

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年1月20日 (20.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/012587 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/106233

(22) 国际申请日: 2021年7月14日 (14.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010673797.7 2020年7月14日 (14.07.2020) CN

(71) 申请人: 苏州晶云药物科技股份有限公司(CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN];
中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物医药产业园B4幢101室, Jiangsu 215123 (CN)。

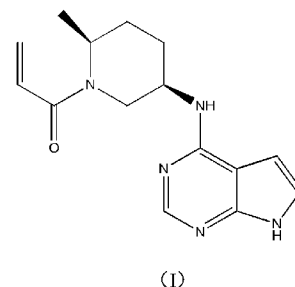
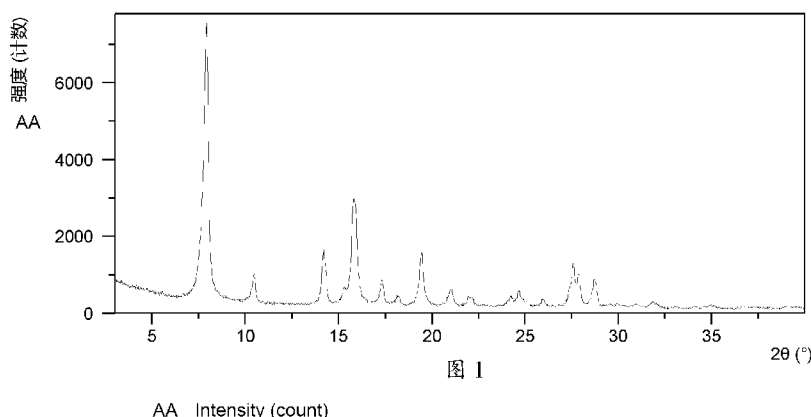
(72) 发明人: 鲁霞(LU, Xia); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物医药产业园B4幢101室, Jiangsu 215123 (CN)。 赵晔(ZHAO, Ye); 中

国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物医药产业园B4幢101室, Jiangsu 215123 (CN)。
张晓宇(ZHANG, Xiaoyu); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物医药产业园B4幢101室, Jiangsu 215123 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: MALONATE CRYSTAL FORM OF PROPENONE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 丙烯酮类化合物的丙二酸盐晶型及其制备方法



(57) Abstract: A crystal form of a propenone compound, and a preparation method therefor. Provided in the present invention are two crystal forms A and B of a malonate of the compound of formula (I), and a preparation method therefor and a use thereof. The malonate crystal forms A and B of the compound of formula (I) provided in the present invention have advantages in at least one aspect among solubility, melting point, stability, dissolution, hygroscopicity, processability, purification effect, preparation production, and safety, thus providing a new and better choice for the preparation of pharmaceutical preparations containing the compound of formula (I), and having very important significance for drug development.

(57) 摘要: 本发明涉及丙烯酮类化合物的晶型及其制备方法。本发明提供了式 (I) 化合物丙二酸盐两种晶型A、B的制备方法和用途。本发明提供的式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型A、B, 在溶解度、熔点、稳定性、溶出度、引湿性、及加工性能、提纯作用、制剂生产、安全性等方面中的至少一方面上存在优势, 为含式 (I) 化合物的药物制剂的制备提供了新的更好的选择, 对于药物开发具有非常重要的意义。

WO 2022/012587 A1

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

丙烯酮类化合物的丙二酸盐晶型及其制备方法

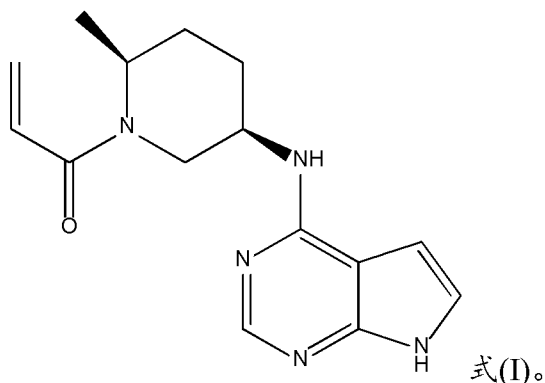
技术领域

本发明涉及化学医药领域，特别是涉及丙烯酮类化合物的丙二酸盐晶型及其制备方法。

背景技术

JAK3 激酶是胞质蛋白质酪氨酸激酶 JAK 家族的一员，在 JAK-STAT 信号通路中发挥着重要作用。大量研究表明，JAK3 激酶的调控与多种疾病，特别是自身免疫系统疾病存在重要的相关性。因此，开发高选择性的 JAK3 激酶抑制剂对多种免疫疾病的治疗有着重要意义。

1-[(2S, 5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮是一种强效、高选择性的 JAK3/TEC 双重抑制剂，临床测试结果表明，在治疗斑秃、类风湿性关节炎、克罗恩病以及溃疡性结肠炎等方面具有非常好的应用前景，其结构式如下所示：



专利 US20170247372A1 公开了式 (I) 化合物及其合成路线，公开的合成方法需利用手性超临界流体色谱对目标化合物进行分离，设备成本高，制备条件苛刻，不适用于大规模工业化生产。需开发更为简单、安全且产率高的制备方法。

在 US20190060311A1 中公开了式 (I) 化合物的丙二酸盐可作为药物制剂的组成之一，用于白癜风的治疗。

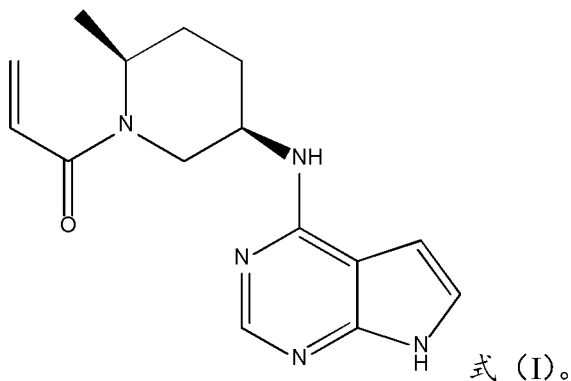
目前，尚无有关式 (I) 化合物游离碱以及丙二酸盐结晶形态的任何报道。

同一药物的不同晶型在溶解度、熔点、密度、稳定性等方面有显著的差异，从而不同程度地影响药物的稳定性、均一性、生物利用度、疗效和安全性。因此，药物研发中进行全面系统的多晶型筛选，选择最适合开发的晶型，是不可忽视的重要研究内容之一。基于此，有必要对式 (I) 化合物游离碱以及丙二酸盐进行多晶型筛选，为药物的后续开发提供更多更好的选择。

发明内容

本发明提供了式 (I) 化合物丙二酸盐的两种晶型 A、B 及其制备方法和用途。

1. 式 (I) 所示化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮的丙二酸盐 A 型晶体、即丙二酸盐晶型 A，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



2. 上述 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在甲基异丁基酮, 乙腈, 乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 甲基叔丁基醚中的至少一种溶剂中打浆, 收集固体并在室温下真空干燥, 得到丙二酸盐晶型 A。

3. 上述 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在甲醇, 丙酮, 四氢呋喃, 2-甲基四氢呋喃, 1,4-二氧六环, 乙醇, 乙醇/水中的至少一种溶剂中溶清, 搅拌三天, 使用乙酸乙酯进行反溶剂添加, 澄清液过滤后挥发直至有固体析出, 得到丙二酸盐晶型 A。

4. 上述 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于正溶剂中, 过滤后加入反溶剂, 得到丙二酸盐晶型 A。

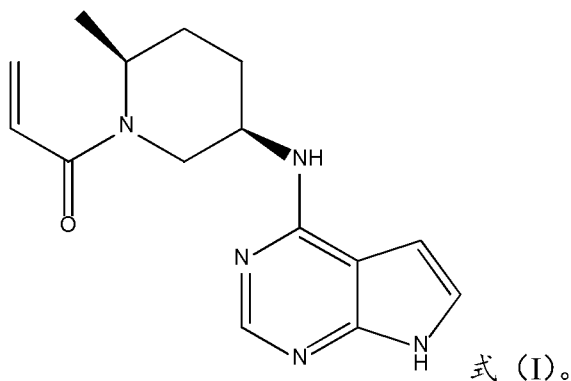
5. 上述 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于甲醇、乙醇/氯仿, 过滤后挥发直至有固体析出, 得到丙二酸盐晶型 A。

6. 上述 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于正溶剂中, 置于反溶剂氛围中气液扩散 12 天, 得到丙二酸盐晶型 A。

7. 式 (I) 所示化合物-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮的丙二酸盐 B 型晶体、即丙二酸盐晶型 B, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



8. 上述 7 所述的丙二酸盐晶型 B 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在二氯甲烷中打浆, 收集固体并在室温下真空干燥, 得到丙二酸盐晶型 B。

9. 上述 7 所述的丙二酸盐晶型 B 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体在丙酮、四氢呋喃、甲醇/二氯甲烷、氯仿/异丙醇、乙腈/水的至少一种溶剂中溶清, 过滤后挥发直至有固体析出, 得到丙二酸盐晶型 B。

10. 药物组合物, 其包含上述 1 和 7 中任一项所述的晶体和制药学可接受的载体。

11. 具有 JAK3 抑制活性的药物组合物, 其含有上述 1 和 7 中任一项所述的晶体作为有效成分。

12. 斑秃、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎以及白癜风的预防药或治疗药, 其含有上述 1 和 7 中任一项所述的晶体作为有效成分。

与现有技术相比, 本发明提供的式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A, B, 在溶解度、熔点、稳定性、溶出度、引湿性、生物有效性以及加工性能、提纯作用、制剂生产、安全性等方面中的至少一方面上存在优势, 为含式 (I) 化合物的药物制剂的制备提供了新的更好的选择, 对于药物开发具有非常重要的意义。

附图说明

图 1 实施例 1 中丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 图

图 2 实施例 1 中丙二酸盐晶型 A 的 TGA 图

图 3 实施例 1 中丙二酸盐晶型 A 的 DSC 图

图 4 实施例 1 中丙二酸盐晶型 A 的 ¹H NMR 图

图 5 实施例 5 中丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 图

图 6 实施例 7 中丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 图

图 7 实施例 16 中丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 图

图 8 实施例 18 中丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 图

图 9 实施例 23 中丙二酸盐晶型 B 的 XRPD 图

图 10 实施例 23 中丙二酸盐晶型 B 的 TGA 图

图 11 实施例 23 中丙二酸盐晶型 B 的 DSC 图

图 12 实施例 23 中丙二酸盐晶型 B 的 ¹H NMR 图

图 13 实施例 24 中丙二酸盐晶型 B 的 XRPD 图

图 14 实施例 25 中丙二酸盐晶型 B 的 XRPD 图

图 15 实施例 26 中丙二酸盐晶型 B 的 XRPD 图

图 16 实施例 30 中游离碱、丙二酸盐晶型 A、B 在 FaSSiF (空腹状态下人工肠液) 中的动态溶解度

图 17 实施例 30 中游离碱、丙二酸盐晶型 A、B 在 FeSSiF (饱食状态下人工肠液) 中的动态溶解度

图 18 实施例 31 中丙二酸盐晶型 A 压力稳定性前后的 XRPD 对比图

图 19 实施例 31 中丙二酸盐晶型 B 压力稳定性前后的 XRPD 对比图

图 20 实施例 32 中游离碱、丙二酸盐晶型 A、B 在 pH6.8 的磷酸缓冲液中的溶出曲线图

图 21 实施例 33 中稳定性测试前后游离碱的 XRPD 对比图

图 22 实施例 33 中稳定性测试前后丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 对比图

图 23 实施例 34 中丙二酸盐晶型 A 的 DVS 图

图 24 实施例 34 中 DVS 测试前后丙二酸盐晶型 A 的 XRPD 对比图

图 25 实施例 34 中丙二酸盐晶型 B 的 DVS 图

图 26 实施例 34 中 DVS 测试前后丙二酸盐晶型 B 的 XRPD 对比图

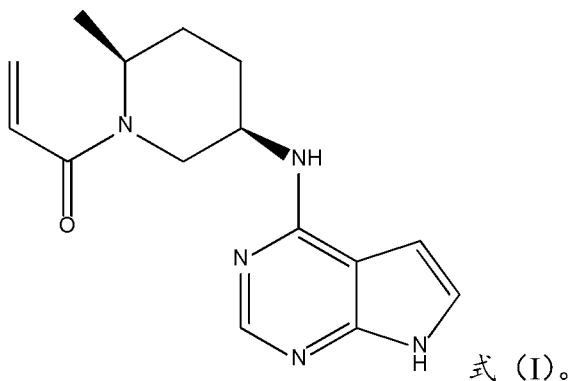
图 27 实施例 35 中丙二酸盐晶型 A 溶液稳定性样品的 XRPD 图-1

图 28 实施例 35 中丙二酸盐晶型 A 溶液稳定性样品的 XRPD 图-2

具体实施方式

丙二酸盐晶型 A

式(I)所示化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮的丙二酸盐 A 型晶体、即丙二酸盐晶型 A，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



在本发明的一个实施方式中，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或两处或三处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或两处或三处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的任意 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处、或 9 处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

所述的丙二酸盐晶型 A 的制备方法，其特征在于，

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在甲基叔丁基酮, 乙腈, 乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 甲基叔丁基醚中的至少一种溶剂中打浆, 收集固体并在室温下真空干燥, 得到丙二酸盐晶型 A。

在本发明的一个实施方式中, 所述打浆温度为 20 °C 到 30 °C。

在本发明的一个实施方式中, 所述式 (I) 化合物固体与丙二酸的投料摩尔比为 0.5~1.5:1, 例如 1:1。

在本发明的一个实施方式中, 所述打浆时间为 1~10 天, 例如 5 天。

所述的丙二酸盐晶型 A 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在甲醇, 丙酮, 四氢呋喃, 2-甲基四氢呋喃, 1,4-二氧六环, 乙醇/水中的至少一种溶剂中溶清, 搅拌三天, 使用乙酸乙酯进行反溶剂添加后, 澄清液过滤后挥发直至有固体析出, 得到丙二酸盐晶型 A。

在本发明的一个实施方式中, 所述乙醇/水混合溶剂中水含量为 0~15%。

在本发明的一个实施方式中, 所述搅拌温度为 20 °C 到 30 °C。

在本发明的一个实施方式中, 所述挥发温度为 20 °C 到 30 °C。

所述的丙二酸盐晶型 A 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于正溶剂中, 过滤后加入反溶剂, 得到丙二酸盐晶型 A。

在本发明的一个实施方式中, 所述正溶剂为甲醇, 所述反溶剂选自甲基叔丁基醚和乙酸乙酯中的至少一种。

在本发明的一个实施方式中, 所述溶解温度为 20 °C 到 30 °C。

在本发明的一个实施方式中, 过滤后在搅拌下缓慢加入反溶剂。

在本发明的一个实施方式中, 搅拌温度为 20 °C 到 30 °C。

所述的丙二酸盐晶型 A 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于甲醇, 乙醇/氯仿, 过滤后挥发直至有固体析出, 得到丙二酸盐晶型 A。

在本发明的一个实施方式中, 所述乙醇/氯仿的体积比为 3~5:1, 例如 4:1。

在本发明的一个实施方式中, 所述溶解温度为 20 °C 到 30 °C。

在本发明的一个实施方式中, 所述挥发温度为 20 °C 到 30 °C。

所述的丙二酸盐晶型 A 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于正溶剂中, 置于反溶剂氛围中气液扩散 12 天, 得到丙二酸盐晶型 A。

在本发明的一个实施方式中, 所述正溶剂为甲醇、乙醇、丙酮和四氢呋喃中的至少一种, 所述反溶剂选自 2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯和乙酸乙酯中的至少一种。

在本发明的一个实施方式中, 所述扩散时间为 5~20 天, 例如 12 天。

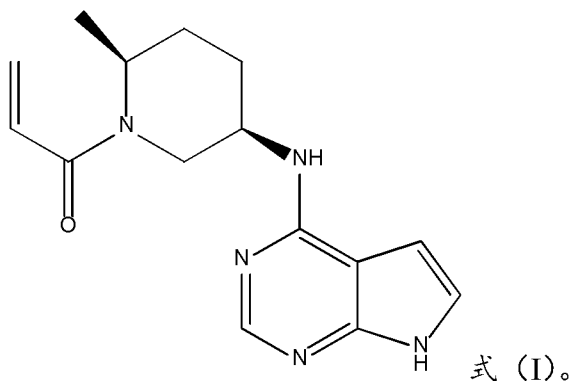
在本发明的一个实施方式中, 所述扩散温度为 5 °C 到 30 °C。

在本发明的一个实施方式中, 扩散 12 天后仍未析出固体, 将溶液转移至室温下挥发, 析出固体, 得到丙二酸盐晶型 A。

在本发明的一个实施方式中, 所述样品的挥发时间为 5~10 天, 例如 7 天。

丙二酸盐晶型 B

式(I)所示化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮的丙二酸盐 B 型晶体、即丙二酸盐晶型 B, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 6.8° \pm 0.2°、13.6° \pm 0.2°和 16.6° \pm 0.2°处有特征峰,



在本发明的一个实施方式中, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 8.6° \pm 0.2°、28.1° \pm 0.2°、19.3° \pm 0.2°中的一处或两处或三处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 8.6° \pm 0.2°、28.1° \pm 0.2°、19.3° \pm 0.2°处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 10.6° \pm 0.2°、14.7° \pm 0.2°中的一处或两处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 10.6° \pm 0.2°、14.7° \pm 0.2°处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 6.8° \pm 0.2°、8.6° \pm 0.2°、10.6° \pm 0.2°、13.6° \pm 0.2°、16.6° \pm 0.2°、19.3° \pm 0.2°、24.6° \pm 0.2°、28.1° \pm 0.2°中的任意 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处有特征峰。

在本发明的一个实施方式中, 所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2 θ 值为 6.8° \pm 0.2°、8.6° \pm 0.2°、10.6° \pm 0.2°、13.6° \pm 0.2°、16.6° \pm 0.2°、19.3° \pm 0.2°、24.6° \pm 0.2°、28.1° \pm 0.2°处有特征峰。

所述的丙二酸盐晶型 B 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在二氯甲烷中打浆, 收集固体并在室温下真空干燥, 得到丙二酸盐晶型 B。

