



(10) 申请公布号 CN 118434732 A

(43) 申请公布日 2024.08.02

(21) 申请号 202180083380.8

(22) 申请日 2021.11.22

(66) 本国优先权数据

202011455573.5 2020.12.10 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2021/132028 2021.11.22

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2022/121670 ZH 2022.06.16

(71) 申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 陈敏华 史佳明

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

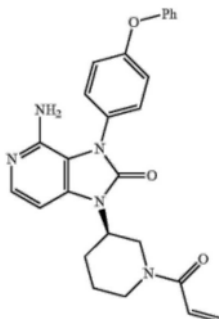
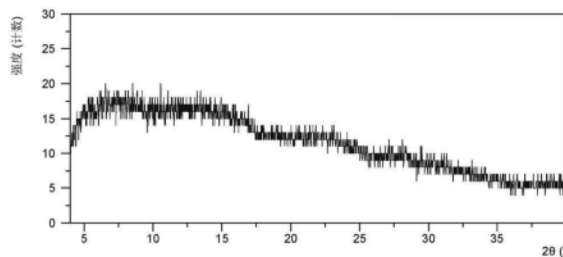
A61K 31/437 (2006.01)

(54) 发明名称

Tolebrutinib的晶型及其制备方法和用途

(57) 摘要

提供Tolebrutinib(以下称为“化合物I”)的晶型及其制备方法,含有该晶型的药物组合物,以及该晶型在制备BTK抑制剂药物和治疗多发性硬化症药物中的用途。Tolebrutinib的晶型比现有技术具有一种或多种改进的性质,对未来该药物的优化和开发具有重要价值。



化合物 I

(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6月16日 (16.06.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/121670 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/132028

(22) 国际申请日: 2021年11月22日 (22.11.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011455573.5 2020年12月10日 (10.12.2020) CN

(71) 申请人: 苏州科睿思制药有限公司
(CRYSTAL PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO.,

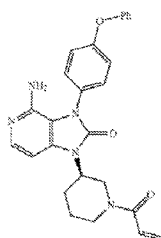
LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 陈敏华 (CHEN, Minhua); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301, Jiangsu 215123 (CN)。 史佳明 (SHI, Jiaming); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301, 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,

(54) Title: CRYSTAL FORM OF TOLEBRUTINIB, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: Tolebrutinib的晶型及其制备方法和用途



AA 化合物 I

AA Compound I
BB Intensity (count)

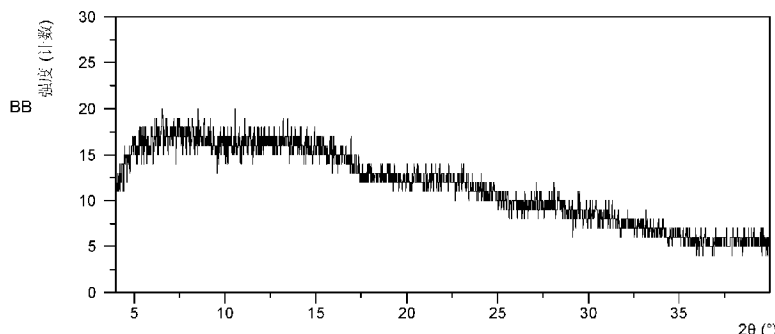


图 1

(57) Abstract: Provided are a crystal form of Tolebrutinib (hereinafter referred to as "compound I"), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the crystal form, and the use of the crystal form in the preparation of a BTK inhibitor drug and a drug for treating multiple sclerosis. The crystal form of Tolebrutinib has one or more improved properties compared with the prior art, and is of great value to the optimization and development of the drug in the future.



WO 2022/121670 A1

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (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))。
-

(57) 摘要: 提供Tolebrutinib(以下称为"化合物I")的晶型及其制备方法, 含有该晶型的药物组合物, 以及该晶型在制备BTK抑制剂药物和治疗多发性硬化症药物中的用途。Tolebrutinib的晶型比现有技术具有一种或多种改进的性质, 对未来该药物的优化和开发具有重要价值。

TOLEBRUTINIB 的晶型及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及晶体化学领域。具体而言，涉及 Tolebrutinib 的晶型及其制备方法和用途。

背景技术

5 多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)是一种神经系统疾病,影响全球超过100万人。它是青年和中年人神经功能障碍的最常见原因,给患者及其家人带来重大的身体、心理、社会和经济影响。MS涉及免疫介导的过程,在这个过程中,身体免疫系统的异常反应针对中枢神经系统(CNS)。在疾病的过程中,硬化,如病变或疤痕,出现在神经细胞的髓鞘中,干扰电信号的传输。硬化症随时间累积并导致MS患者出现衰弱症状。

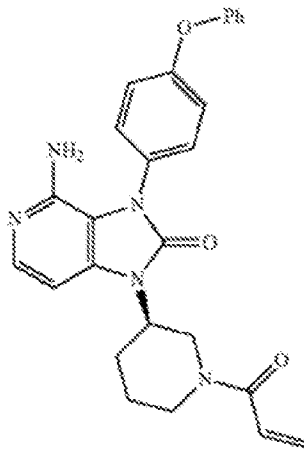
10 免疫调节药一直是MS治疗的主要手段,最近的临床研究结果已经证明了以B淋巴细胞为靶点的药物的有效性。

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)通路对于B淋巴细胞和髓细胞(包括中枢神经系统小胶质细胞)中的信号传导至关重要。这些细胞类型中的每一种都与MS的病理生理学有关。此外,由于BTK信号传导对于B细胞成熟为分泌抗体的浆细胞至关重要,因此,抑制BTK可以调节细胞免疫和体液免疫。相应的, BTK信号抑制剂表现出了针对细胞免疫和体液免疫的双重作用。

因此,能够抑制负责神经炎症的抗原诱导的B细胞活化并调节与脑和脊髓中的神经炎症相关的适应不良的小胶质细胞的BTK抑制化合物,可能有助于治疗复发型多发性硬化症(relapsing multiple sclerosis, RMS),与目前可用的治疗方法相比,具有更好的效果。

20 Tolebrutinib作为一种口服的选择性BTK小分子抑制剂,其在RMS患者治疗中显示出了安全性和有效性。

Tolebrutinib的化学名称为(R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-3-(4-苯氧苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(以下称为“化合物I”),其结构式如下:



25

化合物I

晶体是化合物分子在微观结构中三维有序排列而形成晶格的固体。多晶型是指一种化合物存在多种晶体形式的现象。化合物可能以一种或多种晶型存在,但是无法具体预期其存在与特性。不同晶型的原料药有不同的理化性质,可能导致药物在体内有不同的溶出、吸收,进而在一定程度上影响药物的临床疗效。特别是一些难溶性口服固体或半

固体制剂，晶型对产品性能至关重要。除此之外，晶型的理化性质对生产过程至关重要。因此，多晶型是药物研究和药物质量控制的重要内容。

WO2016196840A1公开了化合物I的白色固体，本申请发明人重复该化合物的制备过程得到化合物I的无定形。进一步的，本申请发明人对该无定形的性质进行了系统评估，结果表明化合物I的无定形存在稳定性差、引湿性高、易降解等问题，不适合药用。

为克服现有技术的缺点，本申请发明人对化合物I进行了系统研究，发现该化合物容易成无定形，不易结晶。具体表现为，本申请发明人设计了大量的制备实验，包括不同的制备方法、溶剂体系和后处理工艺，尝试得到不易转晶、物理化学稳定性好、引湿性低、不易降解的化合物I的固体形态，结果均为化合物I的无定形，未获得符合药用的晶型。本申请发明人进一步尝试更多的制备方法，最终意外得到了本发明提供的化合物I的结晶。该结晶在溶解度，引湿性，提纯效果，稳定性，黏附性，可压性，流动性，体内外溶出，生物有效性等方面中的至少一方面存在优势，特别是稳定性好，引湿性低，不易降解，解决了现有技术存在的问题，对含化合物I的药物开发具有非常重要的意义。

发明内容

本发明的主要目的是提供化合物I的新晶型及其制备方法和用途。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I的晶型。

进一步地，本发明提供化合物I的晶型可以为晶型CSI（以下称作“晶型CSI”）。

一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处，或2处，或3处有特征峰；优选地，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰；优选地，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰；优选地，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型CSI的X射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的任意1处，或2处，或3处，或4处，或5处，或6处，或7处，或8处，或9处，或10处有特征峰。

非限制性地，使用Cu-K α 辐射，晶型CSI的X射线粉末衍射图基本如图2所示。

非限制性地，晶型CSI的差示扫描量热分析图基本如图6所示，其在 170°C 附近开始出现一个吸热峰，该吸热峰为融化吸热峰。

非限制性地，晶型CSI的热重分析图基本如图5所示，其从 31°C 加热至 160°C 时，具有约0.4%的质量损失。

非限制性地，晶型CSI为无水物。

根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型CSI的制备方法，所述制备方法包括：

将化合物I固体置于酮类或醚类溶剂中，在一定温度条件下搅拌一段时间，分离固体得

到晶型 CSI;

进一步地, 所述酮类优选 C3-C6 的酮, 所述醚类溶剂优选 C5 的醚。

进一步地, 所述酮类优选 4-甲基-2-戊酮, 所述醚类溶剂优选甲基叔丁基醚。

进一步地, 所述搅拌温度优选室温-55 °C, 所述搅拌时间优选 25 小时以上。

5 根据本发明的目的, 本发明提供晶型CSI用于制备化合物I其他晶型或盐的用途。

根据本发明的目的, 本发明还提供一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗量的化合物I晶型及药学上可接受的辅料。

进一步地, 本发明提供的化合物I的晶型在制备BTK抑制剂药物中的用途。

更进一步地, 本发明提供的化合物I的晶型在制备治疗多发性硬化症药物中的用途。

10 更进一步地, 所述化合物I的晶型优选为晶型CSI。

本发明解决的技术问题

本申请发明人研究现有技术, 发现现有技术为化合物I的无定形, 且通过研究发现化合物I的无定形化学稳定性差, 易降解, 引湿性高, 不适合药用, 也不适合产业上的生产。为解决现有技术存在的问题, 本发明提供了一种化合物I的晶型, 该晶型物理化学稳定性

