

(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 6 月 29 日 (29.06.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/107986 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/111774

(22) 国际申请日: 2016 年 12 月 23 日 (23.12.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510999109.5 2015 年 12 月 25 日 (25.12.2015) CN
201510997569.4 2015 年 12 月 25 日 (25.12.2015) CN
201510999065.6 2015 年 12 月 25 日 (25.12.2015) CN

(71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司 (XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市
高新区天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 舒楚天 (SHU, Chutian); 中国山东省济南市
高新区天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。
王金远 (WANG, Jinyuan); 中国山东省济南市高新
开发区天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。
王振华 (WANG, Zhenhua); 中国山东省济南市高新开
发区天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。
冯玉真 (FENG, Yuzhen); 中国山东省济南市高新区
天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 中国专利代理 (香港) 有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政
区港湾道 23 号鹰君中心 22 号楼, Hong Kong (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,

[见续页]

(54) Title: CRYSTALS OF QUINAZOLINE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 喹唑啉衍生物的晶体及其制备方法

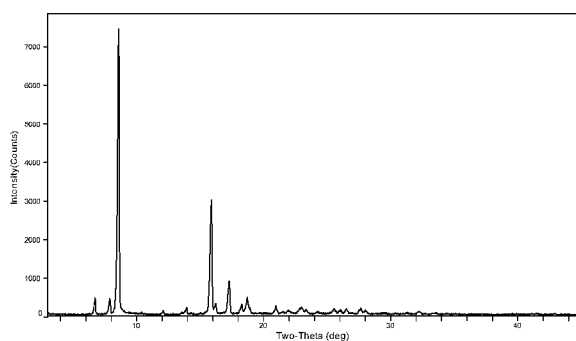
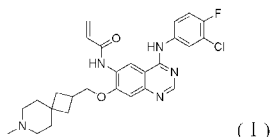


图 1



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to polymorph I, polymorph II, and polymorph III of N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)methoxy)quinazolin-6-yl)acrylamide as represented by formula (I) below and a preparation method for the polymorphs. Polymorph I, using Cu-K α radiation, has characteristic peaks at $6.7\pm 0.2^\circ$, $7.9\pm 0.2^\circ$, $8.6\pm 0.2^\circ$, $12.0\pm 0.2^\circ$, $13.9\pm 0.2^\circ$, $15.9\pm 0.2^\circ$, $17.3\pm 0.2^\circ$, $18.3\pm 0.2^\circ$, $18.7\pm 0.2^\circ$, $21.0\pm 0.2^\circ$, and $23.0\pm 0.2^\circ$ in X-ray powder diffraction expressed in terms of angle 2θ . Polymorph II, using Cu-K α radiation, has characteristic peaks at $6.9\pm 0.2^\circ$, $8.5\pm 0.2^\circ$, $14.8\pm 0.2^\circ$, $15.6\pm 0.2^\circ$, $16.7\pm 0.2^\circ$, $17.1\pm 0.2^\circ$, $17.9\pm 0.2^\circ$, $18.7\pm 0.2^\circ$, $19.1\pm 0.2^\circ$, $21.5\pm 0.2^\circ$, $23.5\pm 0.2^\circ$, and $25.7\pm 0.2^\circ$ in X-ray powder diffraction expressed in terms of angle 2θ . Polymorph III, using Cu-K α radiation, has characteristic peaks at $4.9\pm 0.2^\circ$, $6.1\pm 0.2^\circ$, $7.4\pm 0.2^\circ$, $11.4\pm 0.2^\circ$, $12.2\pm 0.2^\circ$, $16.6\pm 0.2^\circ$, and $18.4\pm 0.2^\circ$ in X-ray powder diffraction expressed in terms of angle 2θ .