在本发明的一个实施方式中, 所述打浆温度为 20 °C 到 30 °C。

在本发明的一个实施方式中, 所述式(I)化合物固体与丙二酸的投料摩尔比为 0.5~1.5:1, 例如 1:1。

在本发明的一个实施方式中, 所述打浆时间为 3 天。

所述的丙二酸盐晶型 B 的制备方法, 其特征在于,

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体在丙酮, 四氢呋喃、甲醇/二氯甲烷、氯仿/异丙醇、乙腈/水的至少一种溶剂中溶清, 过滤后挥发直至有固体析出, 得到丙二酸盐晶型 B。

在本发明的一个实施方式中, 所述甲醇/二氯甲烷的体积比为 0.5~2:1, 例如 1:1。

在本发明的一个实施方式中, 所述氯仿/异丙醇的体积比为 3~5:1, 例如 4:1。

在本发明的一个实施方式中，所述乙腈/水的体积比为 19~9:1，例如 12.5:1。

在本发明的一个实施方式中，所述溶解温度为 20 °C 到 50 °C。

在本发明的一个实施方式中，所述挥发温度为 20 °C 到 30 °C。

根据本发明，作为原料的所述式 (I) 化合物指其固体(晶体或无定形)、半固体、蜡或油形式。优选地，作为原料的式 (I) 化合物为固体粉末形式。所述“搅拌”，采用本领域的常规方法完成，例如磁力搅拌或机械搅拌，搅拌速度为 50~1800 转/分钟，其中，磁力搅拌 200~1500 转/分钟，优选为 300~1000 转/分钟，机械搅拌优选为 100~300 转/分钟。

上述本发明的晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 可以用于制备药物组合物，在制备药物组合物时含有上述本发明的晶体和制药学可接受的载体。上述本发明的晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 可以用于制备具有 JAK3 抑制活性的药物组合物，其包含上述本发明的晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 作为有效成分。上述本发明的晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 可以用于制备斑秃、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎以及白癜风的预防药或治疗药，其包含上述本发明的晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 作为有效成分。

本发明还提供药物组合物，其包含上述本发明的任意一种晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 和制药学可接受的载体。

本发明还提供具有 JAK3 抑制活性的药物组合物，其含有上述本发明的任意一种晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 作为有效成分。

本发明提供斑秃、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎以及白癜风的预防药或治疗药，其含有上述本发明的任意一种晶体(式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A、B) 作为有效成分。

本发明中，“晶体”或“多晶型”指的是被所示的 X 射线衍射图表征所证实的。本领域技术人员能够理解，这里所讨论的理化性质可以被表征，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X 射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变。特别需要指出的是，X 射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。事实上，X 射线衍射图中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，本文所示的峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外，峰角度的实验误差通常在 5% 或更少，这些角度的误差也应该被考虑进去，通常允许有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。另外，由于样品厚度等实验因素的影响，会造成峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明中一个晶型的 X 射线衍射图不必和这里所指的例子中的 X 射线衍射图完全一致，本文所述“X 射线衍射图相同”并非指绝对相同，相同峰位置可相差 $\pm 0.2^\circ$ 且峰强度允许一定可变性。任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的图谱和一个未知晶型的图谱相比较，以证实这两组图谱反映的是相同还是不同的晶型。

在一些实施方案中，本发明的丙二酸盐晶型 A、B 是纯的、单一的，基本没有混合任何其他晶型。本发明中，“基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于 20% (重量) 的其他晶型，尤其指少于 10% (重量) 的其他晶型，更指少于 5% (重量) 的其他晶型，更指少于 1% (重量) 的其他晶型。需要说明的是，本发明中提及的数值及数值范围不应被狭隘地理解

为数值或数值范围本身，本领域技术人员应当理解其可以根据具体技术环境的不同，在不背离本发明精神和原则的基础上围绕具体数值有所浮动，本发明中，这种本领域技术人员可预见的浮动范围多以术语“约”来表示。

本发明说明书中记载的数值范围的上限值和下限值可以任意地组合。

实施例

以下将通过具体实施例进一步阐述本发明，但并不用于限制本发明的保护范围。本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进，这些改进也应视为本发明的保护范围。因此，本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

本发明中“室温”如果没有特别说明，通常是指20 °C到30 °C。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD：X射线粉末衍射

DSC：差示扫描量热分析

TGA：热重分析

¹H NMR：核磁共振氢谱

DVS：动态水分吸附

HPLC：高效液相色谱

本发明所述的X射线粉末衍射图在Panalytical (帕纳科)公司的Empyrean型及X'Pert³型X射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的X射线粉末衍射的方法参数如下：

X射线光源：Cu, K α

K α 1 (Å): 1.54060; K α 2 (Å): 1.54443

K α 2/K α 1 强度比例：0.50

电压：45 千伏特(kV)

电流：40 毫安培(mA)

扫描范围：自 3.0 至 40.0 度(2 θ 角)

本发明所述的差示扫描量热分析图在TA公司的Discovery DSC 2500型差示扫描量热仪上采集。本发明所述的差示扫描量热分析的方法参数如下：

扫描速率：10 °C/分钟

保护气体：氮气

本发明所述的热重分析图在TA公司的Discovery TGA 5500型及Q5000型热重分析仪上采集。本发明所述的热重分析的方法参数如下：

扫描速率：10 °C/分钟

保护气体：氮气

本发明所述的核磁共振氢谱数据(¹H NMR)采自于Bruker Avance II DMX 400M HZ核磁共振波谱仪。称量1-5 mg样品，用0.5 mL氘代二甲亚砜溶解，配制成2-10 mg/mL的溶液进行测试。

本发明所述的动态水分吸附图在SMS公司的Intrinsic型及Intrinsic Plus型动态水分吸附仪上采集。本发明所述的动态水分吸附测试的方法参数如下：

温度：25 °C

保护气体及流量：N₂，200 毫升/分钟

dm/dt：0.002%/分钟

最小 dm/dt 平衡时间：10 分钟

最大平衡时间：180 分钟

相对湿度范围：0%RH-95%RH-0%RH、室温-95%RH-0%RH-95%RH

相对湿度梯度：10% (0%RH-90%RH-0%RH)、5% (90%RH-95%RH 和 95%RH-90%RH)

本发明中所述的溶出数据是在 Agilent 公司的 Agilent 708DS 型溶出仪上采集。所述的溶出测试条件如下：

| | |
|------|---------------------------------------|
| 溶出仪 | Agilent 708DS |
| 方法 | 浆法 |
| 介质 | pH 6.8 磷酸盐缓冲液 |
| 介质体积 | 900 mL |
| 转速 | 100 rpm |
| 介质温度 | 37 °C |
| 取样点 | 5,10 ,15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min |
| 补充介质 | No |

以下实施例中所使用的式 (I) 化合物游离碱固体可通过商业购买获得。

实施例 1：化合物丙二酸盐 A 的制备

称取 2.0 g 式 (I) 化合物游离碱固体和 749.2 mg (摩尔比 1:1) 的丙二酸于反应器中，加入 50 mL 乙腈后 (室温) 打浆 5 天。过滤收集固体，于室温下真空干燥，得到式 (I) 化合物的丙二酸盐，共 2.26 g。

经检测，制备得到的固体为丙二酸盐晶型 A，其 X 射线粉末衍射数据如表 1 所示，衍射图如图 1 所示，TGA、DSC 和 ¹H NMR 数据分别如图 2~图 4 所示。

表 1

| 衍射角 2θ | d 值 | 强度% |
|--------|-------|--------|
| 7.89 | 11.21 | 100.00 |
| 10.42 | 8.49 | 10.55 |
| 11.40 | 7.77 | 0.13 |
| 13.05 | 6.79 | 0.17 |
| 14.12 | 6.27 | 19.53 |
| 15.72 | 5.64 | 39.14 |
| 17.29 | 5.13 | 8.63 |
| 18.10 | 4.90 | 2.54 |
| 19.40 | 4.58 | 18.31 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 20.95 | 4.24 | 5.19 |
| 21.87 | 4.06 | 3.41 |
| 22.11 | 4.02 | 3.24 |
| 22.61 | 3.93 | 0.26 |
| 24.16 | 3.68 | 3.51 |
| 24.61 | 3.62 | 4.90 |
| 25.89 | 3.44 | 1.99 |
| 27.52 | 3.24 | 14.69 |
| 27.84 | 3.20 | 9.60 |
| 28.65 | 3.12 | 8.18 |
| 29.78 | 3.00 | 0.41 |
| 30.83 | 2.90 | 1.12 |
| 31.77 | 2.82 | 2.22 |
| 34.04 | 2.63 | 0.81 |
| 34.94 | 2.57 | 0.99 |

实施例 2~6: 丙二酸盐晶型 A 的制备(反应结晶)

室温条件下称取适量的式 (I) 化合物游离碱固体及一定摩尔比的丙二酸置于 1.5 毫升玻璃小瓶中, 加入相应体积的有机溶剂在室温下打浆 3 天, 收集固体并在室温下真空干燥。

经检测, 本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 A。本实施例中所涉详细试验条件如表 2 所示, 实施例 5 样品的 X 射线粉末衍射数据如表 3 所示, 衍射图如图 5 所示。

表 2

| 实施例 | 游离碱质量 (毫克) | 游离碱/丙二酸 摩尔比 | 溶剂 (体积) |
|-----|---------------|----------------|---------------|
| 1 | 19.5 | 1:1 | 甲基异丁基酮 (1 毫升) |
| 2 | 20.2 | 1:1 | 乙腈 (1 毫升) |
| 3 | 20.5 | 1:1 | 乙酸乙酯 (1 毫升) |
| 4 | 19.8 | 2:1 | 乙酸异丙酯 (1 毫升) |
| 5 | 19.5 | 1:1 | 甲基叔丁基醚 (1 毫升) |

表 3

| 衍射角 2θ | d 值 | 强度% |
|--------|-------|--------|
| 7.89 | 11.21 | 100.00 |
| 10.39 | 8.52 | 11.66 |
| 14.13 | 6.27 | 31.47 |
| 15.69 | 5.65 | 48.50 |
| 15.88 | 5.58 | 48.09 |
| 17.29 | 5.13 | 7.87 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 18.11 | 4.90 | 6.35 |
| 19.40 | 4.57 | 29.58 |
| 20.97 | 4.24 | 8.18 |
| 21.95 | 4.05 | 5.43 |
| 24.11 | 3.69 | 4.53 |
| 24.66 | 3.61 | 8.21 |
| 25.95 | 3.43 | 2.68 |
| 27.55 | 3.24 | 31.38 |
| 27.88 | 3.20 | 20.74 |
| 28.66 | 3.12 | 18.44 |
| 29.98 | 2.98 | 1.08 |
| 30.91 | 2.89 | 1.09 |
| 31.72 | 2.82 | 3.19 |
| 33.90 | 2.64 | 0.36 |
| 35.00 | 2.56 | 1.27 |

实施例 6~14: 丙二酸盐晶型 A 的制备(反溶剂添加-挥发结晶)

室温条件下称取适量的式 (I) 化合物游离碱固体及一定摩尔比的丙二酸置于 1.5 毫升玻璃小瓶中, 加入相应体积的有机溶剂在室温下打浆 3 天, 获得澄清液。将所得澄清液转移至 5 毫升玻璃小瓶中, 使用乙酸乙酯进行反溶剂添加, 未析出固体, 而后将澄清液置于室温条件下缓慢挥发, 直至有固体析出。

经检测, 本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 A。本实施例中所涉详细试验条件如表 4 所示, 实施例 7 样品的 X 射线粉末衍射数据如表 5 所示, 衍射图如图 6 所示。

表 4

| 实施例 | 游离碱质量 (毫克) | 游离碱/丙 二酸 摩尔比 | 溶剂 | | 反溶剂 (体积) |
|-----|---------------|--------------------|--------------|------------|-------------|
| | | | 种类 (体积比) | 体积 (毫升) | |
| 6 | 19.8 | 1:1 | 甲醇 | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 7 | 19.7 | 1:2 | 丙酮 | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 8 | 20.2 | 1:1 | 四氢呋喃 | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 9 | 20.6 | 1:2 | 2-甲基四氢呋喃 | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 10 | 19.8 | 1:1 | 1,4-二氧六环 | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 11 | 20.4 | 1:1 | 乙醇 | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 12 | 20.2 | 1:1 | 乙醇/水 (97:3) | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 13 | 19.8 | 1:1 | 乙醇/水 (93:7) | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |
| 14 | 20.3 | 1:1 | 乙醇/水 (86:14) | 1 | 乙酸乙酯 (4 毫升) |

表 5

| 衍射角 2θ | d 值 | 强度% |
|---------------|-------|--------|
| 7.89 | 11.21 | 100.00 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 10.39 | 8.51 | 8.92 |
| 14.12 | 6.27 | 20.09 |
| 15.67 | 5.66 | 46.26 |
| 15.86 | 5.59 | 46.57 |
| 17.22 | 5.15 | 15.55 |
| 18.03 | 4.92 | 3.97 |
| 19.39 | 4.58 | 29.39 |
| 20.92 | 4.25 | 9.69 |
| 21.84 | 4.07 | 5.59 |
| 24.17 | 3.68 | 5.89 |
| 24.56 | 3.62 | 8.41 |
| 25.82 | 3.45 | 5.72 |
| 27.50 | 3.24 | 30.00 |
| 27.80 | 3.21 | 26.93 |
| 28.71 | 3.11 | 20.39 |
| 30.92 | 2.89 | 2.46 |
| 31.68 | 2.82 | 3.80 |
| 34.94 | 2.57 | 2.59 |

实施例 15~16: 丙二酸盐晶型 A 的制备(反溶剂添加法)

室温条件下称取适量的实施例 1 得到的式 (I) 化合物的丙二酸盐固体置于 5 毫升的玻璃小瓶中, 加入相应体积的正溶剂使固体溶清。随后磁力搅拌(转速约为 1000 转/分钟)得到澄清溶液, 并向其中逐滴加入相应反溶剂, 观察到有固体析出, 离心分离所得固体。

经检测, 本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 A。本实施例中所涉详细试验条件如表 6 所示, 实施例 16 样品的 X 射线粉末衍射数据如表 7 所示, 衍射图如图 7 所示。

表 6

| 实施例 | 固体质量 (毫克) | 正溶剂 | | 反溶剂 | | 实验条件 |
|-----|--------------|-----|------------|--------|------------|-------------|
| | | 种类 | 体积 (毫升) | 种类 | 体积 (毫升) | |
| 15 | 15.4 | 甲醇 | 0.1 | 甲基叔丁基醚 | 1.0 | 滴加反溶剂后固体即析出 |
| 16 | 14.7 | 甲醇 | 0.1 | 乙酸乙酯 | 0.6 | 滴加反溶剂后固体即析出 |

表 7

| 衍射角 2θ | d 值 | 强度% |
|--------|-------|--------|
| 7.89 | 11.21 | 100.00 |
| 10.37 | 8.53 | 12.91 |
| 12.82 | 6.91 | 0.69 |
| 14.05 | 6.30 | 25.73 |
| 14.26 | 6.21 | 15.67 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 15.24 | 5.81 | 10.00 |
| 15.66 | 5.66 | 56.02 |
| 15.85 | 5.59 | 58.11 |
| 17.26 | 5.14 | 17.01 |
| 18.11 | 4.90 | 5.63 |
| 19.37 | 4.58 | 34.82 |
| 20.94 | 4.24 | 9.30 |
| 22.02 | 4.04 | 6.36 |
| 24.13 | 3.69 | 6.76 |
| 24.58 | 3.62 | 10.52 |
| 25.85 | 3.45 | 5.18 |
| 27.52 | 3.24 | 36.35 |
| 27.84 | 3.20 | 30.88 |
| 28.67 | 3.11 | 23.06 |
| 29.47 | 3.03 | 4.11 |
| 30.78 | 2.90 | 2.93 |
| 31.70 | 2.82 | 4.69 |
| 34.88 | 2.57 | 2.60 |

实施例 17~18: 丙二酸盐晶型 A 的制备(缓慢挥发法)

室温条件下称取适量的实施例 1 得到的式 (I) 化合物的丙二酸盐固体置于 3 毫升的玻璃小瓶中, 加入相应体积的溶剂以溶解固体。使用 0.45 微米孔径的聚四氟乙烯滤膜将样品溶液过滤至新的 3 毫升玻璃小瓶中。使用封口膜封口后于其上扎 4 个针孔, 而后置于室温条件下缓慢挥发, 直至有固体析出。

经检测, 本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 A。本实施例中所涉详细试验条件如表 8 所示, 实施例 18 样品的 X 射线粉末衍射数据如表 9 所示, 衍射图如图 8 所示。

表 8

| 实施例 | 固体质量 (毫克) | 溶剂 | |
|-----|--------------|------------|--------|
| | | 种类(体积比) | 体积(毫升) |
| 17 | 14.8 | 甲醇 | 1.0 |
| 18 | 14.7 | 乙醇/氯仿(4:1) | 1.0 |

表 9

| 衍射角 2 θ | d 值 | 强度% |
|----------------|-------|--------|
| 7.89 | 11.21 | 100.00 |
| 10.43 | 8.48 | 15.97 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 14.13 | 6.27 | 34.30 |
| 14.28 | 6.20 | 24.05 |
| 15.23 | 5.82 | 9.21 |
| 15.76 | 5.62 | 59.26 |
| 17.30 | 5.13 | 10.27 |
| 18.22 | 4.87 | 5.16 |
| 19.44 | 4.57 | 37.65 |
| 21.00 | 4.23 | 9.67 |
| 21.93 | 4.05 | 6.25 |
| 24.22 | 3.67 | 6.10 |
| 24.66 | 3.61 | 13.88 |
| 25.90 | 3.44 | 4.68 |
| 27.58 | 3.23 | 39.27 |
| 27.88 | 3.20 | 32.67 |
| 28.70 | 3.11 | 25.62 |
| 30.15 | 2.96 | 1.63 |
| 30.87 | 2.90 | 3.12 |
| 31.68 | 2.82 | 2.23 |
| 33.03 | 2.71 | 0.92 |
| 34.01 | 2.64 | 1.18 |
| 34.93 | 2.57 | 1.48 |

实施例 19~22: 丙二酸盐晶型 A 的制备(气液渗透-室温挥发法)

