

(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
2018 年 2 月 1 日 (01.02.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/019244 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/36 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) **A61P 41/00** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) **A61P 13/08** (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) **A61P 21/00** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/094409

(22) 国际申请日: 2017 年 7 月 26 日 (26.07.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

2016106019392 2016年7月27日 (27.07.2016) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 林润锋 (LIN, Runfeng); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 陈亮 (CHEN, Liang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 王晓军 (WANG, Xiaojun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 张英俊 (ZHANG, Yingjun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 张健存 (ZHANG, Jiancun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 曹生田 (CAO, Shengtian); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 康宁 (KANG, Ning); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 聂彪 (NIE, Biao); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 许娟 (XU, Juan);

中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (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, 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, 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: SALTS OF 2,6-DIMETHYLPYRIMIDONE DERIVATIVE AND USES OF THE SALTS

(54) 发明名称: 2,6-二甲基嘧啶酮衍生物的盐及其用途

(57) Abstract: The present invention relates to salts of 2,6-dimethylpyrimidone derivative and uses of the salts. The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising the salts or a combination thereof, and uses of the salts or the pharmaceutical composition in preparing a medicament for treating and preventing tissue or organ fibrosis.

(57) 摘要: 本发明涉及2,6-二甲基嘧啶酮衍生物的盐及其用途。本发明还涉及包含所述盐或它们的组合的药物组合物, 以及所述盐或所述药物组合物在制备用于治疗 and 预防组织或器官纤维化疾病的药物中的用途。



WO 2018/019244 A1

2,6-二甲基嘧啶酮衍生物的盐及其用途

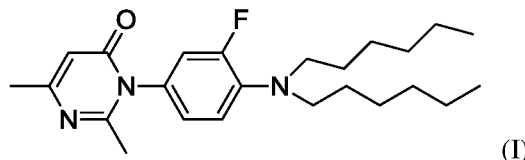
技术领域

本发明属于药物领域，涉及 2,6-二甲基嘧啶酮衍生物的盐及其用途，具体涉及 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮（式 (I) 所示化合物）的盐及其用途，进一步涉及包含所述的盐的药物组合物。所述的盐或所述药物组合物用于治疗 and 预防组织或器官纤维化疾病。本发明化合物的盐可以为晶型、部分晶型、多晶型或无定形形式。

背景技术

纤维化 (Fibrosis) 是指在一个器官或组织为修复或反应过程而过度地形成纤维结缔组织的过程。器官组织纤维化轻者称为纤维化，重者引起组织结构破坏而发生器官硬化。组织纤维化不仅发生在肺、肝、心脏、肾脏等器官，组织纤维化可累及人体几乎所有的器官和系统，全球约有 1/3 的人死于组织纤维化以及由其产生的器官衰竭。

专利 WO 2014012360 和 CN 103570630 公开了具有抗纤维化作用的氮杂环衍生物，其中，化合物 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮（式 (I) 所示化合物）能有效的阻止或治疗人体或动物的组织纤维化病变。



(I)

药物多晶型是药物研发中的常见现象，是影响药物质量的重要因素。同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同，也会对药物的稳定性、生物利用度及疗效等产生不同的影响。因此，在药物研发中，应全面考虑药物的多晶型问题。

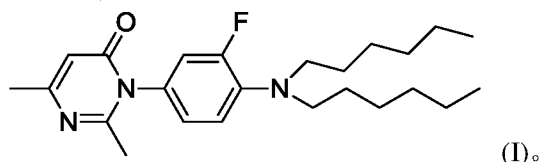
无定形是物质多晶型现象中的一种形式，是一种非晶型状态。无定形药物的各种理化性质及临床药效特征常有别于一般的晶型药物。因此，在固体药物的多晶型研究中，对无定形物质的深入探讨同样有着重要意义。

发明内容

化合物 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮（式 (I) 所示化合物）为淡黄色油状物，为了改善化合物的稳定性和生物利用度，本发明对式 (I) 所示化合物的盐、及其盐的晶型进行了研究，进而提出了式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酸加成盐及其组合物。本发明所述的盐或药物组合物具有较好的生物活性、较小的毒副作用和较好的稳定性，从而具有更优良的成药性。

具体而言，本发明涉及式 (I) 所示化合物的酸加成盐及其药物组合物，以及所述化合物的盐或所述药物组合物在制备用于治疗或预防组织纤维化疾病的药物中的用途。本发明的酸加成盐可以为晶型、部分晶型、多晶型或无定形形式；另一方面，本发明的酸加成盐还可以为溶剂化物形式，例如水合物形式。

一方面，本发明提供了一种式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酸加成盐，



(I)。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐为无机酸盐或有机酸盐。

在另一些实施例中，本发明所述的无机酸盐为盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、焦硫酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、高氯酸盐、过硫酸盐、半硫酸盐、重硫酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、偏磷酸盐或它们的任意组合。

在另一些实施例中，本发明所述的有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、丙酮酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、柠檬酸盐、4-硝基苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苹果酸盐、丙炔酸盐、2-丁炔酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乙烯基乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、双羟萘酸盐、水杨酸盐、半乳糖二酸盐、葡庚糖酸盐、扁桃酸盐、1,2-乙烷基二磺酸盐、萘磺酸盐（包括 α -萘磺酸盐和 β -萘磺酸）、草酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、己二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基乙酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、异抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、2-苯氧基苯甲酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、乙酰乙酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、硼酸盐、氯代苯甲酸盐、樟脑酸盐、衣康酸盐、樟脑磺酸盐、左旋樟脑磺酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、氨基磺酸盐、乳糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、环戊基丙酸盐、十二烷基硫酸盐、丙烯酸盐、环戊烷丙酸盐、甘油磷酸盐、甲氧基苯甲酸盐、二葡萄糖酸盐、葡萄糖酸盐、庚酸盐、己酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、三甲基乙酸盐、葡糖醛酸盐、月桂酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、月桂基硫酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、烟酸盐、肉桂酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、苯二甲酸盐、戊二酸盐、羟基马来酸盐、羟基苯甲酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、3-苯基丙酸盐、异丁酸盐、新戊酸盐、苦味酸盐、硬脂酸盐、2,2-二氯乙酸盐、酰化氨基酸盐、海藻酸盐、4-乙酰氨基苯磺酸盐、葵酸盐、胆酸盐、辛酸盐、壬酸盐、环拉酸盐、酞酸盐、盐酸半胱氨酸盐、山梨酸盐、帕莫酸盐、粘酸盐、盐酸甘氨酸盐、萘二磺酸盐、二甲苯磺酸盐、二盐酸胱氨酸盐、十一酸盐、聚乙烯磺酸盐、磺基水杨酸盐、苯基丁酸盐、4-羟基丁酸盐、聚乙烯硫酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、戊酸盐或它们的任意组合。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.07 \pm 0.2^\circ$ ， $8.86 \pm 0.2^\circ$ ， $13.92 \pm 0.2^\circ$ ， $24.73 \pm 0.2^\circ$ ， $25.68 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.07 \pm 0.2^\circ$ ， $8.86 \pm 0.2^\circ$ ， $13.92 \pm 0.2^\circ$ ， $15.28 \pm 0.2^\circ$ ， $18.04 \pm 0.2^\circ$ ， $19.60 \pm 0.2^\circ$ ， $22.25 \pm 0.2^\circ$ ， $22.62 \pm 0.2^\circ$ ， $24.73 \pm 0.2^\circ$ ， $25.68 \pm 0.2^\circ$ ， $26.72 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.07 \pm 0.2^\circ$ ， $8.86 \pm 0.2^\circ$ ， $9.41 \pm 0.2^\circ$ ， $12.13 \pm 0.2^\circ$ ， $13.92 \pm 0.2^\circ$ ， $15.28 \pm 0.2^\circ$ ， $15.69 \pm 0.2^\circ$ ， $16.36 \pm 0.2^\circ$ ， $16.59 \pm 0.2^\circ$ ， $17.17 \pm 0.2^\circ$ ， $18.04 \pm 0.2^\circ$ ， $18.75 \pm 0.2^\circ$ ， $19.60 \pm 0.2^\circ$ ， $21.18 \pm 0.2^\circ$ ， $22.25 \pm 0.2^\circ$ ， $22.62 \pm 0.2^\circ$ ， $23.37 \pm 0.2^\circ$ ， $24.73 \pm 0.2^\circ$ ， $25.68 \pm 0.2^\circ$ ， $26.72 \pm 0.2^\circ$ ， $27.43 \pm 0.2^\circ$ ， $28.10 \pm 0.2^\circ$ ， $29.63 \pm 0.2^\circ$ ， $30.62 \pm 0.2^\circ$ ， $32.13 \pm 0.2^\circ$ ， $34.88 \pm 0.2^\circ$ ， $36.79 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 II，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $3.64 \pm 0.2^\circ$ ， $10.80 \pm 0.2^\circ$ ， $21.70 \pm 0.2^\circ$ ， $25.38 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型

II, 其特征在于, 所述氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $3.64 \pm 0.2^\circ$, $10.80 \pm 0.2^\circ$, $17.14 \pm 0.2^\circ$, $18.07 \pm 0.2^\circ$, $21.70 \pm 0.2^\circ$, $22.30 \pm 0.2^\circ$, $25.38 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $3.64 \pm 0.2^\circ$, $7.20 \pm 0.2^\circ$, $10.80 \pm 0.2^\circ$, $11.39 \pm 0.2^\circ$, $12.36 \pm 0.2^\circ$, $14.52 \pm 0.2^\circ$, $17.14 \pm 0.2^\circ$, $18.07 \pm 0.2^\circ$, $19.39 \pm 0.2^\circ$, $21.70 \pm 0.2^\circ$, $22.30 \pm 0.2^\circ$, $23.18 \pm 0.2^\circ$, $23.89 \pm 0.2^\circ$, $25.38 \pm 0.2^\circ$, $26.26 \pm 0.2^\circ$, $29.15 \pm 0.2^\circ$, $32.76 \pm 0.2^\circ$, $36.92 \pm 0.2^\circ$, $38.93 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述氢溴酸盐晶型 II 具有基本上如图 2 所示的 X 射线粉末衍射图。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.79 \pm 0.2^\circ$, $13.08 \pm 0.2^\circ$, $17.00 \pm 0.2^\circ$, $20.52 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.79 \pm 0.2^\circ$, $10.22 \pm 0.2^\circ$, $13.08 \pm 0.2^\circ$, $13.59 \pm 0.2^\circ$, $17.00 \pm 0.2^\circ$, $20.52 \pm 0.2^\circ$, $20.67 \pm 0.2^\circ$, $22.74 \pm 0.2^\circ$, $23.06 \pm 0.2^\circ$, $25.55 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.79 \pm 0.2^\circ$, $8.09 \pm 0.2^\circ$, $8.83 \pm 0.2^\circ$, $9.54 \pm 0.2^\circ$, $10.22 \pm 0.2^\circ$, $11.26 \pm 0.2^\circ$, $13.08 \pm 0.2^\circ$, $13.59 \pm 0.2^\circ$, $14.35 \pm 0.2^\circ$, $16.13 \pm 0.2^\circ$, $17.00 \pm 0.2^\circ$, $17.80 \pm 0.2^\circ$, $18.50 \pm 0.2^\circ$, $19.20 \pm 0.2^\circ$, $20.52 \pm 0.2^\circ$, $20.67 \pm 0.2^\circ$, $20.90 \pm 0.2^\circ$, $21.87 \pm 0.2^\circ$, $22.17 \pm 0.2^\circ$, $22.74 \pm 0.2^\circ$, $23.06 \pm 0.2^\circ$, $23.58 \pm 0.2^\circ$, $23.91 \pm 0.2^\circ$, $24.58 \pm 0.2^\circ$, $25.55 \pm 0.2^\circ$, $26.31 \pm 0.2^\circ$, $27.17 \pm 0.2^\circ$, $27.53 \pm 0.2^\circ$, $27.83 \pm 0.2^\circ$, $28.13 \pm 0.2^\circ$, $28.84 \pm 0.2^\circ$, $29.24 \pm 0.2^\circ$, $29.92 \pm 0.2^\circ$, $30.20 \pm 0.2^\circ$, $30.50 \pm 0.2^\circ$, $31.49 \pm 0.2^\circ$, $33.01 \pm 0.2^\circ$, $33.99 \pm 0.2^\circ$, $35.28 \pm 0.2^\circ$, $37.63 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 3 所示的 X 射线粉末衍射图。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热图包含 $180.99^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 4 所示的差示扫描量热图。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $9.49 \pm 0.2^\circ$, $16.48 \pm 0.2^\circ$, $17.20 \pm 0.2^\circ$, $18.37 \pm 0.2^\circ$, $19.21 \pm 0.2^\circ$, $32.91 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $7.23 \pm 0.2^\circ$, $9.29 \pm 0.2^\circ$, $9.49 \pm 0.2^\circ$, $16.48 \pm 0.2^\circ$, $17.20 \pm 0.2^\circ$, $18.37 \pm 0.2^\circ$, $19.21 \pm 0.2^\circ$, $19.82 \pm 0.2^\circ$, $28.79 \pm 0.2^\circ$, $29.52 \pm 0.2^\circ$, $32.91 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $5.32 \pm 0.2^\circ$, $5.73 \pm 0.2^\circ$, $7.23 \pm 0.2^\circ$, $8.91 \pm 0.2^\circ$, $9.29 \pm 0.2^\circ$, $9.49 \pm 0.2^\circ$, $9.88 \pm 0.2^\circ$, $13.26 \pm 0.2^\circ$, $13.57 \pm 0.2^\circ$, $14.88 \pm 0.2^\circ$, $15.51 \pm 0.2^\circ$, $15.80 \pm 0.2^\circ$, $16.48 \pm 0.2^\circ$, $17.20 \pm 0.2^\circ$, $17.82 \pm 0.2^\circ$, $18.37 \pm 0.2^\circ$, $19.21 \pm 0.2^\circ$, $19.82 \pm 0.2^\circ$,

20.77 ± 0.2°, 21.28 ± 0.2°, 21.68 ± 0.2°, 22.29 ± 0.2°, 23.47 ± 0.2°, 23.82 ± 0.2°, 24.49 ± 0.2°, 25.88 ± 0.2°, 27.13 ± 0.2°, 27.71 ± 0.2°, 28.79 ± 0.2°, 29.52 ± 0.2°, 29.95 ± 0.2°, 32.12 ± 0.2°, 32.91 ± 0.2°。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 II 具有基本上如图 5 所示的 X 射线粉末衍射图。

5 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 II 的差示扫描量热图包含 159.45°C ± 3°C 的吸热峰。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 II 具有基本上如图 6 所示的差示扫描量热图。

10 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：3.73 ± 0.2°，7.40 ± 0.2°，11.12 ± 0.2°，14.85 ± 0.2°，19.05 ± 0.2°。

15 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：3.73 ± 0.2°，7.40 ± 0.2°，11.12 ± 0.2°，14.85 ± 0.2°，16.63 ± 0.2°，19.05 ± 0.2°，20.24 ± 0.2°，20.75 ± 0.2°，22.44 ± 0.2°，25.95 ± 0.2°。

20 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：3.73 ± 0.2°，7.40 ± 0.2°，8.10 ± 0.2°，9.14 ± 0.2°，9.79 ± 0.2°，11.12 ± 0.2°，12.02 ± 0.2°，14.53 ± 0.2°，14.85 ± 0.2°，15.70 ± 0.2°，16.63 ± 0.2°，17.11 ± 0.2°，17.87 ± 0.2°，19.05 ± 0.2°，20.24 ± 0.2°，20.75 ± 0.2°，21.45 ± 0.2°，21.87 ± 0.2°，22.44 ± 0.2°，23.36 ± 0.2°，25.95 ± 0.2°，26.36 ± 0.2°，29.24 ± 0.2°，37.70 ± 0.2°。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 具有基本上如图 7 所示的 X 射线粉末衍射图。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 的差示扫描量热图包含 96.67°C ± 3°C 的吸热峰。

25 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 的差示扫描量热图包含 140.76°C ± 3°C 的吸热峰。

在另一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 的差示扫描量热图包含 96.67°C ± 3°C 和 140.76°C ± 3°C 的吸热峰。

30 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 III 具有基本上如图 8 所示的差示扫描量热图。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐无定形，其特征在于，所述苯磺酸盐无定形具有基本上如图 9 所示的 X 射线粉末衍射图。

35 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β-萘磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述 β-萘磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：8.96 ± 0.2°，9.97 ± 0.2°，12.67 ± 0.2°，17.91 ± 0.2°，26.77 ± 0.2°。

在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β-萘磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述 β-萘磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：8.96 ± 0.2°，9.97 ± 0.2°，12.67° ± 0.2，13.45 ± 0.2°，17.91 ± 0.2°，20.08 ± 0.2°，22.22 ± 0.2°，26.77 ± 0.2°。

