

(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
2017 年 7 月 20 日 (20.07.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/121379 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 473/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/071102

(22) 国际申请日: 2017 年 1 月 13 日 (13.01.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610028119.9 2016 年 1 月 15 日 (15.01.2016) CN

(71) 申请人: 北京赛林泰医药技术有限公司 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 15 号楼, Beijing 100195 (CN)。正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 李继军 (LI, Jijun); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 15 号楼, Beijing 100195 (CN)。朱岩 (ZHU, Yan); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 15 号楼, Beijing 100195 (CN)。王虎庭 (WANG, Hutong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 15 号楼, Beijing 100195 (CN)。韩永信 (HAN, Yongxin); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 15 号楼, Beijing 100195 (CN)。黄体聪 (HUANG, Ticong); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。李新路 (LI, Xinlu); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。赵锐 (ZHAO, Rui); 中国

江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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))。

(54) Title: P-TOLUENESULFONATE SALT FOR REGULATING KINASE COMPOUND, AND CRYSTALS THEREOF

(54) 发明名称: 一种调节激酶化合物的对甲苯磺酸盐及其结晶

(57) Abstract: The present application relates to a p-toluenesulfonate salt for regulating a kinase compound, and crystals thereof, and specifically, to an N-{3-[3-(9H-purine-6-group)pyridine-2-group amino]-4-chlorine-2-fluorophenyl}-3-fluoropropane-1-sulfonamide p-toluenesulfonate salt and crystals thereof. The salt and the crystals thereof provided in the present application have advantages in bioavailability, hygroscopicity, stability, solubility, purity, easy preparation, and the like.

(57) 摘要: 本申请涉及一种调节激酶化合物的对甲苯磺酸盐及其结晶, 具体而言, 涉及 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺对甲苯磺酸盐及其结晶。本申请提供的盐及其结晶在生物利用度、吸湿性、稳定性、溶解性、纯度、易制备等方面具有优势。



WO 2017/121379 A1

一种调节激酶化合物的对甲苯磺酸盐及其结晶

相关申请的交叉引用

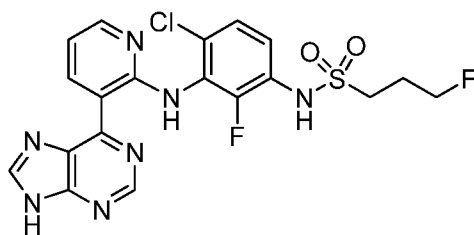
本申请要求于 2016 年 1 月 15 日向中国国家知识产权局提交的第 201610028119.9 号中国专利申请的优先权和权益，所述专利申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请属于医药领域，涉及一种调节激酶化合物的对甲苯磺酸盐及其结晶，具体而言，涉及 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺对甲苯磺酸盐及其结晶。

背景技术

WO2013071865A1 中的实施例 9 公开了一种调节激酶的化合物，它的化学名称为 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺，结构如式 I 所示：



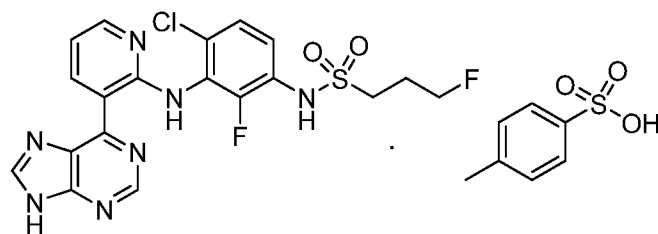
式 I

该专利文献公开的 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺（式 I 化合物）作为游离体是一种调节激酶的化合物，可用于治疗与激酶活性调节相关的疾病和病症。特别地，式 I 化合物具有优异的体外抗 B-RAF 酶的活性，可用于治疗与 B-RAF 酶活性调节相关的疾病和病症。

然而，仍需要开发出与 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺的游离体相比，在物性方面和动力学方面具有更优异的性质、作为药品的适用性高的调节激酶化合物。

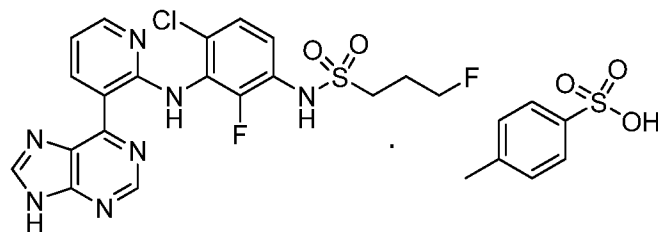
发明概述

一方面，本申请提供了式 II 化合物，



式 II。

另一方面，本申请提供了式 II 化合物结晶，



式 II

所述式 II 化合物结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 18.52° 和 20.78° 处有衍射峰。

又一方面，本申请提供了一种结晶组合物，所述结晶组合物含有本申请所述的式 II 化合物结晶，其中所述式 II 化合物结晶占所述结晶组合物重量的 50% 以上、80% 以上、90% 以上、95% 以上或 99% 以上。

