

一种吡啶多取代化合物的盐型、晶型及其制备方法

本发明主张如下优先权

申请号：CN202211740788.0；申请日：2022年12月22日；

申请号：CN202311689614.0；申请日：2023年12月8日。

技术领域

本发明涉及了一种吡啶多取代化合物的盐型、晶型及其制备方法，具体涉及了式(I)化合物的晶型及其制备方法在制备治疗相关疾病的药物中的应用。

背景技术

非受体酪氨酸激酶的Janus激酶(JAK)家族在介导引起炎症的众多细胞因子的信号传导方面至关，JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。TYK2和JAK1/2/3通常成对工作，或称为“二聚体”，将细胞外细胞因子的信号传递到细胞核。TYK2选择性地参与促炎细胞因子如IL-23、IL-12和I型IFN信号的传递。因此，TYK2抑制剂可以成为各种严重炎症和自身免疫疾病的有效治疗手段。

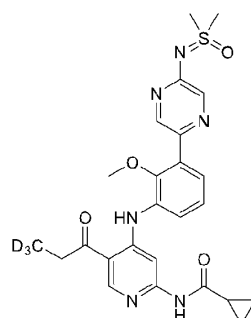
JAK蛋白家族中的JAK1、JAK2、JAK3以及TYK2都有JAK同源结构域(JAK homology domain, JH)，其中JH1结构域也称为激酶域，JH2为假激酶域。虽然TYK2的JH2结构域与JH1结构域非常相似，并且包含一个与JH1结构域非常相似的ATP结合位点，其中特定的残基差异排除JH2的催化功能。尽管TYK2通过JH2结构域实现变构抑制的具体机制没阐明，但有证据表明与JH2结合的小分子配体稳定了JH2结构域和JH1活性位点之间的自抑制相互作用。这些JH2和JH1之间的相互作用被认为限制了磷转移催化所需要的JH1活性位点的构象迁移率。通过与TYK2的JH2结构域结合抑制TYK2，可以保持对其他JAK家族成员及整个激酶家族的高水平选择性。

目前的TYK2抑制剂主要包括抑制激酶区(JH1)的正构抑制剂和抑制假激酶区(JH2)的别构抑制剂。正构抑制剂以Pfizer的PF-06826647为代表，用于治疗斑和溃疡性结肠炎等疾病，目前处于二期临床。而别构抑制剂以BMS-986165为代表，治疗块状银屑病的临床试验已推进至三期，临床效果突出，且安全性好，同时还有包括克罗恩病、银屑病关节炎和系统性红斑狼疮等多种自身免疫类疾病处于临床研究中。除了BMS-986165，Nimbus也有多款TYK2别构抑制剂在临床前筛选中，近期报导的海思科收购的Fronthera的TYK2别构抑制剂FTP-637正在准备进入一期临床。

发明内容

本发明提供式(I)化合物，

2



▪ HCl

(I)