15 优异, 引湿性低, 适用于含化合物I药物的开发。

由实施例1可知, 化合物I难结晶, 多种晶型制备方法仅能获得无定形。即使在制备过程中尝试多种晶型制备方法, 控制多个工艺条件, 例如: 溶剂种类(醇, 酮, 酯, 醚, 酸, 水, 腈, 酰胺, 卤代烃, 芳香烃, 烷烃, 亚砷等), 温度, 时间, 挥发速度, 添加物等因素, 也只能获得无定形。本发明晶型CSI的获得, 是本申请发明人在已有的晶型制备

20 实验基础上, 进一步尝试使用多种非常规溶剂, 同时细化制备和后处理条件, 最终意外得到的。由此可见, 本发明晶型CSI获得对本领域技术人员而言具有不可预期性。

技术效果

本发明提供的晶型CSI具有以下预料不到的技术效果:

(1) 现有技术固体在 25 °C/60%RH, 40 °C/75%RH, 60 °C/75%RH 和 80 °C 条件下放置,

25 纯度均有明显降低, 尤其是 40 °C/75%RH 敞口放置 6 个月, 纯度降低 3.46%, 超出界定限的杂质个数增加至 4 个; 60 °C/75%RH 密封放置 1 个月, 纯度降低 2.76%, 超出界定限的杂质个数增加至 2 个; 60 °C/75%RH 敞口放置仅 1 个月, 纯度降低达 6.3%以上, 超出界定限的杂质个数增加至 4 个, 远远低于药用标准。

与现有技术相比, 本发明提供的晶型 CSI 原料药和制剂均具有良好的稳定性。晶型 CSI

30 原料药在 25 °C/60%RH 条件下密封和敞口放置, 至少 6 个月晶型未发生变化, 且化学纯度在 99.8%以上, 储存过程中纯度基本保持不变。晶型 CSI 与辅料混合做成药物制剂后, 在 25 °C/60%RH 条件下放置, 至 3 个月晶型未发生变化。说明晶型 CSI 原料药和制剂在长期条件下具有较好的稳定性, 有利于药物的储存。

同时, 晶型 CSI 原料药在 40 °C/75%RH 条件下密封和敞口放置至少 6 个月晶型未发生变

35 化, 在 60 °C/75%RH 条件下密封和敞口放置至少 1 个月晶型未发生变化, 且化学纯度在 99.8%以上, 储存过程中纯度基本保持不变, 在 80 °C 条件下至少 2 天纯度没有变化。晶型 CSI 与辅料混合做成药物制剂后, 在 40 °C/75%RH 条件下放置, 至少 3 个月晶型未发生变化。说明晶型 CSI 原料药和制剂在加速条件及更严苛的条件下, 具有更好的稳定性。季节差异、不同地区气候差异和环境因素等带来的高温和高湿条件会影响原料药的储存、运输、生产。因此,

原料药和制剂在加速条件及更严苛的条件下的稳定性对于药物至关重要。晶型 CSI 原料药和制剂在苛刻的条件下具有更好的稳定性，有利于避免药物储存过程中因转晶或纯度下降对药物质量产生影响。

此外，晶型 CSI 原料药在所有稳定性考察过程中，杂质含量均未超出界定限，能够满足药用开发的要求。

(2) 与现有技术相比，本发明提供的晶型 CSI 具有更低的引湿性。测试结果表明，本发明晶型 CSI 的引湿增重仅为现有技术固体的 1/7。晶型 CSI 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.53%，属于略有引湿性，现有技术固体在 80%RH 条件下引湿增重为 3.69%，属于有引湿性。

一方面，高引湿性易引起原料药发生化学降解和晶型转变，从而直接影响原料药的物理化学稳定性。此外，引湿性高会降低原料药的流动性，从而影响原料药的加工工艺。

另一方面，引湿性高的药物在生产和保存过程中需要维持低的湿度，对生产提出了更高的要求，需要很高的成本。更重要的是，引湿性高容易造成药物中有效成分含量的变化，影响药物的质量。

本发明提供的晶型 CSI 引湿性低，对工业生产的储存条件要求低，降低了物料生产、保存和质量控制成本，具有很强的经济价值。

附图说明

图 1 为实施例 1 样品 1 的 XRPD 图

图 2 为实施例 2 所得晶型 CSI 的 XRPD 图

图 3 为实施例 3 所得晶型 CSI 的 XRPD 图

图 4 为实施例 4 所得晶型 CSI 的 XRPD 图

图 5 为晶型 CSI 的 TGA 图

图 6 为晶型 CSI 的 DSC 图

图 7 为晶型 CSI 稳定性放置前后的 XRPD 叠图(从上至下依次为:放置前,在 25 °C/60%RH 敞口放置 6 个月,在 25 °C/60%RH 密封放置 6 个月,在 40 °C/75%RH 敞口放置 6 个月,在 40 °C/75%RH 密封放置 6 个月,在 60 °C/75%RH 敞口放置 1 个月,在 60 °C/75%RH 密封放置 1 个月)

图 8 晶型 CSI 的 DVS 图

图 9 现有技术无定形的 DVS 图

图 10 晶型 CSI 制剂前后的 XRPD 叠图(从上到下依次为:空白混粉,晶型 CSI 制剂工艺后,晶型 CSI)

图 11 晶型 CSI 制剂稳定性放置前后的 XRPD 叠图(从上到下依次为:放置前,25 °C/60%RH 放置 3 个月,40 °C/75%RH 放置 3 个月)

具体实施方式

结合以下实施例对本发明做详细说明,所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。对本领域技术人员显而易见的是,对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

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

DVS: 动态水分吸附

¹H NMR: 液态核磁氢谱

RH: 相对湿度

5 UPLC: 超高效液相色谱法

LC: 液相色谱

PE: 聚乙烯

LDPE: 低密度聚乙烯

HDPE: 高密度聚乙烯

10 采集数据所用的仪器及方法:

本发明所述的X射线粉末衍射图在Bruker 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): 1.54439

15 K α 2/K α 1强度比例: 0.50

本发明所述的热重分析(TGA)图在TA Q500上采集。本发明所述的热重分析(TGA)的方法参数如下:

扫描速率: 10 °C/min

保护气体: N₂

20 本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)图在TA Q2000上采集。本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)的方法参数如下:

扫描速率: 10 °C/min

保护气体: N₂

25 本发明所述动态水分吸附(DVS)图在由SMS公司(Surface Measurement Systems Ltd.)生产的Intrinsic动态水分吸附仪上采集。仪器控制软件是DVS-Intrinsic control software。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下:

温度: 25 °C

载气, 流速: N₂, 200毫升/分钟

相对湿度范围: 0%RH-95%RH

30 核磁共振氢谱数据(¹H NMR)来自于 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, 配成2-10 mg/mL的溶液。

本发明的有关物质检测方法, 采用超高效液相色谱法(UPLC), 仪器参数如下:

表 1

仪器	Waters ACQUITY UPLC H-Class 配置 PDA	
色谱柱	ACE Excel 3 C18	
流动相	A: 0.1% H ₃ PO ₄ 水溶液(pH4.0, TEA)	
	B: 乙腈	
梯度	时间 (min)	%B

	0.0	10
	0.3	10
	3.5	45
	9.0	80
	11.0	80
	11.1	10
	18.0	10
运行时间	18.0 min	
平衡时间	0.0 min	
进样量	1 μ L	
检测波长	226 nm	
柱温	40 $^{\circ}$ C	
样品温度	室温	
稀释剂	0.01% 三氟乙酸乙腈溶液	

本发明中，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，磁力搅拌优选为300-900转/分钟，机械搅拌优选为100-300转/分钟。

5 所述“分离”，采用本领域的常规方法完成，例如离心或过滤。“离心”的操作为：将欲分离的样品置于离心管中，以10000转/分的速率进行离心，至固体全部沉至离心管底部后弃去上清液，取固体。

所述“干燥”，采用本领域的常规方法完成，例如真空干燥，鼓风干燥或自然晾干。干燥温度可以是室温或更高，优选室温到约60 $^{\circ}$ C，或者到50 $^{\circ}$ C，或者到40 $^{\circ}$ C。干燥时间可以为2-48
10 小时，或者过夜。干燥在通风橱、鼓风烘箱或真空烘箱里进行。

所述“室温”不是特定的温度值，是指10-30 $^{\circ}$ C温度范围。

所述“敞口”是将样品置于玻璃瓶中，瓶口盖上一层铝箔纸并在铝箔纸上开5-10个小孔。

所述“密封”是将样品置于密封的玻璃瓶中，并将玻璃瓶密封于铝箔袋中。

所述“特征峰”是指用于甄别晶体的有代表性的衍射峰，使用Cu-K α 辐射测试时，峰位置通常可以有 $\pm 0.2^{\circ}$ 的误差。
15

本发明中，“晶体”或“晶型”可以用X射线粉末衍射表征。本领域技术人员能够理解，X射线粉末衍射图受仪器的条件、样品的准备和样品纯度的影响而有所改变。X射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以衍射峰强度不能作为判定晶型的唯一或决定性因素。事实上，X射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，
20 本发明所示的衍射峰强度为说明性而非用于绝对比较。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明所保护晶型的X射线粉末衍射图不必和这里所指的实施例中的X射线粉末衍射图完全一致，任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的X射线粉末衍射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X射线粉末衍射图和一个未知晶型的X射线粉末衍射图相比较，以证实这两组图反映的是相同还是不同的晶型。

25 在一些实施方案中，本发明的晶型CSI是纯的，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。

5 本发明中术语“约”，当用来指可测量的数值时，例如质量、时间、温度等，意味着可围绕具体数值有一定的浮动的范围，该范围可以为 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、或 $\pm 0.1\%$ 。