再一方面，本申请提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的本申请所述的式 II 化合物或所述的式 II 化合物结晶或上述结晶组合物，以及一种或多种药学上可接受的载体。

另一方面，本申请提供了本申请所述的式 II 化合物或所述的式 II 化合物结晶或上述结晶组合物或上述药物组合物在制备用于治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

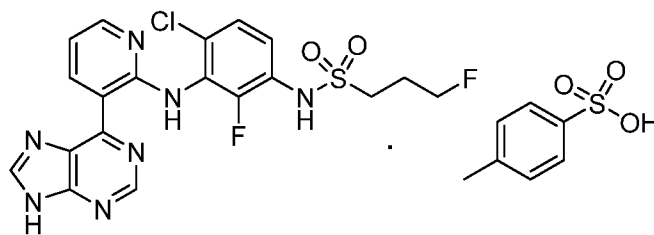
本申请还提供了用于治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的本申请所述的式 II 化合物或所述的式 II 化合物结晶或上述结晶组合物或上述药物组合物。

本申请还提供了治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的本申请所述的式 II 化合物或所述的式 II 化合物结晶或上述结晶组合物或上述药物组合物。

再一方面，本申请提供了所述的式 II 化合物结晶的制备方法，包括将式 II 化合物在 C_{1-4} 醇类溶剂中进行结晶得到式 II 化合物结晶。

发明详述

一方面，本申请提供了如式 II 所示的 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺对甲苯磺酸盐（以下简称为式 II 化合物）：

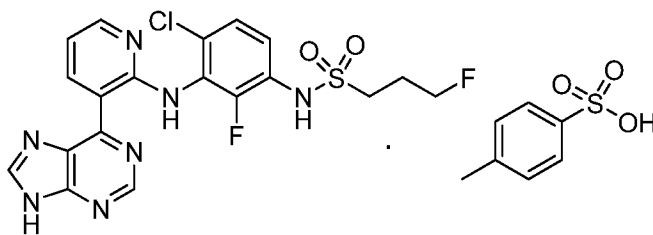


式 II

式 II 化合物中，N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺与对甲苯磺酸的摩尔比约为 1:1。

本申请提供的式 II 化合物在生物利用度、吸湿性、稳定性、溶解性、纯度、易制备等至少一方面优于式 I 化合物或式 I 化合物的其它盐。

另一方面，本申请提供了一种式 II 化合物的结晶，



式 II

其中，式 II 化合物的结晶基本上不含结晶水和/或其它溶剂。

式 II 化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 18.52° 和 20.78° 处有衍射峰。

式 II 化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 18.52° 、 20.78° 、 21.60° 和 21.92° 处有衍射峰。

式 II 化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 18.52° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 和 25.36° 处有衍射峰。

式 II 化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 14.75° 、 16.73° 、 17.35° 、 18.52° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 和 25.36° 处有衍射峰。

式 II 化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)

约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 14.75° 、 16.73° 、 17.35° 、 18.52° 、 18.98° 、 20.09° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 、 23.11° 、 25.36° 、 26.08° 、 26.62° 、 27.41° 、 27.85° 和 28.32° 处有衍射峰。

式II化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中, 衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 10.86° 、 14.75° 、 16.73° 、 17.35° 、 18.52° 、 18.98° 、 20.09° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 、 23.11° 、 24.30° 、 25.36° 、 26.08° 、 26.62° 、 27.41° 、 27.85° 和 28.32° 处有衍射峰。

式II化合物的结晶使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱中, 衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) 约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 10.86° 、 14.75° 、 16.73° 、 17.35° 、 18.52° 、 18.98° 、 20.09° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 、 23.11° 、 24.30° 、 25.36° 、 26.08° 、 26.62° 、 27.41° 、 27.85° 、 28.32° 、 29.41° 、 30.19° 、 30.90° 、 31.97° 、 33.47° 、 34.06° 、 37.82° 、 39.38° 、 40.00° 、 42.33° 和 43.93° 处有衍射峰。

非限制性地, 本申请的式II化合物结晶的一个典型实例使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射 (XRD) 图谱具有如下特征:

编号	2θ [度]	相对强度 [%]
1	4.59	100.00
2	7.99	4.65
3	8.37	5.40
4	9.18	4.82
5	10.86	2.03
6	14.75	3.82
7	16.73	3.91
8	17.35	4.29
9	18.52	11.19
10	18.98	2.87
11	20.09	3.08
12	20.78	12.14
13	21.60	6.96
14	21.92	10.79
15	23.11	2.54
16	24.30	1.89
17	25.36	7.32
18	26.08	3.07
19	26.62	2.90
20	27.41	2.33
21	27.85	3.97
22	28.32	3.22
23	29.41	1.86
24	30.19	1.78
25	30.90	1.72

26	31.97	1.61
27	33.47	1.51
28	34.06	1.64
29	37.82	0.49
30	39.38	0.74
31	40.00	1.52
32	42.33	1.28
33	43.93	0.23