本发明还提供式(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： $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $24.36\pm 0.20^\circ$ ， $25.69\pm 0.20^\circ$ ， $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述(I)化合物的 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： $8.70\pm 0.20^\circ$ ， $10.05\pm 0.20^\circ$ ， $12.08\pm 0.20^\circ$ ， $17.56\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的 A 晶型，其特征在于，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱中，用 2θ 角表示，至少包含选自下述中的 6、7 或 8 个衍射峰： $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $18.76\pm 0.20^\circ$ ， $19.63\pm 0.20^\circ$ ， $20.44\pm 0.20^\circ$ ， $22.89\pm 0.20^\circ$ ， $24.36\pm 0.20^\circ$ ， $25.69\pm 0.20^\circ$ ， $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的 A 晶型，其特征在于，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱中，用 2θ 角表示，至少包含选自下述中的 6、7 或 8 个衍射峰： $8.70\pm 0.20^\circ$ ， $10.05\pm 0.20^\circ$ ， $12.08\pm 0.20^\circ$ ， $15.56\pm 0.20^\circ$ ， $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $18.76\pm 0.20^\circ$ ， $19.35\pm 0.20^\circ$ ， $20.44\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述(I)化合物的 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： $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $18.76\pm 0.20^\circ$ ， $19.63\pm 0.20^\circ$ ， $20.44\pm 0.20^\circ$ ， $22.89\pm 0.20^\circ$ ， $24.36\pm 0.20^\circ$ ， $25.69\pm 0.20^\circ$ ， $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述(I)化合物的 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： $8.70\pm 0.20^\circ$ ， $10.05\pm 0.20^\circ$ ， $12.08\pm 0.20^\circ$ ， $15.56\pm 0.20^\circ$ ， $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $18.76\pm 0.20^\circ$ ， $19.35\pm 0.20^\circ$ ， $20.44\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些上述式(I)化合物的 A 晶型，其特征在于，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱中，用 2θ 角表示，至少包含选自下述中的 10、11 或 12 个衍射峰： $8.70\pm 0.20^\circ$ ， $10.05\pm 0.20^\circ$ ， $15.56\pm 0.20^\circ$ ， $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $18.76\pm 0.20^\circ$ ， $19.63\pm 0.20^\circ$ ， $20.44\pm 0.20^\circ$ ， $22.89\pm 0.20^\circ$ ， $24.36\pm 0.20^\circ$ ， $25.69\pm 0.20^\circ$ ， $27.37\pm 0.20^\circ$ ， $29.49\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些上述式(I)化合物的 A 晶型，其特征在于，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱中，用 2θ 角表示，至少包含选自下述中的 10、11 或 12 个衍射峰： $8.70\pm 0.20^\circ$ ， $10.05\pm 0.20^\circ$ ， $12.08\pm 0.20^\circ$ ， $15.56\pm 0.20^\circ$ ， $17.56\pm 0.20^\circ$ ， $18.76\pm 0.20^\circ$ ， $19.35\pm 0.20^\circ$ ， $20.44\pm 0.20^\circ$ ， $22.53\pm 0.20^\circ$ ， $24.51\pm 0.20^\circ$ ， $25.69\pm 0.20^\circ$ ， $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述(I)化合物的 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:
 $8.70\pm0.20^\circ$, $10.05\pm0.20^\circ$, $12.08\pm0.20^\circ$, $15.56\pm0.20^\circ$, $17.56\pm0.20^\circ$, $19.63\pm0.20^\circ$, $20.44\pm0.20^\circ$, $22.89\pm0.20^\circ$,
 $24.36\pm0.20^\circ$, $25.69\pm0.20^\circ$, $27.37\pm0.20^\circ$, $29.49\pm0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述(I)化合物的 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:
 $8.70\pm0.20^\circ$, $10.05\pm0.20^\circ$, $12.08\pm0.20^\circ$, $15.56\pm0.20^\circ$, $17.56\pm0.20^\circ$, $18.76\pm0.20^\circ$, $19.35\pm0.20^\circ$, $20.44\pm0.20^\circ$,
 $22.53\pm0.20^\circ$, $24.51\pm0.20^\circ$, $25.69\pm0.20^\circ$, $27.37\pm0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述式(I)化合物的 A 晶型,其特征在于,所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱中,用 2θ 角表示,至少包含选自下述中的 12、13、14、15 或 16 个衍射峰: $8.70\pm0.20^\circ$, $10.05\pm0.20^\circ$,
 $12.08\pm0.20^\circ$, $15.56\pm0.20^\circ$, $17.56\pm0.20^\circ$, $18.76\pm0.20^\circ$, $19.63\pm0.20^\circ$, $20.44\pm0.20^\circ$, $22.89\pm0.20^\circ$, $23.77\pm0.20^\circ$,
 $24.36\pm0.20^\circ$, $25.69\pm0.20^\circ$, $26.33\pm0.20^\circ$, $27.37\pm0.20^\circ$, $27.83\pm0.20^\circ$, $29.49\pm0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述式(I)化合物的 A 晶型,其特征在于,所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱中,用 2θ 角表示,至少包含选自下述中的 12、13、14、15 或 16 个衍射峰: $8.70\pm0.20^\circ$, $10.05\pm0.20^\circ$,
 $12.08\pm0.20^\circ$, $14.63\pm0.20^\circ$, $15.56\pm0.20^\circ$, $17.56\pm0.20^\circ$, $18.76\pm0.20^\circ$, $19.35\pm0.10^\circ$, $19.63\pm0.10^\circ$, $20.44\pm0.20^\circ$,
 $22.53\pm0.20^\circ$, $22.89\pm0.10^\circ$, $24.51\pm0.20^\circ$, $25.69\pm0.20^\circ$, $26.33\pm0.20^\circ$, $27.37\pm0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述(I)化合物的 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:
 $8.70\pm0.20^\circ$, $10.05\pm0.20^\circ$, $12.08\pm0.20^\circ$, $14.63\pm0.20^\circ$, $15.56\pm0.20^\circ$, $16.39\pm0.20^\circ$, $17.56\pm0.20^\circ$, $19.63\pm0.20^\circ$,
 $20.44\pm0.20^\circ$, $22.89\pm0.20^\circ$, $23.77\pm0.20^\circ$, $24.36\pm0.20^\circ$, $25.69\pm0.20^\circ$, $26.33\pm0.20^\circ$, $27.37\pm0.20^\circ$, $29.49\pm0.20^\circ$ 。

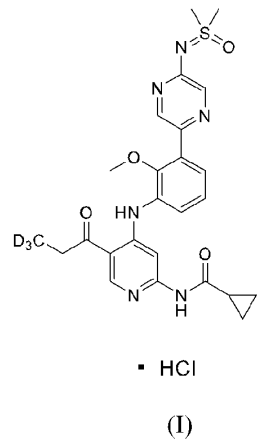
本发明的一些方案中,上述(I)化合物的 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $8.70\pm0.20^\circ$, $10.05\pm0.20^\circ$, $12.08\pm0.20^\circ$, $14.63\pm0.20^\circ$, $15.56\pm0.20^\circ$, $17.56\pm0.20^\circ$, $18.76\pm0.20^\circ$, $19.35\pm0.10^\circ$,
 $19.63\pm0.10^\circ$, $20.44\pm0.20^\circ$, $22.53\pm0.20^\circ$, $22.89\pm0.10^\circ$, $24.51\pm0.20^\circ$, $25.69\pm0.20^\circ$, $26.33\pm0.20^\circ$, $27.37\pm0.20^\circ$ 。