除非特殊说明，以下实施例均在室温条件下操作。

根据本发明，作为原料的所述化合物 I 包括但不限于固体形式（结晶或无定形）、油状、液体形式和溶液。优选地，作为原料的化合物 I 为固体形式。

10 以下实施例中所使用的化合物 I 可根据现有技术制备得到，例如根据 WO2016196840A1 文献所记载的方法制备获得。

实施例 1：尝试制备化合物 I 固体形式

15 本申请发明人尝试多种晶型制备方法，控制多个工艺条件，例如：溶剂种类（醇，酮，酯，醚，酸，水，腈，酰胺，卤代烃，芳香烃，烷烃，亚砷等），温度，时间，挥发速度，添加物等因素，进行了百个以上实验，均得到无定形。其中部分实验方法及结果见表 2-6。

表 2

实验方法	控制的影响因素	实验结果
搅拌	溶剂种类（醇，酯，酸，水，腈，芳香烃及其混合溶剂等），温度，时间	无定形
挥发	溶剂种类（醇，酮，酯，醚，酸，水，卤代烃，酰胺及其混合溶剂等），添加物，时间，挥发速度	无定形
气固渗透	溶剂种类（醇，酯，醚，水，烷烃，酰胺，亚砷等），温度	无定形
气液渗透	溶剂种类（醇，酮，酯，醚，酸，水，烷烃，酰胺，亚砷等），时间	无定形
总计	溶剂种类（醇，酮，酯，醚，酸，水，腈，酰胺，卤代烃，芳香烃，烷烃，亚砷等），温度，时间，挥发速度，添加物	无定形

方法 1：搅拌

20 称量如表 3 所示质量的化合物 I 固体置于玻璃瓶中，向其中加入一定体积溶剂，在一定温度条件下搅拌一定时间后，分离固体，经 XRPD 检测，所得的固体均为无定形。样品 1 的 X 射线粉末衍射图如图 1 所示。

表 3

样品	质量 (mg)	溶剂 (体积比 v/v)	体积 (mL)	温度 (°C)	搅拌时间	固体形式
1	9.6	甲醇	0.2	室温	1 天	无定形

2	8.9	乙酸乙酯	0.2	室温	1天	无定形
3	9.9	甲苯	0.2	室温	1天	无定形
4	9.8	水	0.2	室温	1天	无定形
5	9.2	乙腈	0.2	室温	1天	无定形
6	19.0	异丙醇	0.2	50	1天	无定形
7	17.9	乙酸/水 (36/64)	0.2	50	1天	无定形
8	18.1	乙酸异丙酯	0.4	50	5天	无定形

方法2：挥发

称量如表4所示质量的化合物I固体置于玻璃瓶中，向其中加入一定体积的溶剂和添加物后，在室温条件下挥发，经XRPD检测，所得的固体均为无定形。

表4

样品	质量 (mg)	溶剂 (体积比 v/v)	体积 (mL)	添加物	时间	挥发速度	固体形式
1	8.7	氯仿	0.2	N/A	4天	慢速	无定形
2	8.0	四氢呋喃	0.2	N/A	4天	慢速	无定形
3	8.0	乙酸乙酯	0.6	N/A	4天	慢速	无定形
4	8.5	丙酮/水 (97/3)	1.0	N/A	4天	慢速	无定形
5	7.6	丙酮/水 (91/9)	1.0	N/A	4天	慢速	无定形
6	8.0	N,N-二甲基 甲酰胺/水 (94/6)	1.0	N/A	4天	慢速	无定形
7	7.6	丙酸	0.4	聚缩醛	1个月	快速	无定形
8	8.4	四氢呋喃/甲 醇 (3:2)	1.6	氯磺化 聚乙烯	4天	快速	无定形

5 快速挥发：样品瓶不盖瓶盖，敞口挥发。

慢速挥发：样品瓶盖紧瓶盖，瓶盖上留小孔。

方法3：气固渗透

称量如表5所示质量的化合物I固体置于玻璃瓶中，将玻璃瓶放入装有约5 mL 对应溶

剂的大玻璃瓶中，加盖密封大玻璃瓶后将其放置于一定温度条件下，以使溶剂气氛与小玻璃瓶中固体充分接触，1天后取瓶中固体，经 XRPD 检测，所得的固体均为无定形。

表 5

样品	质量 (mg)	溶剂	温度 (°C)	固体形式
1	7.0	正己烷	室温	无定形
2	8.0	水	室温	无定形
3	7.6	二甲基亚砷	室温	无定形
4	9.9	N,N-二甲基乙酰胺	室温	无定形
5	13.0	苯甲醇	5	无定形
6	9.7	L-乳酸乙酯	5	无定形
7	13.1	石油醚	5	无定形
8	11.3	1,3-二氧五环	5	无定形

5 方法 4: 气液渗透

称量如表 6 所示质量的化合物 I 固体置于玻璃瓶中，向其中加入一定体积的正溶剂溶解样品后，将玻璃瓶敞口放入装有约 5 mL 反溶剂的大玻璃瓶中，加盖密封大玻璃瓶后将其放置于室温条件下，以使反溶剂充分扩散到小玻璃瓶中，扩散进行不同时间后，分离固体，经 XRPD 检测，所得的固体均为无定形。

10

表 6

序号	质量 (mg)	正溶剂	体积 (mL)	反溶剂	时间	固体形式
1	9.8	乙酸	0.2	甲醇	86 天	无定形
2	10.3	乙酸	0.3	甲基叔丁基醚	86 天	无定形
3	11.0	二甲基亚砷	0.3	乙酸异丙酯	86 天	无定形
4	11.7	二甲基亚砷	0.3	正己烷	86 天	无定形
5	9.7	N-甲基吡咯烷酮	0.3	4-甲基-2-戊酮	86 天	无定形
6	10.3	N,N-二甲基乙酰胺	0.3	水	1 天	无定形

7	11.8	N,N-二甲基甲酰胺	0.3	水	9天	无定形
8	12.4	N,N-二甲基甲酰胺	0.3	甲基叔丁基醚	86天	无定形

上述实验结果可知，化合物 I 易形成无定形，难结晶。本申请发明人进一步尝试使用多种非常规溶剂，同时细化制备和后处理条件，最终意外得到了本发明提供的化合物 I 的结晶。见实施例 2-4。

5 实施例 2：晶型 CSI 的制备方法

称量 300.8 mg 的化合物 I 固体加入 3 mL 玻璃瓶中，加入 2.0 mL 4-甲基-2-戊酮，50°C 搅拌约 39 小时，分离固体。经 XRPD 检测，所得固体为本发明所述晶型 CSI，其 X 射线粉末衍射图如图 2 所示，X 射线粉末衍射数据如表 7 所示。

表 7

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	强度%
7.69	11.50	81.95
7.89	11.21	10.33
10.07	8.78	5.49
10.55	8.39	4.24
11.00	8.04	41.35
11.88	7.45	26.12
12.04	7.35	34.15
13.22	6.70	21.79
13.64	6.49	33.48
14.02	6.32	16.90
15.02	5.90	3.83
15.47	5.73	7.44
15.80	5.61	8.05
16.10	5.51	47.60
17.36	5.11	3.12
18.47	4.80	92.44
18.73	4.74	57.54
19.24	4.61	10.58
20.14	4.41	18.59
20.83	4.26	8.44
21.36	4.16	10.50
21.62	4.11	12.80
22.30	3.99	6.58

22.79	3.90	100.00
23.66	3.76	21.01
23.83	3.73	21.02
24.18	3.68	8.80
24.46	3.64	9.62
24.85	3.58	31.33
26.29	3.39	8.42
27.45	3.25	4.21
27.77	3.21	7.89
28.25	3.16	2.45
28.89	3.09	9.70
29.14	3.06	6.68
30.32	2.95	11.30
31.09	2.88	6.06
32.41	2.76	5.91
33.41	2.68	2.46
34.08	2.63	4.17
36.11	2.49	1.14
36.84	2.44	3.09

实施例 3: 晶型 CSI 的制备方法

称量 300.1 mg 的化合物 I 固体至 3 mL 玻璃瓶中, 加入 2.0 mL 的 4-甲基-2-戊酮, 50 °C 搅拌约 6 天, 分离固体。经 XRPD 检测, 所得的固体为本发明所述晶型 CSI, 其 X 射线粉末衍射图如图 3 所示, X 射线粉末衍射数据如表 8 所示。

5

表 8

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	强度%
7.64	11.57	64.68
10.06	8.79	5.16
10.53	8.40	4.30
10.98	8.06	37.82
12.03	7.36	40.10
13.21	6.70	17.22
13.63	6.50	31.16
14.00	6.32	16.13
15.04	5.89	4.71
15.47	5.73	10.37
15.79	5.61	10.80

16.09	5.51	46.03
17.36	5.11	3.85
18.46	4.81	76.52
18.73	4.74	56.08
19.26	4.61	10.27
20.12	4.41	21.12
20.81	4.27	10.44
21.36	4.16	15.59
21.63	4.11	13.59
22.29	3.99	7.89
22.79	3.90	100.00
23.68	3.76	27.31
23.82	3.74	29.20
24.15	3.69	11.27
24.44	3.64	12.52
24.83	3.59	32.01
26.31	3.39	10.77
27.43	3.25	5.57
27.77	3.21	7.24
28.27	3.16	2.98
28.91	3.09	10.74
29.18	3.06	7.70
30.39	2.94	12.58
31.04	2.88	7.39
32.42	2.76	7.07
33.44	2.68	2.63
34.03	2.63	3.54
36.13	2.49	1.61
36.85	2.44	2.20

实施例 4：晶型 CSI 的制备

称量 300.4 mg 的化合物 I 固体至玻璃瓶中，加入 3.0 mL 的甲基叔丁基醚，50 °C 搅拌约 68 小时，分离固体，75 °C 真空干燥 1h 后，经 XRPD 检测，所得的固体为本发明所述晶型 CSI，其 X 射线粉末衍射数据如表 9，图 4 所示。