室温条件下称取适量的实施例 1 得到的式 (I) 化合物的丙二酸盐固体置于 3 毫升的玻璃小瓶中, 加入相应体积的正溶剂以溶解固体, 使用 0.45 微米孔径的聚四氟乙烯滤膜将样品溶液过滤至新的 3 毫升玻璃小瓶中, 敞口置于预盛有 3 毫升相应反溶剂的 20 毫升玻璃瓶中。封口后置于室温条件下气液渗透十二天时间。未析出固体的样品转移至室温条件下敞口挥发七天, 收集固体。

经检测, 本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 A。本实施例中所涉详细试验条件如表 10 所示, 实施例 19 样品的 X 射线粉末衍射数据如表 11 所示。

表 10

| 实施例 | 固体质量 (毫克) | 正溶剂 | | 反溶剂 | 实验条件 |
|-----|--------------|------|--------|----------|----------------|
| | | 种类 | 体积(毫升) | | |
| 19 | 15.0 | 四氢呋喃 | 2.0 | 乙酸异丙酯 | 气液渗透 12 天后析出固体 |
| 20 | 14.7 | 甲醇 | 0.1 | 乙酸乙酯 | 气液渗透后转至室温挥发 |
| 21 | 14.8 | 乙醇 | 0.5 | 2-甲基四氢呋喃 | 气液渗透后转至室温挥发 |
| 22 | 15.3 | 丙酮 | 2.2 | 甲基叔丁基醚 | 气液渗透 12 天后析出固体 |

表 11

| 衍射角 2 θ | d 值 | 强度% |
|----------------|-------|--------|
| 7.89 | 11.21 | 100.00 |
| 10.39 | 8.51 | 11.68 |
| 14.10 | 6.28 | 32.45 |
| 15.69 | 5.65 | 56.26 |
| 15.84 | 5.60 | 51.27 |
| 17.22 | 5.15 | 12.58 |
| 18.09 | 4.90 | 8.38 |
| 19.39 | 4.58 | 36.61 |
| 20.96 | 4.24 | 10.14 |
| 21.97 | 4.05 | 6.97 |
| 24.13 | 3.69 | 6.20 |
| 24.60 | 3.62 | 10.38 |
| 25.86 | 3.45 | 6.35 |
| 27.51 | 3.24 | 43.66 |
| 27.84 | 3.20 | 35.15 |
| 28.71 | 3.11 | 28.16 |
| 31.73 | 2.82 | 5.15 |
| 33.92 | 2.64 | 1.98 |
| 34.93 | 2.57 | 3.86 |

实施例 23: 丙二酸盐晶型 B 的制备(反应结晶)

室温条件下称取 20.8 毫克制备式 (I) 化合物游离碱固体以及等摩尔比的丙二酸固体置于 1.5 毫升玻璃小瓶中, 加入 1.0 毫升二氯甲烷, 室温条件下磁力搅拌(转速约为 1000 转/分钟)约 3 天, 离心分离得到固体, 室温下真空干燥。

经检测, 本实施例得到的固体为晶型 B, 其 X 射线粉末衍射数据如表 12 所示, 衍射图如图 9 所示, TGA、DSC 和 ^1H NMR 数据分别如图 10~图 12 所示。

表 12

| 衍射角 2 θ | d 值 | 强度% |
|----------------|-------|--------|
| 6.79 | 13.02 | 100.00 |
| 8.55 | 10.34 | 5.20 |
| 10.66 | 8.30 | 1.78 |
| 13.66 | 6.48 | 33.55 |
| 15.12 | 5.86 | 2.38 |
| 16.59 | 5.34 | 5.44 |

| | | |
|-------|------|------|
| 17.22 | 5.15 | 1.92 |
| 19.37 | 4.58 | 2.43 |
| 20.36 | 4.36 | 0.88 |
| 21.45 | 4.14 | 0.92 |
| 23.04 | 3.86 | 0.54 |
| 24.63 | 3.61 | 0.60 |
| 27.20 | 3.28 | 2.17 |
| 28.06 | 3.18 | 2.60 |
| 30.58 | 2.92 | 0.53 |

实施例 24~29: 丙二酸盐晶型 B 的制备(缓慢挥发法)

室温条件下称取适量的实施例 1 得到的式 (I) 化合物的丙二酸盐固体置于 3 毫升的玻璃小瓶中, 加入相应体积的溶剂以溶解固体。使用 0.45 微米孔径的聚四氟乙烯滤膜将样品溶液过滤至新的 3 毫升玻璃小瓶中。使用封口膜封口后于其上扎 4 个针孔, 而后置于室温条件下缓慢挥发, 直至有固体析出。

经检测, 本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 B。本实施例中所涉详细试验条件如表 13 所示, 实施例 25 样品的 X 射线粉末衍射数据如

表 14~16 所示, 实施例 24~26 的衍射图如图 13~15 所示。

表 13

| 实施例 | 固体质量 (毫克) | 溶剂 | |
|-----|--------------|---------------|--------|
| | | 种类(体积比) | 体积(毫升) |
| 24 | 15.4 | 丙酮 | 2.0 |
| 25 | 15.1 | 四氢呋喃 | 2.2 |
| 26 | 14.9 | 甲醇/二氯甲烷 (1:1) | 1.0 |
| 27 | 15.1 | 氯仿/异丙醇 (4:1) | 0.5 |
| 28 | 15.2 | 乙腈/水 (926:74) | 0.5 |
| 29 | 15.2 | 乙腈/水 (19:1) | 0.5 |

表 14

| 衍射角 2 θ | d 值 | 强度% |
|----------------|-------|--------|
| 6.79 | 13.02 | 100.00 |
| 8.52 | 10.37 | 19.38 |
| 10.61 | 8.34 | 5.77 |
| 13.58 | 6.52 | 22.03 |
| 15.11 | 5.86 | 28.05 |
| 16.06 | 5.52 | 3.71 |
| 16.54 | 5.36 | 19.61 |
| 17.17 | 5.16 | 9.90 |
| 19.29 | 4.60 | 11.77 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 19.55 | 4.54 | 12.67 |
| 21.42 | 4.15 | 5.78 |
| 24.71 | 3.60 | 4.83 |
| 26.31 | 3.39 | 3.20 |
| 27.18 | 3.28 | 22.15 |
| 28.04 | 3.18 | 32.30 |
| 29.55 | 3.02 | 3.32 |
| 30.56 | 2.93 | 4.38 |
| 32.39 | 2.76 | 0.60 |

表 15

| 衍射角 2θ | d 值 | 强度% |
|---------------|-------|--------|
| 6.79 | 13.02 | 100.00 |
| 7.85 | 11.27 | 4.37 |
| 8.58 | 10.31 | 17.48 |
| 10.67 | 8.29 | 9.03 |
| 13.64 | 6.49 | 25.46 |
| 15.13 | 5.86 | 14.08 |
| 16.59 | 5.35 | 15.35 |
| 17.23 | 5.15 | 8.19 |
| 19.39 | 4.58 | 8.75 |
| 21.45 | 4.14 | 3.98 |
| 24.68 | 3.61 | 2.53 |
| 27.21 | 3.28 | 11.57 |
| 28.06 | 3.18 | 15.11 |
| 30.55 | 2.93 | 2.14 |

表 16

| 衍射角 2θ | d 值 | 强度% |
|---------------|-------|--------|
| 6.79 | 13.02 | 100.00 |
| 8.55 | 10.34 | 17.93 |
| 10.62 | 8.33 | 4.75 |
| 13.63 | 6.50 | 28.49 |
| 14.01 | 6.32 | 12.77 |
| 15.13 | 5.85 | 19.88 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 16.59 | 5.34 | 19.32 |
| 17.21 | 5.15 | 9.51 |
| 19.34 | 4.59 | 12.57 |
| 21.44 | 4.14 | 3.90 |
| 24.73 | 3.60 | 4.60 |
| 27.22 | 3.28 | 18.78 |
| 28.09 | 3.18 | 27.00 |
| 29.40 | 3.04 | 2.32 |
| 30.60 | 2.92 | 4.47 |

实施例 30：晶型的溶解度测试

将一定质量的本发明的丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 和式 (I) 化合物游离碱固体分别投入 37 °C 下 FaSSiF (空腹状态下人工肠液)、FeSSiF (饱食状态下人工肠液) 中进行动态溶解度测试，在 1 小时、4 小时和 24 小时平衡后，取溶液过滤，通过高效液相色谱法(HPLC) 测定溶液中样品的含量。实验过程中，丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 样品在平衡 1 小时后溶清，式 (I) 化合物游离碱样品始终保持浑浊状态。具体数据如表 17 所示，绘制丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 及式 (I) 化合物游离碱在不同溶媒中的动态溶解度图如图 16、17 所示。本发明丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 在 FaSSiF 和 FeSSiF 中的溶解度明显高于式 (I) 化合物游离碱。说明，丙二酸盐晶型 A、晶型 B 在生物体内更易被人体消化液溶解，进而更有效的被生物体吸收利用。

表 17

| 起始固体 | FaSSiF 中溶解度 (毫克/毫升) | | | FeSSiF 中溶解度 (毫克/毫升) | | |
|----------|---------------------|------|-------|---------------------|------|-------|
| | 1 小时 | 4 小时 | 24 小时 | 1 小时 | 4 小时 | 24 小时 |
| 游离碱 | 2.98 | 3.43 | 4.00 | 4.26 | 4.94 | 4.91 |
| 丙二酸盐晶型 A | 7.40 | 7.31 | 7.24 | 7.21 | 6.58 | 6.24 |
| 丙二酸盐晶型 B | 6.92 | 6.79 | 6.88 | 7.10 | 6.99 | 6.63 |

实施例 31：晶型的压力稳定性

采用手动压片机对本发明的丙二酸盐晶型 A 和丙二酸盐晶型 B 进行压力稳定性测试，采用 650 MPa 压力对本发明晶型压制一分钟，后取出压片进行 XPRD 测试。丙二酸盐晶型 A 和丙二酸盐晶型 B 压力稳定性前后样品的 XPRD 数据如图 18、19 所示。结果表明，本发明晶型在测试前后晶型保持一致，具有优异的压力稳定性，能够满足制剂压片工艺过程中对药物稳定性的要求。

实施例 32：晶型的溶出度

称取本发明的丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 和式 (I) 化合物游离碱固体各约 100 mg，倒入压片机模具，在 300 MPa 压力下持续 1 分钟，取完整压片转移至溶出仪测试 37 °C 下

pH 6.8 磷酸缓冲液中的溶出度。丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 及式 (I) 化合物游离碱固体的溶出度图如图 20 示。本发明丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 的分别在溶出实验开始 10 分钟后与 20 分钟后达到最大溶出度 (100%)，式 (I) 化合物游离碱固体在实验到达终点 (120 分钟) 时，溶出度未达到 20%。与式 (I) 化合物游离碱相比，本发明丙二酸盐晶型 A，丙二酸盐晶型 B 在 pH 6.8 磷酸缓冲液中溶出速率更快，溶出度更高，能够更快地被生物体吸收利用，达到更高的生物利用度，能够更好的满足药物速释剂型开发过程中对原料药溶出性能的要求。

实施例 33：稳定性研究

称取本发明的丙二酸盐晶型 A 和式 (I) 化合物游离碱固体各约 15 mg，敞口放置于 25 °C/60%相对湿度和 40 °C/75%相对湿度条件的稳定箱中，在 7 天后取样测 XRPD 和 HPLC 纯度。本发明的丙二酸盐晶型 A 在测试条件下的式 (I) 化合物游离碱固体。

式 (I) 化合物游离碱，丙二酸盐晶型 A 稳定性研究前后的 XRPD 对比图如图 21、22 所示。实施例 74 样品的 HPLC 测试结果如表 18 所示。

表 18

| 测试样品 | 测试条件 | 面积纯(%) | 纯度(%, 相对起始) | 是否转晶 |
|----------|-----------------|--------|-------------|------|
| 游离碱 | 起始样品 | 91.48 | 100.0 | -- |
| | 25 °C/60%湿度/1 周 | 89.87 | 98.2 | 否 |
| | 40 °C/75%湿度/1 周 | 76.84 | 84.0 | 否 |
| 丙二酸盐晶型 A | 起始样品 | 97.53 | 100.0 | -- |
| | 25 °C/60%湿度/1 周 | 97.73 | 100.0 | 否 |
| | 40 °C/75%湿度/1 周 | 97.45 | 99.9 | 否 |

--: 未采集数据。

研究数据表明，丙二酸盐晶型 A 具有较好的物理化学稳定性，在 25 °C/60%相对湿度或 40 °C/75%相对湿度下保存一周后，晶型与纯度未见明显变化。游离碱样品在相同条件下放置后，纯度显著降低。说明，与现有技术中披露的游离碱固体相比，丙二酸盐晶型 A 能够更好的满足药物生产以及储存过程中的稳定性要求。

实施例 34：引湿性研究

称取本发明的丙二酸盐晶型 A 和丙二酸盐晶型 B 各约 20 mg 进行动态水分吸附(DVS)测试，然后取样测 XRPD。丙二酸盐晶型 A 和丙二酸盐晶型 B 的 DVS 图和 DVS 测试前后的 XRPD 对比图如图 23~26 所示。

本发明丙二酸盐晶型 A 和丙二酸盐晶型 B 在引湿性研究前后晶型保持一致，具有较好的湿度稳定性。丙二酸盐晶型 A 在 25 °C，80%相对湿度下吸湿增重 1.1%，根据药典规定属于略有引湿性，能够较好的满足药物生产与储存过程中对药物引湿性的要求。晶型 B 可在常规湿度下 (60%相对湿度) 保持稳定，在较低湿度下脱水后，仍可在暴露于常规湿度条件后恢复结合水状态，表现出较好的湿度稳定性，对原料药生产过程中干燥等后处理工艺的要求低，可在药物常规储存条件下保持稳定，具有较好的应用前景。

关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定 (中国药典 2010 年版附录 XIX J 药物引湿性试验指导原则):

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%

实施例 35：丙二酸盐晶型 A 的溶液稳定性测试

为测试晶型 A 在有机溶剂中的稳定性，室温条件下称取约 15mg 实施例 1 得到的式 (I) 化合物的丙二酸盐晶型 A 固体于 1.5 毫升玻璃小瓶中，加入相应体积的溶剂后，在室温下打浆 5 天，分离固体。本实施例中所涉详细试验条件如表 19 所示。经检测，本实施例得到的固体均为丙二酸盐晶型 A，X 射线衍射图如图 27、28 所示。表明丙二酸盐晶型 A 在测试溶剂中的稳定性较好，能够满足药物生产过程中合成工艺或结晶工艺对产品稳定性的要求。

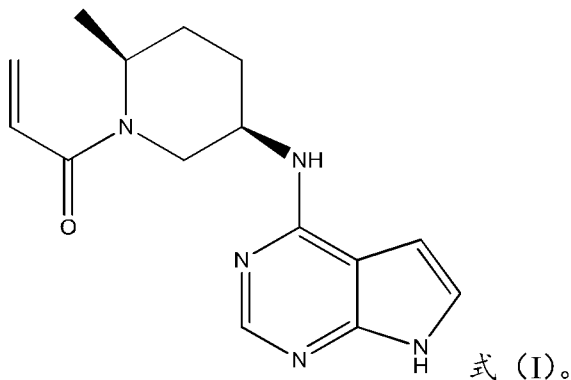
表 19

| 编号 | 固体质量 (毫克) | 溶剂 | | 固体晶型 |
|----|--------------|-----------------------|------------|------|
| | | 种类(体积比) | 体积 (毫升) | |
| 1 | 15.6 | 正丙醇 | 0.5 | 晶型 A |
| 2 | 15.1 | 丙酮 | 0.3 | 晶型 A |
| 3 | 14.9 | 丁酮 | 0.5 | 晶型 A |
| 4 | 14.7 | 二氯甲烷 | 0.5 | 晶型 A |
| 5 | 15.3 | 氯仿 | 0.5 | 晶型 A |
| 6 | 14.4 | 乙腈 | 0.5 | 晶型 A |
| 7 | 14.9 | 甲基叔丁基醚 | 0.5 | 晶型 A |
| 8 | 14.9 | 乙酸异丙酯 | 0.5 | 晶型 A |
| 9 | 15.0 | 乙酸异丙酯/1,4-二氧六环 (4:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 10 | 14.6 | 甲苯/四氢呋喃 (4:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 11 | 15.1 | 甲基异丁基酮/乙醇 (9:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 12 | 14.6 | 甲基叔丁基醚/N-甲基吡咯烷酮 (9:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 13 | 14.4 | 乙腈/二甲基甲酰胺 (9:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 14 | 14.7 | 二氯甲烷/丙酮 (4:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 15 | 15.2 | 2-甲基四氢呋喃/甲醇 (9:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 16 | 15.5 | 乙酸乙酯/二氯甲烷 (1:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 17 | 15.3 | 乙腈/水 (99:1) | 0.5 | 晶型 A |
| 18 | 15.3 | 乙腈/水 (978:22) | 0.5 | 晶型 A |
| 19 | 15.4 | 乙腈/水 (96:4) | 0.5 | 晶型 A |

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 所示化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮的丙二酸盐 A 型晶体、即丙二酸盐晶型 A，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，所述丙二酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



2. 权利要求 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法，其特征在于，

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在甲基异丁基酮，乙腈，乙酸乙酯，乙酸异丙酯，甲基叔丁基醚中的至少一种溶剂中打浆，收集固体并在室温下真空干燥，得到丙二酸盐晶型 A。

3. 权利要求 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法，其特征在于，

将式 (I) 化合物固体与丙二酸在甲醇，丙酮，四氢呋喃，2-甲基四氢呋喃，1,4-二氧六环，乙醇，乙醇/水中的至少一种溶剂中溶清，搅拌三天，使用乙酸乙酯进行反溶剂添加，澄清液过滤后挥发直至有固体析出，得到丙二酸盐晶型 A。

4. 权利要求 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法，其特征在于，

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于正溶剂中，过滤后加入反溶剂，得到丙二酸盐晶型 A。

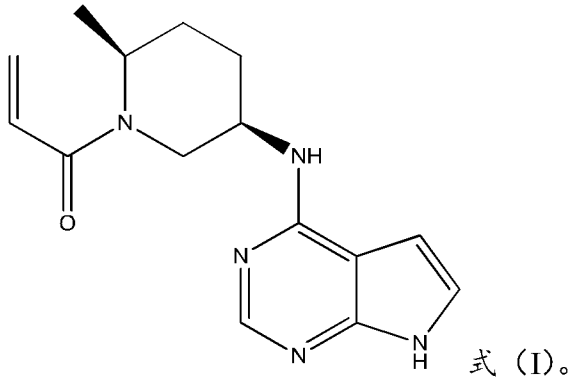
5. 权利要求 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法，其特征在于，