40 在一些实施例中，本发明所述的酸加成盐，其中，所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β-萘磺酸盐晶

型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $4.50 \pm 0.2^\circ$, $6.35 \pm 0.2^\circ$, $7.06 \pm 0.2^\circ$, $8.43 \pm 0.2^\circ$, $8.96 \pm 0.2^\circ$, $9.97 \pm 0.2^\circ$, $11.92 \pm 0.2^\circ$, $12.67 \pm 0.2^\circ$, $13.45 \pm 0.2^\circ$, $13.78 \pm 0.2^\circ$, $14.16 \pm 0.2^\circ$, $14.75 \pm 0.2^\circ$, $15.80 \pm 0.2^\circ$, $16.12 \pm 0.2^\circ$, $16.74 \pm 0.2^\circ$, $16.91 \pm 0.2^\circ$, $17.91 \pm 0.2^\circ$, $18.64 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$, $19.52 \pm 0.2^\circ$, $20.08 \pm 0.2^\circ$, $20.65 \pm 0.2^\circ$, $22.22 \pm 0.2^\circ$, $22.51 \pm 0.2^\circ$, $22.75 \pm 0.2^\circ$, $23.17 \pm 0.2^\circ$, $23.73 \pm 0.2^\circ$, $23.99 \pm 0.2^\circ$, $24.42 \pm 0.2^\circ$, $25.23 \pm 0.2^\circ$, $25.59 \pm 0.2^\circ$, $26.01 \pm 0.2^\circ$, $26.77 \pm 0.2^\circ$, $27.06 \pm 0.2^\circ$, $27.79 \pm 0.2^\circ$, $30.09 \pm 0.2^\circ$, $31.14 \pm 0.2^\circ$, $31.71 \pm 0.2^\circ$, $31.92 \pm 0.2^\circ$, $35.25^\circ \pm 0.2$, $36.14 \pm 0.2^\circ$, $37.15 \pm 0.2^\circ$, $38.22 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 10 所示的 X 射线粉末衍射图。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热图包含 $163.92^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热图包含 $220.42^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

在另一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热图包含 $163.92^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $220.42^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 11 所示的差示扫描量热图。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.43 \pm 0.2^\circ$, $13.60 \pm 0.2^\circ$, $19.41 \pm 0.2^\circ$, $19.62 \pm 0.2^\circ$, $21.50 \pm 0.2^\circ$, $22.45 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.43 \pm 0.2^\circ$, $13.60 \pm 0.2^\circ$, $16.75 \pm 0.2^\circ$, $16.95 \pm 0.2^\circ$, $19.41 \pm 0.2^\circ$, $19.62 \pm 0.2^\circ$, $19.97 \pm 0.2^\circ$, $20.65 \pm 0.2^\circ$, $21.50 \pm 0.2^\circ$, $21.82 \pm 0.2^\circ$, $22.45 \pm 0.2^\circ$, $25.97 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.43 \pm 0.2^\circ$, $8.10 \pm 0.2^\circ$, $9.15 \pm 0.2^\circ$, $9.73 \pm 0.2^\circ$, $10.57 \pm 0.2^\circ$, $12.64 \pm 0.2^\circ$, $12.90 \pm 0.2^\circ$, $13.60 \pm 0.2^\circ$, $16.04 \pm 0.2^\circ$, $16.26 \pm 0.2^\circ$, $16.75 \pm 0.2^\circ$, $16.95 \pm 0.2^\circ$, $17.43 \pm 0.2^\circ$, $17.90 \pm 0.2^\circ$, $18.37 \pm 0.2^\circ$, $19.41 \pm 0.2^\circ$, $19.62 \pm 0.2^\circ$, $19.97 \pm 0.2^\circ$, $20.65 \pm 0.2^\circ$, $21.50 \pm 0.2^\circ$, $21.82 \pm 0.2^\circ$, $22.07 \pm 0.2^\circ$, $22.45 \pm 0.2^\circ$, $23.32 \pm 0.2^\circ$, $24.11 \pm 0.2^\circ$, $24.82 \pm 0.2^\circ$, $25.70 \pm 0.2^\circ$, $25.97 \pm 0.2^\circ$, $26.49 \pm 0.2^\circ$, $27.17 \pm 0.2^\circ$, $27.50 \pm 0.2^\circ$, $28.04 \pm 0.2^\circ$, $28.62 \pm 0.2^\circ$, $29.55 \pm 0.2^\circ$, $29.96 \pm 0.2^\circ$, $30.49 \pm 0.2^\circ$, $31.17 \pm 0.2^\circ$, $32.10 \pm 0.2^\circ$, $33.52 \pm 0.2^\circ$, $34.53 \pm 0.2^\circ$, $35.38 \pm 0.2^\circ$, $36.03 \pm 0.2^\circ$, $36.99 \pm 0.2^\circ$, $38.19 \pm 0.2^\circ$, $39.50 \pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 具有基本上如图 12 所示的 X 射线粉末衍射图。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的差示扫描量热图包含 $221.99^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

在一些实施例中, 本发明所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 具有基本上如图 13 所示的差示扫描量热图。

一方面, 本发明还提供一种药物组合物, 其包含式 (I) 化合物的任意一种酸加成盐或它们的组合;

所述药物组合物进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂或它们的组合。在一些实施例中，本发明所述药物组合物中的酸加成盐可以为所述盐的任意一种结晶形式，具体可以为所述盐的任意一种晶型、无定形或它们的任意组合。在一些实施例中，本发明所述药物组合物包含式 (I) 所示化合物的任意一种酸加成盐、或本发明所述的任意一种晶型或无定形、或所述盐、晶型和无定形的任意组合。

5 另一方面，本发明还涉及所述式 (I) 化合物的酸加成盐或所述药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于预防、治疗或减轻人或动物的组织或器官纤维化疾病。进一步地，所述用途包括给予人或动物本发明所述的酸加成盐或所述的药物组合物的有效治疗剂量。

10 在一些实施方案中，本发明所述的组织或器官纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、手术后粘连、良性前列腺肥大症、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症，胰腺纤维化，肝硬化，肌肉瘤，神经纤维瘤，肺间质纤维化，糖尿病肾病，阿尔茨海默病或血管纤维化疾病。

在另一些实施例中，本发明的肺纤维化包括特发性肺纤维化 (IPF)。

在另一些实施例中，本发明所述的手术后粘连是指疤痕愈合。

15 本发明还涉及所述式 (I) 化合物的酸加成盐或所述药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于预防、治疗或减轻患者的糖尿病肾病或阿尔茨海默病。

本发明一方面涉及预防、治疗或减轻患者组织或器官纤维化疾病的方法，包括使用本发明所述的酸加成盐或所述的药物组合物药学上可接受的有效剂量对患者进行给药。

本发明另一方面涉及所述式 (I) 化合物的酸加成盐或所述药物组合物用于预防、治疗或减轻人或动物的组织或器官纤维化疾病。

20 另一方面，本发明还涉及式 (I) 所示化合物的酸加成盐及其晶型的制备方法。

本发明所述的酸加成盐的晶型可以通过常规的制备方法制备得到，其中，本发明中某些晶型还可以通过晶型转变的方法制备得到。

25 本发明所述的无定形可以通过喷雾干燥的方法制备得到。本发明所述的喷雾干燥制备无定形的产率受仪器进风口温度、出风口温度、喷雾过程中体系压力等因素的影响，而进风口温度、出风口温度、喷雾过程中体系压力等与仪器的型号、所使用的溶剂等因素相关。

本发明所述的盐、晶型或无定形的制备方法中所使用的溶剂没有特别限制，任何在程度上能溶解起始原料并且不影响其性质的溶剂均包含在本发明中。另外，本领域的许多类似改动，等同替换，或等同于本发明所描述的溶剂，溶剂组合，及溶剂组合的不同比例，均视为本发明的包含范围。本发明给出了各反应步骤所使用的较佳的溶剂。

30 本发明所述的盐的制备实验将在实施例部分进行了详细描述。同时，本发明提供了所述盐的活性测试实验（如药代动力学实验）、溶解度实验、稳定性实验和引湿性实验等。由实验结果可知，本发明所述的晶盐具有较好的生物活性（例如，较好的药代动力学性质），且其溶解性好，稳定性高，适合制药用途。

35 其中，关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定（中国药典 2015 年版附录 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）如下表所述：

引湿性特征描述与引湿性增重的界定	
引湿性特征	引湿增重
潮解	吸收足量水分形成液体
极具引湿性	不小于 15%
有引湿性	小于 15% 但不小于 2%

略有引湿性	小于 2%但不小于 0.2%
无或几乎无引湿性	小于 0.2%

本发明所述的盐不易受高湿度影响而潮解，方便药物的长期贮存放置。

本发明所述的盐或其药物组合物的毒副作用小。发明人在实验中发现，根据本发明所述盐或其药物组合物在犬中的毒副作用小，该毒副作用包括引起呕吐等副作用。

定义和一般术语

5 除非另有说明，本发明使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的具有相同含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。尽管在本发明的实践或者测试中可以使用与本发明所述相似或者相同的任何方法和物质，但是本发明中描述的是优选的方法、设备和物质。

10 “药学上可接受的酸加成盐”是指本发明式 (I) 所示化合物与药学上可接受的无毒的酸形成的盐，包括但不限于本发明所述的各种有机酸盐和无机酸盐。

“式 (I) 所示化合物的酸加成盐”是指式 (I) 所示化合物（游离碱）与各种适合的有机酸或无机酸反应形成的盐，包括但不限于本发明所述的盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、 β -萘磺酸盐、草酸盐、甲磺酸盐等。其中，所述的“式 (I) 所示化合物的酸加成盐”包括该盐的无定形形式或结晶形式，包括其溶剂化物形式（例如，水合物形式），还包括该盐的多晶型形式。例如，
15 式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐包括该类盐的无定形形式、各种结晶形式、各种溶剂化物、各种水合物，还包括该类盐的多晶型形式。

“晶型”或“结晶形式”是指具有高度规则化学结构的固体，包括，但不限于，单组分或者多组分晶体，和/或化合物的多晶型物、溶剂化物、水合物、包合物、共晶、盐、盐的溶剂化物、盐的水合物。物质的结晶形式可通过本领域已知的许多方法得到。这种方法包括，但不限于，熔体结晶、熔体冷却、溶剂
20 结晶、在限定的空间中结晶，例如，在纳米孔或者毛细管中，在表面或者模板上结晶，例如，在聚合物上，在添加剂如共结晶反分子的存在下结晶、去溶剂、脱水、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散、升华、反应结晶、反溶剂添加、研磨和溶剂滴研磨等。

“无定形”或“无定形形式”是指物质的质点（分子、原子、离子）在三维空间排列无周期性时形成的物质，其特征是具有漫射的不具尖峰的 X 射线粉末衍射图。无定形是固体物质的一种特殊的物理形式，
25 其局部有序的结构特征，提示其与晶型物质有着千丝万缕的联系。物质的无定形形式可通过本领域已知的许多方法得到。这种方法包括，但不限于，骤冷法、反溶剂絮凝法、球磨法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、湿法制粒法和固体分散体技术等等。

“溶剂”是指一种物质（典型地是一种液体），该物质能够完全地或部分地溶解另一种物质（典型地是一种固体）。用于本发明实施的溶剂包括但并不限于，水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、
30 二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物等等。

“反溶剂”是指促进产物（或产物前体）从溶剂中沉淀的流体。反溶剂可以包括冷气体、或通过化学反应促进沉淀的流体、或降低产物在溶剂中的溶解度的流体；其可以是与溶剂相同的液体但是处于不同
35 温度，或者它可以是与溶剂不同的液体。

“溶剂化物”是指在表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中具有溶剂的化合物，所述溶剂可以是水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲

醇、甲基乙基酮、甲基吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯以及它们的混合物等等。溶剂化物的一个具体例子是水合物，其中在表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中的溶剂是水。在物质的表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中，水合物可以具有或者不具有除了水以外的其它溶剂。

晶型或无定形可以通过多种技术手段进行鉴别，例如 X 射线粉末衍射 (XRPD)、红外吸收光谱法 (IR)、熔点法、差示扫描量热法 (DSC)、热重分析法 (TGA)、核磁共振法、拉曼光谱、X 射线单晶衍射、溶解量热法、扫描电子显微镜 (SEM)、定量分析、溶解度和溶解速度等等。

X 射线粉末衍射 (XRPD) 可检测晶型的变化、结晶度、晶构状态等信息，是鉴别晶型的常用手段。XRPD 图谱的峰位置主要取决于晶型的结构，对实验细节相对不敏感，而其相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素。因此，在一些实施方案中，本发明的晶型的特征在于具有某些峰位置的 XRPD 图，其基本上如本发明附图中提供的 XRPD 图所示。同时，XRPD 图谱的 2θ 的量度可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，XRPD 图谱的 2θ 的量度可能会略有差别，因此所述 2θ 的数值不能视为绝对的。根据本试验所用仪器状况，衍射峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

差示扫描量热 (DSC) 是在程序控制下，通过不断加热或降温，测量样品与惰性参比物（常用 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ）之间的能量差随温度变化的一种技术。DSC 曲线的熔化峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素，而峰位置对实验细节相对不敏感。因此，在一些实施方案中，本发明所述晶型的特征在于具有特征峰位置的 DSC 图，其基本上如本发明附图中提供的 DSC 图所示。同时，DSC 图谱可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，DSC 图谱的峰位置和峰值可能会略有差别，因此所述 DSC 吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。根据本试验所用仪器状况，熔化峰存在 $\pm 3^\circ$ 的误差容限。

差示扫描量热 (DSC) 还可用于检测分析晶型是否有转晶或混晶现象。

化学组成相同的固体，在不同的热力学条件下，常会形成晶体结构不同的同质异构体，或称为变体，这种现象称为同质多晶或同质多相现象。当温度和压力条件变化时，变体之间会发生相互转变，此现象称为晶型转变。由于晶型转变，晶体的力学、电学、磁学等性能会发生巨大的变化。当晶型转变的温度在可测范围内时，在差示扫描量热 (DSC) 图上可观察到这一转变过程，其特征是，DSC 图具有反映这一转变过程的放热峰，同时具有两个或多个吸热峰，分别为转变前后的不同晶型的特征吸热峰。

热重分析 (TGA) 是在程序控制下，测定物质的质量随温度变化的一种技术，适用于检查晶体中溶剂的丧失或样品升华、分解的过程，可推测晶体中含结晶水或结晶溶剂的情况。TGA 曲线显示的质量变化取决于样品制备和仪器等许多因素；不同仪器以及不同样品之间，TGA 检测的质量变化略有差别。本发明所述的无定形的特征在于 TGA 检测的失重范围为 1.75%-4.10%。根据本试验所用的仪器状况，质量变化存在 $\pm 0.1\%$ 的误差容限。

拉曼光谱 (Raman) 是用来研究分子的振动模式、旋转模式和在一系统里的其他低频模式的一种分光技术。同一分子的不同空间结构（不同晶型或无定形），具有不同的拉曼活性，因此应用拉曼光谱可以测定和鉴别晶型或无定形。拉曼光谱的峰位置主要与物质的结构相关，对于实验细节相对不敏感，而峰强度取决于样品的制备和仪器等因素。因而，本发明的晶型或无定形的特征在于具有特征峰位置的拉曼光谱图，其基本上如本发明附图中提供的拉曼光谱图所示。同时，拉曼光谱可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，拉曼光谱的峰位置和峰值可能会略有差别，因此所述拉曼光谱的峰位置或峰强度的数值不能视为绝对的。根据本试验所用仪器状况，吸收峰存在 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 的误差容限。

在同一分子的不同空间结构中，某些化学键的键长、键角会有所不同，致使其振动-转动跃迁能级不同，与其相应的红外光谱的某些主要特征如吸收带频率、峰形、峰位、峰强度等也会出现差异，因此红外光谱可用于药物多晶型研究。本发明的晶型或无定形的特征在于具有特征峰位置的傅里叶红外

(FT-IR) 光谱图,其基本上如本发明附图中提供的傅里叶红外光谱图所示。同时,傅里叶红外光谱可以有实验误差,不同仪器以及不同样品之间,傅里叶红外光谱的峰位置和峰值可能会略有差别,因此所述傅里叶红外光谱的峰位置或峰强度的数值不能视为绝对的。根据本试验所用仪器状况,吸收峰存在 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 的误差容限。

5 在本发明的上下文中,X-射线粉末衍射图中的 2 θ 值均以度($^{\circ}$)为单位。

术语“基本上如图所示”是指 X-射线粉末衍射图或 DSC 图或拉曼光谱图或红外光谱图中至少 50%,或至少 60%,或至少 70%,或至少 80%,或至少 90%,或至少 95%,或至少 99%的峰显示在其图中。