本发明提供式(I)化合物的 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: $17.56\pm0.20^\circ$ 、
 $24.36\pm0.20^\circ$ 、 $27.37\pm0.20^\circ$ 、和/或 $8.70\pm0.20^\circ$ 、和/或 $10.05\pm0.20^\circ$ 、和/或 $12.08\pm0.20^\circ$ 、和/或 $14.63\pm0.20^\circ$ 、
和/或 $15.56\pm0.20^\circ$ 、和/或 $16.39\pm0.20^\circ$ 、和/或 $18.76\pm0.20^\circ$ 、和/或 $19.35\pm0.20^\circ$ 、和/或 $19.63\pm0.20^\circ$ 、和/
或 $20.44\pm0.20^\circ$ 、和/或 $21.94\pm0.20^\circ$ 、和/或 $22.53\pm0.20^\circ$ 、和/或 $22.89\pm0.20^\circ$ 、和/或 $23.23\pm0.20^\circ$ 、和/或
 $23.77\pm0.20^\circ$ 、和/或 $24.51\pm0.20^\circ$ 、和/或 $25.69\pm0.20^\circ$ 、和/或 $26.33\pm0.20^\circ$ 、和/或 $26.73\pm0.20^\circ$ 、和/或
 $27.83\pm0.20^\circ$ 、和/或 $28.58\pm0.20^\circ$ 、和/或 $29.49\pm0.20^\circ$ 、和/或 $30.42\pm0.20^\circ$ 、和/或 $31.13\pm0.20^\circ$ 、和/或
 $32.29\pm0.20^\circ$ 、和/或 $32.88\pm0.20^\circ$ 、和/或 $34.04\pm0.20^\circ$ 、和/或 $35.19\pm0.20^\circ$ 、和/或 $36.30\pm0.20^\circ$ 、和/或
 $38.89\pm0.20^\circ$ 。

本发明提供式(I)化合物的 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: 17.56° 、
 24.36° 、 27.37° 、 8.70° 、 10.05° 、 12.08° 、 14.63° 、 15.56° 、 16.39° 、 18.76° 、 19.35° 、 19.63° 、 20.44° 、 21.94° 、
 22.53° 、 22.89° 、 23.23° 、 23.77° 、 24.51° 、 25.69° 、 26.33° 、 26.73° 、 27.83° 、 28.58° 、 29.49° 、 30.42° 、 31.13° 、

32.29°、32.88°、34.04°、35.19°、36.30°、38.89°。

在本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的 A 晶型，



其 XRPD 图谱如图 1 所示。

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)化合物晶型的XRPD图谱解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	高度 (cts)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	高度 (cts)	相对强度 (%)
1	8.70	10.16	726.25	30.86	18	24.51	3.63	1347.21	57.25
2	10.05	8.80	686.53	29.17	19	25.69	3.47	1178.34	50.07
3	12.08	7.33	592.63	25.18	20	26.33	3.39	561.95	23.88
4	14.63	6.06	465.10	19.76	21	26.73	3.34	451.09	19.17
5	15.56	5.69	835.74	35.51	22	27.37	3.26	1215.63	51.66
6	16.39	5.41	441.58	18.76	23	27.83	3.21	489.50	20.80
7	17.56	5.05	2353.25	100.00	24	28.58	3.12	256.54	10.90
8	18.76	4.73	838.14	35.62	25	29.49	3.03	631.42	26.83
9	19.35	4.59	1014.95	43.13	26	30.42	2.94	117.31	4.98
10	19.63	4.52	1117.46	47.49	27	31.13	2.87	284.48	12.09
11	20.44	4.34	906.02	38.50	28	32.29	2.77	470.90	20.01
12	21.94	4.05	292.55	12.43	29	32.88	2.72	235.52	10.01
13	22.53	3.95	733.88	31.19	30	34.04	2.63	153.91	6.54
14	22.89	3.89	1137.67	48.34	31	35.19	2.55	115.42	4.90

15	23.23	3.83	1093.27	46.46	32	36.30	2.48	142.46	6.05
16	23.77	3.74	504.26	21.43	33	38.89	2.32	103.53	4.40
17	24.36	3.65	1468.99	62.42					

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 230.5°C±3.0°C处具有吸热峰的起始点。

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 175.0°C±3.0°C时失重达 1.02%±0.20%。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 TGA 图谱如图 3 所示。