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于甲醇、乙醇/氯仿，过滤后挥发直至有固体析出，得到丙二酸盐晶型 A。

6. 权利要求 1 所述的丙二酸盐晶型 A 制备方法，其特征在于，

将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体溶解于正溶剂中，置于反溶剂氛围中气液扩散 12 天，得到丙二酸盐晶型 A。

7. 式 (I) 所示化合物-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氨基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮的丙二酸盐 B 型晶体、即丙二酸盐晶型 B，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，所述丙二酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



8. 权利要求 7 所述的丙二酸盐晶型 B 的制备方法，其特征在于，
将式 (I) 化合物固体与丙二酸在二氯甲烷中打浆，收集固体并在室温下真空干燥，得到丙二酸盐晶型 B。
9. 权利要求 7 所述的丙二酸盐晶型 B 的制备方法，其特征在于，
将式 (I) 化合物的丙二酸盐固体在丙酮、四氢呋喃、甲醇/二氯甲烷、氯仿/异丙醇、乙腈/水的至少一种溶剂中溶清，过滤后挥发直至有固体析出，得到丙二酸盐晶型 B。
10. 药物组合物，其包含权利要求 1 和 7 中任一项所述的晶体和制药学可接受的载体。
11. 具有 JAK3 抑制活性的药物组合物，其含有权利要求 1 和 7 中任一项所述的晶体作为有效成分。
12. 斑秃、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎以及白癜风的预防药或治疗药，其含有权利要求 1 和 7 中任一项所述的晶体作为有效成分。