5 TGA 如图 5 所示，将其从 31 °C 加热至 160 °C 时，具有约 0.4% 的质量损失。

DSC 如图 6 所示，其在 170 °C 附近开始出现一个吸热峰，该吸热峰为晶型 CSI 的融化吸热峰。

¹HNMR 数据为：¹HNMR (400MHz, DMSO) δ(ppm) 7.75(d, 1H), 7.52–7.36(m, 4H), 7.21(t, 1H), 7.14(t, J=7.8Hz, 4H), 6.98(d, 1H), 6.91–6.76(m, 1H), 6.13(dd, J=16.5, 7.0Hz, 1H), 5.69(dd, J=16.7, 10.8Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 4.50(t, J=14.3Hz, 1H), 4.15(dd, J=33.9, 12.5Hz, 2H), 3.76(t, J=13.0Hz, 0.5H), 3.16(t, J=12.7Hz, 0.5H), 2.79–2.61(m, 0.5H), 2.45–2.29(m, J=13.0, 9.1Hz, 1H), 2.10–1.74(m, 2H), 1.66–1.37(m, 1H)。(根据化合物 I 的结构, 该化合物吡啶环上的其中一个氢在 3.33-3.76ppm 出峰, 其中裂分出的 0.5H 因与水的出峰接近, 被水峰覆盖)。

表 9

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	强度%
7.67	11.53	36.95
7.88	11.22	10.54
10.07	8.78	6.04
10.56	8.38	6.47
11.00	8.04	54.02
12.03	7.36	45.91
13.21	6.70	15.50
13.63	6.50	32.17
14.02	6.32	14.97
15.06	5.88	6.22
15.49	5.72	11.71
16.08	5.51	35.68
17.33	5.12	2.04
18.47	4.80	42.70
18.73	4.74	43.49
19.26	4.61	6.38
20.11	4.42	22.02
20.85	4.26	9.97
21.34	4.16	15.95
21.65	4.11	12.00
22.32	3.98	7.77
22.79	3.90	100.00
23.68	3.76	24.11
24.18	3.68	8.70
24.46	3.64	11.52
24.82	3.59	23.38
26.30	3.39	9.10

27.49	3.25	5.45
27.79	3.21	6.74
28.90	3.09	6.79
30.38	2.94	11.72
31.14	2.87	2.74
32.42	2.76	7.51
34.13	2.63	3.52
36.12	2.49	1.82
36.90	2.44	2.04

实施例 5: 晶型 CSI 的物理化学稳定性

称取本发明制备得到的晶型 CSI 和现有技术无定形, 分别放置在 25 °C/60%RH、40 °C/75%RH、60 °C/75%RH 条件下, 采用 UPLC 和 XRPD 测定纯度与晶型。结果如表 10 所示, 晶型 CSI 稳定性放置前后的 XRPD 叠图如图 7 所示。

表 10

起始晶型	放置条件	包装条件	放置时间	晶型	纯度	纯度变化	超出界定限的杂质个数
晶型 CSI	起始	N/A	N/A	晶型 CSI	99.86%	N/A	0
	25 °C/60%RH	密封	6 个月	晶型 CSI	99.89%	0.03%	0
	25 °C/60%RH	敞口	6 个月	晶型 CSI	99.81%	0.05%	0
	40 °C/75%RH	密封	6 个月	晶型 CSI	99.92%	0.06%	0
	40 °C/75%RH	敞口	6 个月	晶型 CSI	99.81%	0.05%	0
	60 °C/75%RH	密封	1 个月	晶型 CSI	99.85%	0.01%	0
	60 °C/75%RH	敞口	1 个月	晶型 CSI	99.86%	0.00%	0
无定形	起始	N/A	N/A	无定形	99.80%	N/A	1
	25 °C/60%RH	密封	6 个月	无定形	99.65%	0.15%	1
	25 °C/60%RH	敞口	6 个月	无定形	99.57%	0.23%	1
	40 °C/75%RH	密封	6 个月	无定形	99.18%	0.62%	2
	40 °C/75%RH	敞口	6 个月	无定形	96.34%	3.46%	4
	60 °C/75%RH	密封	1 个月	无定形	97.04%	2.76%	2
	60 °C/75%RH	敞口	1 个月	无定形	93.48%	6.32%	4

注：界定限标准参考 INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A(R2)。化合物 I 服用剂量为 60mg，每天一次。

5 结果表明，晶型 CSI 在 25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 条件下至少可稳定 6 个月，晶型和纯度基本保持不变，可见，晶型 CSI 在长期和加速条件下均可保持良好的稳定性。60 °C/75%RH 条件下放置至少可稳定 1 个月，晶型和纯度基本保持不变，可见在更严苛的条件下稳定性也很好。晶型 CSI 在整个稳定性考察过程中，杂质含量均未超出界定限，能够满足药用开发的要求。现有技术固体在 25 °C/60%RH，40 °C/75%RH，60 °C/75%RH
10 条件下放置，纯度均有明显降低，尤其是 40 °C/75%RH 敞口放置 6 个月，纯度降低 3.46%，超出界定限的杂质个数增加至 4 个；60 °C/75%RH 密封放置 1 个月，纯度降低 2.76%，超出界定限的杂质个数增加至 2 个；60 °C/75%RH 敞口放置仅 1 个月，纯度降低达 6.3% 以上，超出界定限的杂质个数增加至 4 个，远远低于药用标准。由此可见，本发明晶型 CSI 相比于现有技术无定形，具有非常优越的化学稳定性。

15 实施例 6：晶型 CSI 的高温稳定性

分别取约 10 mg 本发明制备得到的晶型 CSI 与现有技术无定形，在 80 °C 条件下放置 2 天，采用 UPLC 法测定起始纯度和最终纯度，结果如表 11 所示。

表 11

起始晶型	包装条件	放置时间	起始纯度	最终纯度	纯度变化
晶型 CSI	玻璃小瓶加盖	2 天	99.94%	99.95%	0.01%
无定形	玻璃小瓶加盖	2 天	99.80%	98.64%	1.16%

20 结果表明，晶型 CSI 在 80 °C 条件下放置 2 天化学纯度基本不变，而无定形在相同条件下观察到明显的降解。由此可见，相比于现有技术无定形，本发明晶型 CSI 在高温稳定性上有明显优势。

实施例 7：晶型 CSI 的引湿性

称取适量本发明晶型 CSI 与现有技术无定形，采用动态水分吸附(DVS)仪测试其引湿性，在 25 °C，0%RH-95%RH-0%RH 相对湿度下循环一次，记录每个湿度下的质量变化。实验结果如表 12 所示。晶型 CSI 的 DVS 图如图 8 所示，无定形的 DVS 图如图 9 所示
25

表 12

增重(%) \ 相对湿度	80%相对湿度的增重
晶型 CSI	0.53%
现有技术固体	3.69%

实验结果表明，晶型 CSI 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.53%，属于略有引湿性，现有技术固体在 80%RH 条件下引湿性增重为 3.69%，属于有引湿性。晶型 CSI 引湿性优于现有技术。

5 关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定（中国药典 2020 年版通则 9103 药物引湿性试验指导原则，实验条件：25 °C±1°C，80%±2%相对湿度）：

潮解：吸收足量水分形成溶液

极具引湿性：引湿增重不小于 15.0%

有引湿性：引湿增重小于 15.0%但不小于 2.0%

略有引湿性：引湿增重小于 2.0%但不小于 0.2%

10 无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%

（欧洲药典第十版 5.11 中对引湿性的界定与中国药典类似）

实施例 8 晶型 CSI 的制剂制备

称取适量本发明晶型 CSI 按照表 13 和表 14 的处方和工艺进行制片，并在制剂前后进行 XRPD 测试。制剂前后的 XRPD 图如图 10 所示，结果表明本发明晶型 CSI 在制剂处方工艺前后晶型稳定。

表 13

编号	成分	mg/粒	% (w/w)	功能
1	晶型 CSI	20	20	主药
2	微晶纤维素	69.5	69.5	填充剂
3	羟丙基甲基纤维素	3.0	3.0	粘合剂
4	交联聚维酮	6.0	6.0	崩解剂
5	微粉硅胶	0.5	0.5	助流剂
6	硬脂酸镁	1.0	1.0	润滑剂
总计		100.0	100.0	/

表 14

阶段	步骤
预混	根据处方称取编号 1-6 的物料至 LDPE 袋中，手动混合 2 min；
模拟干法制粒	在 ENERPAC 单冲手动压片机中安装 φ 20 mm 圆形冲模，用 5±1 KN 压力将预混粉（500±100 mg）压制成薄片，将薄片轻轻碾碎过 20 目筛网，得到终混粉；
压片	在 ENERPAC 单冲手动压片机中安装 φ 9*4 mm 冲模，用 5±1 KN 压力将终混粉（100±10 mg）压制成片；
包装	将 1 粒片剂加 1 g 干燥剂放置于 35 cc HDPE 瓶中并封口。

20 实施例 9 晶型 CSI 制剂中的稳定性

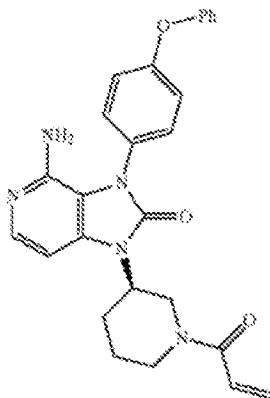
将实施例 8 中包装好的 CSI 制剂在 25 °C/60%RH 以及 40 °C/75%RH 条件下放置 3 个月，考察晶型 CSI 的制剂稳定性。制剂放置前后的 XRPD 对比图如图 11 所示。

结果表明，晶型 CSI 制剂在 25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 条件下可以至少保持 3 个月稳定。