本发明还提供下列所述生物测试方法：

化合物小鼠药代动力学评价

实验目的：测试化合物在Balb/c小鼠体内药代动力学

实验材料：雄性 Balb/c 小鼠，禁食

实验操作：

以标准方案测试化合物1静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征。

在Balb/c小鼠到达设施后，将进行至少3天的适应/检疫，适应/检疫结束后，兽医或指定人员将检查Balb/c小鼠健康状态以评估动物是否适合试验研究。所有Balb/c小鼠在给药前隔夜禁食，并在给药4小时后恢复供食。实验中候选化合物配成均一溶液，给予Balb/c小鼠单次静脉注射及口服给药。静注溶媒为80%聚乙二醇400/20%水的澄清溶液，口服溶媒为乙醇/维生素E聚乙二醇琥珀酸酯/聚乙二醇300=5/5/90的均一混悬液。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。通过颈静脉穿刺方式收集24小时内的全血样品，所有血样立即转移至贴有标签的含K2-EDTA的商品化离心管中。血样采集后，在4°C，3200g离心10分钟吸取上清血浆，迅速至于干冰中，然后保存在-60°C或更低温度，用于LC-MS/MS 分析。采用非房室模型，使用WinNonlin 软件包（Version 6.3及以上版本）对血药浓度-时间数据进行分析并计算药代参数，PK参数包括(如果数据允许)但不限于达峰浓度(Cmax)、达峰时间(Tmax)，消除半衰期(T1/2)，血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)，平均滞留时间(MRT)，生物利用度等。

技术效果

本发明化合物具有优良的药代动力学性质且本发明化合物的晶型具有良好的稳定性，适合用于药物的开发。

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。

对于任何给定的结晶形式而言,由于例如结晶形态等因素引起的优选取向,衍射峰的相对强度可以改变,这在结晶学领域中是公知的。存在优选取向影响的地方,峰强度是改变的,但是晶型的衍射峰位置是无法改变的。此外,对任何给定的晶型而言,峰的位置可能存在轻微误差,这在结晶学领域中也是公知的。例如,由于分析样品时温度的变化、样品的移动、或仪器的标定等,峰的位置可以移动,2 θ 值的测量误差有时约为 $\pm 0.20^\circ$ 或 $\pm 0.10^\circ$,因此,本领域技术人员公知在确定每种结晶结构时,应该将此误差考虑在内。

除非另有说明,X射线粉末衍射(XRPD)可检测晶型的变化、结晶度、晶构状态等信息,是鉴别晶型的常用手段。XRPD图谱的峰位置主要取决于晶型的结构,对实验细节相对不敏感,而其相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素。因此,在一些实施方案中,本发明的晶型的特征在于具有某些峰位置的XRPD图,其基本上如本发明附图中提供的XRPD图所示。同时,XRPD图谱的2 θ 的量度可以有实验误差,不同仪器以及不同样品之间,XRPD图谱的2 θ 的量度可能会略有差别,因此所述2 θ 的数值不能视为绝对的。根据本试验所用仪器状况,衍射峰存在 $\pm 0.20^\circ$ 或 $\pm 0.10^\circ$ 的误差容限。

DSC测定当结晶由于其结晶结构发生变化或结晶熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型,在连续的分析中,热转变温度和熔点误差典型的在约 5°C 或 3°C 之内,当我们说一个化合物具有一给定的DSC峰或熔点时,这是指该DSC峰或熔点 $\pm 5^\circ\text{C}$ 或 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。DSC提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的结晶形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言,其DSC峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外,由于在物质熔化的过程中伴有分解,因此熔化温度与升温速率相关。

对于同种晶型,TGA失重温度出现可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型,失重温度可能存在误差,误差可以为约 $\pm 5^\circ\text{C}$,可以为约 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。

需要说明的是,在制备药物晶型时,药物分子与溶剂分子在接触的过程中,外部条件与内部因素造成溶剂分子与化合物分子形成共晶而残留在固体物质中的情况很难避免,从而形成溶剂合物,具体包括化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。所述的溶剂合物均包括在本发明的范围内。

除非另有规定,DSC谱图放热朝上。本发明化合物的治疗剂量可根据例如以下而定:治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态,以及签处方医师的判断。本发明化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定,取决于多种因素,它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。

术语“治疗”意为将本发明所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i)治疗特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本发明化合物的用量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

除非本发明中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本发明说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包括“催化剂”的反应包括一种催化剂，或两种或多种催化剂。还应当理解，术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用，除非文中另外明确地规定。

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。

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。

本发明粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号：Empyrean 型 X 射线衍射仪

测试方法：将适量样品均匀平铺在单晶硅样品盘上，用以下描述参数进行 XRPD 测试。

详细的 XRPD 参数如下：

仪器名称：X 射线粉末衍射

仪器厂家：马尔文帕纳科有限公司

方法参数：

X 射线: Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha_1$ ($\text{\AA}$): 1.54060; $\text{K}\alpha_2$ ($\text{\AA}$): 1.54443; $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$ 强度比例: 0.50

X 射线光管设定: 45 kV, 40 mA

发散狭缝: 固定 $1/8^\circ$

防散射狭缝: $1/4^\circ$

探测器狭缝: P7.5

扫描模式: 连续

扫描范围(2θ): 3-40

每步扫描时间(s): 46.665

扫描步长(2θ): 0.0263

测试时间(min): 5

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

仪器型号: TA Discovery DSC 2500 差示扫描量热仪

测试方法: 取样品置于氧化铝坩埚内进行测试, 以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速率, 加热样品从 RT 到 320°C 。