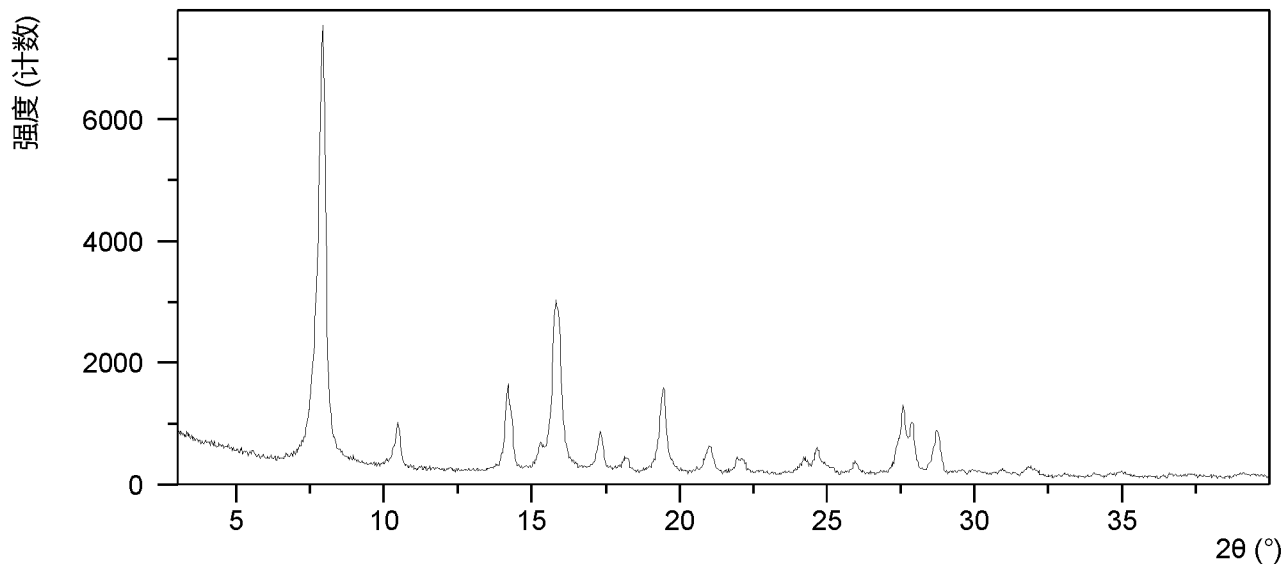


图 1

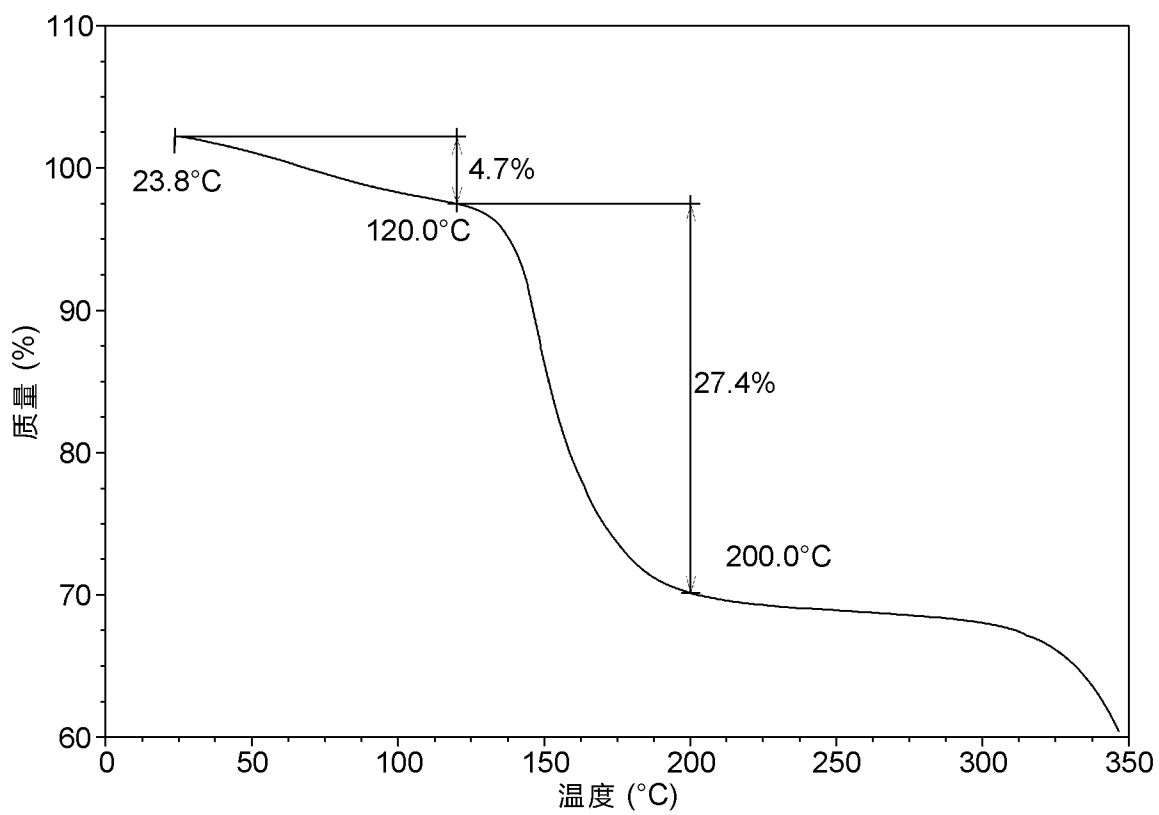


图 2

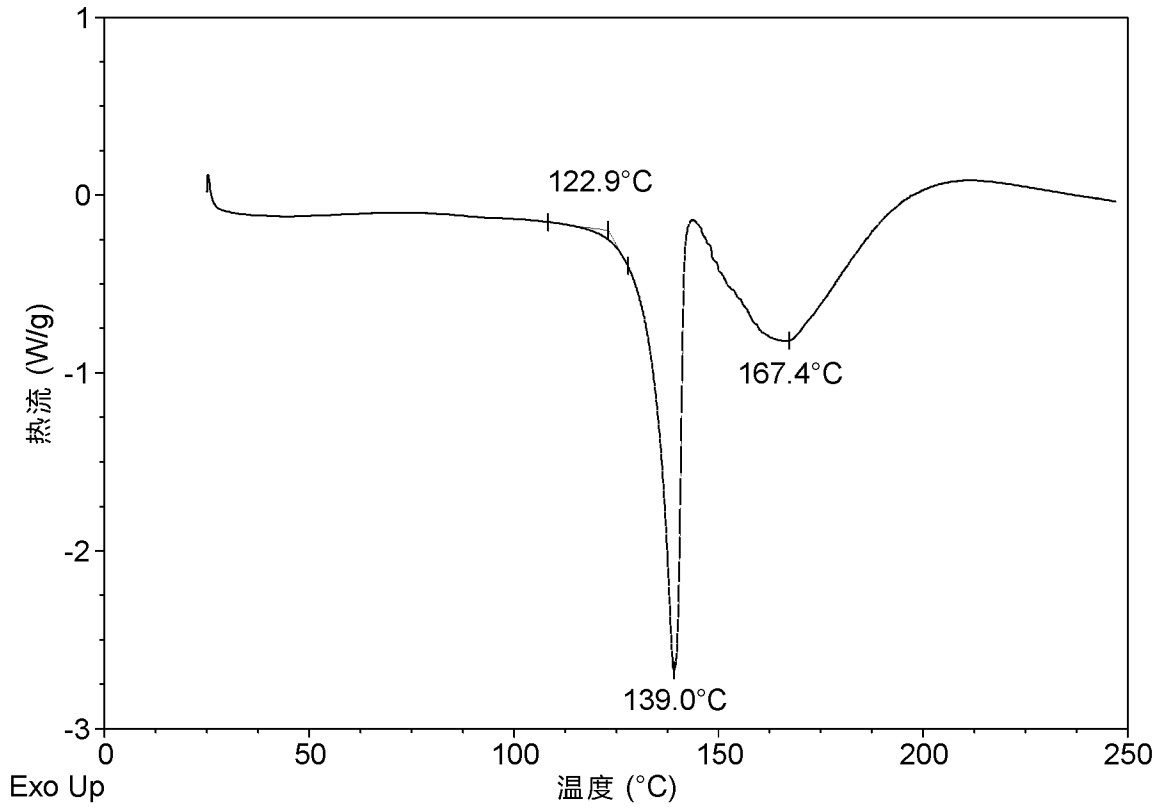


图 3

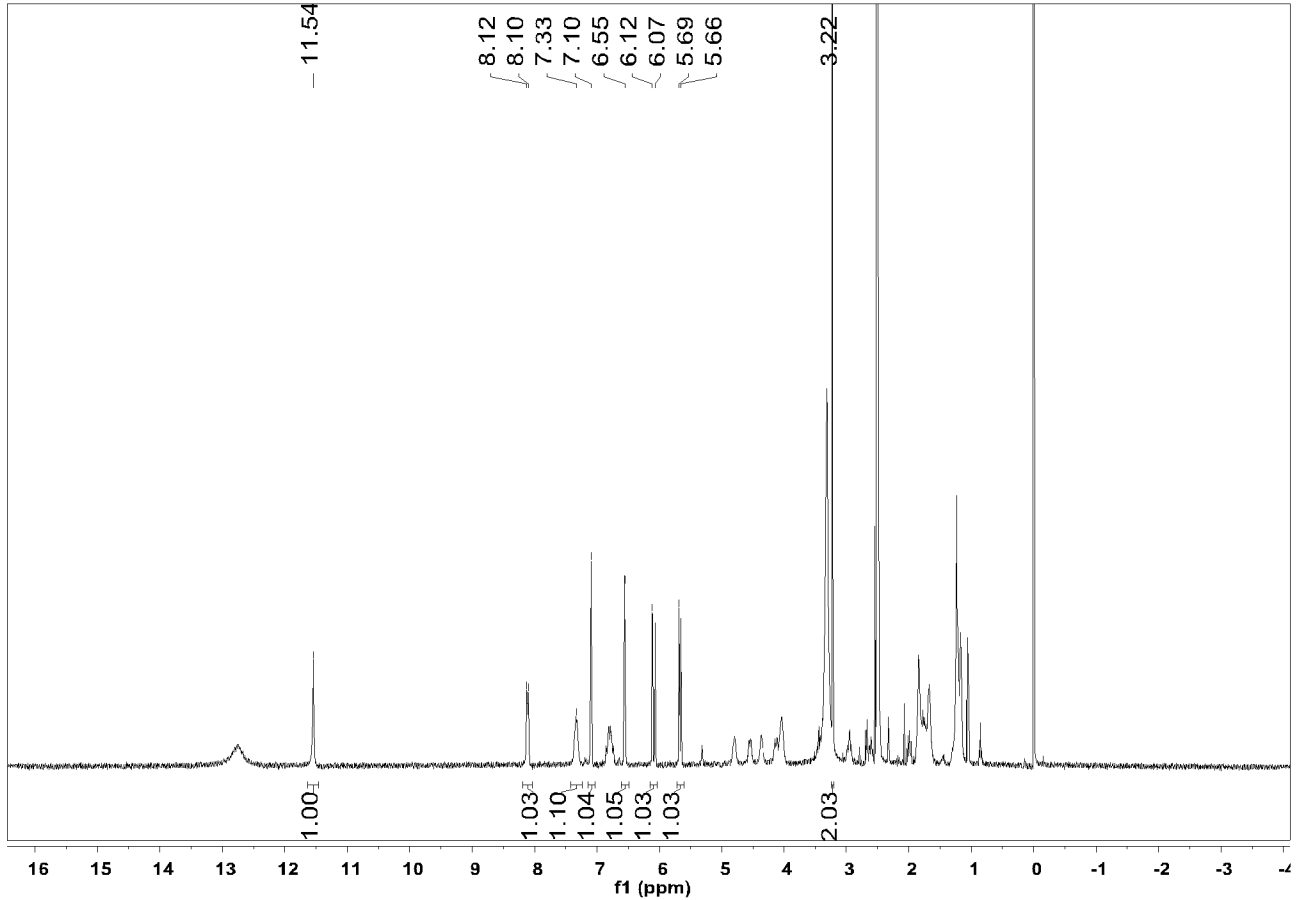


图 4

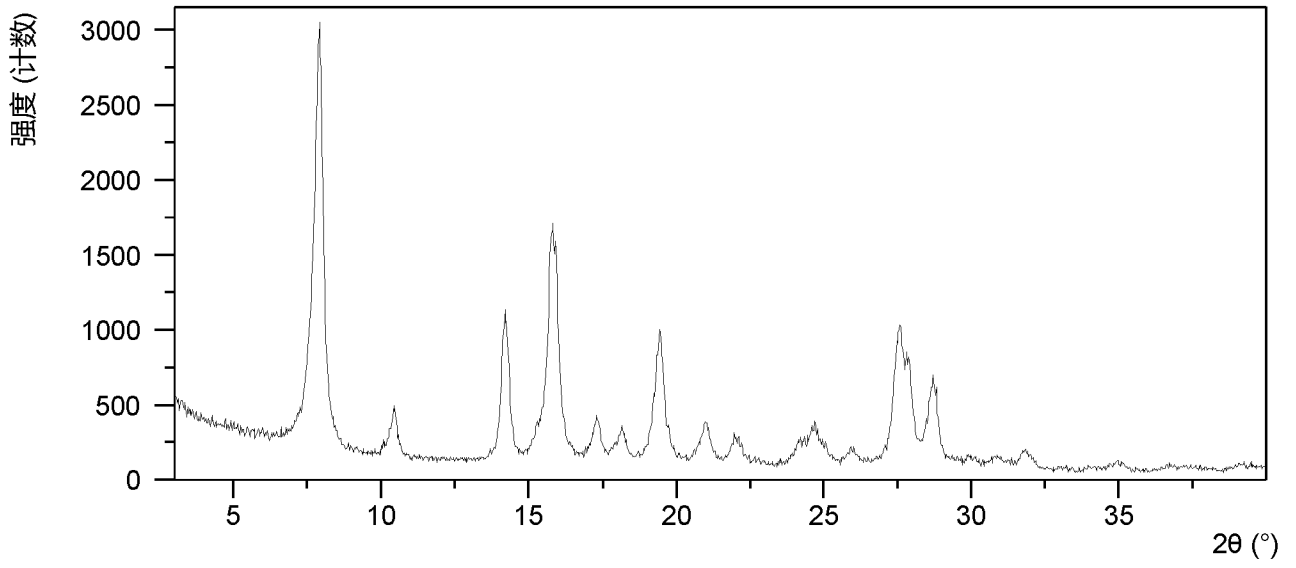


图 5

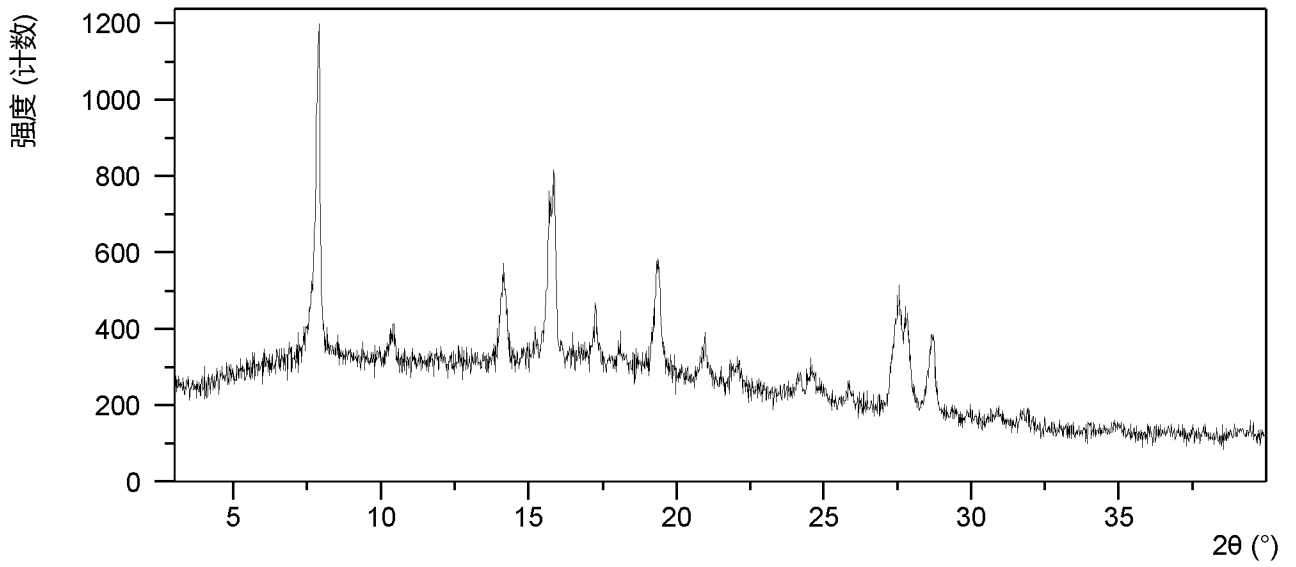


图 6

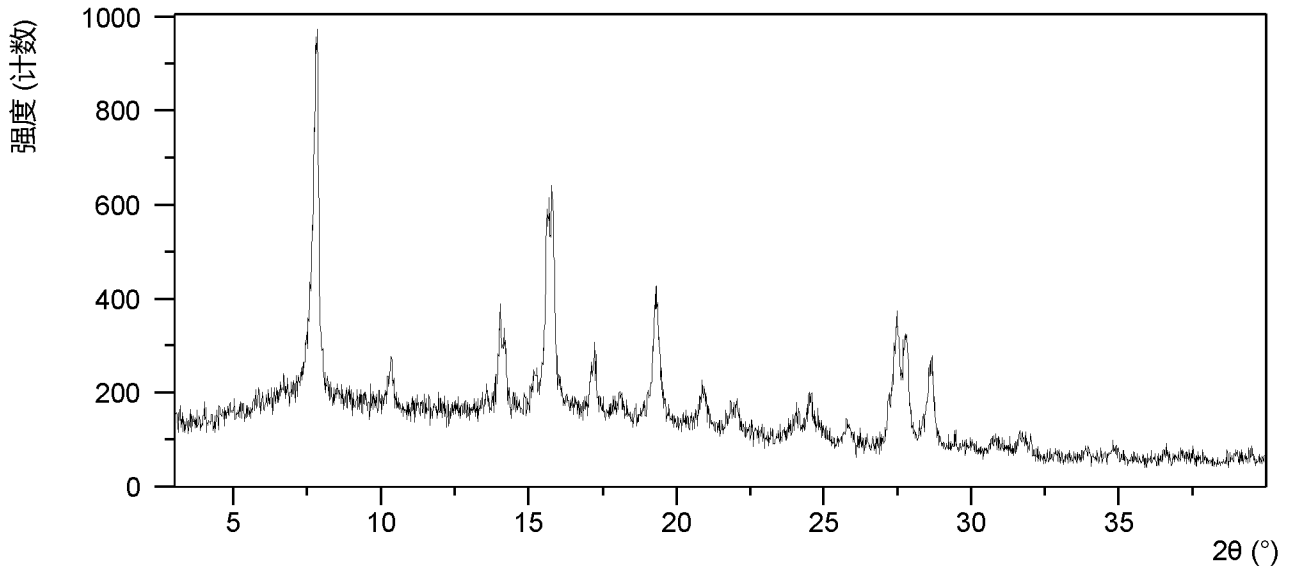


图 7

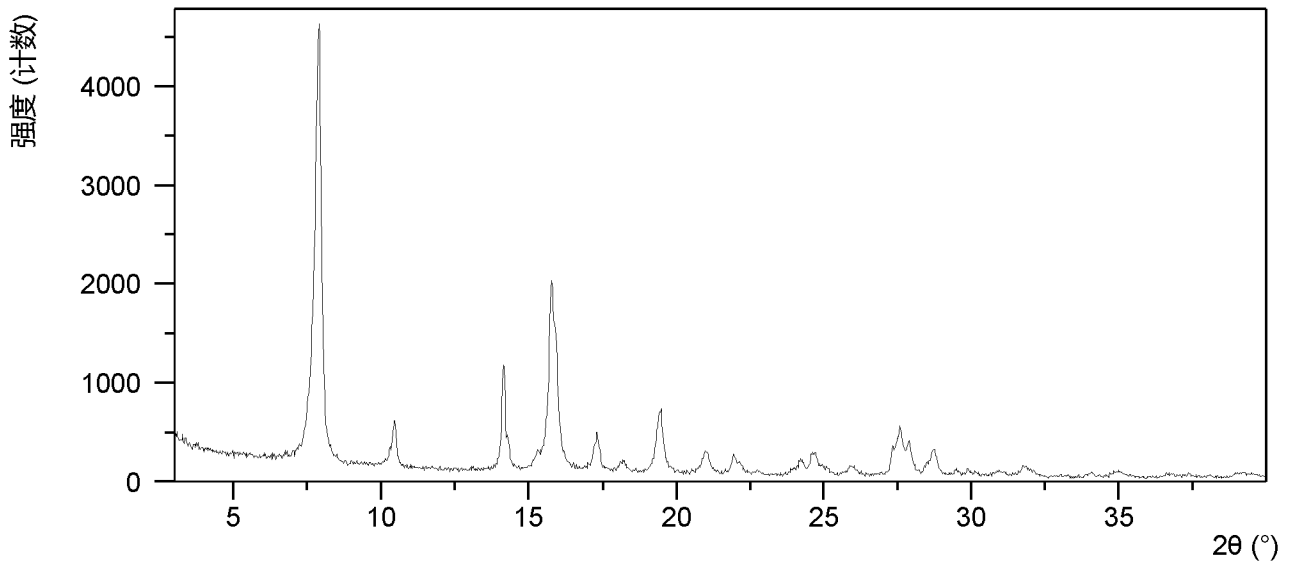


图 8

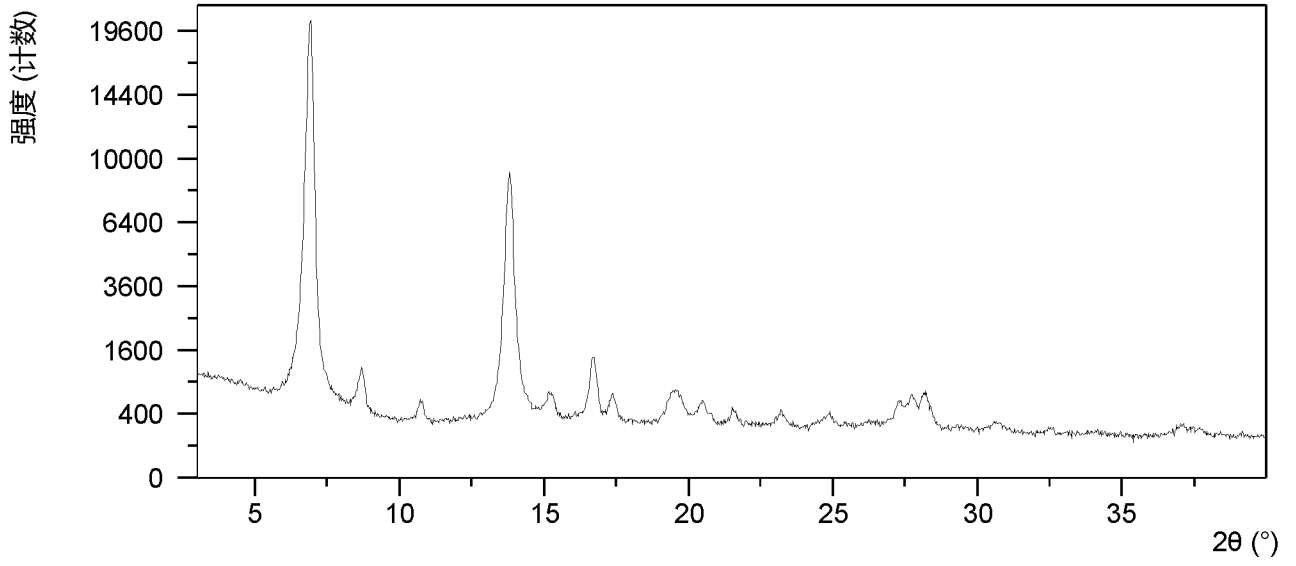


图 9

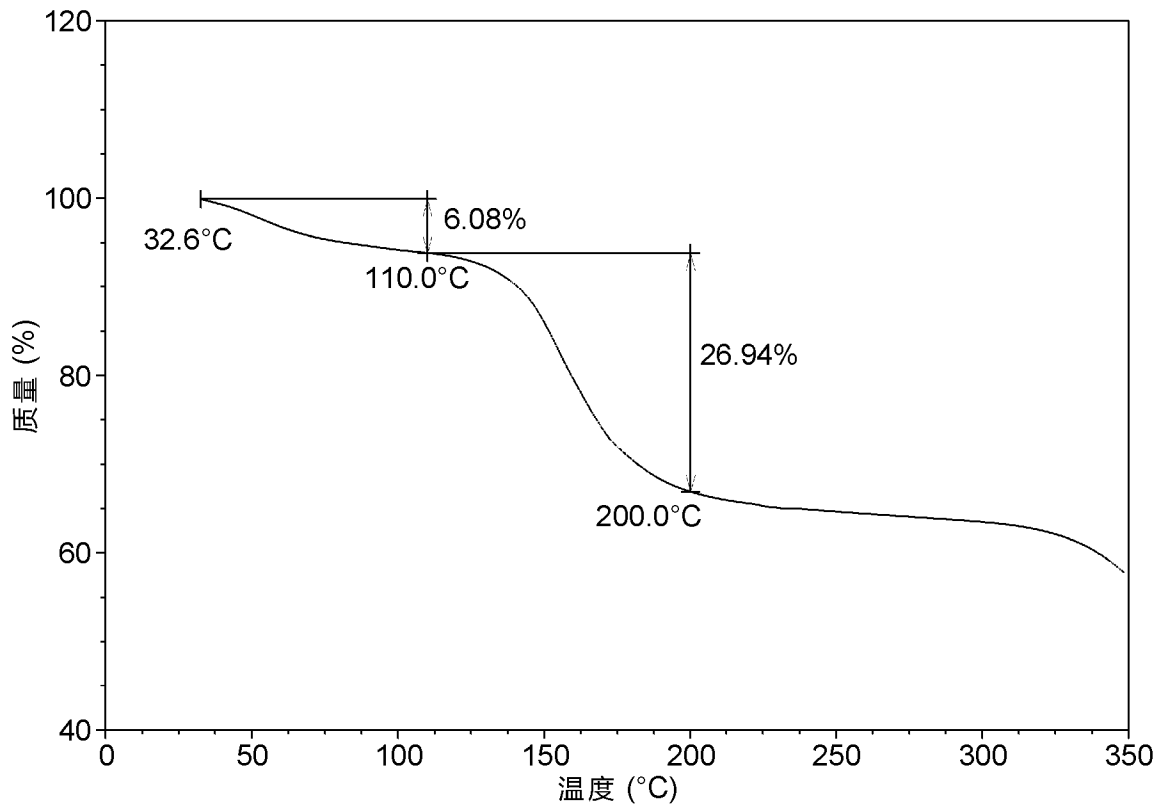


图 10

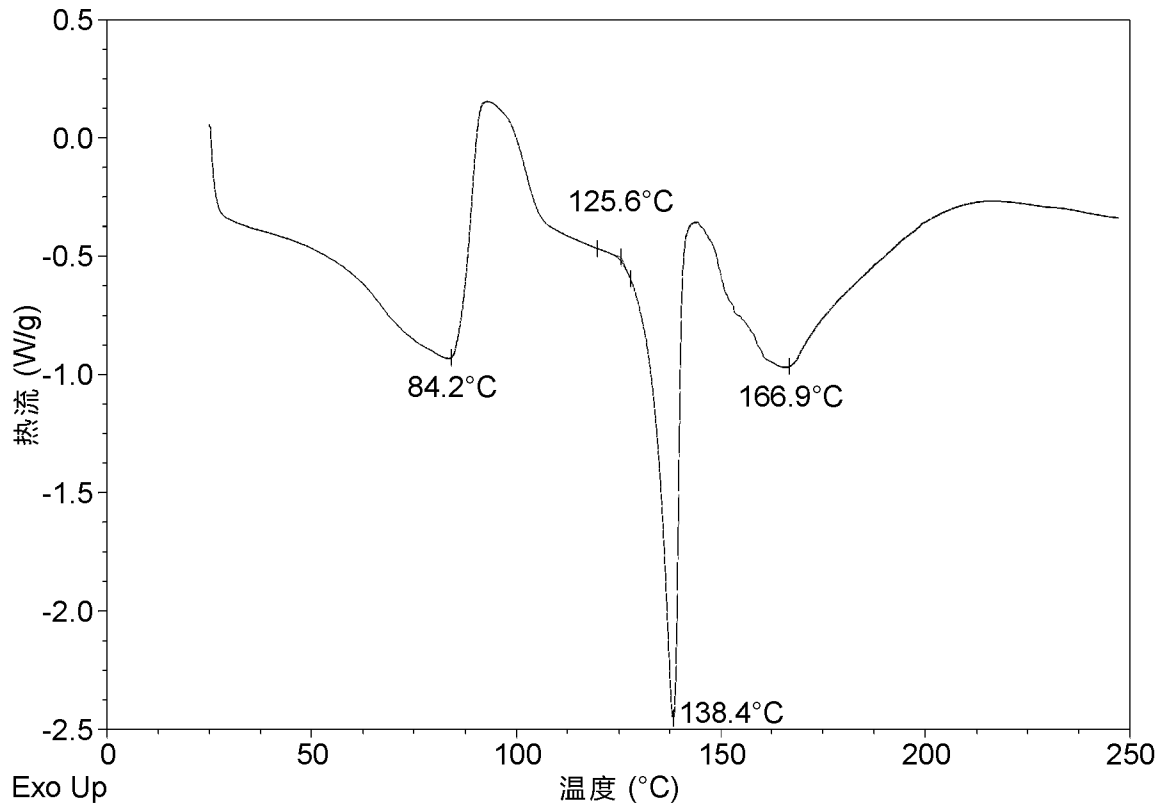


图 11

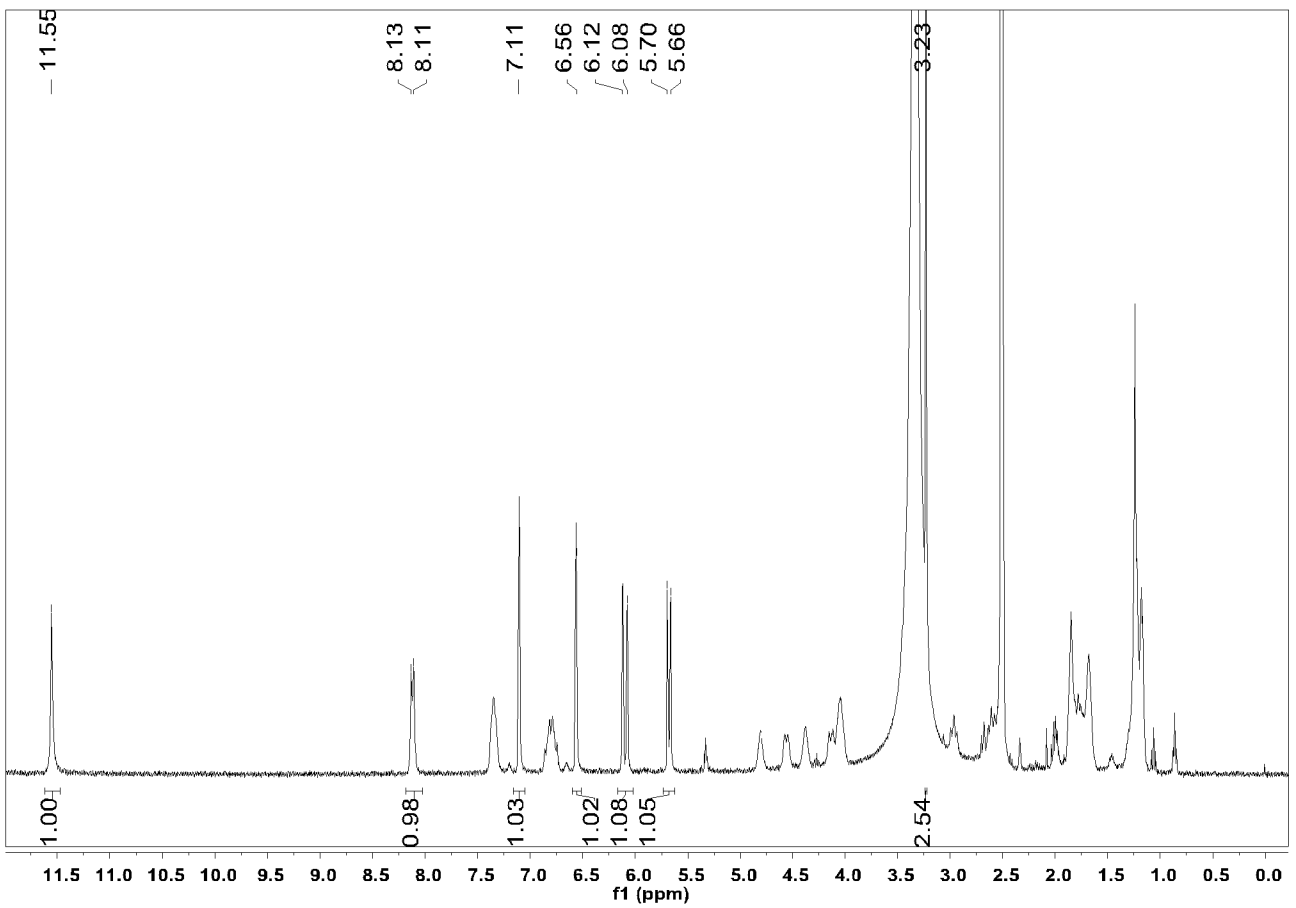


图 12

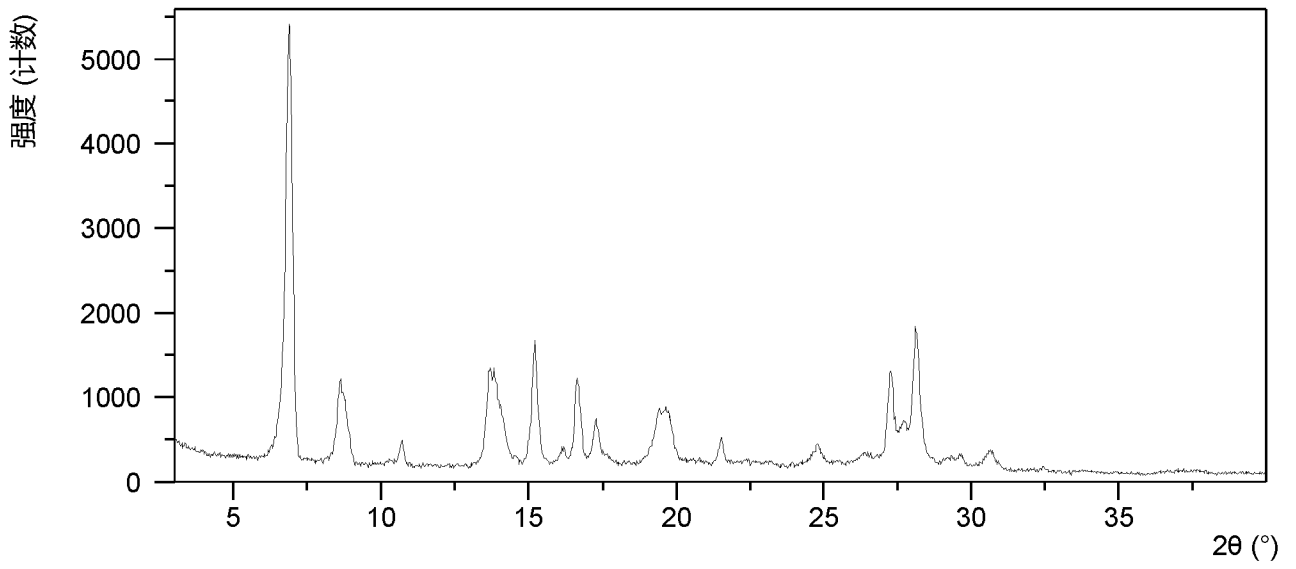


图 13

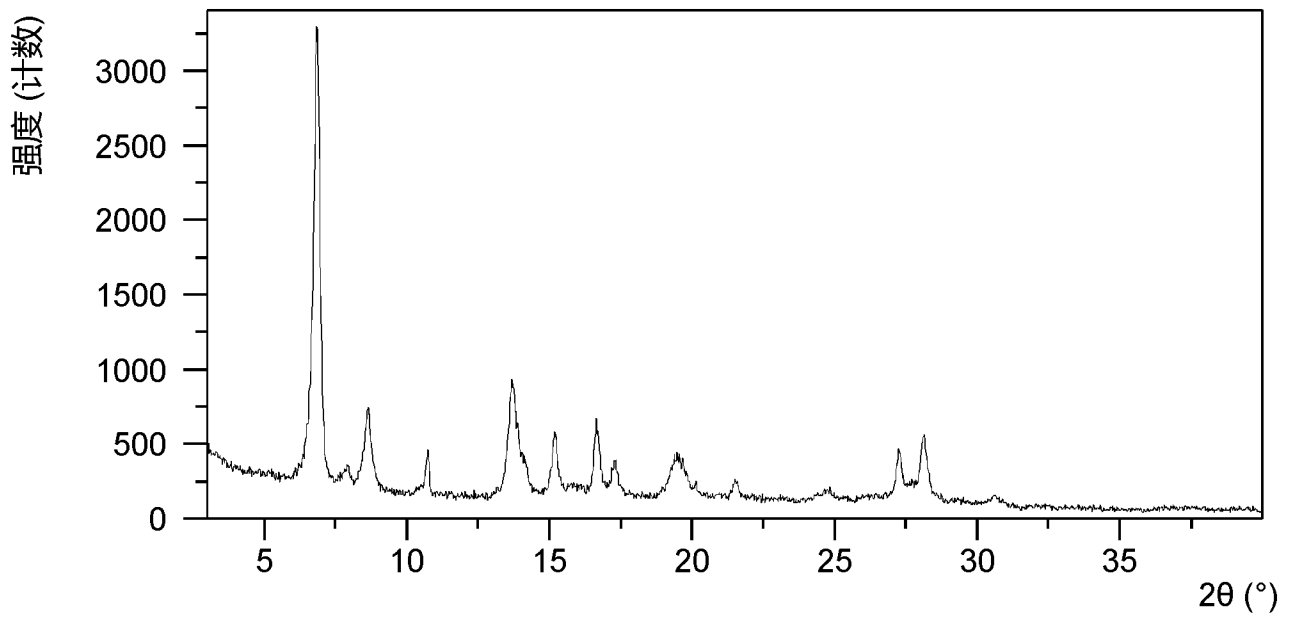


图 14

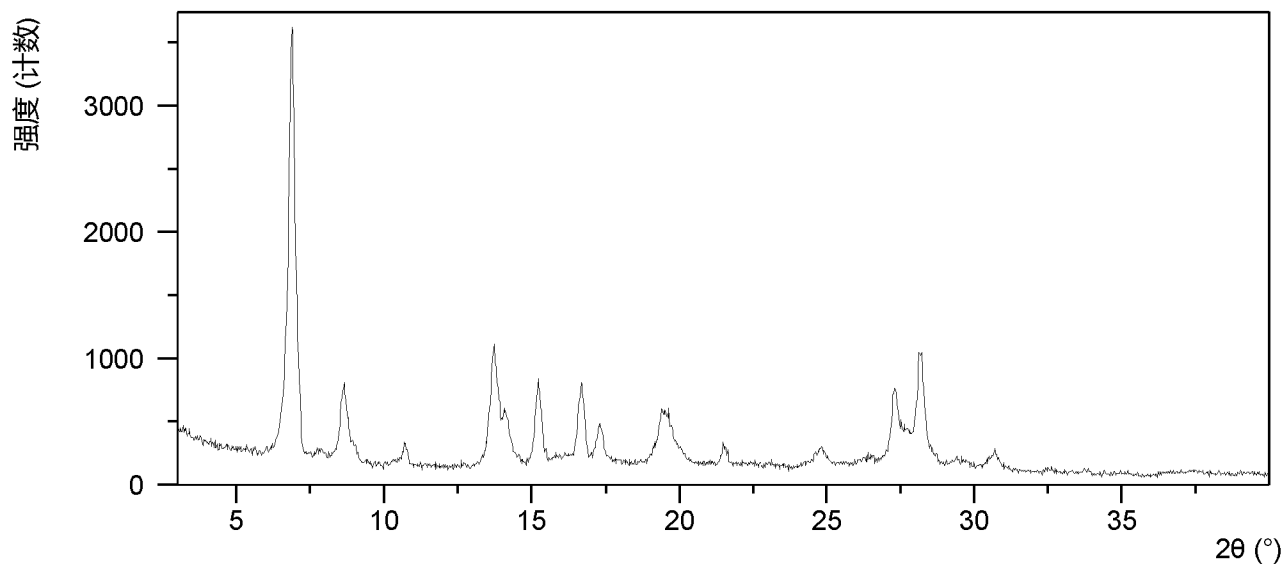


图 15

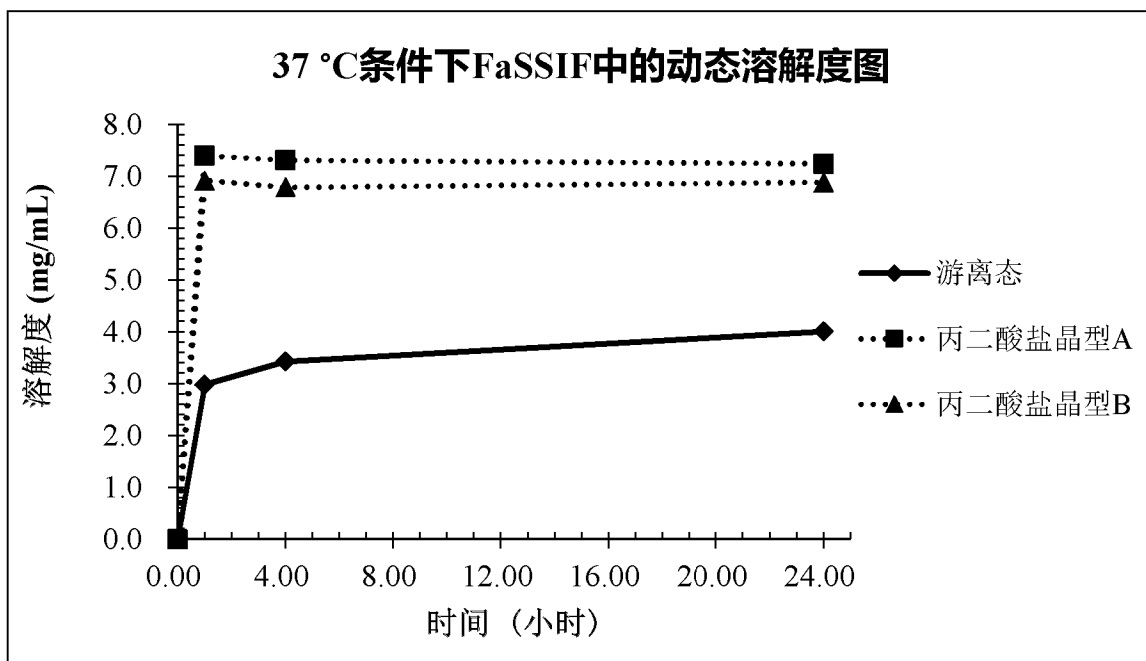


图 16

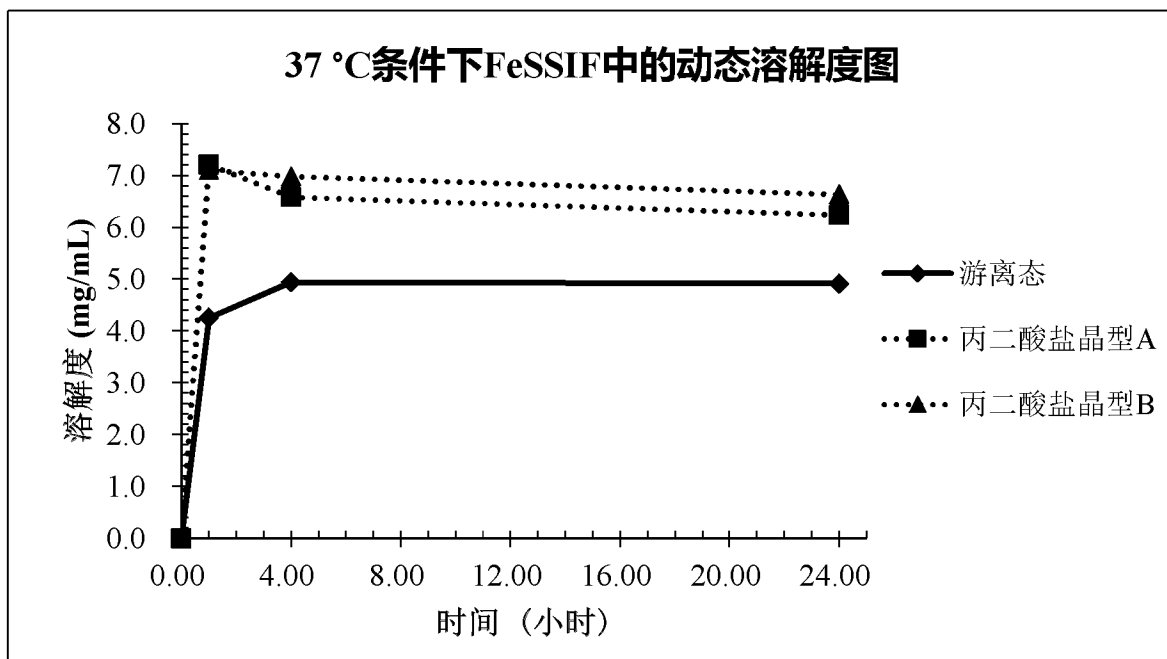


图 17

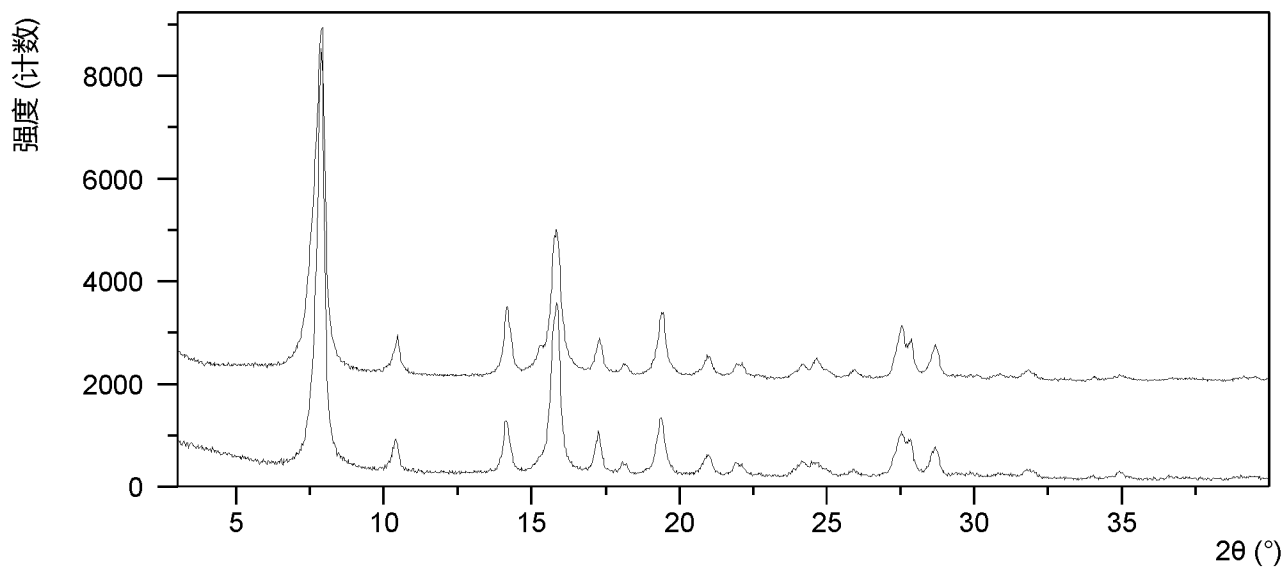


图 18

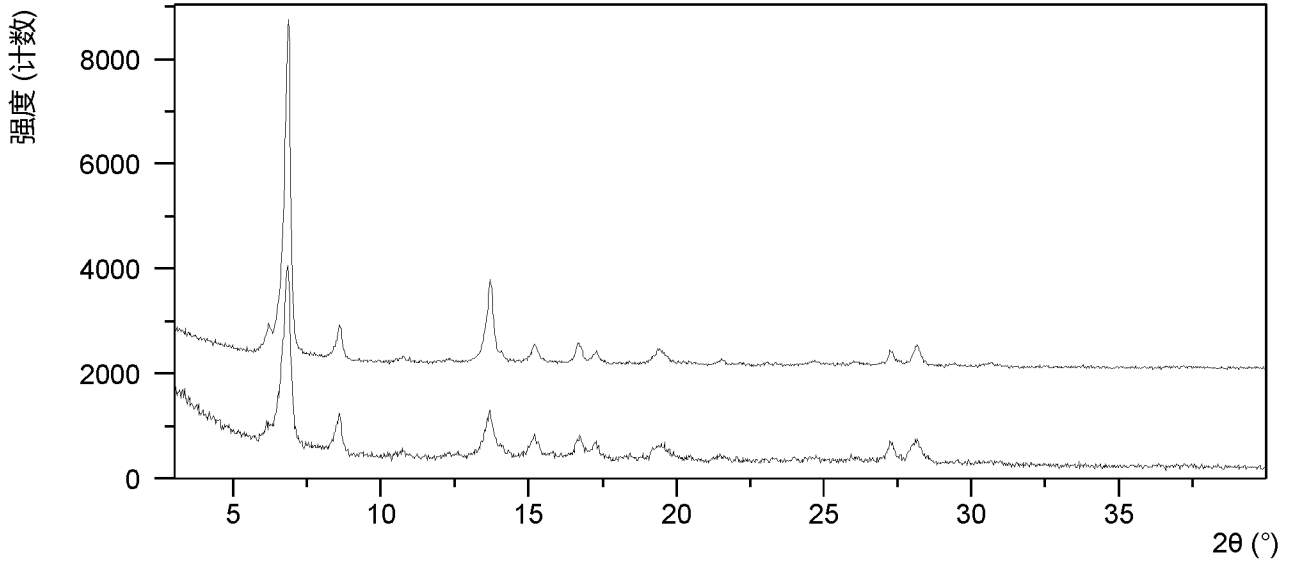


图 19

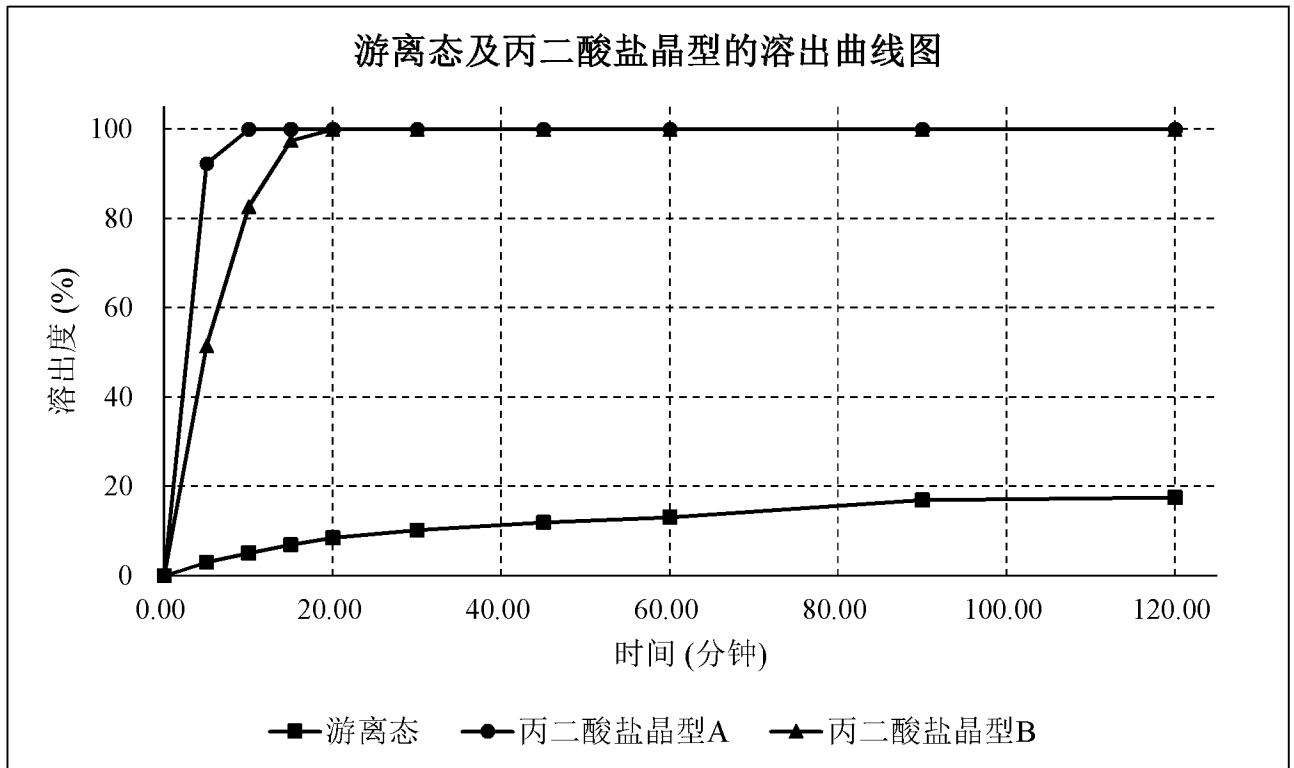


图 20

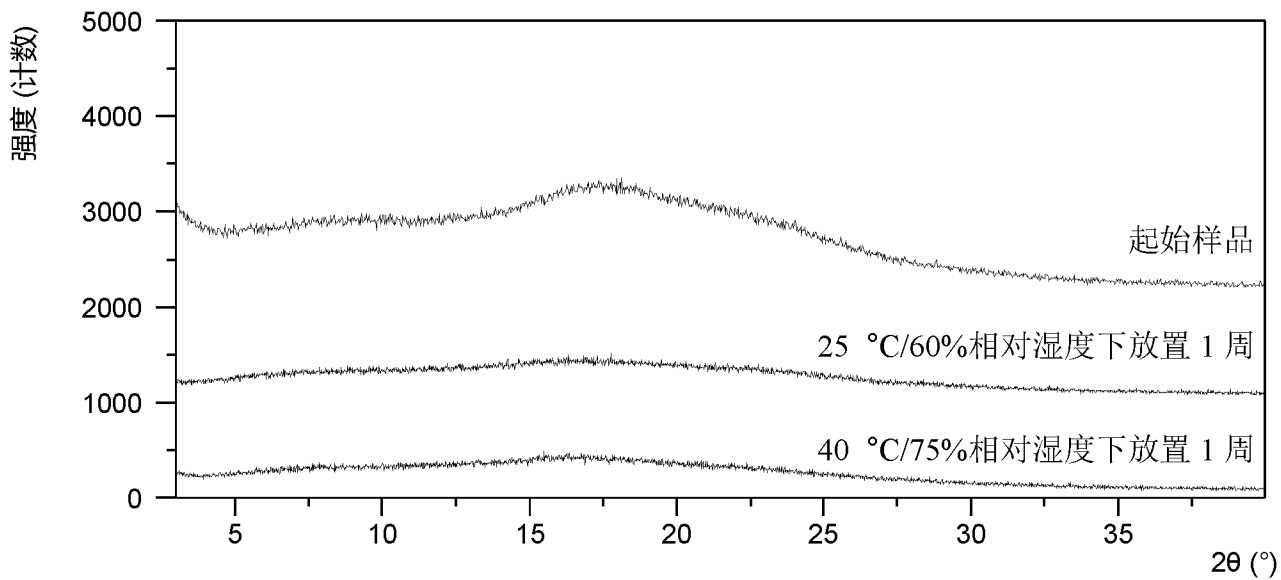


图 21

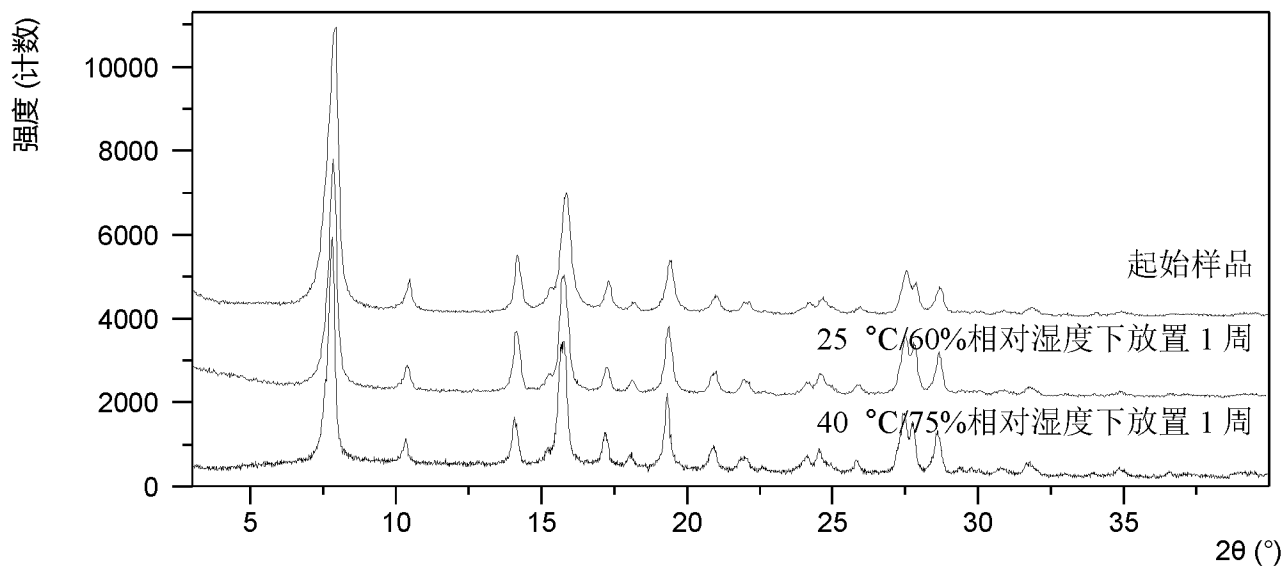


图 22

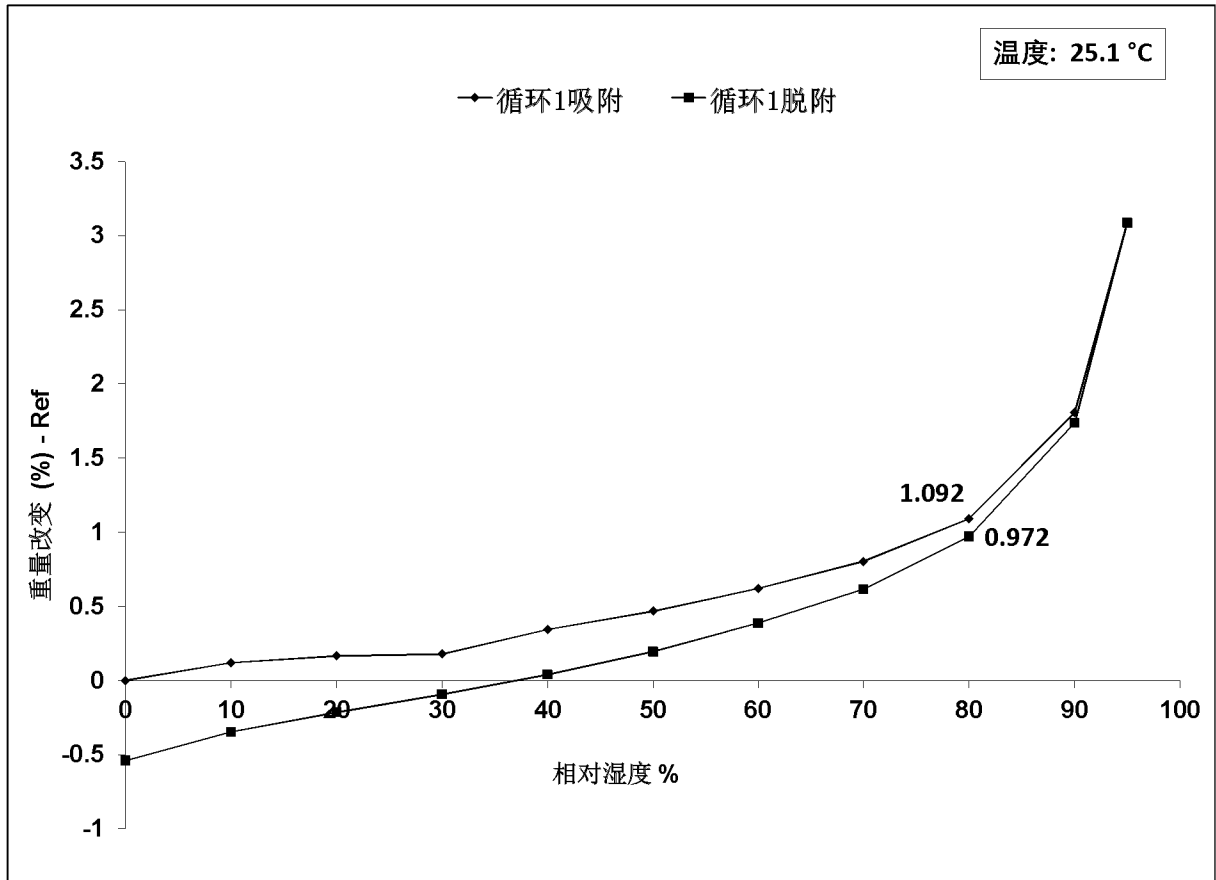


图 23

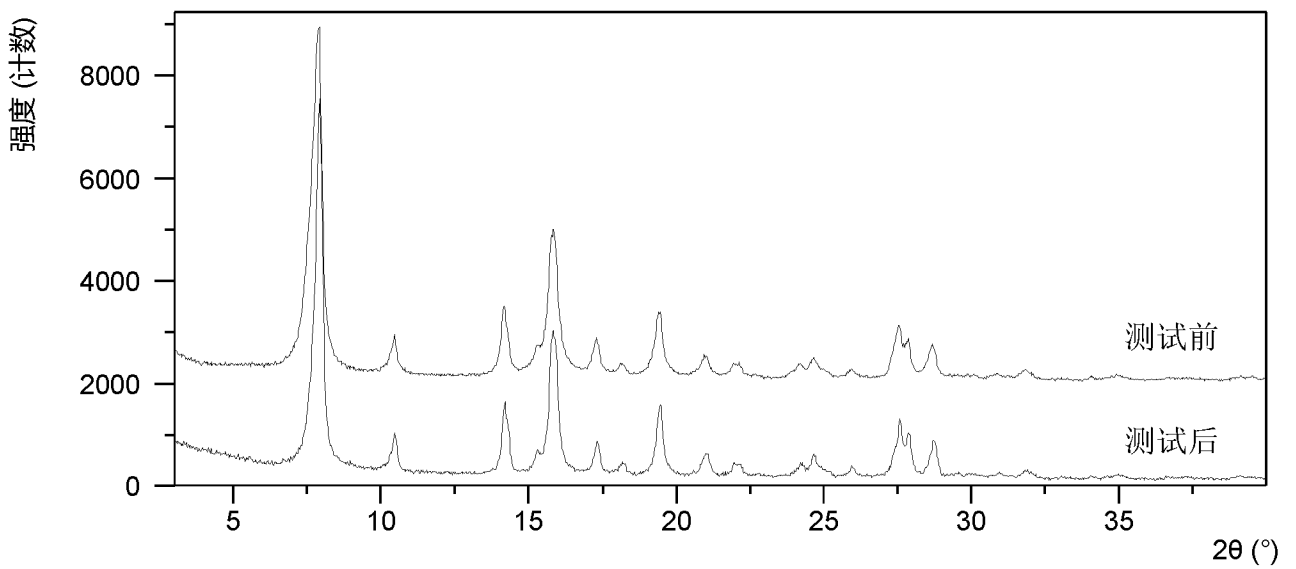


图 24

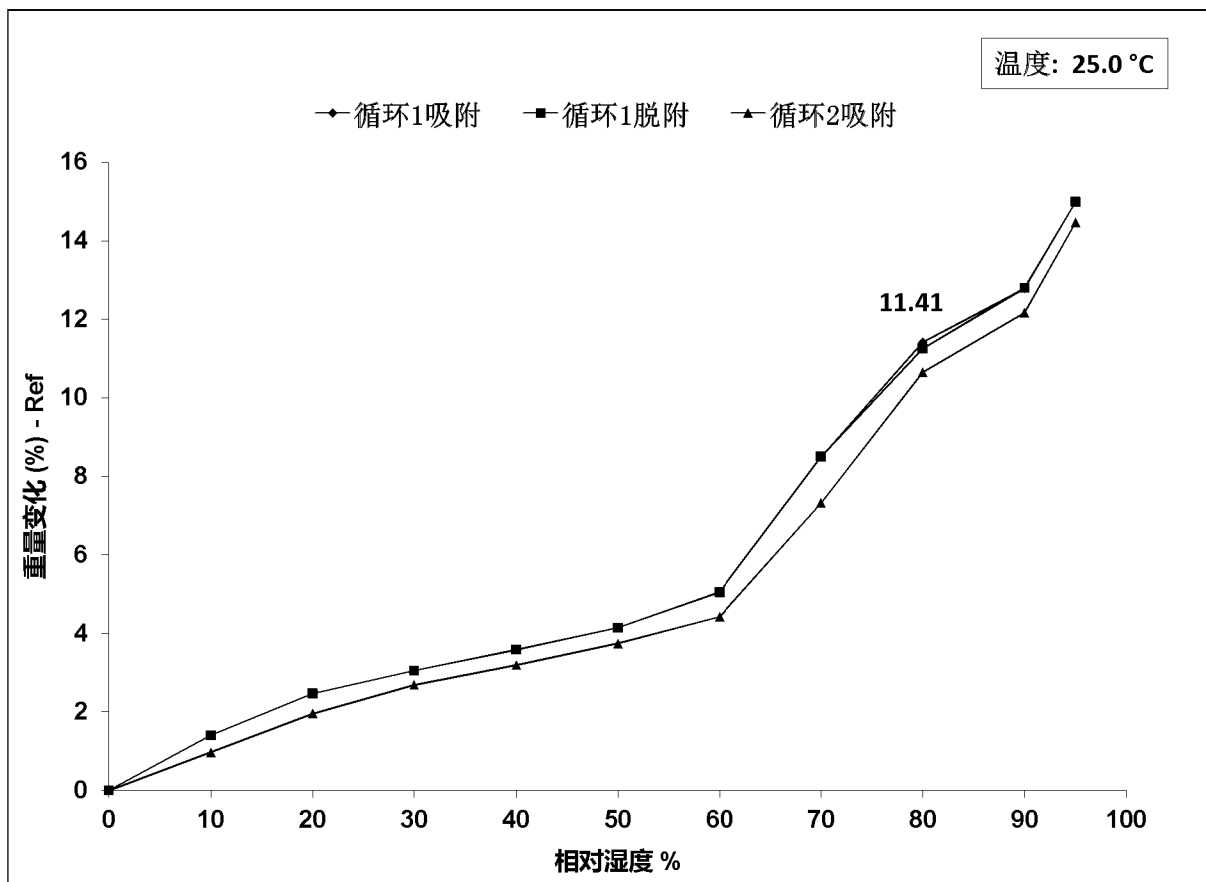


图 25

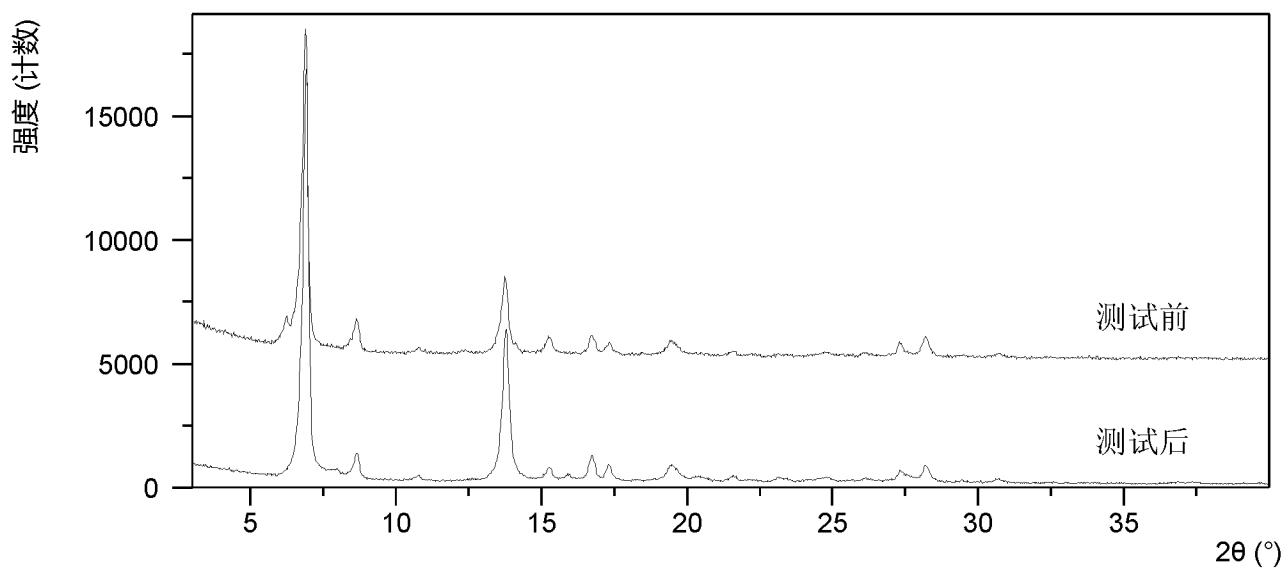


图 26

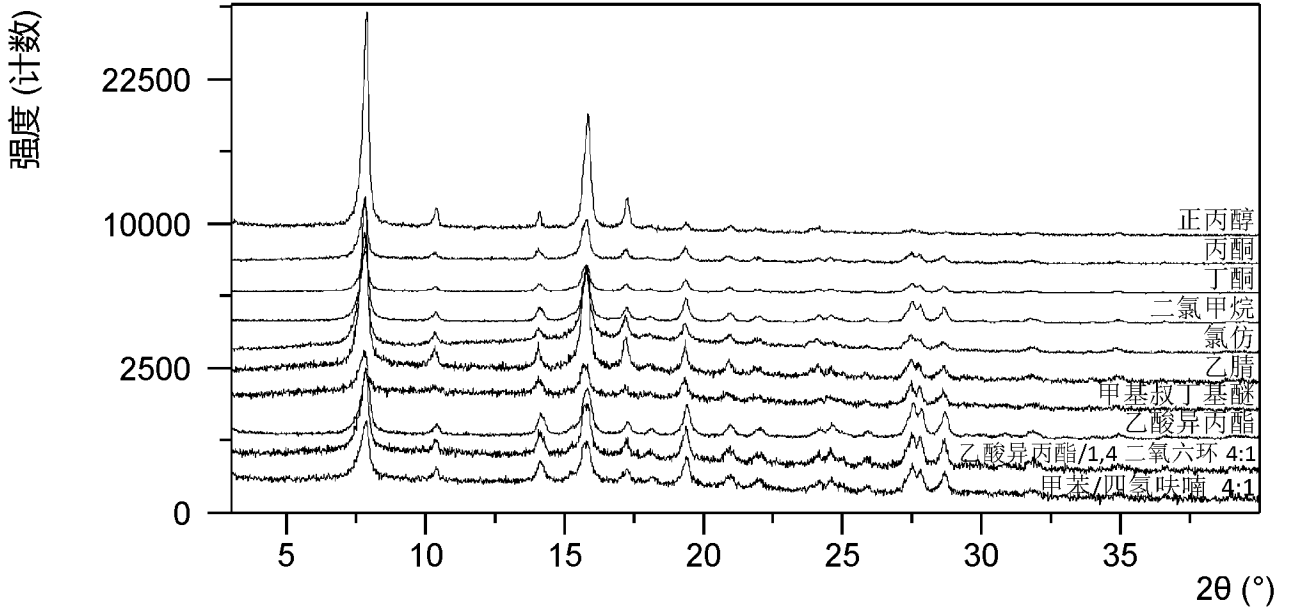


图 27

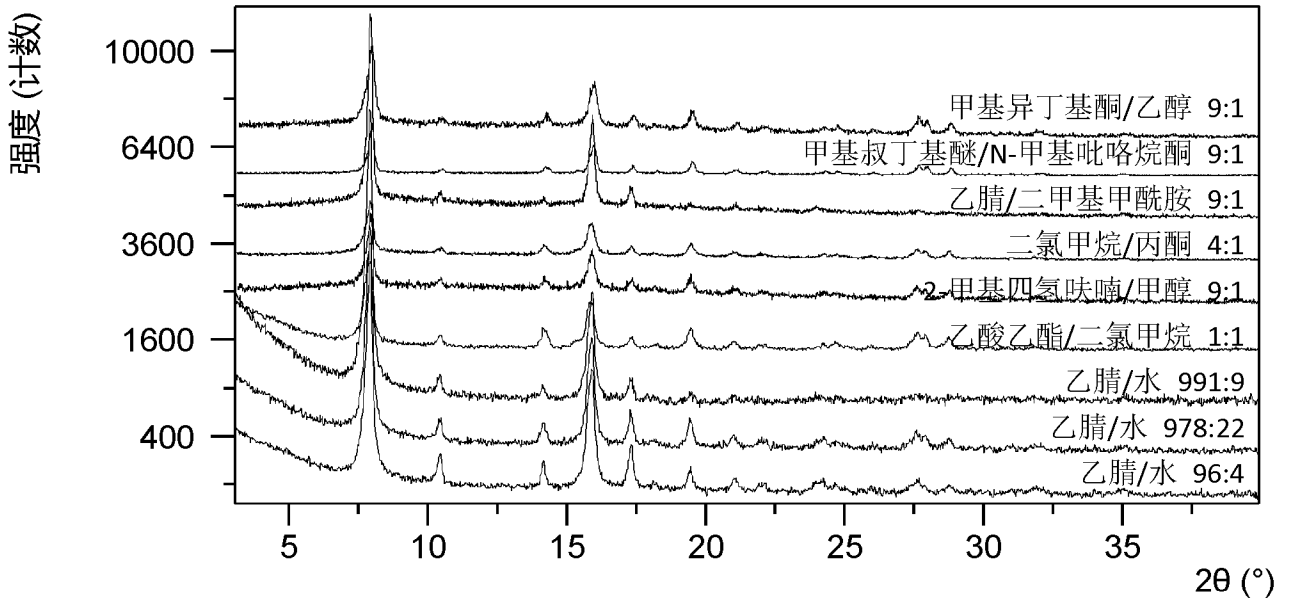


图 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/106233

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|--|---|--|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 487/04, A61K 31/4375, C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) 数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 检索词: 丙二酸, 激酶, 吡咯, 嘧啶, 丙烯, 酮, malonate, malonic, propen, one, crystal, JAK, structural formula search according to structure of formula (I) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| PX | CN 111620879 A (JIANGSU ALICOM PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 September 2020 (2020-09-04) see entire document, in particular tables 1-4 | 1-12 |
| PX | CN 111620880 A (JIANGSU ALICOM PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 September 2020 (2020-09-04) see entire document, in particular tables 1-4 | 1-12 |
| PX | CN 111732591 A (JIANGSU ALICOM PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 October 2020 (2020-10-02) see entire document, in particular tables 1-4 | 1-12 |
| X | WO 2020084435 A1 (PFIZER) 30 April 2020 (2020-04-30) see entire document, in particular description pages 1-2, page 22 comparative example, embodiment 3 table 5 | 1-12 |
| X | WO 2019040706 A1 (ACLARIS THERAPEUTICS INC) 28 February 2019 (2019-02-28) see entire document, in particular description paragraph 61 | 1-12 |
| X | WO 2019173676 A1 (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 12 September 2019 (2019-09-12) see entire document, in particular description paragraph 38 | 1-12 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 12 October 2021 | | Date of mailing of the international search report 25 October 2021 |
| Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451 | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/106233

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| CN | 111620879 | A | 04 September 2020 | None | |
| CN | 111620880 | A | 04 September 2020 | None | |