非限制性地，本申请的式II化合物结晶的一个典型实例具有基本上如图1所示的X-射线粉末衍射（XRD）图谱。

非限制性地，本申请的式II化合物结晶的一个典型实例具有基本上如图2所示的XRD图谱。

非限制性地，本申请的式II化合物结晶的一个典型实例的差示扫描量热（DSC）测量图具有约260.5℃的起始温度，具体而言，具有基本上如图3所示的差示扫描量热（DSC）测量图。

非限制性地，本申请的式II化合物结晶的一个典型实例的差示扫描量热（DSC）测量图具有约258.8℃的起始温度，具体而言，具有基本上如图4所示的差示扫描量热（DSC）测量图。

需要说明的是，本申请的式II化合物结晶不仅包括X-射线粉末衍射中峰的衍射角度与上述衍射角度完全一致或 $\pm 0.2^\circ$ 的结晶，而且也包括衍射角度具有一致的 $\pm 0.2^\circ$ 误差的结晶。

本申请的式II化合物结晶中，N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺与对甲苯磺酸的摩尔比约为1:1。

再一方面，本申请还提供一种结晶组合物，所述结晶组合物含有上述式II化合物结晶，其中上述式II化合物结晶占结晶组合物重量的50%以上、80%以上、90%以上、95%以上或99%以上。

又一方面，本申请提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的式II化合物或式II化合物结晶或上述结晶组合物，以及一种或多种药学上可接受的载体。本申请的药物组合物可通过将式II化合物或式II化合物结晶或上述结晶组合物与适宜的药学上可接受的载体组合而制备。

再一方面，本申请提供了式II化合物或上述式II化合物结晶或上述结晶组合物或上述药物组合物在制备用于治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的药物中的用途，优选其在制备用于治疗B-raf激酶介导的疾病或病症的药物中的用途，所述蛋白激酶（包括B-raf激酶）介导的疾病或病症例如可以是癌症。

本申请还提供了用于治疗蛋白激酶（包括 B-raf 激酶）介导的疾病或病症的本申请所述的式 II 化合物或所述的式 II 化合物结晶或上述结晶组合物或上述药物组合物。所述蛋白激酶（包括 B-raf 激酶）介导的疾病或病症例如可以是癌症。

本申请还提供了治疗蛋白激酶（包括 B-raf 激酶）介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的本申请所述的式 II 化合物或所述的式 II 化合物结晶或上述结晶组合物或上述药物组合物。所述蛋白激酶（包括 B-raf 激酶）介导的疾病或病症例如可以是癌症。

本申请中所述蛋白激酶（包括 B-raf 激酶）介导的疾病或病症选自黑色素瘤、结直肠癌、肠癌、胃癌、盆腔癌、食道癌、脑癌、睾丸癌、骨癌、淋巴瘤、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、胶质瘤、肉瘤、甲状腺髓样癌、类癌、小细胞肺癌、白血病、神经纤维瘤、骨髓增生异常综合征、肿瘤血管生成、神经性疼痛、炎性疼痛、急慢性疼痛、癌症相关疼痛、偏头痛、心力衰竭、缺血性中风、心脏肥大、血栓形成、动脉粥样硬化、多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、牛皮癣、关节炎、骨关节炎、纤维化病、类风湿性关节炎、炎性肠病、免疫缺陷疾病、器官移植排斥反应、移植物抗宿主病、糖尿病性肾病、多囊性肾病、肾硬化、肾小球肾炎、前列腺增生、糖尿病、肥胖、幽门螺旋杆菌感染、肝炎感染、流感病毒感染、发热、败血症、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征、肌肉萎缩症、运动神经元疾病、神经肌肉接头疾病、内分泌异常疾病、周围神经疾病、腺体疾病、身体和肌肉代谢疾病。

本申请提供的式 II 化合物结晶在生物利用度、吸湿性、稳定性、溶解性、纯度、易制备等至少一方面优于式 I 化合物或式 I 化合物的其它盐。

本申请提供的式 II 化合物结晶具有优良的适用于成药的溶解度参数；具有高稳定性，例如比式 I 化合物的其它盐（比如钾盐）的稳定性高；不易潮解，例如式 I 化合物盐酸盐与硫酸盐易潮解；其杂质含量容易控制，例如在制备中，在常规稳定性考察的实验条件下。

本申请的式 II 化合物可通过以下方法制备得到：式 I 化合物和对甲苯磺酸于溶剂中成盐得到式 II 化合物。

本申请的式 II 化合物结晶可通过以下方法制备得到：式 I 化合物和对甲苯磺酸于溶剂中成盐得到式 II 化合物；式 II 化合物在 C₁₋₄ 醇类溶剂中进行结晶得到式 II 化合物结晶。

例如，式 I 化合物于溶剂中，加入对甲苯磺酸，在室温或加热条件下搅拌，除去溶剂得到式 II 化合物；式 II 化合物于 C₁₋₄ 醇类溶剂中，在室温或加热例如回流条件下形成溶液，冷却至 0℃ 左右至室温使式 II 化合物结晶析出，过滤干燥得到式 II 化合物结晶。结晶过程中可