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

仪器型号: TA Discovery TGA 5500 热重分析仪及热重分析仪

测试方法: 取样品置于 DSC 高压坩埚内压片密封后进行测试, 以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速率, 加热样品从 25°C 到 350°C 。

附图说明

图 1 为式(I)化合物的 A 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图;

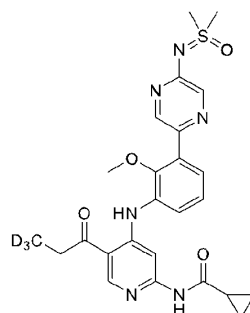
图 2 为式(I)化合物的 A 晶型的 DSC 谱图;

图 3 为式(I)化合物的 A 晶型的 TGA 谱图。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

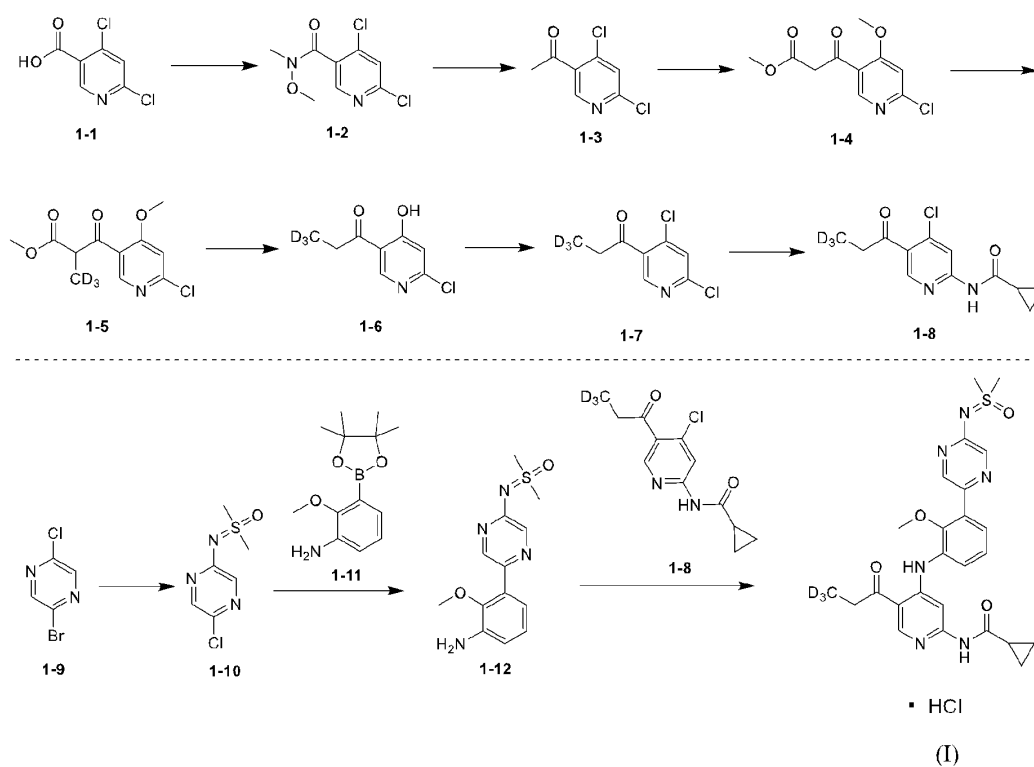
实施例 1: 式(I)化合物的制备



▪ HCl

(I)

合成路线:



步骤 1: 化合物 1-2 的合成

向化合物 1-1 (13 g, 67.71 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (43.75 g, 338.54 mmol) 和 O-(7-氯杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟膦盐 (30.89 g, 81.25 mmol), 20 °C 下搅拌 0.5 小时, 加入 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (7.93 g, 81.25 mmol)。在 20 °C 下搅拌 15.5 小时, 反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 1-2。

MS m/z : 235[M+H]⁺。

步骤2: 化合物1-3的合成

在0 °C氮气保护下,向化合物**1-2** (13 g, 55.30 mmol) 的四氢呋喃 (130 mL)溶液中加入甲基溴化镁 (3M, 乙醚溶液, 36.87 mL), 在0 °C下搅拌2小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (60 mL) 淬灭, 水稀释 (100 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 15/1)纯化, 得到化合物**1-3**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

步骤3: 化合物**1-4**的合成

在0 °C下, 向**1-3** (8 g, 42.10 mmol)的碳酸二甲酯 (42.80 g, 475.15 mmol)的四氢呋喃 (40 mL)溶液中, 分批缓慢加入60%钠氢 (5.05 g, 126.30 mmol), 20 °C下搅拌16小时。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 加盐酸水溶液 (50 mL 2M) 淬灭, 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1)纯化, 得到化合物**1-4**。