当提及谱图或/和出现在图中的数据时,“峰”指本领域技术人员能够识别的不会归属于背景噪音的一个特征。

10 本发明涉及所述的 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3*H*)-酮的酸加成盐的各种新晶型,它们以基本上纯净的结晶形态存在。

本发明还涉及所述的 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3*H*)-酮的各种酸加成盐的无定形,所述无定形可以通过喷雾干燥制备。

“基本上纯净的”是指一种晶型基本上不含另外一种或多种晶型,即晶型的纯度至少 80%,或至少 15 85%,或至少 90%,或至少 93%,或至少 95%,或至少 98%,或至少 99%,或至少 99.5%,或至少 99.6%,或至少 99.7%,或至少 99.8%,或至少 99.9%,或晶型中含有其它晶型,所述其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于 20%,或少于 10%,或少于 5%,或少于 3%,或少于 1%,或少于 0.5%,或少于 0.1%,或少于 0.01%。

“基本上不含”是指一种或多种其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于 20%,或少于 20 10%,或少于 5%,或少于 4%,或少于 3%,或少于 2%,或少于 1%,或少于 0.5%,或少于 0.1%,或少于 0.01%。

XRPD 图中的“相对强度”(或“相对峰高”)是指 X-射线粉末衍射图(XRPD)的所有衍射峰中第一强峰的强度为 100%时,其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

在本发明的上下文中,当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时,表示在给定的值或范围的 25 10%以内,适当地在 5%以内,特别是在 1%以内。或者,对于本领域普通技术人员而言,术语“大约”或“约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。每当公开一个具有 N 值的数字时,任何具有 $N \pm 1\%$, $N \pm 2\%$, $N \pm 3\%$, $N \pm 5\%$, $N \pm 7\%$, $N \pm 8\%$ 或 $N \pm 10\%$ 值以内的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。

本发明中“室温”指的是温度由大约 10°C 到大约 40°C 。在一些实施例中,“室温”指的是温度由大约 30 20 $^{\circ}\text{C}$ 到大约 30°C ;在另外一些实施例中,“室温”指的是 20°C , 22.5°C , 25°C , 27.5°C 等等。

本发明化合物的酸加成盐的组合物,制剂,给药和用途

本发明的药物组合物的特点包括式 (I) 所示化合物的酸加成盐和药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂。本发明的药物组合物中化合物的酸加成盐的量能有效地可探测地治疗或减轻患者组织或器官纤维化的疾病。

35 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的: In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的载体 40

可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物或其酸加成盐不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

可作为药学上可接受载体的物质包括,但并不限于,离子交换剂;铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,如人血清蛋白;缓冲物质如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物;水;盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐;胶体硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸脂;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体;羊毛脂;糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇;磷酸缓冲溶液;和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;释放剂;包衣衣料;甜味剂;调味剂;香料;防腐剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可以是胶囊,片剂,丸剂,粉剂,粒剂和水制悬浮液或溶液;可以通入如下途径给药:口服给药,注射给药,喷雾吸入法,局部给药,经直肠给药,经鼻给药,含服给药,阴道给药或通过植入性药盒给药。

口服给药可以用如下形式给药:片剂、丸剂、胶囊、可分散的粉末、颗粒或悬浮液、糖浆、和酞剂等;外用方式给药可以通过如下形式给药:软膏剂、凝胶、含药胶布等。

本发明药物组合物可以无菌可注射溶液或悬浮液形式进行非肠胃给药,也可肠胃外或腹腔内给药。也可在适当混合有表面活性剂(如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮)的水中制备这些活性化合物(作为游离碱或药学上可接受的盐)的溶液或悬浮液。还可在甘油、液体、聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散液。在常规储存和使用条件下,这些制剂中含有防腐剂以防止微生物生长。

适于注射的药物形式包括:无菌水溶液或分散液和无菌粉(用于临时制备无菌注射溶液或分散液)。在所有情况下,这些形式必须是无菌的且必须是流体以易于注射器排出流体。在制造和储存条件下必须是稳定的,且必须能防止微生物(如细菌和真菌)的污染影响。载体可以是溶剂或分散介质,其中含有如水、醇(如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、它们的适当混合物和植物油。

本发明化合物或其盐或本发明的药物组合物可以以局部方式施用,而不以系统方式施用。例如通常以稀释制剂或持续释放制剂的形式将化合物直接注射至器官内。此外,含有本发明化合物或其盐的药物组合物可以在靶向药物传递系统中使用,例如在用器官特异性抗体包衣的脂质体重递送。所述脂质体将靶向所述器官并被该器官选择性摄取。此外,含有本发明化合物的组合物可以以快速释放制剂、延时释放制剂或即时释放制剂的形式提供。

对于吸入施用,本发明的化合物或其盐可以是气溶胶、气雾剂或粉末形式。本发明化合物或其盐的药物组合物可以方便地以气溶胶喷雾剂形式递送,所述气溶胶喷雾剂可以装在压力容器或雾化器中,使用合适的抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在压力气溶胶的情况下,剂量单位可以通过阀门进行确定以递送计量量。例如,以胶囊剂和药筒为例,用于吸入器或吹药器的明胶可以制备为含有所述化合物与适当粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

本发明化合物或其盐还可以制备为直肠组合物例如灌肠剂、直肠凝胶剂、直肠泡沫剂、直肠气溶胶、栓剂、凝胶栓剂(jelly suppository)或保留灌肠剂(retention enema),其中含有常规的栓剂基质例如可可脂或其他甘油酯以及合成聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等。在组合物的栓剂形式中,低熔点蜡例如但不限于脂肪酸甘油酯任选与可可脂的混合物首先被熔化。

此外，本发明化合物或其盐还可与其他治疗纤维化的药物联用。具体包括，但不限于，Ivacaftor、罗氟斯特、吡非尼酮、尼达尼布、美格鲁特、洛沙坦、干扰素、阿拉法- 链道酶、Veldona、ataluren、皮质激素、氨甲喋呤、他克莫司等。

可以根据常规方式用一种或多种生理学可接受的载体制备药物组合物，其中包括可帮助将活性化合物或其盐加工为可药用制剂的赋形剂和辅剂。所选择的施用途径决定适当的剂型。任何熟知的技术、载体和赋形剂都可以根据现有技术中的理解适当的使用。含有本发明化合物或其盐的药物组合物可以根据常规方法制备，例如通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、研磨、乳化、包囊、包封或压制过程制备。含有本发明化合物或其盐的药物组合物可以以治疗有效量的药物组合物形式、以本领域已知的常规形式和途径施用，包括但不限于：静脉内、口服、经直肠、气雾剂、非胃肠途径、经眼、经肺、透皮、经阴道、经耳、经鼻和局部施用。

药物组合物将包含至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂和游离酸、游离碱或可药用盐形式的本发明的化合物或其盐为活性成分。此外，药物组合物还可包括其它医学或药学活性剂、载体、辅剂、例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐或缓冲剂。此外，药物组合物还可含有其它有治疗价值的物质。

含有本发明所述化合物或其盐的组合物的制备方法包括将化合物与一种或多种惰性的可药用赋形剂或载体一起制备为固体、半固体或液体形式。固体组合物包括但不限于散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括其中溶解有化合物的溶液剂、含有化合物的乳剂、含有包含本文公开化合物的脂质体、胶团或纳米粒子的溶液剂。半固体组合物包括但不限于凝胶剂、混悬剂和乳膏剂。组合物可以是液体溶液剂或混悬剂形式、适合于在使用前溶解或悬浮在液体中的固体形式或乳剂形式。这些组合物还可以含有少量无毒的辅剂，例如湿润剂或乳化剂、pH 缓冲剂等。

本发明的化合物或其盐优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而，应了解本发明的化合物或其盐、或本发明的药物组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性，具体化合物或其盐的活性，所用的具体组合物，患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯，给药时间，给药途径和所用具体化合物的排泄速率，治疗的持续时间，药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用，以及其他一些药学领域公知的因素。

所用的活性成分的有效剂量可随所用的化合物或其盐、给药的模式和待治疗的疾病的严重程度而变化。然而，通常当本发明的化合物或其盐每天以约 0.25-1000 mg/kg 动物体重的剂量给予时，能得到令人满意的效果，较佳地每天以 2-4 次分开的剂量给予，或以缓释形式给药。对大部分大型哺乳动物而言，每天的总剂量约为 1-100 mg/kg，较佳地约为 2-80 mg/kg 的活性化合物。适用于内服的剂量形式，包含与固态或液态药学上可接受的载体密切混合的约 0.25-500 mg 的活性化合物。可调节此剂量方案以提供最佳治疗应答。另外，由于治疗状况的不同，可每天给予若干次分开的剂量，或将剂量按比例减少。

本发明涉及的化合物或所述的盐、药物组合物能有效用于预防、处理、治疗或减轻患者组织或器官纤维化疾病，特别是能有效治疗肾间质纤维化，肾小球硬化，肝纤维化，肺纤维化，特发性肺纤维化，腹膜纤维化，心肌纤维化，皮肤纤维化，手术后粘连，良性前列腺肥大症，骨骼肌纤维化，硬皮病，多发性硬化症，胰腺纤维化，肝硬化，肌肉瘤，神经纤维瘤，肺间质纤维化，糖尿病肾病，阿尔茨海默病或血管纤维化的疾病。

附图说明

图 1 为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 2 为式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 3 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 4 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热 (DSC) 图。

图 5 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

5 图 6 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 II 的差示扫描量热 (DSC) 图。

图 7 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 8 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐晶型 III 的差示扫描量热 (DSC) 图。

图 9 为式 (I) 所示化合物的苯磺酸盐无定形的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 10 为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

10 图 11 为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热 (DSC) 图。

图 12 为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 13 为式 (I) 所示化合物的 β -萘磺酸盐晶型 II 的差示扫描量热 (DSC) 图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

15 本发明所用 X 射线粉末衍射分析方法为：Empyrean 衍射仪，使用 Cu-K α 辐射 (45 KV, 40 mA) 获得 X 射线粉末衍射图。在单晶硅样品架上将粉末状样品制备成薄层，放在旋转样品台上，在 3°-40° 的范围内以 0.0168°步长进行分析。使用 Data Collector 软件收集数据，HighScore Plus 软件处理数据，Data Viewer 软件读取数据。

20 本发明所用差示扫描量热 (DSC) 分析方法为：使用带有热分析控制器的 TA Q2000 模件进行差示扫描量热。收集数据并使用 TA Instruments Thermal Solutions 软件进行分析。将约 1-5 mg 样品准确地称重到带有盖子的特制铝坩埚中，使用 10 °C/分钟的线形加热装置，从室温至大约 300 °C 进行样品分析。在使用期间，将 DSC 小室用干燥氮气吹扫。

本发明所用傅里叶红外 (FT-IR) 分析方法为：采用德国布鲁克 TENSOR27 红外光谱仪测试，OPUS 软件进行数据分析。KBr 压片，扫描次数：16 次，波数范围：4000 ~ 600 cm⁻¹，分辨率：2 cm⁻¹。

25 本发明的溶解度采用 Agilent 1200 高效液相色谱仪 DAD/VWD 检测器测定，色谱柱型号为 Agilent XDB-C18 (4.6×50 mm, 5 μ m)。检测波长为 266nm，流速为 1.0 mL/min，柱温为 35 °C，流动相 A：乙腈-0.01M 醋酸铵=10：90 (V：V) 分析方法：乙腈-流动相 A=70：30 (V：V)，运行时间：10 分钟。

具体实施方法

30 式 (I) 所示化合物 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮的具体合成方法参照专利 CN 103570630 A 中的实施例 24。

实施例

实施例 1 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 氢溴酸盐晶型 I

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 氢溴酸盐晶型 I 的制备

35 将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (0.408 g) 溶解在乙酸乙酯 (5.0 mL) 中，加入氢溴酸 (1.0 mL)，室温反应过夜，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，得到白色固体 (0.295 g, 60.18%)。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 氢溴酸盐晶型 I 的鉴定

通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定：使用 Cu-K α 辐射，具有下列以角度 2 θ 表示的特征峰：6.07°, 8.86°, 9.41°, 12.13°, 13.92°, 15.28°, 15.69°, 16.36°, 16.59°, 17.17°, 18.04°, 18.75°, 19.60°, 21.18°, 22.25°, 22.62°, 23.37°, 24.73°, 25.68°, 26.72°, 27.43°, 28.10°, 29.63°, 30.62°, 32.13°, 34.88°和 36.79°，

存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

实施例 2 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 氢溴酸盐晶型 II

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 氢溴酸盐晶型 II 的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (0.418 g) 溶解在乙醇 (8.0 mL) 中, 加入氢溴酸 (0.5 mL), 室温反应过夜, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 得到白色固体 (0.356 g, 70.89%)。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 氢溴酸盐晶型 II 的鉴定

通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 使用 Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 3.64° , 7.20° , 10.80° , 11.39° , 12.36° , 14.52° , 17.14° , 18.07° , 19.39° , 21.70° , 22.30° , 23.18° , 23.89° , 25.38° , 26.26° , 29.15° , 32.76° , 36.92° 和 38.93° , 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

实施例 3 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 II

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 II 的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (4.01 g) 溶解在丙酮 (12 mL) 中, 加入苯磺酸 (1.896 mmol), 60°C 反应 3.5 小时, 然后将反应体系自然冷却至室温并搅拌过夜, 析出白色固体, 抽滤, 滤饼用正庚烷洗涤, 室温真空干燥, 得到白色固体 (2.0 g, 36%)。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 II 的鉴定

(1) 通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 使用 Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 5.32° , 5.73° , 7.23° , 8.91° , 9.29° , 9.49° , 9.88° , 13.26° , 13.57° , 14.88° , 15.51° , 15.80° , 16.48° , 17.20° , 17.82° , 18.37° , 19.21° , 19.82° , 20.77° , 21.28° , 21.68° , 22.29° , 23.47° , 23.82° , 24.49° , 25.88° , 27.13° , 27.71° , 28.79° , 29.52° , 29.95° , 32.12° 和 32.91° , 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

(2) 通过 TA Q2000 差示扫描量热 (DSC) 分析鉴定: 扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$, 包含 159.45°C 的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

实施例 4 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 I

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 I 的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 II (0.3 g) 加入到乙醇 (1.0 mL) 中, 加热至 80°C 反应 1.0 小时, 将反应体系自然冷却至室温, 加入正庚烷 (5.0 mL), 抽滤, 滤饼用少量正庚烷洗涤, 室温真空干燥, 得到白色固体 (0.28 g, 93.33%)。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 I 的鉴定

(1) 通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 使用 Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 6.79° , 8.09° , 8.83° , 9.54° , 10.22° , 11.26° , 13.08° , 13.59° , 14.35° , 16.13° , 17.00° , 17.80° , 18.50° , 19.20° , 20.52° , 20.67° , 20.90° , 21.87° , 22.17° , 22.74° , 23.06° , 23.58° , 23.91° , 24.58° , 25.55° , 26.31° , 27.17° , 27.53° , 27.83° , 28.13° , 28.84° , 29.24° , 29.92° , 30.20° , 30.50° , 31.49° , 33.01° , 33.99° , 35.28° 和 37.63° , 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

(2) 通过 TA Q2000 差示扫描量热 (DSC) 分析鉴定: 扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$, 包含 180.99°C 的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

实施例 5 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 III

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 III 的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (4.01 g) 溶解在丙酮 (12 mL) 中, 加入苯磺酸 (1.896 mmol), 60°C 反应 3.5 小时, 然后将反应自然冷却至室温并加入正庚烷 (20 mL), 再将反应冷却至 -20°C , 保温 2.0 小时, 抽滤, 滤饼用正庚烷洗涤, 室温真空干燥, 得到白色固体 (3.4 g, 61%)。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 III 的鉴定

(1)通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 使用 Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 3.73° , 7.40° , 8.10° , 9.14° , 9.79° , 11.12° , 12.02° , 14.53° , 14.85° , 15.70° , 16.63° , 17.11° , 17.87° , 19.05° , 20.24° , 20.75° , 21.45° , 21.87° , 22.44° , 23.36° , 25.95° , 26.36° , 29.24° 和 37.70° , 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

(2) 通过 TA Q2000 差示扫描量热 (DSC) 分析鉴定: 扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$, 包含 96.67°C 和 140.76°C 的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

实施例 6 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐无定形

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐无定形的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐晶型 I (1.0 g) 溶解在丙酮 (40 mL) 中, 加热溶解, 置于喷雾干燥器进样口, 进样喷雾, 得到白色固体粉末。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 苯磺酸盐无定形的鉴定