选的是缓慢冷却时混合溶液，所述混合可以是振摇或搅拌。

成盐所用的溶剂为一种或一种以上的极性质子类溶剂，所述极性质子类溶剂包括但不限于乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸甲酯、丙酮或丁酮。在本申请的一些具体实施方案中，成盐所用的溶剂为四氢呋喃。成盐反应中，式 I 化合物与对甲苯磺酸的摩尔比为 1:1-5，优选 1:1-2。

C₁₋₄ 醇类溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇或叔丁醇中的一种或一种以上，优选为甲醇、乙醇或异丙醇中的一种或一种以上，最优选甲醇或乙醇中的一种或两种。

除非另有说明，为本申请的目的，本说明书和权利要求书中所用的下列术语应具有下述含义。

“患者”是指哺乳动物，优选人。

“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

“治疗”是指将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、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) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

本申请的式 II 化合物结晶的 XRD 图谱的测试方法如下：

1、仪器：荷兰 PANalytical 公司（原 Philips 分析仪器公司），X'Pert PRO MPD X-射线衍射仪

2、测定条件：Cu K α 辐射，0.15418nm；管压：40kv；管流：40mA； Ni 滤波片；超能阵列探头（X'Celerator）；

入射光路：发散狭缝 1°、防散射狭缝 2°；

反射光路：防散射狭缝 6.6°；

扫描情况：0.033°/step；20s/step

本申请的上述式 II 化合物结晶的 DSC 图的测试方法如下：

1. 仪器：Perkin Elmer Thermal Analysis。

2. 测定条件：起始温度 50℃，终止温度 300℃，升温速率：10℃/min。

需要说明的是，在 X-射线粉末衍射光谱中，由晶体化合物得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的，其中谱带（尤其是在低角度）的相对强度可能会因为晶体条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此，衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非特征性的，判断是否与已知的晶型相同时，更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。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、样品移动、或仪器的标定等，峰的位置可以移动， 2θ 值的测定误差有时约为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此，在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。在 XRD 图谱中通常用 2θ 角或晶面距 d 表示峰位置，两者之间具有简单的换算关系： $d = \lambda / 2\sin\theta$ ，其中 d 代表晶面距， λ 代表入射 X 射线的波长， θ 为衍射角。对于同种化合物的同种晶型，其 XRD 谱的峰位置在整体上具有相似性，相对强度误差可能较大。还应指出的是，在混合物的鉴定中，由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失，此时，无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带，甚至一条谱带也可能对给定的晶体是特征性的。

DSC 测定当晶体由于其晶体结构发生变化或晶体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℃ 之内，通常在约 3℃ 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 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。DSC 提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的晶体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。

附图简述

图 1 为实施例 3 制备得到的式 II 化合物结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 为实施例 4 制备得到的式 II 化合物结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 3 为实施例 3 制备得到的式 II 化合物结晶的差示扫描量热 (DSC) 测量图。

图 4 为实施例 4 制备得到的式 II 化合物结晶的差示扫描量热 (DSC) 测量图。

具体实施方式

实施例 1 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺 (式 I 化合物) 的制备

按照 WO2013071865A1 中实施例 9 公开的方法，制备得到式 I 化合物。

实施例 2 N-{3-[3-(9H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基氨基]-4-氯-2-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺酰胺对甲苯磺酸盐（式 II 化合物）的制备

向实施例 1 制得的式 I 化合物（10.00 g，0.021 mol）的四氢呋喃（200 mL）溶液中，滴加对甲苯磺酸（7.18 g，0.042 mol）的四氢呋喃溶液（50 mL）。加完继续搅拌 2 小时，得到式 II 化合物（12.70 g，94%）。

实施例 3 式 II 化合物结晶的制备

向装有实施例 2 制得的式 II 化合物（1.00 g）的单口瓶中加入无水乙醇（200 mL），加热回流搅拌 2 小时。热过滤，滤液热溶后慢慢冷却至室温，继续搅拌过夜。过滤，用乙醇洗涤，40℃真空干燥得到式 II 化合物结晶（0.65 g）。

实施例 4 式 II 化合物结晶的制备

向装有实施例 2 制得的式 II 化合物（1.00 g）的单口瓶中加入甲醇（60 mL），加热回流搅拌 2 小时。热过滤，滤液热溶后慢慢冷却至室温，继续搅拌过夜。过滤，用甲醇洗涤，40℃真空干燥得到式 II 化合物结晶（0.52 g）。

实施例 5 稳定性试验（方法参照中国药典 2010 版二部附录）

将实施例 3 制备得到的式 II 化合物结晶进行强光照射试验（4500LX）、高温试验（60℃）和高湿试验（92.5%）。考察时间为 10 天，分别于第 0 天、第 10 天取样检测纯度，试验结果如表 1 所示。