| CN | 111732591 | A | 02 October 2020 | None | |
| WO | 2020084435 | A1 | 30 April 2020 | SG | 11202103667 Q A 28 May 2021 |
| | | | | EP | 3870584 A1 01 September 2021 |
| | | | | JP | 2020066629 A 30 April 2020 |
| | | | | IL | 282446 D0 30 June 2021 |
| | | | | TW | 202033525 A 16 September 2020 |
| | | | | TW | I729530 B 01 June 2021 |
| | | | | KR | 20210080468 A 30 June 2021 |
| | | | | BR | 112021007568 A2 27 July 2021 |
| | | | | AR | 116797 A1 16 June 2021 |
| | | | | AU | 2019363840 A1 01 April 2021 |
| | | | | CN | 112888691 A 01 June 2021 |
| | | | | CA | 3059000 A1 22 April 2020 |
| WO | 2019040706 | A1 | 28 February 2019 | US | 2019060311 A1 28 February 2019 |
| WO | 2019173676 | A1 | 12 September 2019 | EP | 3762416 A1 13 January 2021 |
| | | | | US | 2021052593 A1 25 February 2021 |
| WO | 2015083028 | A1 | 11 June 2015 | RS | 56728 B1 30 March 2018 |
| | | | | BR | 112016012262 A2 30 June 2020 |
| | | | | BR | 112016012262 B1 13 April 2021 |
| | | | | SI | 3318565 T1 30 July 2021 |
| | | | | US | 2015158864 A1 11 June 2015 |
| | | | | US | 9617258 B2 11 April 2017 |
| | | | | MX | 2016007156 A 21 July 2016 |
| | | | | MX | 368464 B 02 October 2019 |
| | | | | ES | 2654051 T3 12 February 2018 |
| | | | | SV | 2016005209 A 11 April 2018 |
| | | | | AP | 201609269 A0 30 June 2016 |
| | | | | AP | 2016009269 A0 30 June 2016 |
| | | | | US | 2017247372 A1 31 August 2017 |
| | | | | US | 11111242 B2 07 September 2021 |
| | | | | EP | 3077395 A1 12 October 2016 |
| | | | | EP | 3077395 B1 15 November 2017 |
| | | | | PT | 3318565 T 28 May 2021 |
| | | | | CU | 20160077 A7 10 January 2017 |
| | | | | CU | 24396 B1 04 April 2019 |
| | | | | HR | P20171846 T1 12 January 2018 |
| | | | | CN | 106061973 A 26 October 2016 |
| | | | | KR | 20160092012 A 03 August 2016 |
| | | | | KR | 101930603 B1 18 December 2018 |
| | | | | EP | 3318565 A1 09 May 2018 |
| | | | | EP | 3318565 B1 14 April 2021 |
| | | | | PT | 3077395 T 03 January 2018 |
| | | | | CL | 2016001216 A1 20 January 2017 |
| | | | | AR | 099363 A1 20 July 2016 |
| | | | | MA | 39092 A1 29 June 2018 |
| | | | | MA | 39092 B1 28 September 2018 |
| | | | | UA | 117040 C2 11 June 2018 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/106233

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | | JP 2016539137 A | 15 December 2016 |
| | | JP 6192839 B2 | 06 September 2017 |
| | | TW 201524977 A | 01 July 2015 |
| | | TW 1548636 B | 11 September 2016 |
| | | DK 3077395 T3 | 02 January 2018 |
| | | GT 201600098 A | 17 October 2019 |
| | | SI 3077395 T1 | 30 March 2018 |
| | | MD 20160058 A2 | 30 November 2016 |
| | | MD 4649 B1 | 30 September 2019 |
| | | MD 4649 C1 | 30 April 2020 |
| | | CR 20160250 A | 19 September 2016 |
| | | HR P20210770 T1 | 25 June 2021 |
| | | JP 2018008996 A | 18 January 2018 |
| | | CY 1119778 T1 | 27 June 2018 |
| | | NI 201600075 A | 09 August 2016 |
| | | ME 02883 B | 20 April 2018 |
| | | NZ 720092 A | 31 May 2019 |
| | | AU 2014358792 A1 | 02 June 2016 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/106233