MS *m/z*: 244[M+H]⁺。

步骤4: 化合物**1-5**的合成

在0 °C下, 向化合物**1-4** (8.2g, 32.65 mmol)和碳酸钾 (4.96 g, 35.91mmol)的N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 溶液中, 加入氙代碘甲烷 (4.97g, 34.28 mmol), 20 °C下搅拌6小时。反应液用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1)纯化, 得到化合物**1-5**。

MS *m/z*: 261[M+H]⁺。

步骤5: 化合物**1-6**的合成

向**1-5** (5.8 g, 18.02 mmol, 81%)的醋酸 (30 mL)溶液中, 加入35%浓盐酸 (61.20 g, 587.48 mmol), 130 °C下搅拌16小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物**1-6**。

MS *m/z*: 189[M+H]⁺。

步骤6: 化合物**1-7**的合成

向**1-6** (2.5 g, 12.33 mmol)的乙腈 (80 mL)溶液中, 加入三氯氧磷 (7.56 g, 49.30 mmol), 85 °C下搅拌1小时。反应液浓缩后用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 50/1)纯化, 得到化合物**1-7**。

MS *m/z*: 207[M+H]⁺。

步骤7: 化合物**1-8**的合成

将化合物 **1-7** (50 mg, 241.46 μmol), 环丙甲酰胺 (20.55 mg, 241.46 μmol), 碳酸钾 (66.75 mg, 482.92 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物

(22.11 mg, 24.15 μ mol)的二氧六环 (2 mL)溶液用氮气置换三次, 在 80°C下搅拌 2 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1)纯化, 得到化合物 **1-8**。

MS m/z : 256[M+H]⁺。

步骤 8: 化合物 **1-10** 的合成

将化合物 **1-9** (2 g, 10.34 mmol)溶于二氧六环 (40 mL)中, 加入二甲基亚磺酰亚胺 (1.01 g, 10.86 mmol), 碳酸铯 (6.74 g, 20.68 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (946.85 mg, 1.03 mmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.20 g, 2.07 mmol), 氮气置换三次后, 升温至 110 °C, 并在氮气保护下搅拌 4 小时。将反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/4)纯化。减压浓缩, 再将其在 20 °C下用石油醚/乙酸乙酯= 5/1 (12 mL)搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 干燥得到化合物 **1-10**。

MS m/z : 206[M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 **1-12** 的合成

将化合物 **1-10** (400 mg, 1.94 mmol)溶于二氧六环 (8 mL)和水 (2 mL)中, 加入化合物 **1-11** (532.95 mg, 2.14 mmol), 磷酸钾 (825.68 mg, 3.89 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钨 (142.31 mg, 194.49 μ mol), 氮气置换三次后, 升温至 100 °C, 并在氮气保护下搅拌 2 小时。将反应液直接减压浓缩, 得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 0/1)纯化。减压浓缩, 再将其在 20 °C下, 用石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 (4 mL)搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 干燥得到化合物 **1-12**。

MS m/z : 293[M+H]⁺。

步骤 10: 式(I)化合物的合成

将化合物 **1-12** (635g) 和化合物 **1-8** (666.5 g) 溶于异丙醇(3.175 L)中, 随后加入浓盐酸 (22.63 mL), 内温 65~70°C, 反应 16~20 小时, 反应完后趁热过滤, 滤饼用异丙醇 (5 L) 清洗, 收集滤饼, 得到式(I)化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.91 - 12.23 (m, 1 H) 11.25 (br d, J=4.77 Hz, 1 H) 8.89 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.15 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.67 (br d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.15 - 7.53 (m, 3 H) 3.33 - 3.60 (m, 9 H) 3.11 (s, 2 H) 1.94 (br d, J=4.77 Hz, 1 H) 0.77 - 1.00 (m, 4 H)

实施例 2: 式(I)化合物的 A 晶型制备

称取式(I)化合物 (126g) 加入到甲醇 (2900mL) 中, 反应液在 55°C 搅拌 1.5 小时, 加入巯基硅胶 (63g), 在 55°C搅拌下 17.5 小时, 减压抽滤, 反应液在 $\leq$ 50°C浓缩至 2200~2400mL, 加入 250mL 的叔丁基甲基醚, 在 55°C 搅拌 1.5 小时。加入晶种, 在 55°C下滴加 2500mL 的叔丁基甲基醚, 滴加时间超过 8 小时, 缓慢降温至-20~0°C, 降温时间超过 6 小时, 并在该温度下搅拌 42 小时。减压抽滤。滤饼用 400mL 的叔丁基甲基醚洗涤, 滤饼在 50~60°C真空 (-0.08~0.1MPa) 干燥 23 小时, 得到式(I)化合物的 A

晶型。

实施例 3：式(I)化合物的 A 晶型的固体稳定性试验

分别称取式(I)化合物的 A 晶型约 1.5g，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。高温高湿放置的样品于第 10 天，30 天取样检测（XRPD）；光照样品放入干净的表面皿中，铺成薄层，盖上石英玻璃盖，于第 5 天，10 天取样检测（XRPD）；长期实验和加速试验（避光）每份样品分别装入双层 LDPE 袋，每层 LDPE 袋分别扎扣密封，再将 LDPE 袋子放入已经装有一包干燥剂的铝箔袋中并热封，分别放入 25°C /60%RH，30°C /65%RH 和 40°C /75%RH 条件下考察，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 2 所示：