表 1 稳定性试验结果

时间	测定项目	HPLC 归一化纯度/%
0 天		99.92
10 天	光照 4500LX	99.91
10 天	高温 60℃	99.91
10 天	高湿 92.5%	99.91

实施例 6 引湿性试验

对实施例 3 制备得到的式 II 化合物结晶进行引湿性试验。试验条件：25℃±1℃，RH80%±2%的恒温恒湿箱中引湿 24h 以上。

实现步骤如下：

1. 玻璃瓶准备

取干燥的具塞玻璃称量瓶（外径为 50mm，高为 15mm），于试验前一天置于适宜的 25℃±1℃恒温干燥器内，精密称定重量（ m_1 ）。

2. 供试品

取供试品适量，平铺于上述称量瓶中，供试品厚度一般约为 1mm，精密称定重量（ m_2 ）。

3. 操作

将称量瓶敞口，并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下 24 小时，盖好称量瓶盖，精密称定重量（ m_3 ）。

计算公式：

$$\text{增重百分率} = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$$

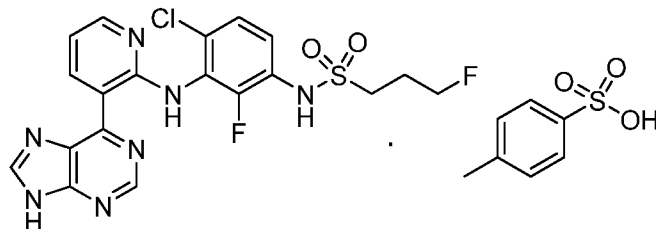
4. 结果如下：

表 2 引湿性试验结果

m_1	m_2	m_3	增重%
50.5435	53.3926	53.3996	0.246

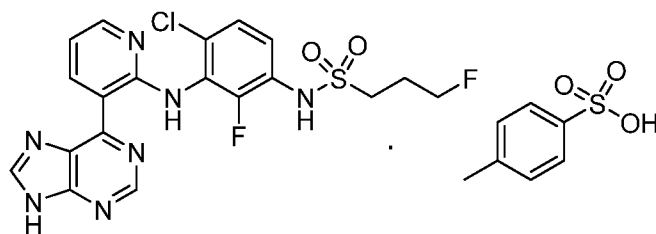
权利要求书

1、式II化合物，



式II。

2、式II化合物结晶，



式II

所述式II化合物结晶使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 18.52° 和 20.78° 处有衍射峰。

3、如权利要求2所述的式II化合物结晶，其使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 14.75° 、 16.73° 、 17.35° 、 18.52° 、 18.98° 、 20.09° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 、 23.11° 、 25.36° 、 26.08° 、 26.62° 、 27.41° 、 27.85° 和 28.32° 处有衍射峰。

4、如权利要求2所述的式II化合物结晶，其使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱中，衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)约为 4.59° 、 7.99° 、 8.37° 、 9.18° 、 10.86° 、 14.75° 、 16.73° 、 17.35° 、 18.52° 、 18.98° 、 20.09° 、 20.78° 、 21.60° 、 21.92° 、 23.11° 、 24.30° 、 25.36° 、 26.08° 、 26.62° 、 27.41° 、 27.85° 、 28.32° 、 29.41° 、 30.19° 、 30.90° 、 31.97° 、 33.47° 、 34.06° 、 37.82° 、 39.38° 、 40.00° 、 42.33° 和 43.93° 处有衍射峰。

5、如权利要求2所述的式II化合物结晶，其具有基本上如图1所示的X-射线粉末衍射图谱。

6、如权利要求2所述的式II化合物的结晶，其差示扫描量热测量图具有约 260.5°C 的起始温度。

7、一种结晶组合物，所述结晶组合物含有权利要求2-6中任一项所述的式II化合物结晶，

其中所述式II化合物结晶占所述结晶组合物重量的50%以上、80%以上、90%以上、95%以上或99%以上。

8、一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求1所述的式II化合物或权利要求2-6中任一项所述的式II化合物结晶或权利要求7所述的结晶组合物，以及一种或多种药学上可接受的载体。

9、权利要求1所述的式II化合物或权利要求2-6中任一项所述的式II化合物结晶或权利要求7所述的结晶组合物或权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

10、用于治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的权利要求1所述的式II化合物或权利要求2-6中任一项所述的式II化合物结晶或权利要求7所述的结晶组合物或权利要求8所述的药物组合物。

11、治疗蛋白激酶介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的权利要求1所述的式II化合物或权利要求2-6中任一项所述的式II化合物结晶或权利要求7所述的结晶组合物或权利要求8所述的药物组合物。