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|-----|-------------------|---------|----|--|------|----|--|------|----|---|------|---|---|------|---|---|------|---|--|------|---|--|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 487/04, A61K 31/4375, C07D</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 检索词: 丙二酸, 激酶, 吡咯, 嘧啶, 丙烯, 酮, malonate, malonic, propen, one, crystal, JAK, 根据式(I)的结构进行的结构式检索</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111620879 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 9月 4日 (2020 - 09 - 04) 参见全文, 特别是表1-4</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111620880 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 9月 4日 (2020 - 09 - 04) 参见全文, 特别是表1-4</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111732591 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 10月 2日 (2020 - 10 - 02) 参见全文, 特别是表1-4</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020084435 A1 (PFIZER) 2020年 4月 30日 (2020 - 04 - 30) 参见全文, 特别是说明书第1-2页, 22页对比例, 实施例3表5。</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019040706 A1 (ACLARIS THERAPEUTICS INC) 2019年 2月 28日 (2019 - 02 - 28) 参见全文, 特别是说明书第61段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019173676 A1 (CHILDRENS HOSPITAL MED CT) 2019年 9月 12日 (2019 - 09 - 12) 参见全文, 特别是说明书第38段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015083028 A1 (PFIZER) 2015年 6月 11日 (2015 - 06 - 11) 参见全文, 特别是实施例5</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | PX | CN 111620879 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 9月 4日 (2020 - 09 - 04) 参见全文, 特别是表1-4 | 1-12 | PX | CN 111620880 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 9月 4日 (2020 - 09 - 04) 参见全文, 特别是表1-4 | 1-12 | PX | CN 111732591 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 10月 2日 (2020 - 10 - 02) 参见全文, 特别是表1-4 | 1-12 | X | WO 2020084435 A1 (PFIZER) 2020年 4月 30日 (2020 - 04 - 30) 参见全文, 特别是说明书第1-2页, 22页对比例, 实施例3表5。 | 1-12 | X | WO 2019040706 A1 (ACLARIS THERAPEUTICS INC) 2019年 2月 28日 (2019 - 02 - 28) 参见全文, 特别是说明书第61段 | 1-12 | X | WO 2019173676 A1 (CHILDRENS HOSPITAL MED CT) 2019年 9月 12日 (2019 - 09 - 12) 参见全文, 特别是说明书第38段 | 1-12 | A | WO 2015083028 A1 (PFIZER) 2015年 6月 11日 (2015 - 06 - 11) 参见全文, 特别是实施例5 | 1-12 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | CN 111620879 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 9月 4日 (2020 - 09 - 04) 参见全文, 特别是表1-4 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | CN 111620880 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 9月 4日 (2020 - 09 - 04) 参见全文, 特别是表1-4 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | CN 111732591 A (江苏艾立康药业股份有限公司) 2020年 10月 2日 (2020 - 10 - 02) 参见全文, 特别是表1-4 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2020084435 A1 (PFIZER) 2020年 4月 30日 (2020 - 04 - 30) 参见全文, 特别是说明书第1-2页, 22页对比例, 实施例3表5。 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2019040706 A1 (ACLARIS THERAPEUTICS INC) 2019年 2月 28日 (2019 - 02 - 28) 参见全文, 特别是说明书第61段 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2019173676 A1 (CHILDRENS HOSPITAL MED CT) 2019年 9月 12日 (2019 - 09 - 12) 参见全文, 特别是说明书第38段 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2015083028 A1 (PFIZER) 2015年 6月 11日 (2015 - 06 - 11) 参见全文, 特别是实施例5 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 10月 12日</p> | | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 10月 25日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p> | | <p>授权官员</p> <p>付伟</p> <p>电话号码 86-10-62086335</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/106233