表 2：式(I)化合物的 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°C）	10 天	A 晶型
	30 天	A 晶型
高湿（25°C /相对湿度 92.5%）	10 天	A 晶型
	30 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
25°C/60%RH	3M	A 晶型
	6M	A 晶型
30°C/65%RH	1M	A 晶型
	3M	A 晶型
	6M	A 晶型
40°C/75%RH	1M	A 晶型
	3M	A 晶型
	6M	A 晶型

结论：式(I)化合物的 A 晶型在影响因素高温、高湿、强光照和长期加速实验条件下均具有良好的稳定性。

生物评价

实验例 1：体外酶活性评价

Tyk2 JH2 酶活性测试实验过程

在包含 20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.015%Brij-35、2 mM DTT 和 50 μg/mL BSA 的缓冲溶

液中加入 0.5 nM 的 TYK2 蛋白 (His-TVMV-TYK2 JH2 (575–869))、0.2 nM 的铕标记的 His 抗体、在相关 K_d 值下的荧光素标记的激酶示踪剂，以及待测化合物，测试体系在室温下孵化 90 分钟。随后，在 Envision 平板阅读器上测量产生的 HTRF (均相时间分辨荧光)信号，即荧光素受体 (520 nm)和铕供体 (495 nm)在发射波长处的荧光强度之比，并以此为基础计算得出 IC_{50} 值。本发明化合物的游离碱体外酶活性测定结果如表 3 所示：

表 3：本发明化合物体外酶活性测定结果 (IC_{50})

编号	Tyk2 JH2 (IC_{50} nM)
式(I)化合物的游离碱	0.04

实验结论：本发明化合物的游离碱有较强的 Tyk2 JH2 的抑制活性。

实验例 2：体外细胞活性评价

IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 实验

将人外周血单核细胞 (hPBMC) 进行种板，细胞密度 1×10^5 个细胞/孔，并在 37℃培养箱放置 90 分钟。然后将不同浓度的化合物加入细胞，每个化合物的浓度范围从 2 μ M 起始，进行 5 倍梯度稀释，共 8 个浓度梯度。将化合物和细胞在 37 度孵育 30 分钟。使用 IFN- α (1000 U/ml) 对 hPBMC 进行刺激，然后利用流式检测 CD4+ T 细胞内磷酸化 STAT1 的水平，用于评价化合物对 IFN- α 通路的抑制活性。本发明化合物的游离碱体外细胞活性测定结果如表 4 所示：

表 4：本发明化合物体外细胞活性测定结果 (IC_{50})

编号	IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 (IC_{50} nM)
式(I)化合物的游离碱	1.1

实验结论：本发明化合物的游离碱有较强的 Tyk2 相关的 IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 的细胞活性。

实验例 3：药代动力学研究 (PK)

实验目的：

本实验旨在研究供试品静脉注射和口服给药后在雄性 CD-1 小鼠、SD 大鼠和比特犬血浆中的药代动力学情况。

实验方法：

将动物随机分为两组，每组 2 只雄性。将化合物配制为指定制剂(溶媒为 5 mg/mL 10% 磺基丁醚- β -环糊精)，口服制剂为澄清或者均一混悬液。

动物在给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、8、24 小时从颈静脉穿刺或者隐静脉采集全血样品。将全血样品加入含有抗凝剂的离心管中，4℃，3000g 离心 15min，取上清血浆于干冰上快速冷冻，然后保存在-70 $\pm$ 10℃ 冰箱中直到进行 LC-MS/MS 分析。

数据处理：

使用 WinNonlin™ Version 6.3.0 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。达峰浓度(C_{max})和达峰时间(T_{max})以及可定量末时间，从血药浓度-时间图中直接获得。

使用对数线性梯形法计算下列药代动力学参数：血浆清除率 (CL)，分布容积 (V_d)，消除相半衰期 (T_{1/2})，0 点到末端时间点药物在体内的平均滞留时间 (MRT_{0-last})，0 点到无限时间药物在体内的平均滞留时间 (MRT_{0-inf})，0 点到末端时间点时间-血浆浓度曲线下面积 (AUC_{0-last})，0 点到无限时间-血浆浓度曲线下面积 (AUC_{0-inf}) 和生物利用度 (F)。本发明的实验结果如表 5 所示：

表5：药代动力学测试结果

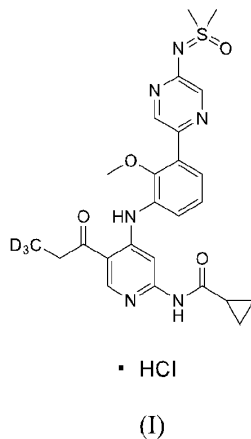
			小鼠	大鼠	犬
			式(I)化合物		
PK	PO	Dose (mpk)	10	30	25
		C _{max} (nM)	32400	44450	16789
		T _{max} (h)	0.5	0.75	2.0
		AUC _{0-last} (nM.h)	76037	231209	66504
		F (%)	81	65	103