12、权利要求2-6中任一项所述的式II化合物结晶的制备方法，包括将式II化合物在C₁₋₄醇类溶剂中进行结晶得到式II化合物结晶。

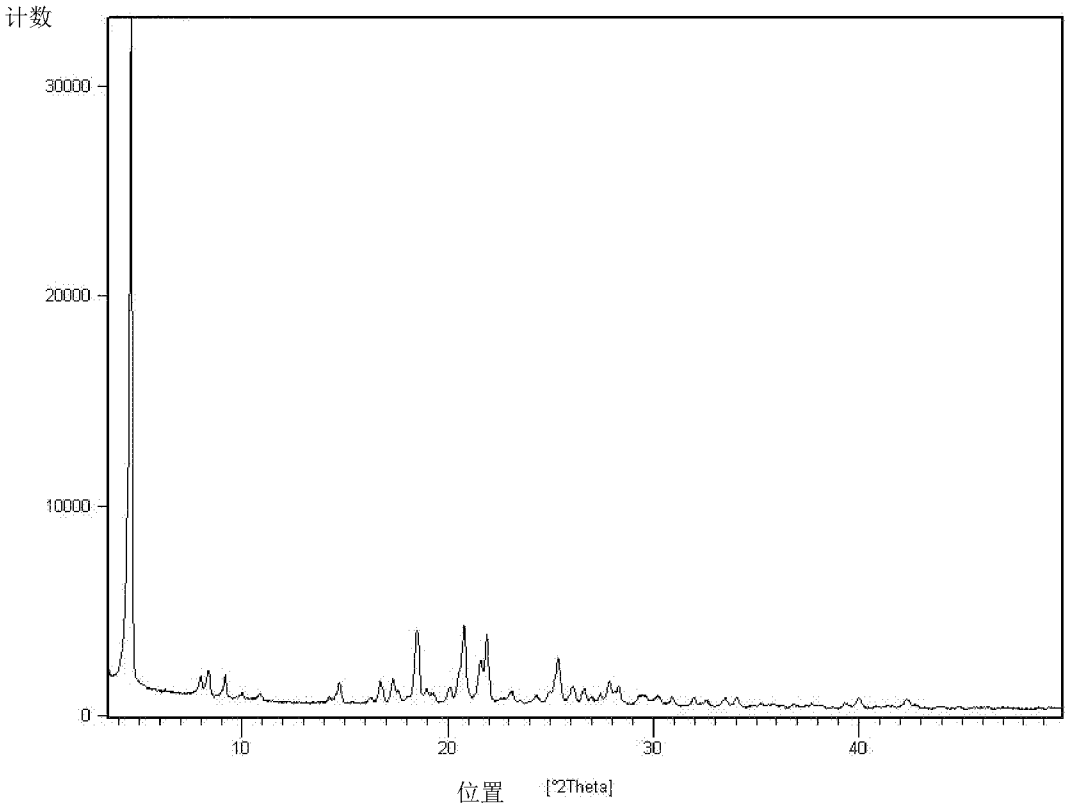


图 1

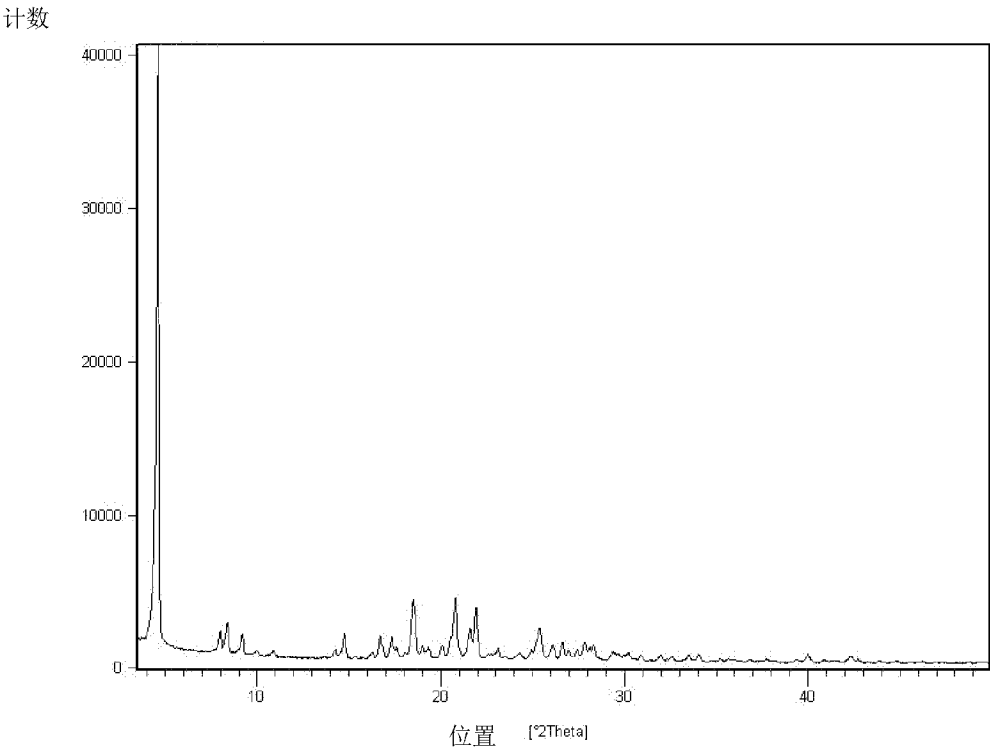


图 2

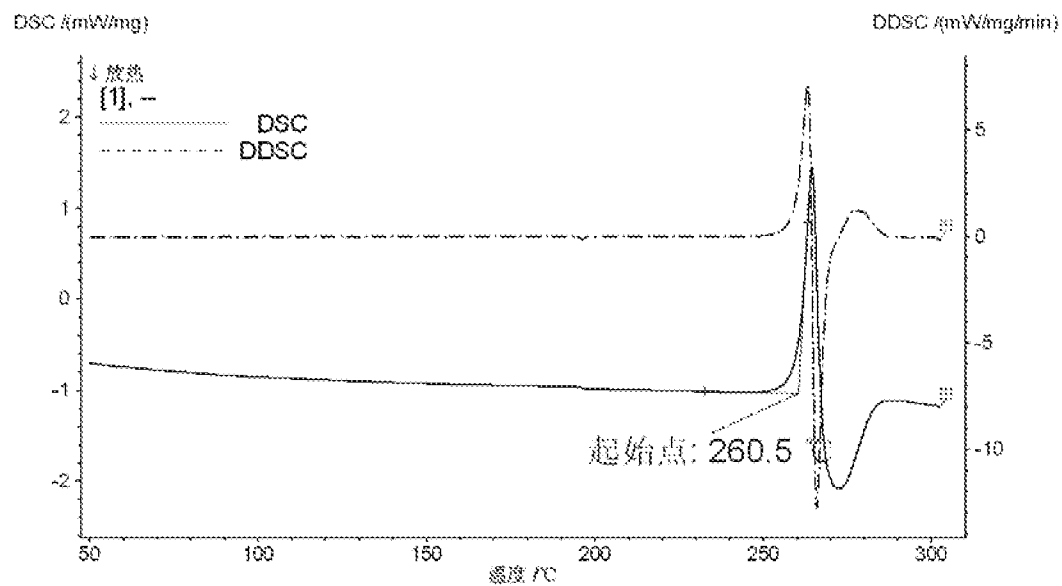


图 3

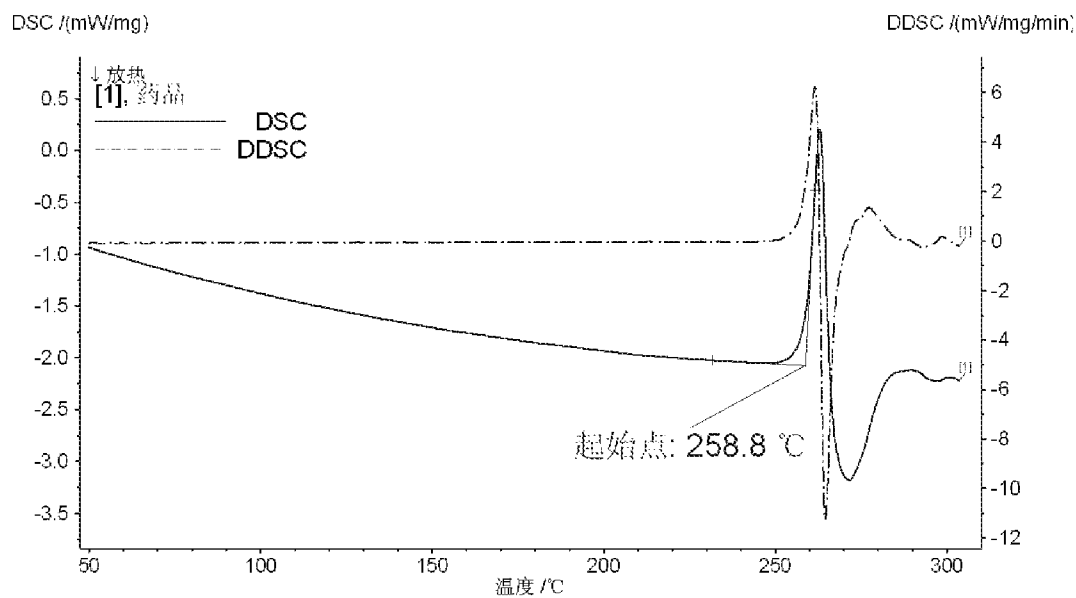


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/071102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 473/00 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/52 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 25/00 (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 473/-; C07D 487/-; A61K 31/-; A61P 35/-; A61P 29/-; A61P 25/-

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)

