-二甲基甲酰胺（30mL）洗涤，滤液减压浓缩，用柱层析分离纯化，得到化合物 **l**。LCMS：MS(ESI)m/z(M+H)$^+$：525.3。

步骤 5：化合物 1-4 的制备

在化合物 **l**(585mg,1.12mmol,1eq)的二氯甲烷(16mL)中滴加三氟乙酸(6.16g,54.02mmol,4mL,48.44eq)，室温(30℃)反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩，得到化合物 **1-4**（粗品，三氟乙酸盐）。LCMS：MS(ESI)m/z(M+1)$^+$：425.2。

步骤 6：化合物 1A 和 1B 的制备

在化合物 **1-4**(1.36g,2.53mmol,1eq,三氟乙酸盐)的四氢呋喃(10mL)和水(10mL)溶液中加入碳酸钠(1.15g,10.85mmol,4.30eq)，反应液中滴溶有丙烯酰氯(130mg,1.44mmol,117.12μL,5.69e-1eq)的四氢呋喃(1mL)溶液，室温(25℃)反应 1 小时。用 1N 盐酸调节反应液 pH=5 左右，二氯甲烷(10mL*3)萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离纯化，经过超临界流体色谱检测（色谱柱：Cellulose 2 150×4.6mmI.D，5μm；流动相：A:超临界二氧化碳，B:0.05%二乙胺的乙醇溶液；梯度：B 在 5 分钟内从 5%到 40%，40%保持 2.5min，回到 5%平衡 2.5 分钟；流速：2.5mL/min；柱温：35℃；波长：220nm）分析为外消旋化合物。手性分离（色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm,5um);流动相：A:超临界二氧化碳，B:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%: 40%-40%）得到手性异构体化合物 **1A**（保留时间为 6.616min）和化合物 **1B**（保留时间为 6.971min）。

化合物 **1A**：^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 9.09(s，1H)，8.33(s，1H)，7.85(d，J=9.0Hz，2H)，7.39-7.22(m，4H)，7.16-7.05(m，1H)，6.92-6.76(m，1H)，6.09(t，J=16.1Hz，1H)，5.72-5.57(m，1H)，4.72(d，J=12.3Hz，0.5H)，4.31(t，J=13.7Hz，1H)，4.17-4.00(m，0.5H)，3.53-3.44(m，0.5H)，3.33-3.14(m，1.5H)，3.12-3.02(m，0.5H)，3.01-2.89(m，0.5H)，2.27-2.16(m，1H)，2.05-1.80(m，2H)，1.66-1.46(m，1H)。LCMS：MS(ESI)m/z(M+1)$^+$：479.2。

化合物 **1B**：^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 9.09(s，1H)，8.33(s，1H)，7.85(d，J=8.8Hz，2H)，7.40-7.23(m，4H)，7.14-7.04(m，1H)，6.94-6.75(m，1H)，6.10(t，J=16.1Hz，1H)，5.72-5.52(m，1H)，4.73(d，J=12.5Hz，0.5H)，4.32(t，J=12.7Hz，1H)，4.09(d，J=13.1Hz，0.5H)，3.57-3.44(m，0.5H)，3.33-3.15(m，1.5H)，3.12-3.03(m，0.5H)，3.03-2.88(m，0.5H)，2.27-2.16(m，1H)，2.05-1.79(m，2H)，1.68-1.49(m，1H)。LCMS：MS(ESI)m/z(M+1)$^+$：479.2。

实施例4：式（I）化合物A晶型的吸湿性研究

实验材料：

SMS DVS Intrinsic Plus 动态蒸汽吸附仪

实验方法：

取样品（10～20 mg）置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果：

式（I）化合物 A 晶型的 DVS 谱图如图 4 所示，△W= 0.23%。

实验结论：

式（I）化合物 A 晶型在 80%RH/25ºC 吸湿增重 0.23%，样品略有吸湿性。

实施例 5：式（I）化合物 A 晶型的固体稳定性试验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》（中国药典 2015 版四部通则 9001），考察考察式（I）化合物 A 晶型在影响因素（（高温（60℃，敞口），高湿（室温/相对湿度 92.5%，敞口）及强光照（可见光强度 5000 lux 与紫外强度 90w/cm^2，敞口））和加速条件下（（40ºC/75% RH，敞口）和（60ºC/75% RH，敞口））的稳定性。

分别称取式（I）化合物 A 晶型约 20mg，置于玻璃样品瓶的底部，摊成薄薄一层，其样品为完全暴露放样。不同条件下放置的样品于第 5 天，10 天，1 月，2 月，3 月取样检测（XRPD），检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较，试验结果见下表 3 所示：

表 3 式（I）化合物 A 晶型的固体稳定性试验结果

试验条件	时间点	晶型
-	0 天	A 晶型
高温（60℃，敞口）	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型
高湿（25℃ /相对湿度 92.5%，敞口）	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型
强光照（5000 lx 与紫外强度 90w/cm^2，敞口）	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型
40℃/75%RH(敞口)	1M	A 晶型
	2M	A 晶型
	3M	A 晶型
60℃/75%RH(敞口)	1M	A 晶型
	2M	A 晶型
	3M	A 晶型