注：V_d：分布容积；Cl：清除率；T_{1/2}：半衰期；AUC：暴露量（曲线下面积）；C_{max}：最大浓度；T_{max}：浓度达峰时间；F%：生物利用度；PO：口服

实验结论：本发明化合物显示了优良的药代动力学性质，有较高的体内暴露量和口服生物利用度。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物,



2. 根据权利要求1所述的式(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: $17.56\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

3. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的A晶型,其特征在于,所述A晶型的X射线粉末衍射图谱中,用 2θ 角表示,至少包含选自下述中的6、7或8个衍射峰: $17.56\pm 0.20^\circ$, $18.76\pm 0.20^\circ$, $19.63\pm 0.20^\circ$, $20.44\pm 0.20^\circ$, $22.89\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

4. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的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: $17.56\pm 0.20^\circ$, $18.76\pm 0.20^\circ$, $19.63\pm 0.20^\circ$, $20.44\pm 0.20^\circ$, $22.89\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$ 。

5. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的A晶型,其特征在于,所述A晶型的X射线粉末衍射图谱中,用 2θ 角表示,至少包含选自下述中的10、11或12个衍射峰: $8.70\pm 0.20^\circ$, $10.05\pm 0.20^\circ$, $15.56\pm 0.20^\circ$, $17.56\pm 0.20^\circ$, $18.76\pm 0.20^\circ$, $19.63\pm 0.20^\circ$, $20.44\pm 0.20^\circ$, $22.89\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$, $29.49\pm 0.20^\circ$ 。

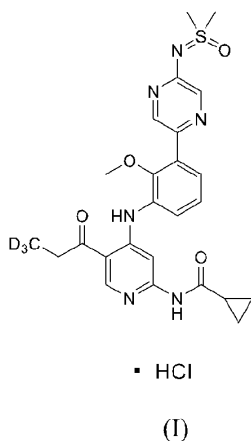
6. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的A晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.70\pm 0.20^\circ$, $10.05\pm 0.20^\circ$, $15.56\pm 0.20^\circ$, $17.56\pm 0.20^\circ$, $18.76\pm 0.20^\circ$, $19.63\pm 0.20^\circ$, $20.44\pm 0.20^\circ$, $22.89\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$, $29.49\pm 0.20^\circ$ 。

7. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的A晶型,其特征在于,所述A晶型的X射线粉末衍射图谱中,用 2θ 角表示,至少包含选自下述中的12、13、14、15或16个衍射峰: $8.70\pm 0.20^\circ$, $10.05\pm 0.20^\circ$, $12.08\pm 0.20^\circ$, $15.56\pm 0.20^\circ$, $17.56\pm 0.20^\circ$, $18.76\pm 0.20^\circ$, $19.63\pm 0.20^\circ$, $20.44\pm 0.20^\circ$, $22.89\pm 0.20^\circ$, $23.77\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $26.33\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$, $27.83\pm 0.20^\circ$, $29.49\pm 0.20^\circ$ 。

8. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的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: $8.70\pm 0.20^\circ$, $10.05\pm 0.20^\circ$, $12.08\pm 0.20^\circ$, $15.56\pm 0.20^\circ$, $17.56\pm 0.20^\circ$, $18.76\pm 0.20^\circ$, $19.63\pm 0.20^\circ$, $20.44\pm 0.20^\circ$, $22.89\pm 0.20^\circ$, $23.77\pm 0.20^\circ$, $24.36\pm 0.20^\circ$, $25.69\pm 0.20^\circ$, $26.33\pm 0.20^\circ$, $27.37\pm 0.20^\circ$, $27.83\pm 0.20^\circ$, $29.49\pm 0.20^\circ$ 。

9. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射峰图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: $17.56^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $24.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $27.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $8.70^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $10.05^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $12.08^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $14.63^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $15.56^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $16.39^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $18.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $19.35^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $19.63^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $20.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $21.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $22.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $22.89^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $23.23^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $23.77^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $24.51^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $25.69^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $26.33^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $26.73^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $27.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $28.58^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $29.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $30.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $31.13^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $32.29^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $32.88^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $34.04^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $35.19^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $36.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $38.89^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

10. 式(I)化合物的 A 晶型,



其 XRPD 图谱如图 1 所示。

11. 根据权利要求 1~10 任意一项所述的式(I)化合物的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $230.5^{\circ}\text{C} \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

12. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物的 A 晶型, 其 DSC 图谱如图 2 所示。

13. 根据权利要求 1~10 任意一项所述的式(I)化合物的 A 晶型, 其热重分析曲线在 $175.0^{\circ}\text{C} \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 时失重达 $1.02\% \pm 0.20\%$ 。

14. 根据权利要求 13 所述的式(I)化合物的 A 晶型, 其 TGA 图谱如图 3 所示。

15. 根据权利要求 1 所述化合物或权利要求 2~14 任意一项所述的式(I)化合物的 A 晶型制备治疗 Tyk2 JH2 相关药物中的应用。