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
5 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. 一种化合物 I 的晶型



化合物 I。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物 I 的晶型，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $7.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的至少 1 处具有特征峰。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物 I 的晶型，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的至少 1 处具有特征峰。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物 I 的晶型，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的至少 1 处具有特征峰。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物 I 的晶型，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图基本如图 2 所示。
6. 一种权利要求 2 所述晶型的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括：将化合物 I 固体置于酮类或醚类溶剂中，在一定温度条件下搅拌一段时间，分离得到。
7. 权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述酮类为 C3-C6 的酮，所述醚类溶剂为 C5 的醚。
8. 权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述酮类为 4-甲基-2-戊酮，所述醚类溶剂为甲基叔丁基醚。
9. 权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述搅拌的温度为室温-55 $^\circ\text{C}$ ，所述搅拌的时间为 25 小时以上。
10. 一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗量的权利要求 1 所述的化合物 I 的晶型及药学上可接受的辅料。
11. 权利要求 1 中所述的化合物 I 的晶型在制备 BTK 抑制剂药物中的用途。
12. 权利要求 1 中所述的化合物 I 的晶型在制备治疗多发性硬化症药物中的用途。

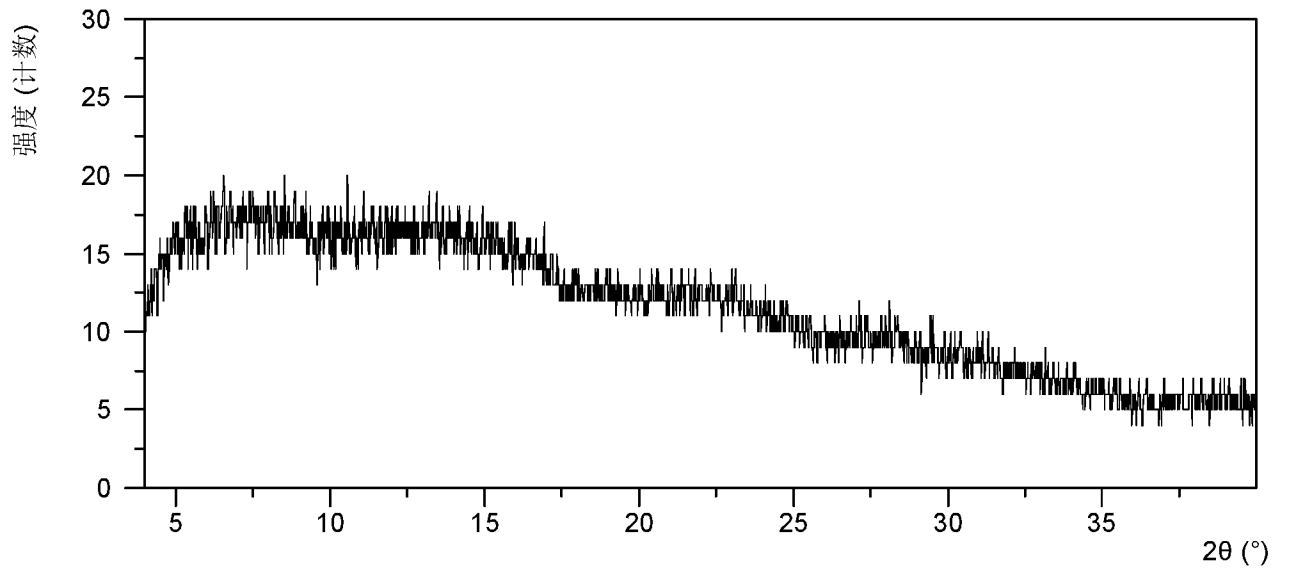


图 1

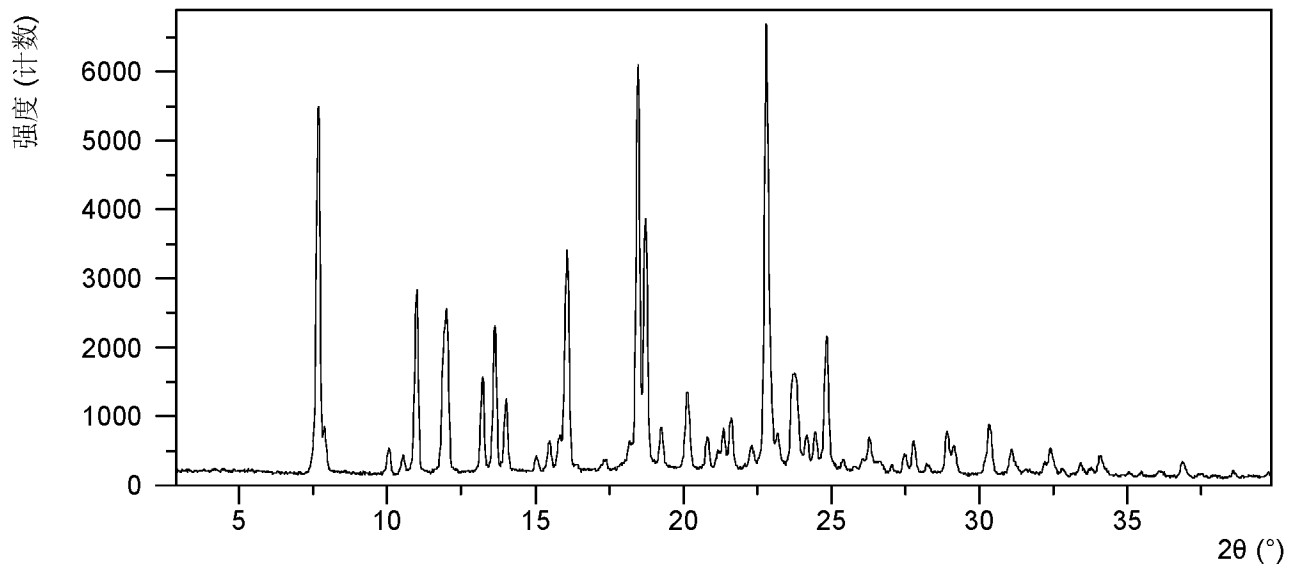


图 2

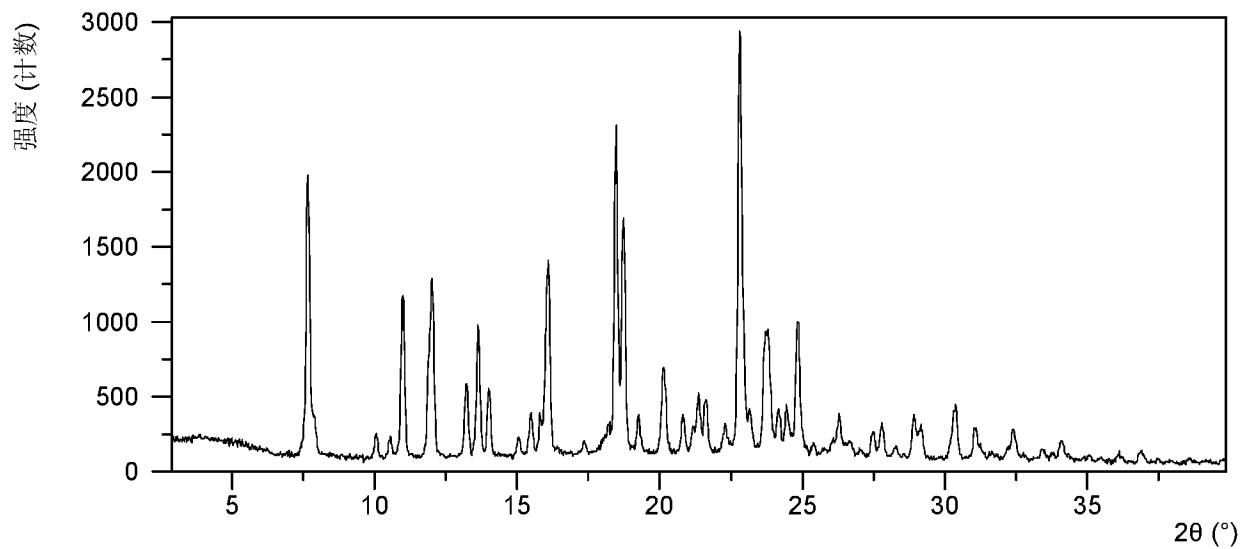


图 3

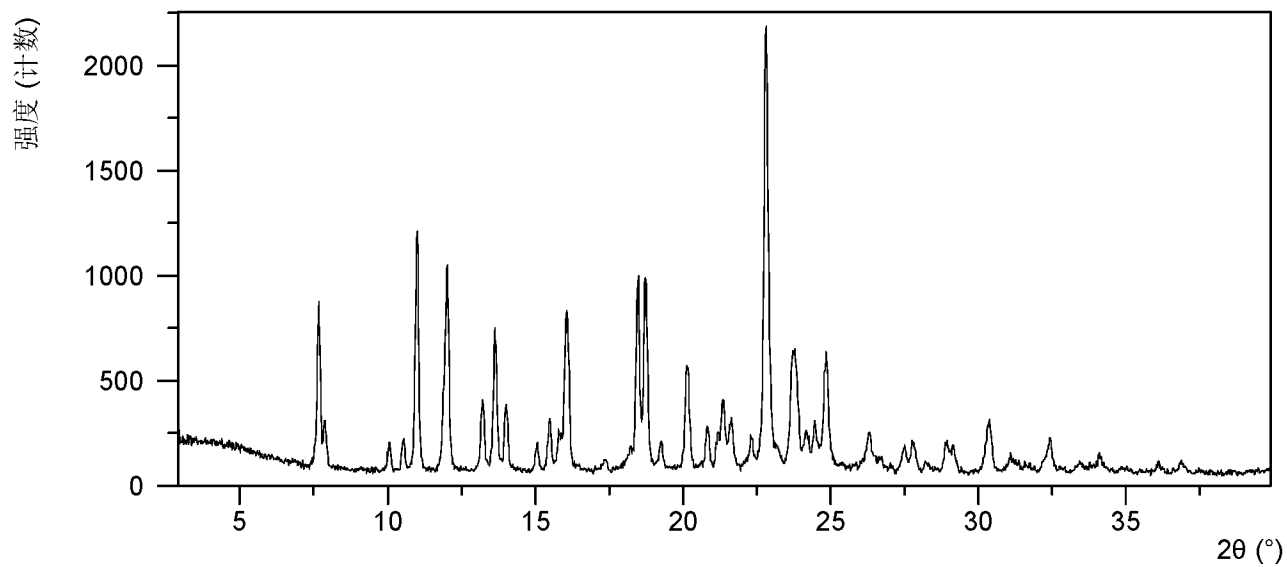


图 4

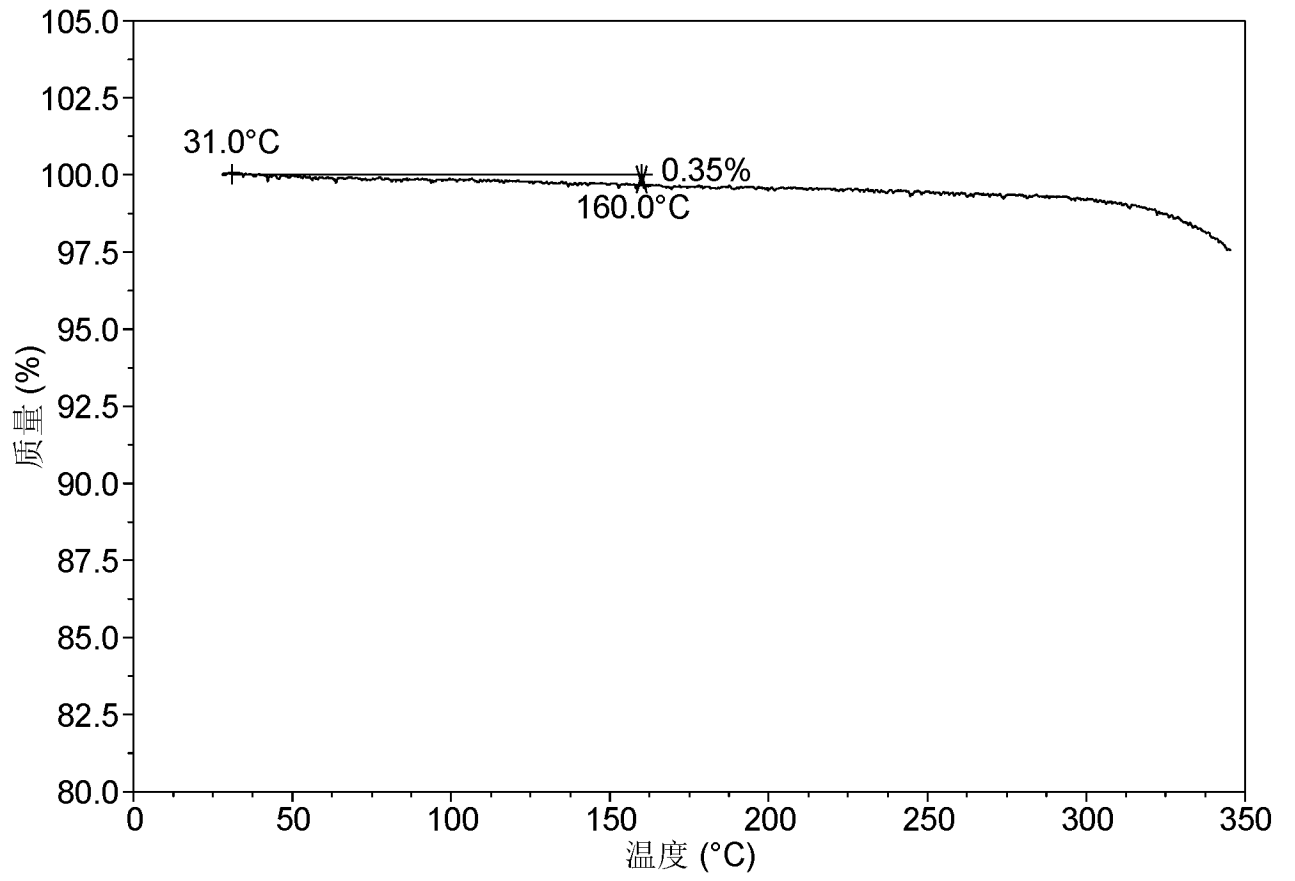


图 5

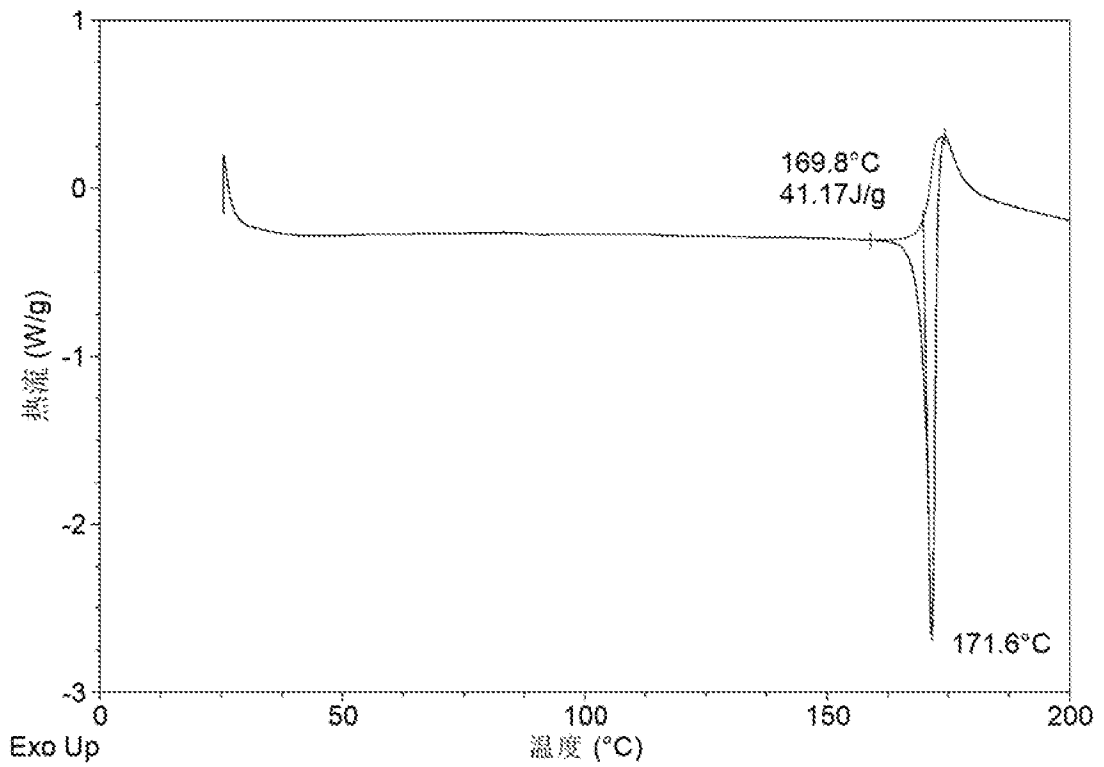
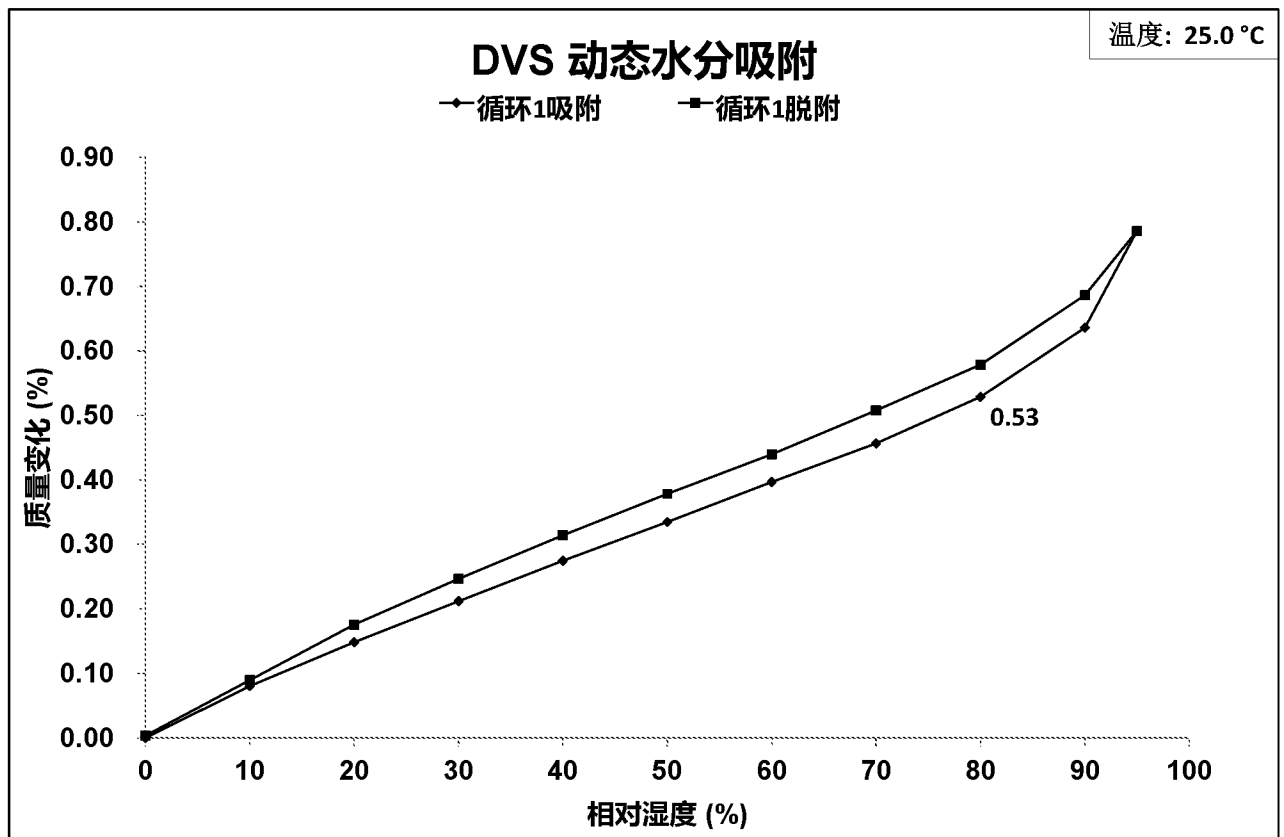
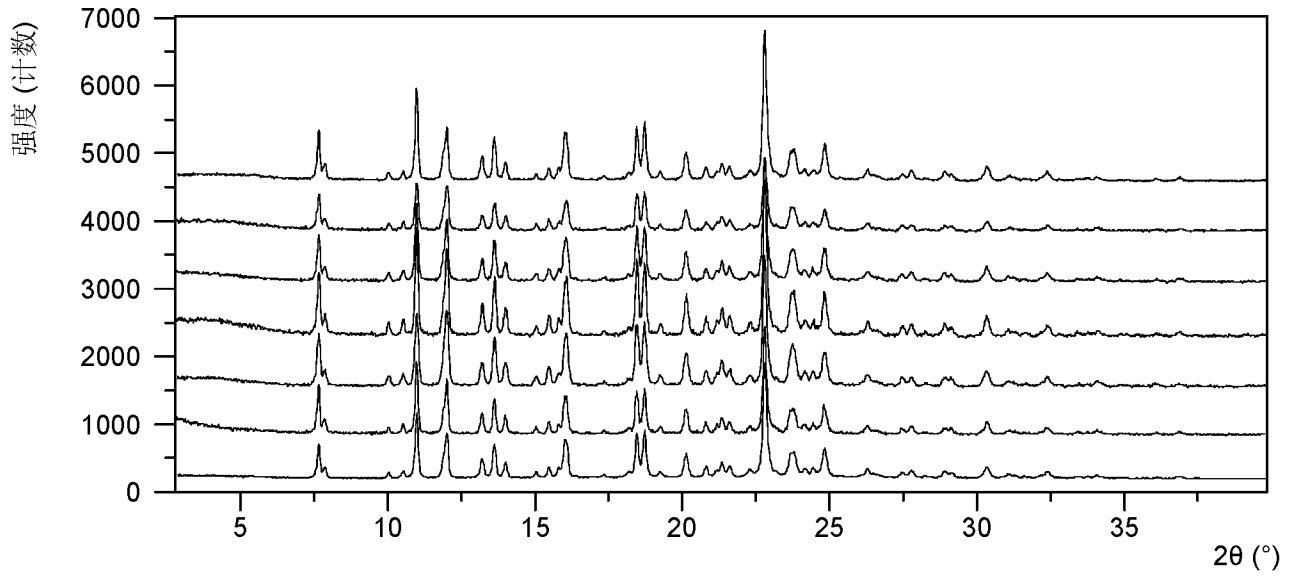