通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 其 X 射线粉末衍射基本上如图 9 所示。

实施例 7 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 β -萘磺酸盐晶型 I

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 β -萘磺酸盐晶型 I 的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (0.227 g) 溶解在乙腈 (3.0 mL) 中, 加入自制 β -萘磺酸 (0.153 g) 的乙腈 (2.0 mL) 溶液, 室温反应过夜, 加入甲基叔丁基醚 (20 mL) 后搅拌析晶 1.0 小时, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (4.0 mL) 洗涤, 室温真空干燥, 得到白色固体粉末 (0.15 g, 43.52%)。

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 β -萘磺酸盐晶型 I 的鉴定

(1)通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 使用 Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 4.50° , 6.35° , 7.06° , 8.43° , 8.96° , 9.97° , 11.92° , 12.67° , 13.45° , 13.78° , 14.16° , 14.75° , 15.80° , 16.12° , 16.74° , 16.91° , 17.91° , 18.64° , 19.05° , 19.52° , 20.08° , 20.65° , 22.22° , 22.51° , 22.75° , 23.17° , 23.73° , 23.99° , 24.42° , 25.23° , 25.59° , 26.01° , 26.77° , 27.06° , 27.79° , 30.09° , 31.14° , 31.71° , 31.92° , 35.25° , 36.14° , 37.15° 和 38.22° , 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

(2) 通过 TA Q2000 差示扫描量热 (DSC) 分析鉴定: 扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$, 包含 163.92°C 和 220.42°C 的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

实施例 8 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 β -萘磺酸盐晶型 II

1. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 β -萘磺酸盐晶型 II 的制备

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (0.216 g) 溶解在甲醇 (3.0 mL) 中, 加入自制 β -萘磺酸 (0.153 g) 的甲醇 (1.0 mL) 溶液, 室温反应 1.5 小时, 加入甲基叔丁基醚 (30 mL), 搅拌过夜, 抽滤, 滤饼室温真空干燥, 得到白色固体粉末 (0.165 g, 50.31%)。

2. 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 β -萘磺酸盐晶型 II 的鉴定

(1)通过 Empyrean X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析鉴定: 使用 Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 6.43° , 8.10° , 9.15° , 9.73° , 10.57° , 12.64° , 12.90° , 13.60° , 16.04° , 16.26° , 16.75° , 16.95° , 17.43° , 17.90° , 18.37° , 19.41° , 19.62° , 19.97° , 20.65° , 21.50° , 21.82° , 22.07° , 22.45° , 23.32° , 24.11° , 24.82° , 25.70° , 25.97° , 26.49° , 27.17° , 27.50° , 28.04° , 28.62° , 29.55° , 29.96° , 30.49° , 31.17° , 32.10° , 33.52° , 34.53° , 35.38° , 36.03° , 36.99° , 38.19° , 39.50° , 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

(2) 通过 TA Q2000 差示扫描量热 (DSC) 分析鉴定: 扫描速度为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$, 包含 221.99°C 的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

实施例 9 本发明所述盐的药代动力学实验

本发明所述的式 (I) 所示化合物 (化合物 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮)、不同盐的晶型分别灌装胶囊, 用于口服给药。

取 6-10 kg 雄性 Beagle 犬随机分组, 每组 3 只, 一组口服给予式 (I) 所示化合物, 其它组分别口服给予不同的盐, 给药剂量均为 5 mg/kg。给药后按时间点 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12 和 24 h 采血。根据样品浓度建立合适范围的标准曲线, 使用 Agilent 6430 型 LC-MS/MS, 在 MRM 模式下测定血浆样品中供试样品的浓度, 并进行定量分析。根据药物浓度-时间曲线, 采用 WinNonLin 6.3 软件非房室模型法计算药动力学参数。实验结果如表 1 所示。

表 1 本发明所述盐的药代动力学实验数据

供试样品	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)	MRT _{INF} (h)
式 (I) 所示化合物	1.17	244	1730	2320	13.8	23.3
实施例 4	2	380.33	2362.19	5608.54	29.33	42.06

实验结论: 由表 1 可知, 本发明所述的盐具有较好的生物活性。与游离状态的 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3H)-酮 (即, 式 (I) 所示化合物) 相比, 实施例 4 (苯磺酸盐晶型 I) 具体较高的暴露量、较长的半衰期。

实施例 10 本发明所述盐的稳定性实验

(1) 高温实验: 取供试样品适量放入扁形称量瓶中, 摊成≤5 mm 厚的薄层, 60 °C 温度下放置 10 天, 于第 5、10 天取样, 观察样品颜色变化, HPLC 检测样品纯度。

(2) 高湿实验: 取一批供试品适量放入扁形称量瓶中, 摊成≤5 mm 厚的薄层, 25°C、RH 90% ± 5% 条件下放置 10 天, 于第 5、10 天取样, 观察样品颜色变化, HPLC 检测样品纯度。

实验表明, 在高温 (60 °C)、高湿 (25°C, RH 90% ± 5%) 条件下, 本发明所述的盐的外观和纯度均无明显变化, 稳定性效果好, 适合制药用途。

实施例 11 本发明所述盐的引湿性实验

取供试品适量, 采用动态水分吸附仪测试其引湿性。实验结果证明, 本发明所述的盐不易受高湿度影响而潮解。

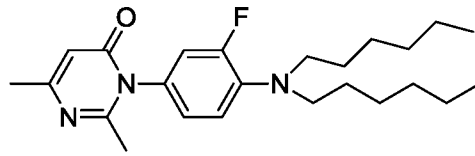
以上所述内容仅为本发明构思下的基本说明, 而依据本发明的技术方案所作的任何等效变换, 均应属于本发明的保护范围。

在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

16

1. 一种式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酸加成盐，



(I)。

2. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为无机酸盐或有机酸盐；

其中，所述的无机酸盐为盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、焦硫酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、高氯酸盐、过硫酸盐、半硫酸盐、重硫酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、偏磷酸盐或它们的任意组合；

所述的有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、丙酮酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、柠檬酸盐、4-硝基苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苹果酸盐、丙炔酸盐、2-丁炔酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乙烯基乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、双羟萘酸盐、水杨酸盐、半乳糖二酸盐、葡庚糖酸盐、扁桃酸盐、1,2-乙烷二磺酸盐、 α -萘磺酸盐、 β -萘磺酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、己二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基乙酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、异抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、2-苯氧基苯甲酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、乙酰乙酸盐、硼酸盐、氯代苯甲酸盐、樟脑酸盐、衣康酸盐、樟脑磺酸盐、左旋樟脑磺酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、氨基磺酸盐、乳糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、环戊基丙酸盐、十二烷基硫酸盐、丙烯酸盐、环戊烷丙酸盐、甘油磷酸盐、甲氧基苯甲酸盐、二葡萄糖酸盐、葡萄糖酸盐、庚酸盐、己酸盐、三甲基乙酸盐、葡糖醛酸盐、月桂酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、月桂基硫酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、烟酸盐、肉桂酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、苯二甲酸盐、戊二酸盐、羟基马来酸盐、羟基苯甲酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、3-苯基丙酸盐、异丁酸盐、新戊酸盐、苦味酸盐、硬脂酸盐、2,2-二氯乙酸盐、酰化氨基酸盐、海藻酸盐、4-乙酰氨基苯磺酸盐、癸酸盐、胆酸盐、辛酸盐、壬酸盐、环拉酸盐、酞酸盐、盐酸半胱氨酸盐、山梨酸盐、帕莫酸盐、盐酸甘氨酸盐、萘二磺酸盐、二甲苯磺酸盐、二盐酸胱氨酸盐、十一酸盐、聚乙烯磺酸盐、磺基水杨酸盐、苯基丁酸盐、4-羟基丁酸盐、聚乙烯硫酸盐、戊酸盐或它们的任意组合。

3. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.07 \pm 0.2^\circ$, $8.86 \pm 0.2^\circ$, $13.92 \pm 0.2^\circ$, $24.73 \pm 0.2^\circ$, $25.68 \pm 0.2^\circ$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.07 \pm 0.2^\circ$, $8.86 \pm 0.2^\circ$, $13.92 \pm 0.2^\circ$, $15.28 \pm 0.2^\circ$, $18.04 \pm 0.2^\circ$, $19.60 \pm 0.2^\circ$, $22.25 \pm 0.2^\circ$, $22.62 \pm 0.2^\circ$, $24.73 \pm 0.2^\circ$, $25.68 \pm 0.2^\circ$, $26.72 \pm 0.2^\circ$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.07 \pm 0.2^\circ$, $8.86 \pm 0.2^\circ$, $9.41 \pm 0.2^\circ$, $12.13 \pm 0.2^\circ$, $13.92 \pm 0.2^\circ$, $15.28 \pm 0.2^\circ$, $15.69 \pm 0.2^\circ$, $16.36 \pm 0.2^\circ$, $16.59 \pm 0.2^\circ$, $17.17 \pm 0.2^\circ$, $18.04 \pm 0.2^\circ$, $18.75 \pm 0.2^\circ$, $19.60 \pm 0.2^\circ$, $21.18 \pm 0.2^\circ$, $22.25 \pm 0.2^\circ$, $22.62 \pm 0.2^\circ$, $23.37 \pm 0.2^\circ$, $24.73 \pm 0.2^\circ$, $25.68 \pm 0.2^\circ$, $26.72 \pm 0.2^\circ$, $27.43 \pm 0.2^\circ$, $28.10 \pm 0.2^\circ$, $29.63 \pm 0.2^\circ$, $30.62 \pm 0.2^\circ$, $32.13 \pm 0.2^\circ$, $34.88 \pm 0.2^\circ$, $36.79 \pm 0.2^\circ$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 I，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 I 具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图。

7. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 II，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $3.64 \pm 0.2^\circ$, $10.80 \pm 0.2^\circ$, $21.70 \pm 0.2^\circ$,

25.38 ± 0.2°。

8. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 II，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：3.64 ± 0.2°，10.80 ± 0.2°，17.14 ± 0.2°，18.07 ± 0.2°，21.70 ± 0.2°，22.30 ± 0.2°，25.38 ± 0.2°。

9. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 II，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：3.64 ± 0.2°，7.20 ± 0.2°，10.80 ± 0.2°，11.39 ± 0.2°，12.36 ± 0.2°，14.52 ± 0.2°，17.14 ± 0.2°，18.07 ± 0.2°，19.39 ± 0.2°，21.70 ± 0.2°，22.30 ± 0.2°，23.18 ± 0.2°，23.89 ± 0.2°，25.38 ± 0.2°，26.26 ± 0.2°，29.15 ± 0.2°，32.76 ± 0.2°，36.92 ± 0.2°，38.93 ± 0.2°。

10. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为氢溴酸盐晶型 II，其特征在于，所述氢溴酸盐晶型 II 具有基本上如图 2 所示的 X 射线粉末衍射图。

11. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：6.79 ± 0.2°，13.08 ± 0.2°，17.00 ± 0.2°，20.52 ± 0.2°。

12. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：6.79 ± 0.2°，10.22 ± 0.2°，13.08 ± 0.2°，13.59 ± 0.2°，17.00 ± 0.2°，20.52 ± 0.2°，20.67 ± 0.2°，22.74 ± 0.2°，23.06 ± 0.2°，25.55 ± 0.2°。

13. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：6.79 ± 0.2°，8.09 ± 0.2°，8.83 ± 0.2°，9.54 ± 0.2°，10.22 ± 0.2°，11.26 ± 0.2°，13.08 ± 0.2°，13.59 ± 0.2°，14.35 ± 0.2°，16.13 ± 0.2°，17.00 ± 0.2°，17.80 ± 0.2°，18.50 ± 0.2°，19.20 ± 0.2°，20.52 ± 0.2°，20.67 ± 0.2°，20.90 ± 0.2°，21.87 ± 0.2°，22.17 ± 0.2°，22.74 ± 0.2°，23.06 ± 0.2°，23.58 ± 0.2°，23.91 ± 0.2°，24.58 ± 0.2°，25.55 ± 0.2°，26.31 ± 0.2°，27.17 ± 0.2°，27.53 ± 0.2°，27.83 ± 0.2°，28.13 ± 0.2°，28.84 ± 0.2°，29.24 ± 0.2°，29.92 ± 0.2°，30.20 ± 0.2°，30.50 ± 0.2°，31.49 ± 0.2°，33.01 ± 0.2°，33.99 ± 0.2°，35.28 ± 0.2°，37.63 ± 0.2°。

14. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 3 所示的 X 射线粉末衍射图。

15. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热图包含 180.99°C ± 3°C 的吸热峰。

16. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 I，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 4 所示的差示扫描量热图。

17. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 II，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：9.49 ± 0.2°，16.48 ± 0.2°，17.20 ± 0.2°，18.37 ± 0.2°，19.21 ± 0.2°，32.91 ± 0.2°。

18. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 II，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：7.23 ± 0.2°，9.29 ± 0.2°，9.49 ± 0.2°，16.48 ± 0.2°，17.20 ± 0.2°，18.37 ± 0.2°，19.21 ± 0.2°，19.82 ± 0.2°，28.79 ± 0.2°，29.52 ± 0.2°，32.91 ± 0.2°。

19. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐，其中，所述的盐为苯磺酸盐晶型 II，其特征在于，所述苯磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：5.32 ± 0.2°，5.73 ± 0.2°，7.23 ± 0.2°，8.91 ± 0.2°，9.29 ± 0.2°，9.49 ± 0.2°，9.88 ± 0.2°，13.26 ± 0.2°，13.57 ± 0.2°，14.88 ± 0.2°，15.51 ± 0.2°，15.80 ± 0.2°，16.48 ± 0.2°，17.20 ± 0.2°，17.82 ± 0.2°，18.37 ± 0.2°，19.21 ± 0.2°，19.82 ± 0.2°，20.77 ± 0.2°，21.28 ± 0.2°，21.68 ± 0.2°，22.29 ± 0.2°，23.47 ± 0.2°，23.82 ± 0.2°，24.49 ± 0.2°，25.88 ± 0.2°，27.13 ± 0.2°，27.71 ± 0.2°，

$28.79 \pm 0.2^\circ$, $29.52 \pm 0.2^\circ$, $29.95 \pm 0.2^\circ$, $32.12 \pm 0.2^\circ$, $32.91 \pm 0.2^\circ$ 。

20. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型II, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型II具有基本上如图5所示的X射线粉末衍射图。

21. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型II, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型II的差示扫描量热图包含 $159.45^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

22. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型II, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型II具有基本上如图6所示的差示扫描量热图。

23. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型III, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型III的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $3.73 \pm 0.2^\circ$, $7.40 \pm 0.2^\circ$, $11.12 \pm 0.2^\circ$, $14.85 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$ 。

24. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型III, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型III的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $3.73 \pm 0.2^\circ$, $7.40 \pm 0.2^\circ$, $11.12 \pm 0.2^\circ$, $14.85 \pm 0.2^\circ$, $16.63 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$, $20.24 \pm 0.2^\circ$, $20.75 \pm 0.2^\circ$, $22.44 \pm 0.2^\circ$, $25.95 \pm 0.2^\circ$ 。

25. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型III, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型III的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $3.73 \pm 0.2^\circ$, $7.40 \pm 0.2^\circ$, $8.10 \pm 0.2^\circ$, $9.14 \pm 0.2^\circ$, $9.79 \pm 0.2^\circ$, $11.12 \pm 0.2^\circ$, $12.02 \pm 0.2^\circ$, $14.53 \pm 0.2^\circ$, $14.85 \pm 0.2^\circ$, $15.70 \pm 0.2^\circ$, $16.63 \pm 0.2^\circ$, $17.11 \pm 0.2^\circ$, $17.87 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$, $20.24 \pm 0.2^\circ$, $20.75 \pm 0.2^\circ$, $21.45 \pm 0.2^\circ$, $21.87 \pm 0.2^\circ$, $22.44 \pm 0.2^\circ$, $23.36 \pm 0.2^\circ$, $25.95 \pm 0.2^\circ$, $26.36 \pm 0.2^\circ$, $29.24 \pm 0.2^\circ$, $37.70 \pm 0.2^\circ$ 。

26. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型III, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型III具有基本上如图7所示的X射线粉末衍射图。

27. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型III, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型III的差示扫描量热图包含 $96.67^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $140.76^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

28. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐晶型III, 其特征在于, 所述苯磺酸盐晶型III具有基本上如图8所示的差示扫描量热图。

29. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为苯磺酸盐无定形, 其特征在于, 所述苯磺酸盐无定形具有基本上如图9所示的X射线粉末衍射图。

30. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型I的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $8.96 \pm 0.2^\circ$, $9.97 \pm 0.2^\circ$, $12.67 \pm 0.2^\circ$, $17.91 \pm 0.2^\circ$, $26.77 \pm 0.2^\circ$ 。

31. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型I的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $8.96 \pm 0.2^\circ$, $9.97 \pm 0.2^\circ$, $12.67^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.45 \pm 0.2^\circ$, $17.91 \pm 0.2^\circ$, $20.08 \pm 0.2^\circ$, $22.22 \pm 0.2^\circ$, $26.77 \pm 0.2^\circ$ 。

32. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型I的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $4.50 \pm 0.2^\circ$, $6.35 \pm 0.2^\circ$, $7.06 \pm 0.2^\circ$, $8.43 \pm 0.2^\circ$, $8.96 \pm 0.2^\circ$, $9.97 \pm 0.2^\circ$, $11.92 \pm 0.2^\circ$, $12.67 \pm 0.2^\circ$, $13.45 \pm 0.2^\circ$, $13.78 \pm 0.2^\circ$, $14.16 \pm 0.2^\circ$, $14.75 \pm 0.2^\circ$, $15.80 \pm 0.2^\circ$, $16.12 \pm 0.2^\circ$, $16.74 \pm 0.2^\circ$, $16.91 \pm 0.2^\circ$, $17.91 \pm 0.2^\circ$, $18.64 \pm 0.2^\circ$, $19.05 \pm 0.2^\circ$, $19.52 \pm 0.2^\circ$, $20.08 \pm 0.2^\circ$, $20.65 \pm 0.2^\circ$, $22.22 \pm 0.2^\circ$, $22.51 \pm 0.2^\circ$, $22.75 \pm 0.2^\circ$, $23.17 \pm 0.2^\circ$, $23.73 \pm 0.2^\circ$, $23.99 \pm 0.2^\circ$, $24.42 \pm 0.2^\circ$, $25.23 \pm 0.2^\circ$, $25.59 \pm 0.2^\circ$, $26.01 \pm 0.2^\circ$, $26.77 \pm 0.2^\circ$, $27.06 \pm 0.2^\circ$, $27.79 \pm 0.2^\circ$, $30.09 \pm 0.2^\circ$, $31.14 \pm 0.2^\circ$, $31.71 \pm 0.2^\circ$, $31.92 \pm 0.2^\circ$, $35.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $36.14 \pm 0.2^\circ$, $37.15 \pm 0.2^\circ$, $38.22 \pm 0.2^\circ$ 。

33. 根据权利要求1所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型I, 其特征在于, 所述 β -

萘磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 10 所示的 X 射线粉末衍射图。

34. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 的差示扫描量热图包含 $163.92^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 和 $220.42^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的吸热峰。

35. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 I, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 I 具有基本上如图 11 所示的差示扫描量热图。

36. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.43 \pm 0.2^{\circ}$, $13.60 \pm 0.2^{\circ}$, $19.41 \pm 0.2^{\circ}$, $19.62 \pm 0.2^{\circ}$, $21.50 \pm 0.2^{\circ}$, $22.45 \pm 0.2^{\circ}$ 。

37. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.43 \pm 0.2^{\circ}$, $13.60 \pm 0.2^{\circ}$, $16.75 \pm 0.2^{\circ}$, $16.95 \pm 0.2^{\circ}$, $19.41 \pm 0.2^{\circ}$, $19.62 \pm 0.2^{\circ}$, $19.97 \pm 0.2^{\circ}$, $20.65 \pm 0.2^{\circ}$, $21.50 \pm 0.2^{\circ}$, $21.82 \pm 0.2^{\circ}$, $22.45 \pm 0.2^{\circ}$, $25.97 \pm 0.2^{\circ}$ 。

38. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.43 \pm 0.2^{\circ}$, $8.10 \pm 0.2^{\circ}$, $9.15 \pm 0.2^{\circ}$, $9.73 \pm 0.2^{\circ}$, $10.57 \pm 0.2^{\circ}$, $12.64 \pm 0.2^{\circ}$, $12.90 \pm 0.2^{\circ}$, $13.60 \pm 0.2^{\circ}$, $16.04 \pm 0.2^{\circ}$, $16.26 \pm 0.2^{\circ}$, $16.75 \pm 0.2^{\circ}$, $16.95 \pm 0.2^{\circ}$, $17.43 \pm 0.2^{\circ}$, $17.90 \pm 0.2^{\circ}$, $18.37 \pm 0.2^{\circ}$, $19.41 \pm 0.2^{\circ}$, $19.62 \pm 0.2^{\circ}$, $19.97 \pm 0.2^{\circ}$, $20.65 \pm 0.2^{\circ}$, $21.50 \pm 0.2^{\circ}$, $21.82 \pm 0.2^{\circ}$, $22.07 \pm 0.2^{\circ}$, $22.45 \pm 0.2^{\circ}$, $23.32 \pm 0.2^{\circ}$, $24.11 \pm 0.2^{\circ}$, $24.82 \pm 0.2^{\circ}$, $25.70 \pm 0.2^{\circ}$, $25.97 \pm 0.2^{\circ}$, $26.49 \pm 0.2^{\circ}$, $27.17 \pm 0.2^{\circ}$, $27.50 \pm 0.2^{\circ}$, $28.04 \pm 0.2^{\circ}$, $28.62 \pm 0.2^{\circ}$, $29.55 \pm 0.2^{\circ}$, $29.96 \pm 0.2^{\circ}$, $30.49 \pm 0.2^{\circ}$, $31.17 \pm 0.2^{\circ}$, $32.10 \pm 0.2^{\circ}$, $33.52 \pm 0.2^{\circ}$, $34.53 \pm 0.2^{\circ}$, $35.38 \pm 0.2^{\circ}$, $36.03 \pm 0.2^{\circ}$, $36.99 \pm 0.2^{\circ}$, $38.19 \pm 0.2^{\circ}$, $39.50 \pm 0.2^{\circ}$ 。

39. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 具有基本上如图 12 所示的 X 射线粉末衍射图。

40. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 的差示扫描量热图包含 $221.99^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的吸热峰。

41. 根据权利要求 1 所述的酸加成盐, 其中, 所述的盐为 β -萘磺酸盐晶型 II, 其特征在于, 所述 β -萘磺酸盐晶型 II 具有基本上如图 13 所示的差示扫描量热图。

42. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-41 任意一项所述的酸加成盐或其组合; 和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂或它们的组合。

43. 权利要求 1-41 任意一项所述的酸加成盐或其组合或权利要求 42 所述的药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防、治疗或减轻患者组织或器官纤维化疾病。

44. 根据权利要求 43 所述的用途, 其中, 所述的组织或器官纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、手术后粘连、良性前列腺肥大症、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化、糖尿病肾病、阿尔茨海默病或血管纤维化疾病。