CNPAT; EPODOC; WPI; USTXT; CNTXT; CNKI; STN: chiatai tianqing, beijing centaurus biopharma, p-toluenesulfonic acid, sulfonamide, crystal+, pyridinyl, kinas+, purine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103974954 A (BEIJING CENTAURUS BIOPHARMA TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 06 August 2014 (06.08.2014) example 9, claims 1-19, and description, paragraph [0123], line 17	1-12
X	CN 103102349 A (BEIJING CENTAURUS BIOPHARMA TECHNOLOGY CO., LTD.) 15 May 2013 (15.05.2013) example 9, claims 1-19, and description, paragraph [0114], lines 17 and 18	1-12
A	CN 103339132 A (YOUAI CO., LTD.) 02 October 2013 (02.10.2013) claims 1-4	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 28 February 2017	Date of mailing of the international search report 23 March 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer CUI, Yan Telephone No. (86-10) 82246691

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/071102

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 relates to a diagnosis and treatment method of disease, the international search is on the basis of the pharmacy use of compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/071102

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103974954 A	06 August 2014	KR 20140099904 A	13 August 2014
		CA 2855950 A1	23 May 2013
		EP 2780341 A4	03 June 2015
		CN 103974954 B	24 August 2016
		US 2014296261 A1	02 October 2014
		US 9550781 B2	24 January 2017
		EP 2780341 A1	24 September 2014
		AU 2012339342 B2	11 February 2016
		WO 2013071865 A1	23 May 2013
		JP 2014533291 A	11 December 2014
		JP 6031118 B2	24 November 2016
		AU 2012339342 A1	03 July 2014
CN 103102349 A	15 May 2013	None	
CN 103339132 A	02 October 2013	RU 2550038 C2	10 May 2015
		ES 2562010 T3	02 March 2016
		JP 5689182 B2	25 March 2015
		KR 20120060744 A	12 June 2012
		AU 2011337461 A1	11 July 2013
		RU 2013129993 A	10 January 2015
		EP 2647637 B1	03 February 2016
		JP 2013545768 A	26 December 2013
		AU 2011337461 B2	02 April 2015
		US 9216981 B2	22 December 2015
		WO 2012074249 A3	23 August 2012
		EP 2647637 A2	09 October 2013
		WO 2012074249 A2	07 June 2012
		KR 101364658 B1	19 February 2014
		US 2013317023 A1	28 November 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/071102

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CA 2820550 A1	07 June 2012
		CA 2820550 C	23 February 2016
		EP 2647637 A4	20 November 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/071102

A. 主题的分类		
C07D 473/00(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/52(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i		
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		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D473/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P29/-; A61P25/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
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))		
CNPAT;Epodoc;WPI;USTXT;CNTXT;CNKI;STN:正大天晴, 北京赛林泰医药, 磺酰胺, 嘌呤, 吡啶, 对甲苯磺酸, 晶体, 结晶, sulfonamide, crystal+, pyridinyl, kinas+, purine		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103974954 A (北京赛林泰医药技术有限公司等) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 实施例9, 权利要求1-19, 说明书第123段第17行	1-12
X	CN 103102349 A (北京赛林泰医药技术有限公司) 2013年 5月 15日 (2013 - 05 - 15) 实施例9, 权利要求1-19, 说明书第114段第17-18行	1-12
A	CN 103339132 A (友爱有限公司) 2013年 10月 2日 (2013 - 10 - 02) 权利要求1-4	1-12
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2017年 2月 28日		2017年 3月 23日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		崔艳
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)82246691

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求11涉及疾病诊断治疗方法，本检索报告是基于化合物的制药用途进行的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/071102

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	103974954	A	2014年 8月 6日	KR	20140099904	A	2014年 8月 13日
				CA	2855950	A1	2013年 5月 23日
				EP	2780341	A4	2015年 6月 3日
				CN	103974954	B	2016年 8月 24日
				US	2014296261	A1	2014年 10月 2日
				US	9550781	B2	2017年 1月 24日
				EP	2780341	A1	2014年 9月 24日
				AU	2012339342	B2	2016年 2月 11日
				WO	2013071865	A1	2013年 5月 23日
				JP	2014533291	A	2014年 12月 11日
				JP	6031118	B2	2016年 11月 24日
				AU	2012339342	A1	2014年 7月 3日
				CN	103102349	A	2013年 5月 15日
CN	103339132	A	2013年 10月 2日	RU	2550038	C2	2015年 5月 10日
				ES	2562010	T3	2016年 3月 2日
				JP	5689182	B2	2015年 3月 25日
				KR	20120060744	A	2012年 6月 12日
				AU	2011337461	A1	2013年 7月 11日
				RU	2013129993	A	2015年 1月 10日
				EP	2647637	B1	2016年 2月 3日
				JP	2013545768	A	2013年 12月 26日
				AU	2011337461	B2	2015年 4月 2日
				US	9216981	B2	2015年 12月 22日
				WO	2012074249	A3	2012年 8月 23日
				EP	2647637	A2	2013年 10月 9日
				WO	2012074249	A2	2012年 6月 7日
				KR	101364658	B1	2014年 2月 19日
				US	2013317023	A1	2013年 11月 28日
CA	2820550	A1	2012年 6月 7日				
CA	2820550	C	2016年 2月 23日				
EP	2647637	A4	2013年 11月 20日				