结论：式（I）化合物 A 晶型在影响因素和加速条件下均具有良好的稳定性。

生物测试数据：

实验例 1：EGFR、ITK、TEC 和 BTK 激酶测试

1．反应条件：

缓冲条件：20 mM HEPES(pH 7.5)，10 mM $MgCl_2$，1 mM EGTA，0.02%Brij35，0.02 mg/mL BSA，0.1 mm Na_3VO_4，2 mm DTT，1%DMSO。

2. 反应程序：

2.1.在新制备的反应缓冲液中制备指示底物。

2.2.将所需的辅因子传送到上面的底物溶液中。

2.3.将指示的激酶送入底物溶液中并轻轻混合。

2.4.利用声学技术将 DMSO 中的化合物输送到激酶反应混合物中(Echo550)。

2.5.将 ^{33}P-ATP(比活度 0.01μci/μL 最终)送入反应混合物中以引发反应。（ATP 终浓度分别为 2μM、5μM、5μM）。

2.6.将激酶反应在室温下孵育 120 分钟。

2.7.反应记录在 P81 离子交换纸上(Whatman#3698-915)。

2.8.广泛使用 0.75%磷酸清洗过滤器。

2.9.测量滤纸上剩余的放射性磷酸化底物。

3.数据分析：激酶活性数据表示为测试样品中与载体(二甲基亚砜)反应相比剩余激酶活性的百分比,使用 Prism4 软件(GraphPad)获得 IC_{50} 值和曲线拟合。

4.实验结论：结果见表 4。

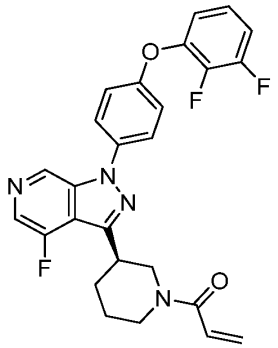
表 4 EGFR、ITK 和 TEC 与 BTK 激酶抑制活性对比

化合物编号	EGFR (IC_{50}, nM)	ITK (IC_{50}, nM)	TEC (IC_{50}, nM)	BTK （IC_{50}，nM）	EGFR、ITK、TEC 与 BTK 活性比值
1B	829	5430	74.8	2.16	383 倍、2513 倍、34 倍

结论：本发明化合物表现出较好的 EGFR、ITK 和 TEC 激酶选择性。

权 利 要 求

1. 式（I）化合物的 A 晶型，其特征在于其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，27.4192±0.20°，



（I）。

2. 根据权利要求 1 所述的 A 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：15.0010±0.2000°，17.0603±0.2000°，17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，23.5013±0.2000°，27.4192±0.2000°。

3. 根据权利要求 2 所述的 A 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.1387±0.2000°，15.0010±0.2000°，16.1591±0.2000°，17.0603±0.2000°，17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，23.5013±0.2000°，27.4192±0.2000°。

4. 根据权利要求 3 所述的 A 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.1387±0.2000°，13.6809±0.2000°，15.0010±0.2000°，16.1591±0.2000°，17.0603±0.2000°，17.7805±0.2000°，22.0193±0.2000°，23.5013±0.2000°，24.0218±0.2000°，27.4192±0.2000°。

5. 根据权利要求 4 所述的 A 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.1387°，9.8194°，13.6809°，15.0010°，16.1591°，17.0603°，17.7805°，18.4386°，19.5400°，21.3193°，22.0193°，23.1597°，23.5013°，24.0218°，26.1791°，26.6006°，27.1199°，27.4192°，29.1595°，29.7190°，30.8417°，31.2196°，32.2992°，32.9612°，33.7773°，34.3779°，35.1796°，37.1408°。

6. 根据权利要求 5 所述的 A 晶型，其 XRPD 图谱基本上如图 1 所示。

7. 根据权利要求 1~6 任意一项所述的 A 晶型，其差示扫描量热曲线在 107.89±3.00℃处具有一个吸热峰的起始点，在 147.76±3.00℃处具有一个放热峰的峰值。

8. 根据权利要求 7 所述的 A 晶型，其 DSC 图谱如图 2 所示。

9. 根据权利要求 1~6 任意一项所述的 A 晶型，其热重分析曲线在 200.0±3℃时失重达 0.06%。

10. 根据权利要求 9 所述的 A 晶型，其 TGA 图谱如图 3 所示。

11. 根据权利要求 1 所述的 A 晶型，其单晶 X 射线衍射数据如下：单斜晶系，空间群 C2，晶胞参数 a=22.0128(6) Å，b=12.7542(3) Å，c=16.0152(4) Å，α=γ=90°，β=90.4900(10)°，体积 V=4496.2(2) Å^3，绝对构型参数 Flack 值为 0.04(3)。

12.式（I）化合物 A 晶型的制备方法，包括：

1）将式（I）化合物加入溶剂中形成溶液；

2）向溶液中加入反溶剂，在一定温度下搅拌一段时间，过滤，滤饼减压干燥；

其中，

所述溶剂为酯类溶剂、醚类溶剂或醇类溶剂；

所述反溶剂为正庚烷、正己烷或水；

所述搅拌温度为 0~40℃；

所述搅拌时间为 12~48 小时。

13. 根据权利要求 1~11 中任意一项所述的 A 晶型在制备治疗与 BTK 相关疾病的药物上的应用。

14. 根据权利要求 13 所述的应用，所述与 BTK 相关疾病为血液瘤或自身免疫性疾病。