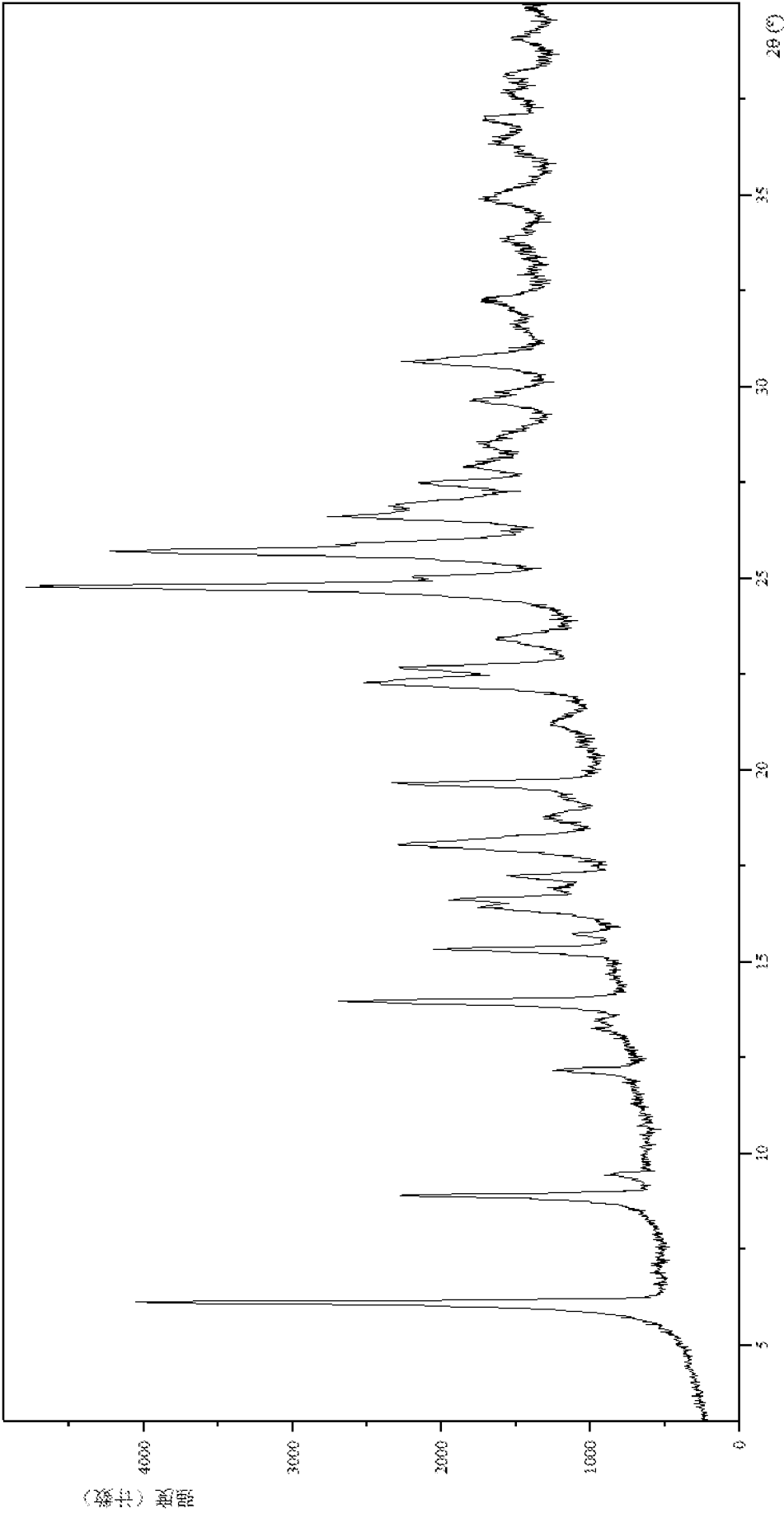


图 1

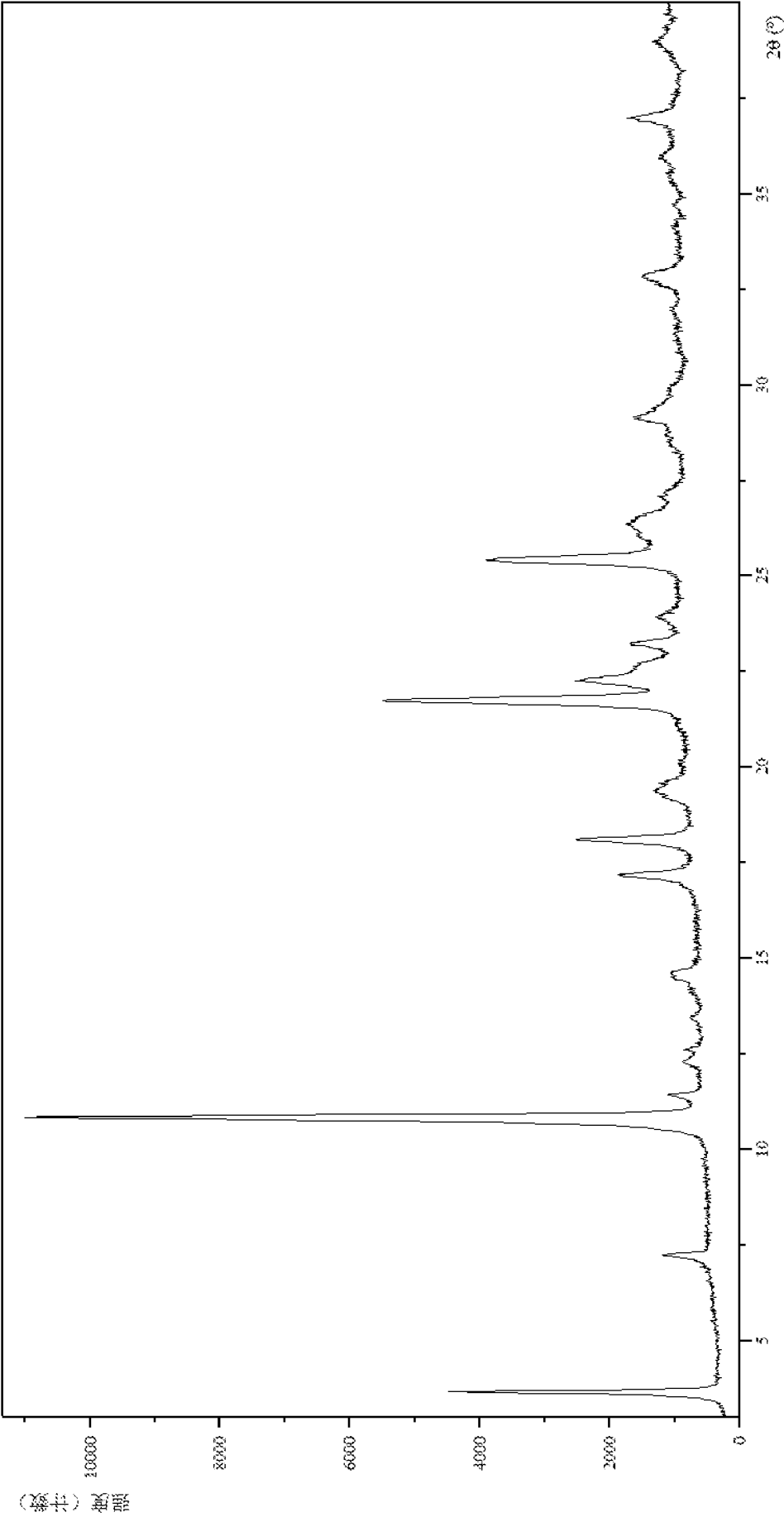


图 2

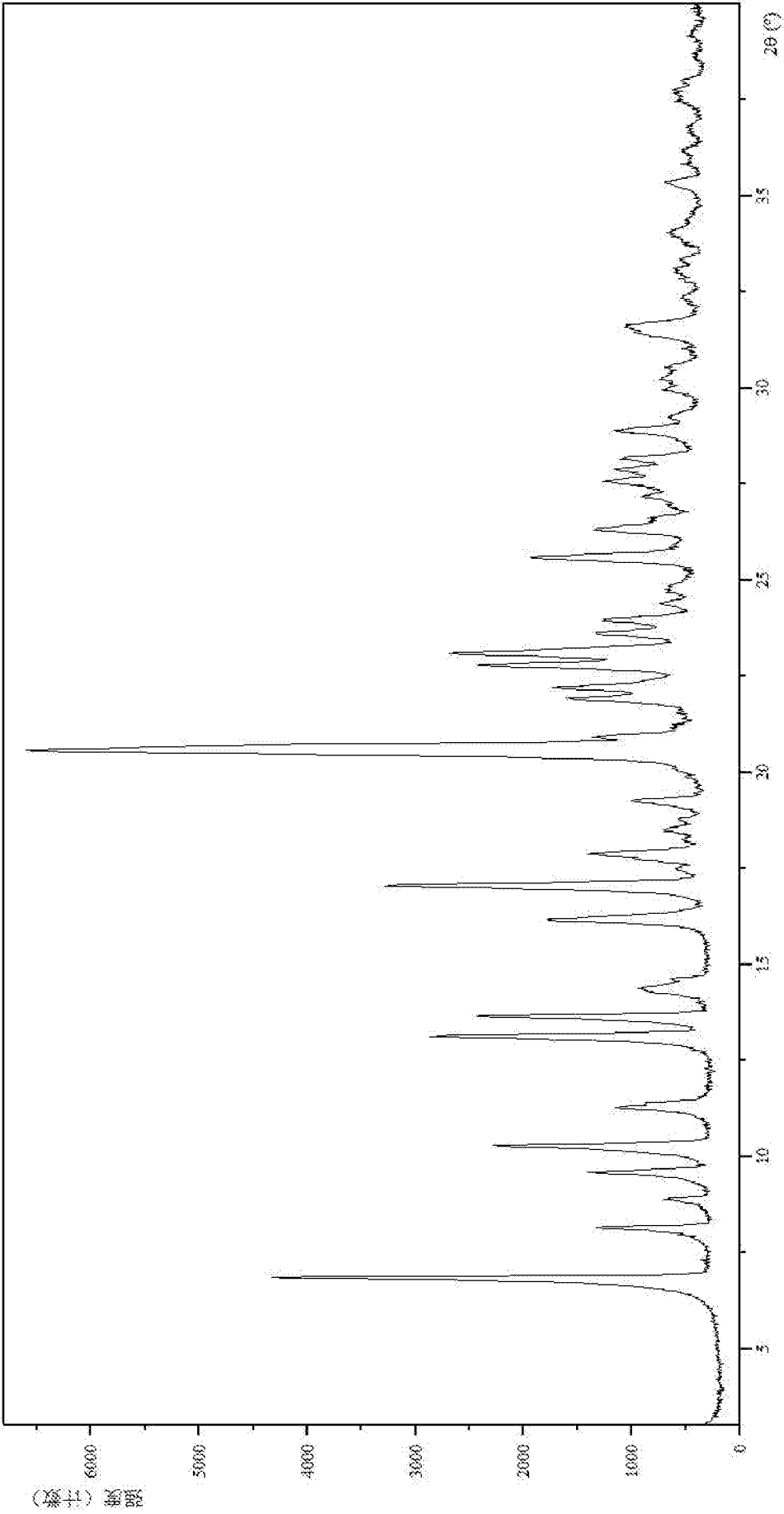


图 3

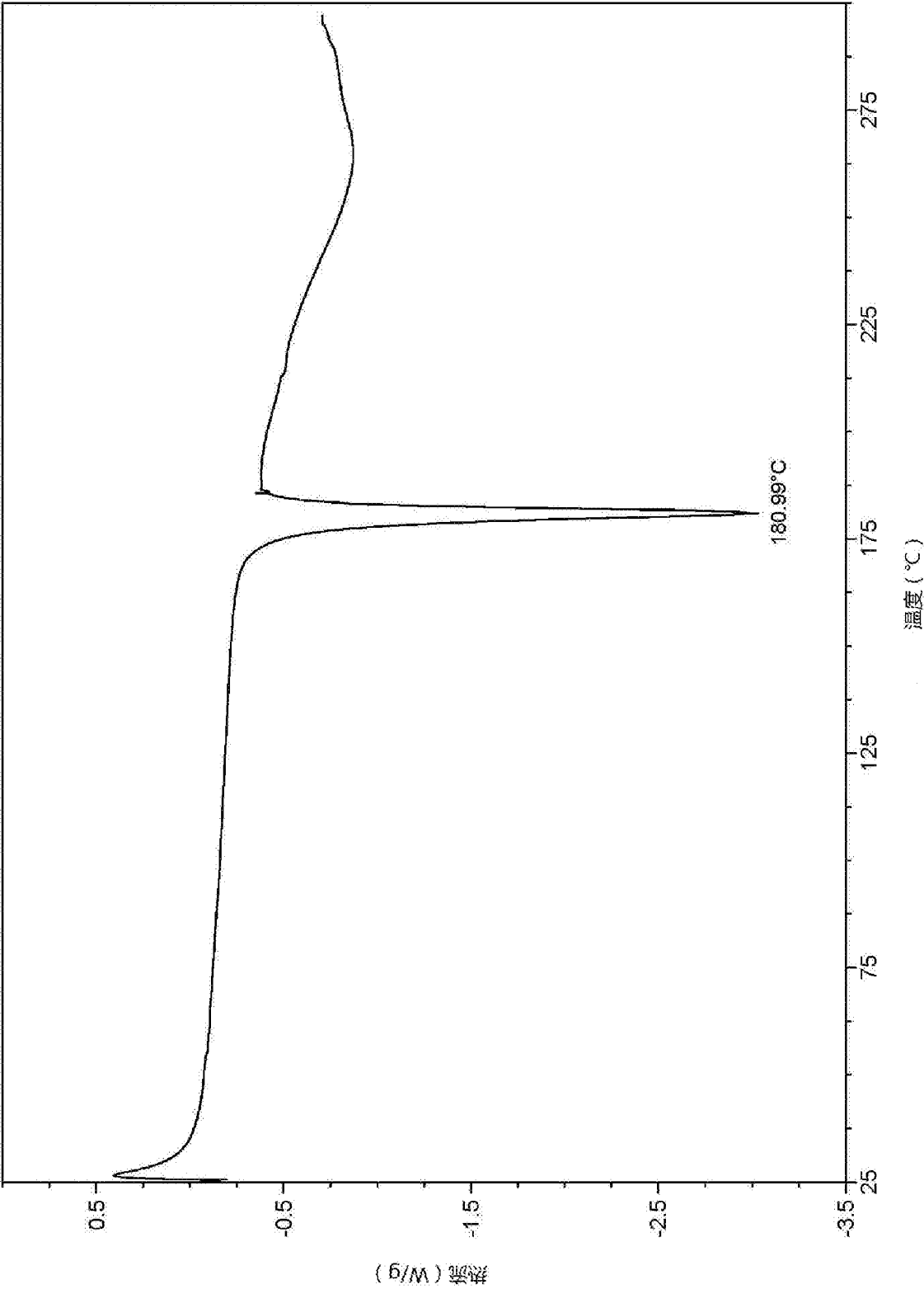


图 4

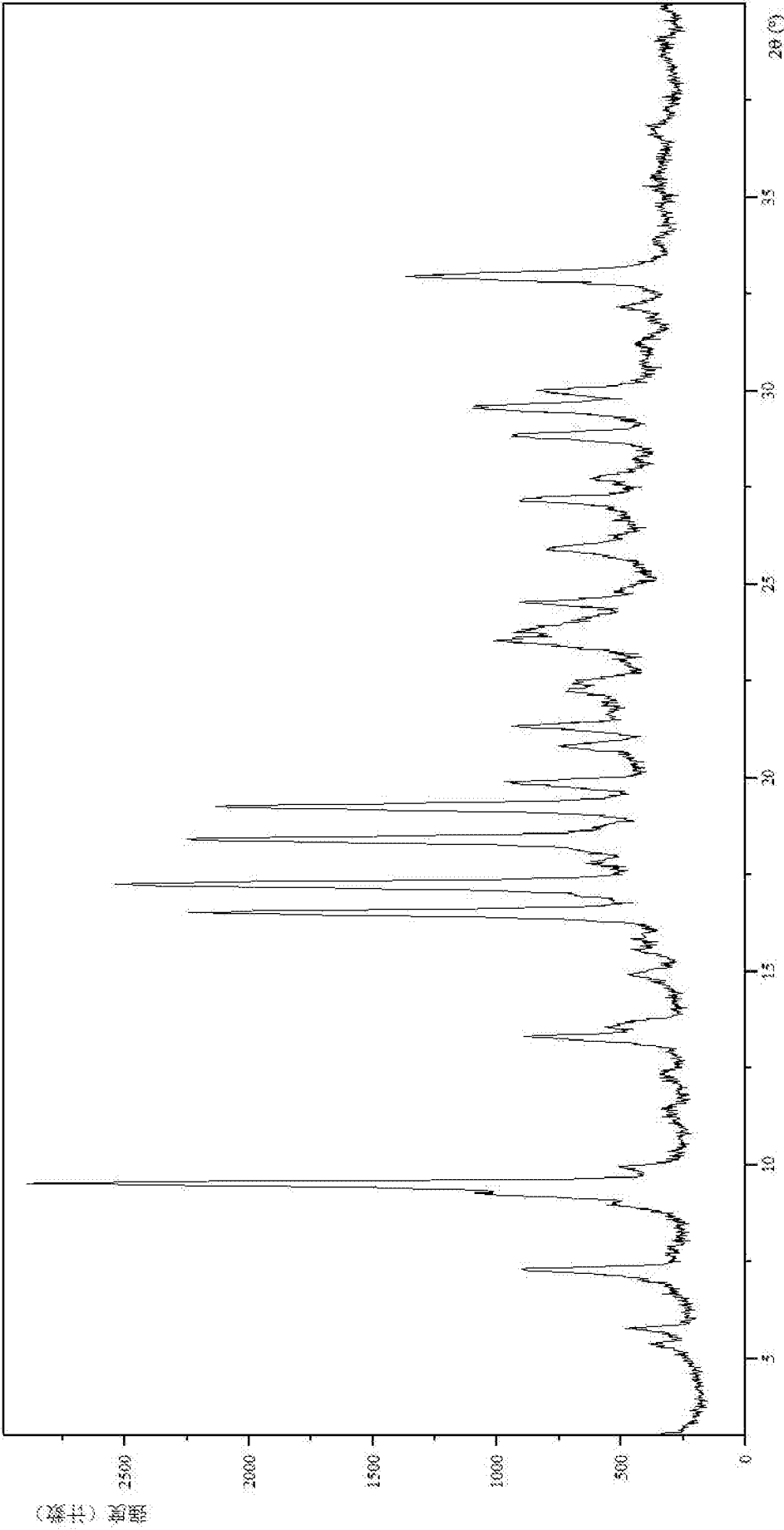


图 5

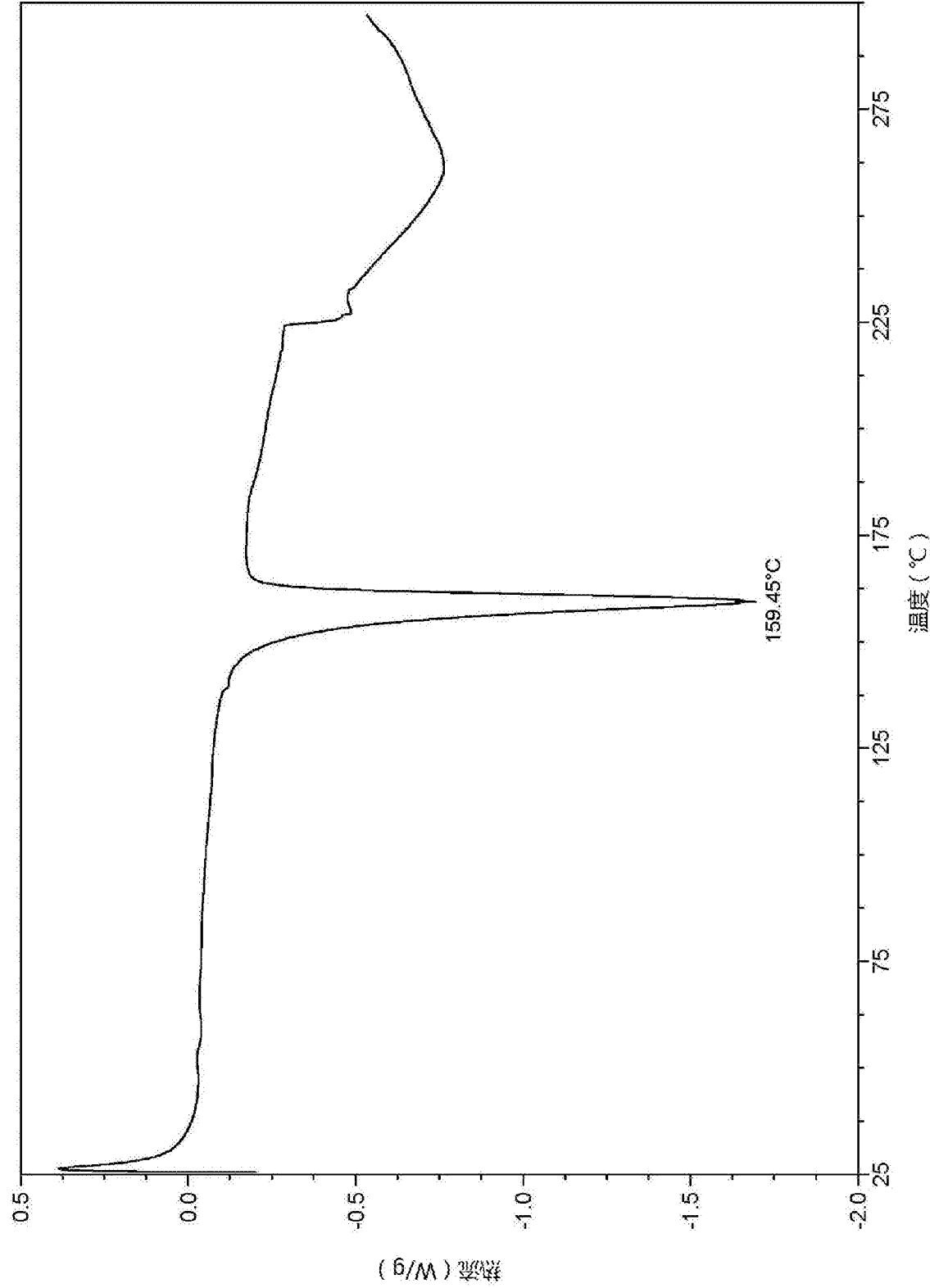


图 6

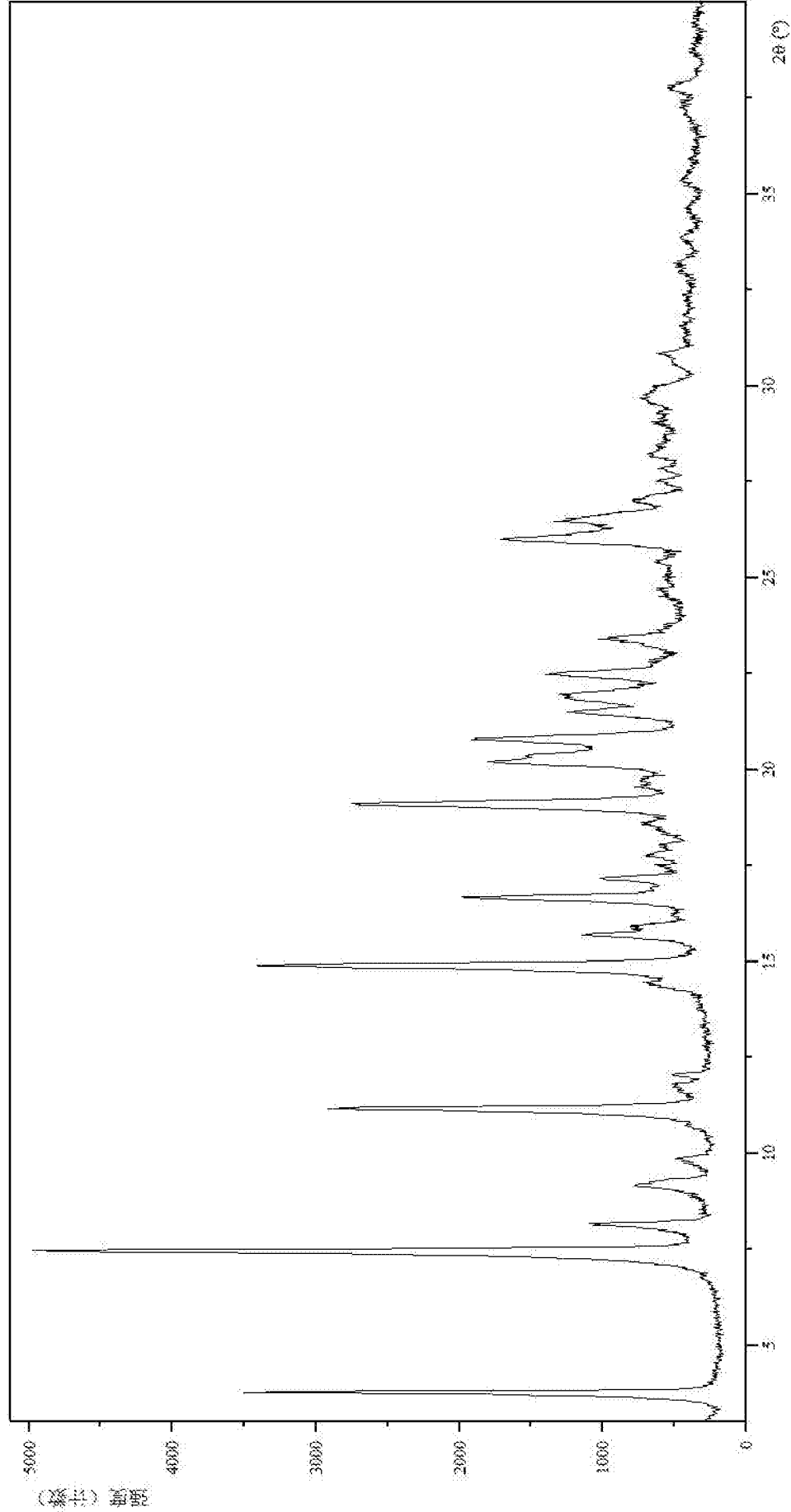


图 7

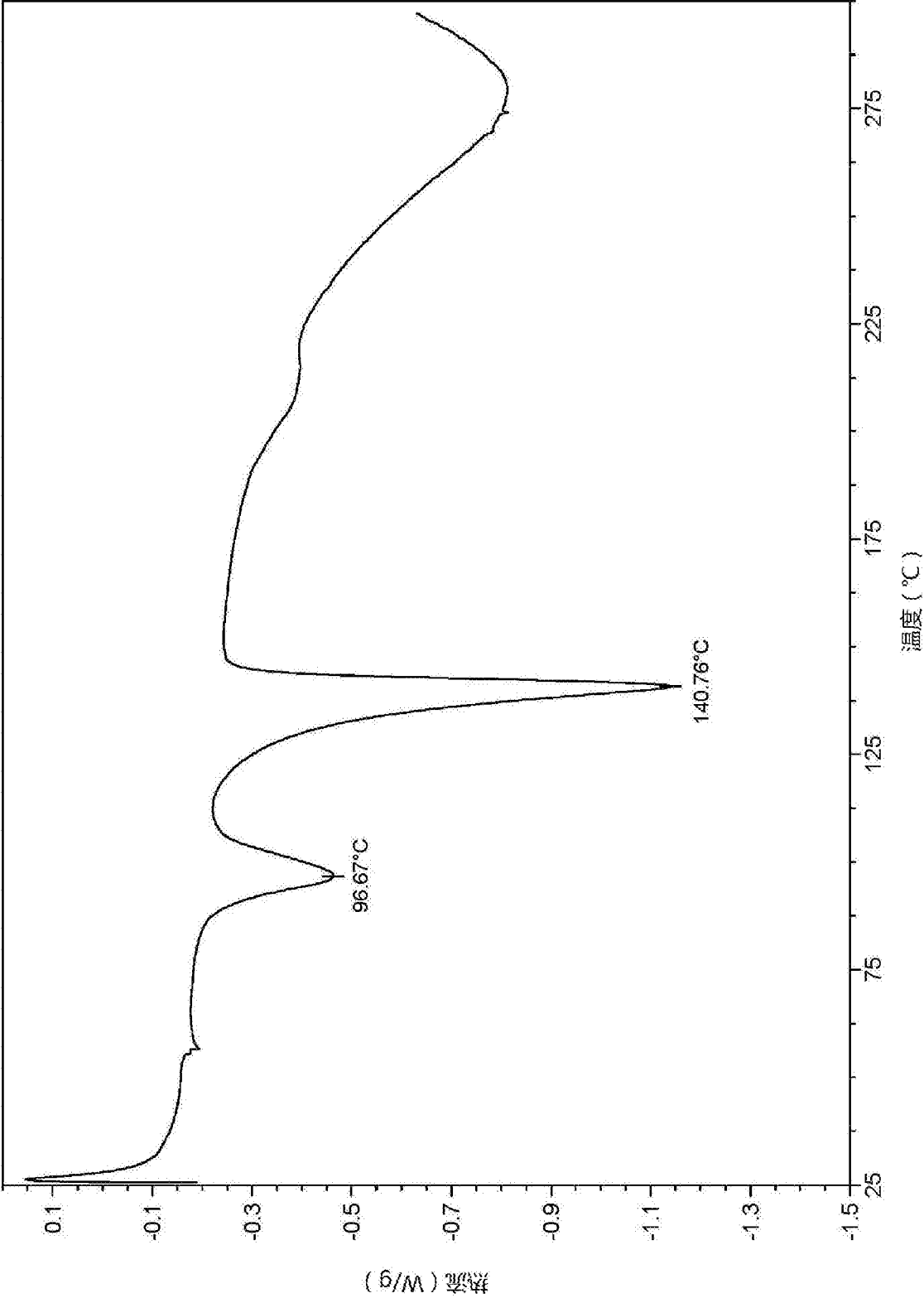


图 8

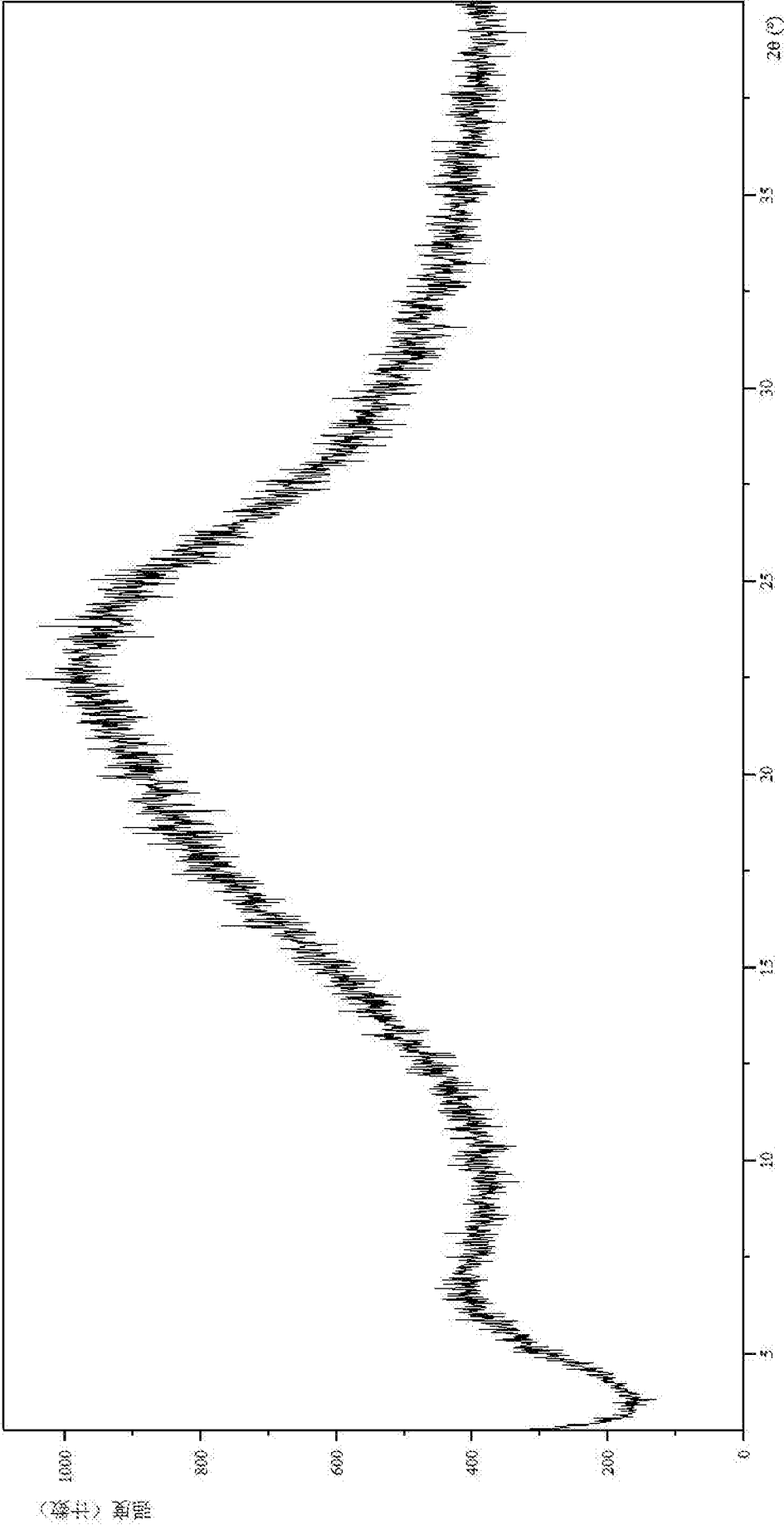


图 9

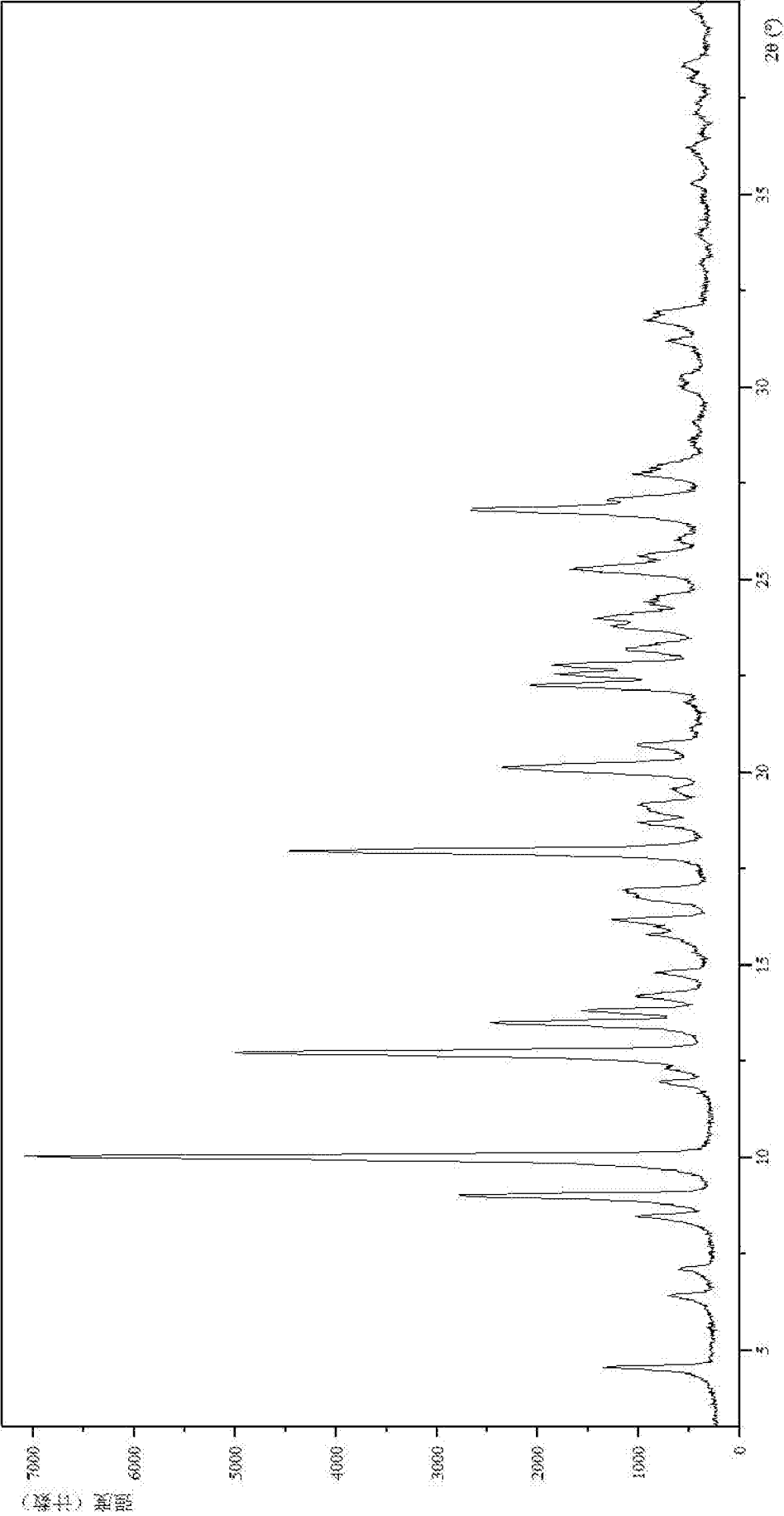


图 10

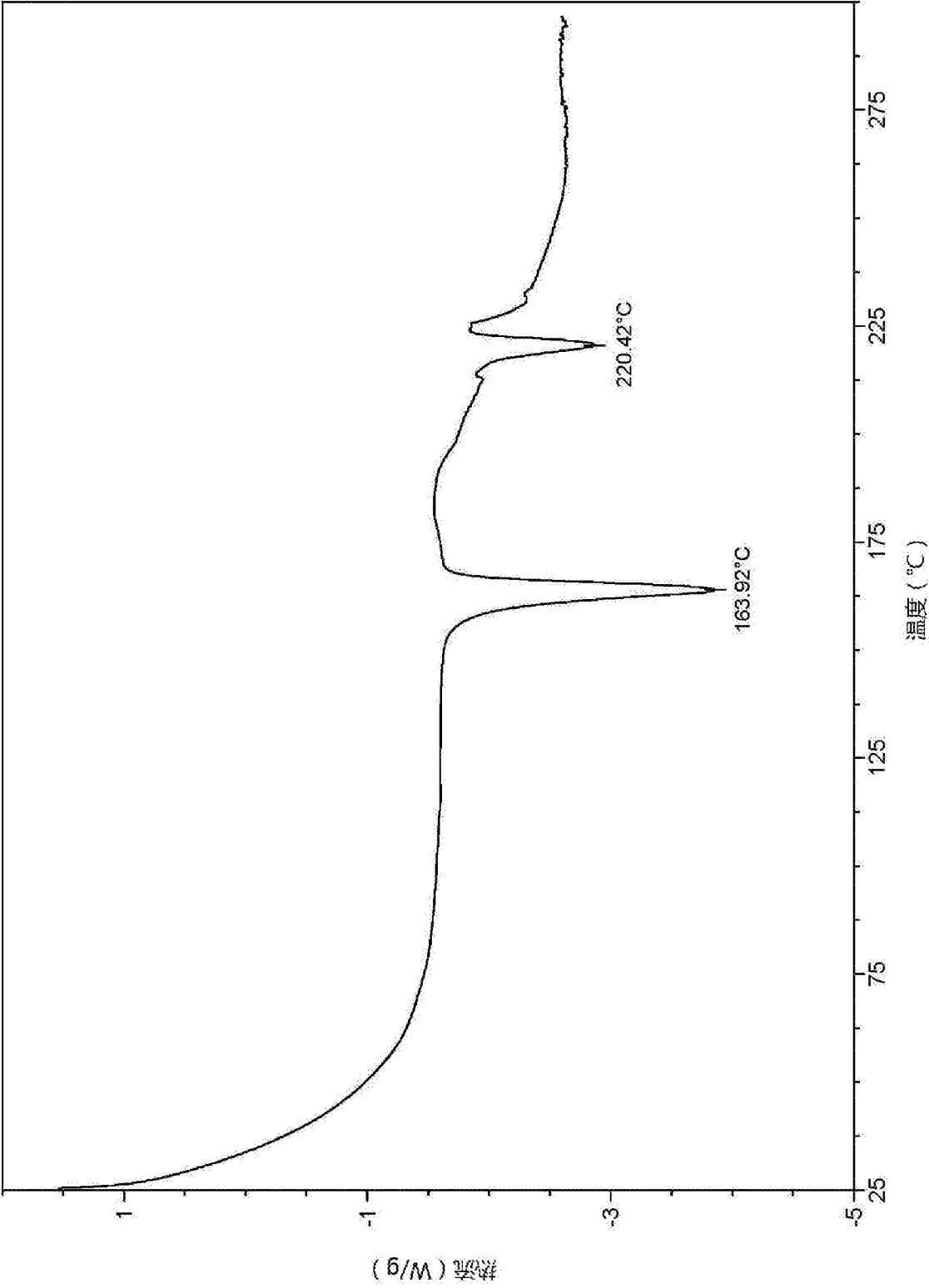


图 11

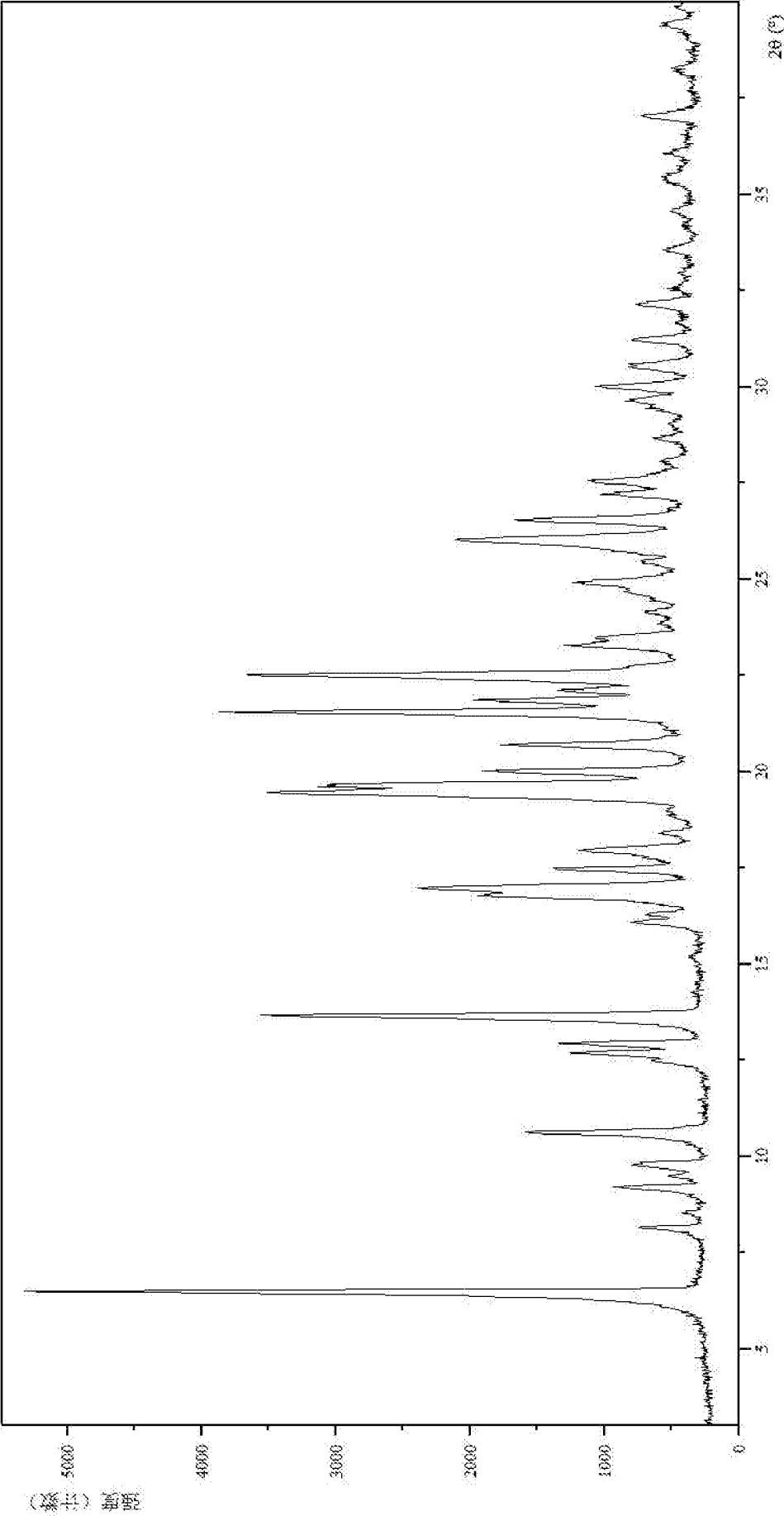


图 12

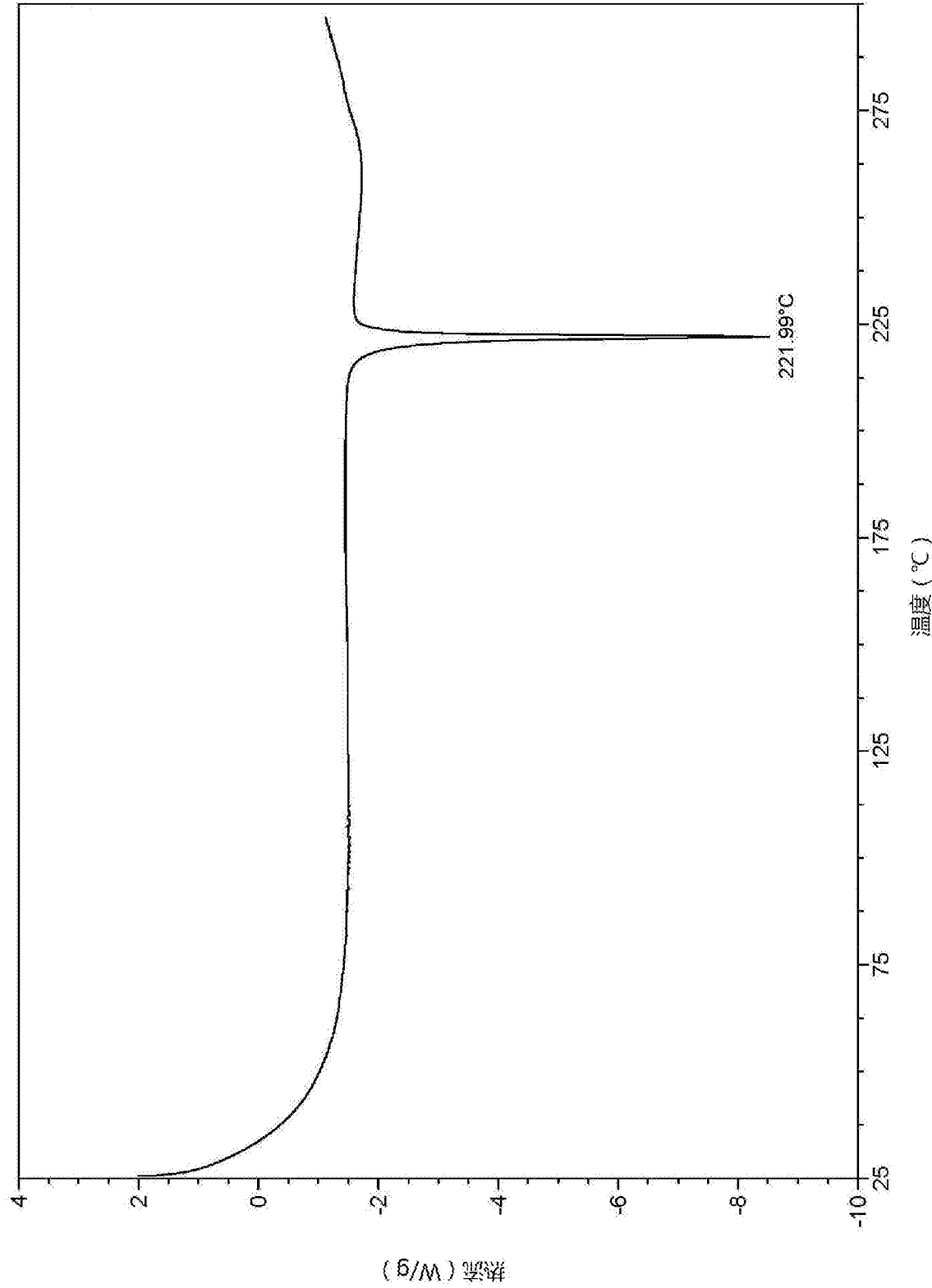


图 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/094409

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/36 (2006.01) i; A61K 31/513 (2006.01) i; A61P 13/12 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i; A61P 41/00 (2006.01) i; A61P 13/08 (2006.01) i; A61P 21/00 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i; A61P 35/00 (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 239; A61K 31; A61P 13; A61P 1; A61P 11; A61P 9; A61P 17; A61P 41; A61P 21; A61P 25; A61P 35; A61P 3

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)

CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, STN (Reg, Caplus): pyrimidone, crystal form, fibro+, pyridin+, salt, crystal, chemical registry number 1542258-18-3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103570630 A (HEC PHARM CO., LTD.), 12 February 2014 (12.02.2014), description, paragraphs [0001] and [0303], embodiment 24, and claims 22-25	1-44
A	CN 103492370 A (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC), 01 January 2014 (01.01.2014), the whole document	1-44
A	CN 105001165 A (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC), 28 October 2015 (28.10.2015), the whole document	1-44

☐ 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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"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 20 October 2017 (20.10.2017)	Date of mailing of the international search report 01 November 2017 (01.11.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: 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 ZHOU, Ziwen Telephone No.: (86-10) 62084368

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/094409

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103570630 A	12 February 2014	EP 2875001 A4 US 2015087639 A1 AU 2013292950 B2 US 9434695 B2 CA 2872110 A1 JP 6186434 B2 JP 2015526411 A EP 2875001 A1 RU 2015105262 A CN 103570630 B HK 1207065 A1 AU 2013292950 C1 KR 20150036223 A WO 2014012360 A1 MX 2015000830 A AU 2013292950 A1	01 June 2016 26 March 2015 10 September 2015 06 September 2016 23 January 2014 23 August 2017 10 September 2015 27 May 2015 10 September 2016 20 April 2016 22 January 2016 21 January 2016 07 April 2015 23 January 2014 26 October 2015 13 November 2014