图 6



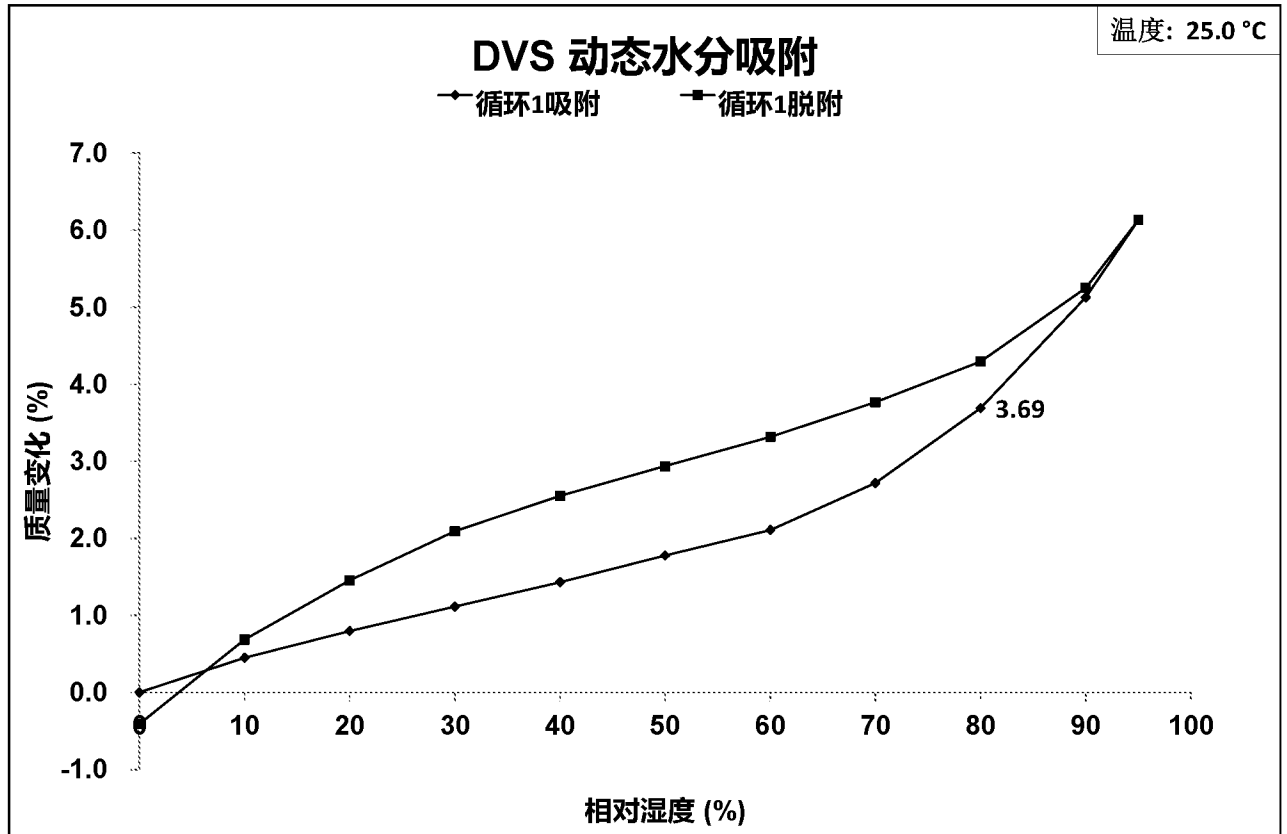


图 9

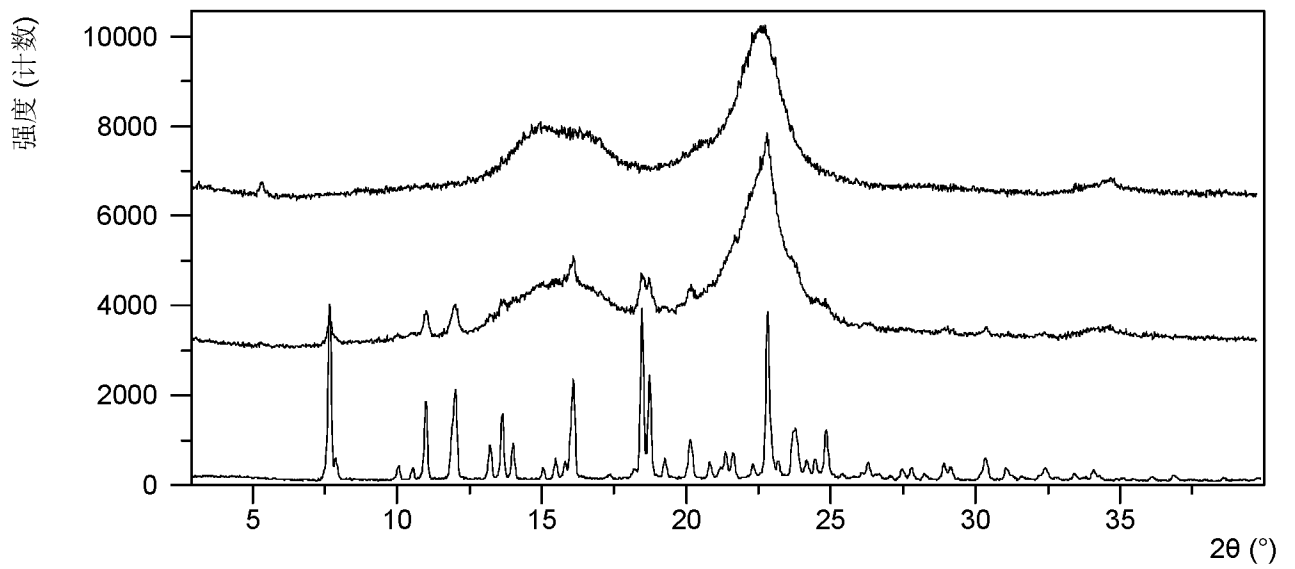


图 10

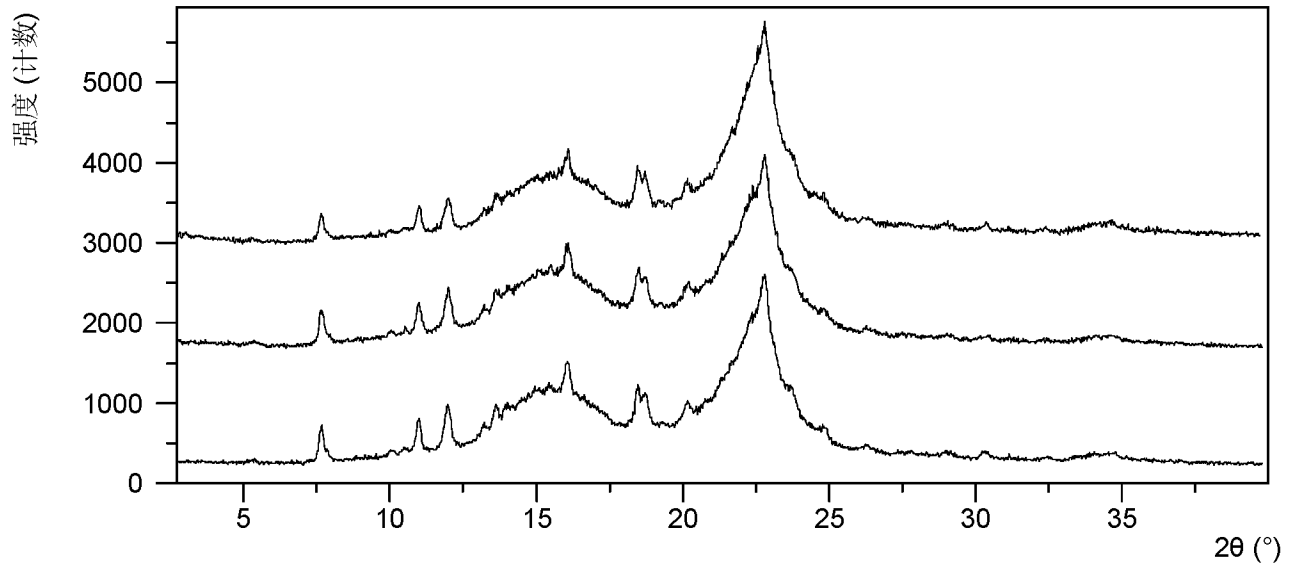


图 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/132028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 37/06(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; A61K; A61P		
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) EPODOC, WPI, CNPAT, CNKI, ISI web of science, STN, 苏州科睿思制药, 陈敏华, 晶型, 晶, 酮, 醚, 酪氨酸激酶, 抑制剂, 替罗格妥单抗, 托列布鲁替尼, 托勒布汀尼, BTK, Tolebrutinib, SAR442168, crystal, solvent, 1971920-73-6, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105753863 A (DONGGUAN ZHENXING BEITE MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 13 July 2016 (2016-07-13) description pages 4-5 paragraphs 0050-0061, pages 18-20, pages 49-51	1-12
PX	US 2021244720 A1 (GENZYME CORP.) 12 August 2021 (2021-08-12) pp. 1-56	1-12
A	WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.) 08 December 2016 (2016-12-08) description page 1, pages 82-83 embodiment 3	1-12
A	DAHL, Kenneth et al. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" <i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i> , Vol. 63, No. 11, 29 July 2020 (2020-07-29), pp. 482-487	1-12
<input 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 06 January 2022		Date of mailing of the international search report 18 February 2022
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/CN2021/132028

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105753863	A	13 July 2016	WO	2017041536	A1	16 March 2017
US	2021244720	A1	12 August 2021	WO	2021150476	A1	29 July 2021
WO	2016196840	A1	08 December 2016	PE	21 May 2018	A1	14 March 2018
				TW	201713654	A	16 April 2017
				TW	1732765	B	11 July 2021
				CO	2017012947	A2	28 March 2018
				CN	113149983	A	23 July 2021
				HU	E055419	T2	29 November 2021
				US	2017129890	A1	11 May 2017
				US	9688676	B2	27 June 2017
				DO	P2017000279	A	15 April 2018
				LT	3303334	T	12 July 2021
				IL	279258	D0	31 January 2021
				MX	2017015470	A	15 August 2018
				CL	2017003073	A1	08 June 2018
				SG	10201912443 X	A	27 February 2020
				CN	106459049	A	22 February 2017
				AU	2016270973	A1	18 January 2018
				AU	2016270973	B2	14 May 2020
				HK	1252378	A1	24 May 2019
				HR	P20211249	T1	12 November 2021
				JP	2018516935	A	28 June 2018
				JP	6646072	B2	14 February 2020
				SI	3303334	T1	30 September 2021
				TN	2017000501	A1	12 April 2019
				CR	20170593	A	14 May 2018
				RS	62290	B1	30 September 2021
				PL	3303334	T3	08 November 2021
				UA	124090	C2	21 July 2021
				KR	20180021730	A	05 March 2018
				DK	3303334	T3	28 June 2021
				AU	2020203447	A1	11 June 2020
				AU	2020203447	B2	01 April 2021
				US	2021171526	A1	10 June 2021
				JP	2020073561	A	14 May 2020
				US	2018162861	A1	14 June 2018
				PH	12017502203	A1	11 June 2018
				CA	2987335	A1	08 December 2016
				CL	2019002150	A1	29 November 2019
				EP	3912979	A4	24 November 2021
				EP	3912979	A1	24 November 2021
				BR	112017025850	A2	14 August 2018
				EP	3303334	A1	11 April 2018
				EP	3303334	B1	02 June 2021
				PT	3303334	T	02 July 2021
				ES	2878030	T3	18 November 2021
				EA	201792529	A1	31 May 2018
				EA	039006	B1	19 November 2021
				IL	255946	D0	31 January 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/132028