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN | 111620879 | A | 2020年 9月 4日 | 无 | | | |
| CN | 111620880 | A | 2020年 9月 4日 | 无 | | | |
| CN | 111732591 | A | 2020年 10月 2日 | 无 | | | |
| WO | 2020084435 | A1 | 2020年 4月 30日 | SG | 11202103667Q | A | 2021年 5月 28日 |
| | | | | EP | 3870584 | A1 | 2021年 9月 1日 |
| | | | | JP | 2020066629 | A | 2020年 4月 30日 |
| | | | | IL | 282446 | D0 | 2021年 6月 30日 |
| | | | | TW | 202033525 | A | 2020年 9月 16日 |
| | | | | TW | 1729530 | B | 2021年 6月 1日 |
| | | | | KR | 20210080468 | A | 2021年 6月 30日 |
| | | | | BR | 112021007568 | A2 | 2021年 7月 27日 |
| | | | | AR | 116797 | A1 | 2021年 6月 16日 |
| | | | | AU | 2019363840 | A1 | 2021年 4月 1日 |
| | | | | CN | 112888691 | A | 2021年 6月 1日 |
| | | | | CA | 3059000 | A1 | 2020年 4月 22日 |
| WO | 2019040706 | A1 | 2019年 2月 28日 | US | 2019060311 | A1 | 2019年 2月 28日 |
| WO | 2019173676 | A1 | 2019年 9月 12日 | EP | 3762416 | A1 | 2021年 1月 13日 |
| | | | | US | 2021052593 | A1 | 2021年 2月 25日 |
| WO | 2015083028 | A1 | 2015年 6月 11日 | RS | 56728 | B1 | 2018年 3月 30日 |
| | | | | BR | 112016012262 | A2 | 2020年 6月 30日 |
| | | | | BR | 112016012262 | B1 | 2021年 4月 13日 |
| | | | | SI | 3318565 | T1 | 2021年 7月 30日 |
| | | | | US | 2015158864 | A1 | 2015年 6月 11日 |
| | | | | US | 9617258 | B2 | 2017年 4月 11日 |
| | | | | MX | 2016007156 | A | 2016年 7月 21日 |
| | | | | MX | 368464 | B | 2019年 10月 2日 |
| | | | | ES | 2654051 | T3 | 2018年 2月 12日 |
| | | | | SV | 2016005209 | A | 2018年 4月 11日 |
| | | | | AP | 201609269 | A0 | 2016年 6月 30日 |
| | | | | AP | 2016009269 | A0 | 2016年 6月 30日 |
| | | | | US | 2017247372 | A1 | 2017年 8月 31日 |
| | | | | US | 11111242 | B2 | 2021年 9月 7日 |
| | | | | EP | 3077395 | A1 | 2016年 10月 12日 |
| | | | | EP | 3077395 | B1 | 2017年 11月 15日 |
| | | | | PT | 3318565 | T | 2021年 5月 28日 |
| | | | | CU | 20160077 | A7 | 2017年 1月 10日 |
| | | | | CU | 24396 | B1 | 2019年 4月 4日 |
| | | | | HR | P20171846 | T1 | 2018年 1月 12日 |
| | | | | CN | 106061973 | A | 2016年 10月 26日 |
| | | | | KR | 20160092012 | A | 2016年 8月 3日 |
| | | | | KR | 101930603 | B1 | 2018年 12月 18日 |
| | | | | EP | 3318565 | A1 | 2018年 5月 9日 |
| | | | | EP | 3318565 | B1 | 2021年 4月 14日 |
| | | | | PT | 3077395 | T | 2018年 1月 3日 |
| | | | | CL | 2016001216 | A1 | 2017年 1月 20日 |
| | | | | AR | 099363 | A1 | 2016年 7月 20日 |
| | | | | MA | 39092 | A1 | 2018年 6月 29日 |
| | | | | MA | 39092 | B1 | 2018年 9月 28日 |
| | | | | UA | 117040 | C2 | 2018年 6月 11日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/106233

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|----------------|------------------|----------------|
| | | JP 2016539137 A | 2016年 12月 15日 |
| | | JP 6192839 B2 | 2017年 9月 6日 |
| | | TW 201524977 A | 2015年 7月 1日 |
| | | TW 1548636 B | 2016年 9月 11日 |
| | | DK 3077395 T3 | 2018年 1月 2日 |
| | | GT 201600098 A | 2019年 10月 17日 |
| | | SI 3077395 T1 | 2018年 3月 30日 |
| | | MD 20160058 A2 | 2016年 11月 30日 |
| | | MD 4649 B1 | 2019年 9月 30日 |
| | | MD 4649 C1 | 2020年 4月 30日 |
| | | CR 20160250 A | 2016年 9月 19日 |
| | | HR P20210770 T1 | 2021年 6月 25日 |
| | | JP 2018008996 A | 2018年 1月 18日 |
| | | CY 1119778 T1 | 2018年 6月 27日 |
| | | NI 201600075 A | 2016年 8月 9日 |
| | | ME 02883 B | 2018年 4月 20日 |
| | | NZ 720092 A | 2019年 5月 31日 |
| | | AU 2014358792 A1 | 2016年 6月 2日 |