CN 103492370 A	01 January 2014	US 2017267647 A1 AU 2012245387 C1 TW I548621 B IL 245792 D0 NZ 614776 A RU 2625309 C2 SG 10201702654V A JP 2017002091 A BR 112013022813 A2 SG 194086 A1 CO 6821941 A2 JP 2014514322 A CR 20130490 A US 2013029987 A1 US 9701643 B2 IL 228721 A JP 6027095 B2 RU 2013152021 A PH 12015501677 A1 TW 201627291 A AU 2012245387 B2 MX 2013010946 A TW 201311651 A CN 106946795 A ZA 201306471 B EC SP13012985 A IL 228721 D0 EP 2699553 A1 US 2015336901 A1 KR 20140027160 A WO 2012145569 A1 CN 105001165 A CA 2829264 A1 PE 05022014 A1	21 September 2017 05 May 2016 11 September 2016 30 June 2016 26 June 2015 13 July 2017 29 June 2017 05 January 2017 02 August 2016 29 November 2013 31 December 2013 19 June 2014 14 January 2014 31 January 2013 11 July 2017 30 June 2016 16 November 2016 27 May 2015 05 October 2015 01 August 2016 09 July 2015 16 December 2013 16 March 2013 14 July 2017 23 December 2014 29 November 2013 31 December 2013 26 February 2014 26 November 2015 06 March 2014 26 October 2012 28 October 2015 26 October 2012 02 May 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/094409

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105001165 A	28 October 2015	AR 087151 A1	26 February 2014
		CN 103492370 B	26 October 2016
		US 9139534 B2	22 September 2015
		AU 2012245387 A1	28 March 2013
		US 2017267647 A1	21 September 2017
		AU 2012245387 C1	05 May 2016
		TW I548621 B	11 September 2016
		IL 245792 D0	30 June 2016
		NZ 614776 A	26 June 2015
		RU 2625309 C2	13 July 2017
		SG 10201702654V A	29 June 2017
		JP 2017002091 A	05 January 2017
		BR 112013022813 A2	02 August 2016
		SG 194086 A1	29 November 2013
		CO 6821941 A2	31 December 2013
		JP 2014514322 A	19 June 2014
		CR 20130490 A	14 January 2014
		US 2013029987 A1	31 January 2013
		US 9701643 B2	11 July 2017
		IL 228721 A	30 June 2016
		JP 6027095 B2	16 November 2016
		RU 2013152021 A	27 May 2015
		PH 12015501677 A1	05 October 2015
		TW 201627291 A	01 August 2016
		AU 2012245387 B2	09 July 2015
		MX 2013010946 A	16 December 2013
		TW 201311651 A	16 March 2013
		CN 106946795 A	14 July 2017
		ZA 201306471 B	23 December 2014
		EC SP13012985 A	29 November 2013
		IL 228721 D0	31 December 2013
		EP 2699553 A1	26 February 2014
		US 2015336901 A1	26 November 2015
		KR 20140027160 A	06 March 2014
		WO 2012145569 A1	26 October 2012
		CA 2829264 A1	26 October 2012
		PE 05022014 A1	02 May 2014
		AR 087151 A1	26 February 2014
		CN 103492370 B	26 October 2016
		US 9139534 B2	22 September 2015
		AU 2012245387 A1	28 March 2013
		CN 103492370 A	01 January 2014

A. 主题的分类 C07D 239/36(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 41/00(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 35/00(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) C07D239; A61K31; A61P13; A61P1; A61P11; A61P9; A61P17; A61P41; A61P21; A61P25; A61P35; A61P3 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)) CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, STN(Reg.Caplus), 纤维化, 嘧啶酮, 盐, 晶型, fibro+, pyridin+, salt, crystal, 化学登记号1542258-18-3		
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 103570630 A (广东东阳光药业有限公司) 2014年 2月 12日 (2014 - 02 - 12) 说明书第[0001]、[0303]段, 实施例24, 权利要求22-25	1-44
A	CN 103492370 A (西格诺药品有限公司) 2014年 1月 1日 (2014 - 01 - 01) 全文	1-44
A	CN 105001165 A (西格诺药品有限公司) 2015年 10月 28日 (2015 - 10 - 28) 全文	1-44
☐ 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 10月 20日		2017年 11月 1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 传真号 (86-10)62019451		周子文 电话号码 (86-10)62084368

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/094409

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	103570630	A	2014年 2月 12日	EP	2875001	A4	2016年 6月 1日