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 37/06(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; A61K; A61P</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>EPODOC, WPI, CNPAT, CNKI, ISI web of science, STN, 苏州科睿思制药, 陈敏华, 晶型, 晶, 酮, 醚, 酪氨酸激酶, 抑制剂, 替罗格妥单抗, 托列布鲁替尼, 托勒布汀尼, BTK, Tolebrutinib, SAR442168, crystal, solvent, 1971920-73-6, 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>X</td> <td>CN 105753863 A (东莞市真兴贝特医药技术有限公司) 2016年7月13日 (2016 - 07 - 13) 说明书第4-5页第0050-0061段, 第18-20页, 第49-51页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>US 2021244720 A1 (GENZYME CORP.) 2021年8月12日 (2021 - 08 - 12) 第1-56页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.) 2016年12月8日 (2016 - 12 - 08) 说明书第1页, 第82-83页实施例3</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>DAHL, Kenneth等. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第63卷, 第11期, 2020年7月29日 (2020 - 07 - 29), 第482-487页</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	X	CN 105753863 A (东莞市真兴贝特医药技术有限公司) 2016年7月13日 (2016 - 07 - 13) 说明书第4-5页第0050-0061段, 第18-20页, 第49-51页	1-12	PX	US 2021244720 A1 (GENZYME CORP.) 2021年8月12日 (2021 - 08 - 12) 第1-56页	1-12	A	WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.) 2016年12月8日 (2016 - 12 - 08) 说明书第1页, 第82-83页实施例3	1-12	A	DAHL, Kenneth等. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第63卷, 第11期, 2020年7月29日 (2020 - 07 - 29), 第482-487页	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 105753863 A (东莞市真兴贝特医药技术有限公司) 2016年7月13日 (2016 - 07 - 13) 说明书第4-5页第0050-0061段, 第18-20页, 第49-51页	1-12															
PX	US 2021244720 A1 (GENZYME CORP.) 2021年8月12日 (2021 - 08 - 12) 第1-56页	1-12															
A	WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.) 2016年12月8日 (2016 - 12 - 08) 说明书第1页, 第82-83页实施例3	1-12															
A	DAHL, Kenneth等. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第63卷, 第11期, 2020年7月29日 (2020 - 07 - 29), 第482-487页	1-12															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <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>2022年1月6日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年2月18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) 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>南艳</p> <p>电话号码 86-(10)-53962251</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/132028

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	105753863	A	2016年7月13日	WO	2017041536	A1	2017年3月16日
US	2021244720	A1	2021年8月12日	WO	2021150476	A1	2021年7月29日
WO	2016196840	A1	2016年12月8日	PE	20180521	A1	2018年3月14日
				TW	201713654	A	2017年4月16日
				TW	1732765	B	2021年7月11日
				CO	2017012947	A2	2018年3月28日
				CN	113149983	A	2021年7月23日
				HU	E055419	T2	2021年11月29日
				US	2017129890	A1	2017年5月11日
				US	9688676	B2	2017年6月27日
				DO	P2017000279	A	2018年4月15日
				LT	3303334	T	2021年7月12日
				IL	279258	D0	2021年1月31日
				MX	2017015470	A	2018年8月15日
				CL	2017003073	A1	2018年6月8日
				SG	10201912443X	A	2020年2月27日
				CN	106459049	A	2017年2月22日
				AU	2016270973	A1	2018年1月18日
				AU	2016270973	B2	2020年5月14日
				HK	1252378	A1	2019年5月24日
				HR	P20211249	T1	2021年11月12日
				JP	2018516935	A	2018年6月28日
				JP	6646072	B2	2020年2月14日
				SI	3303334	T1	2021年9月30日
				TN	2017000501	A1	2019年4月12日
				CR	20170593	A	2018年5月14日
				RS	62290	B1	2021年9月30日
				PL	3303334	T3	2021年11月8日
				UA	124090	C2	2021年7月21日
				KR	20180021730	A	2018年3月5日
				DK	3303334	T3	2021年6月28日
				AU	2020203447	A1	2020年6月11日
				AU	2020203447	B2	2021年4月1日
				US	2021171526	A1	2021年6月10日
				JP	2020073561	A	2020年5月14日
				US	2018162861	A1	2018年6月14日
				PH	12017502203	A1	2018年6月11日
				CA	2987335	A1	2016年12月8日
				CL	2019002150	A1	2019年11月29日
				EP	3912979	A4	2021年11月24日
				EP	3912979	A1	2021年11月24日
				BR	112017025850	A2	2018年8月14日
				EP	3303334	A1	2018年4月11日
				EP	3303334	B1	2021年6月2日
				PT	3303334	T	2021年7月2日
				ES	2878030	T3	2021年11月18日
				EA	201792529	A1	2018年5月31日
				EA	039006	B1	2021年11月19日
				IL	255946	D0	2018年1月31日