				US	2015087639	A1	2015年 3月 26日
				AU	2013292950	B2	2015年 9月 10日
				US	9434695	B2	2016年 9月 6日
				CA	2872110	A1	2014年 1月 23日
				JP	6186434	B2	2017年 8月 23日
				JP	2015526411	A	2015年 9月 10日
				EP	2875001	A1	2015年 5月 27日
				RU	2015105262	A	2016年 9月 10日
				CN	103570630	B	2016年 4月 20日
				HK	1207065	A1	2016年 1月 22日
				AU	2013292950	C1	2016年 1月 21日
				KR	20150036223	A	2015年 4月 7日
				WO	2014012360	A1	2014年 1月 23日
				MX	2015000830	A	2015年 10月 26日
				AU	2013292950	A1	2014年 11月 13日
CN	103492370	A	2014年 1月 1日	US	2017267647	A1	2017年 9月 21日
				AU	2012245387	C1	2016年 5月 5日
				TW	I548621	B	2016年 9月 11日
				IL	245792	D0	2016年 6月 30日
				NZ	614776	A	2015年 6月 26日
				RU	2625309	C2	2017年 7月 13日
				SG	10201702654V	A	2017年 6月 29日
				JP	2017002091	A	2017年 1月 5日
				BR	112013022813	A2	2016年 8月 2日
				SG	194086	A1	2013年 11月 29日
				CO	6821941	A2	2013年 12月 31日
				JP	2014514322	A	2014年 6月 19日
				CR	20130490	A	2014年 1月 14日
				US	2013029987	A1	2013年 1月 31日
				US	9701643	B2	2017年 7月 11日
				IL	228721	A	2016年 6月 30日
				JP	6027095	B2	2016年 11月 16日
				RU	2013152021	A	2015年 5月 27日
				PH	12015501677	A1	2015年 10月 5日
				TW	201627291	A	2016年 8月 1日
				AU	2012245387	B2	2015年 7月 9日
				MX	2013010946	A	2013年 12月 16日
				TW	201311651	A	2013年 3月 16日
				CN	106946795	A	2017年 7月 14日
				ZA	201306471	B	2014年 12月 23日
				EC	SP13012985	A	2013年 11月 29日
				IL	228721	D0	2013年 12月 31日
				EP	2699553	A1	2014年 2月 26日
				US	2015336901	A1	2015年 11月 26日
				KR	20140027160	A	2014年 3月 6日
				WO	2012145569	A1	2012年 10月 26日
				CN	105001165	A	2015年 10月 28日
				CA	2829264	A1	2012年 10月 26日
				PE	05022014	A1	2014年 5月 2日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/094409

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)	
						AR	087151	A1	2014年 2月 26日
						CN	103492370	B	2016年 10月 26日
						US	9139534	B2	2015年 9月 22日
						AU	2012245387	A1	2013年 3月 28日
CN	105001165	A	2015年 10月 28日			US	2017267647	A1	2017年 9月 21日
						AU	2012245387	C1	2016年 5月 5日
						TW	1548621	B	2016年 9月 11日
						IL	245792	D0	2016年 6月 30日
						NZ	614776	A	2015年 6月 26日
						RU	2625309	C2	2017年 7月 13日
						SG	10201702654V	A	2017年 6月 29日
						JP	2017002091	A	2017年 1月 5日
						BR	112013022813	A2	2016年 8月 2日
						SG	194086	A1	2013年 11月 29日
						CO	6821941	A2	2013年 12月 31日
						JP	2014514322	A	2014年 6月 19日
						CR	20130490	A	2014年 1月 14日
						US	2013029987	A1	2013年 1月 31日
						US	9701643	B2	2017年 7月 11日
						IL	228721	A	2016年 6月 30日
						JP	6027095	B2	2016年 11月 16日
						RU	2013152021	A	2015年 5月 27日
						PH	12015501677	A1	2015年 10月 5日
						TW	201627291	A	2016年 8月 1日
						AU	2012245387	B2	2015年 7月 9日
						MX	2013010946	A	2013年 12月 16日
						TW	201311651	A	2013年 3月 16日
						CN	106946795	A	2017年 7月 14日
						ZA	201306471	B	2014年 12月 23日
						EC	SP13012985	A	2013年 11月 29日
						IL	228721	D0	2013年 12月 31日
						EP	2699553	A1	2014年 2月 26日
						US	2015336901	A1	2015年 11月 26日
						KR	20140027160	A	2014年 3月 6日
						WO	2012145569	A1	2012年 10月 26日
						CA	2829264	A1	2012年 10月 26日
						PE	05022014	A1	2014年 5月 2日
						AR	087151	A1	2014年 2月 26日
						CN	103492370	B	2016年 10月 26日
						US	9139534	B2	2015年 9月 22日
						AU	2012245387	A1	2013年 3月 28日
						CN	103492370	A	2014年 1月 1日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)