(57) 摘要: 本发明涉及下述式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺

的晶型 I、晶型 II 和晶型 III, 以及它们的制备方法。其中, 晶型 I 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 晶型 II 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $6.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 晶型 III 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.1\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。



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

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)。

- (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,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

喹唑啉衍生物的晶体及其制备方法

技术领域

本发明涉及喹唑啉衍生物 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶体及其制备方法和用途。

背景技术

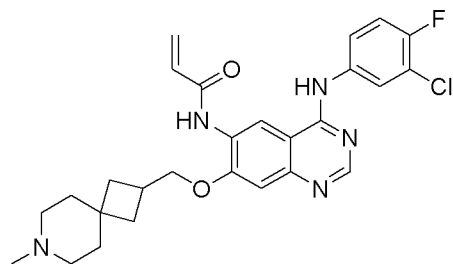
蛋白酪氨酸激酶(Protein tyrosine kinase, PTKs)是一类将磷酸基团从 ATP 催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶,其在正常细胞生长中发挥作用。许多生长因子受体蛋白通过酪氨酸激酶发挥作用,并且通过该过程影响信号通路的传导,进而调节细胞生长。然而,在某些条件下,这些受体或者突变或者过量表达,变得异常,引起细胞繁殖不受控制,导致肿瘤生长,最终引发熟知的疾病——癌。生长因子受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂通过抑制上述磷酸化过程,起到治疗癌和其他特征为非控制的或异常细胞生长的疾病。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种广泛分布于人体各组织细胞膜上的多功能糖蛋白,是鸟类成红细胞白血病病毒(avian erythroblastic leukemia viral, v-erb-b)致癌基因同源体。人 EGFR/HER1/ErbB-1 与 HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)/ErbB-2/Teu/p185, HER3/ErbB-3, HER4/ErbB-4 等被归入 HER/ErbB 家族,同属于蛋白酪氨酸激酶(PTKs)。临床研究表明,EGFR 等在上皮来源的肿瘤,如头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中都过表达。Pan-HER 酪氨酸激酶抑制剂通过与 ATP 竞争性结合胞内区激酶催化位点,阻断分子内酪氨酸的自身磷酸化,阻断酪氨酸激酶活化,抑制 HER 家族激活,从而抑制细胞周期进程、加速细胞凋亡发挥治疗作用。

EGFR 与配体结合后,与 HER 家族亚型形成二聚体,然后与 ATP 结合激活 EGFR 自身酪氨酸激酶活性,使胞内激酶区的数个酪氨酸位点发生自身磷酸化。Pan-HER 酪氨酸激酶抑制剂通过同时作用于 EGFR、HER2/4,抑制 HER 家族激活,起到良好的抑制肿瘤生长的作用。

下述式(I)所示的喹唑啉衍生物 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-

甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(在专利申请 WO2012027960A1 中有公开)为 Pan-HER 不可逆酪氨酸激酶抑制剂, 可有效抑制 EGFR, 还对 HER2/4 具有抑制作用, 这种对 HER/ErbB 家族均有不可逆抑制作用的药物除了提高了药物活性外, 还减少了耐药性的产生, 对 erlotinib 耐药的 H1975 细胞系具有显著抑制作用。



式(I)

在药物研发中晶体研发非常重要, 不同形态的化合物具有不同的生物利用度和溶解度, 晶型对化合物的稳定性、操作性能、生物利用度、溶解度、制剂和工业生产运输等有较大影响。

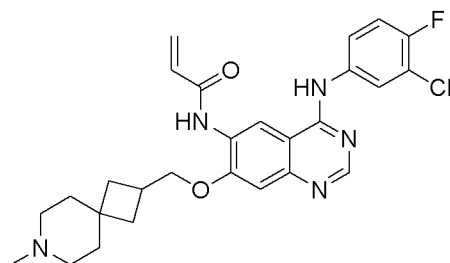
发明内容

本发明的目的是提供上述式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶体及其制备方法和用途。

为了实现上述目的, 本发明人进行了悉心研究, 结果, 出乎预料地发现一类上述式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶体, 其稳定性和药代动力学性质均优异, 从而完成了本发明。

具体而言, 本发明涉及下述技术方案。

(1) 式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型 I, 其具有如下晶型结构: 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



式(I)。

(2) 如(1)所述的晶型 I，其具有如下晶型结构：使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $27.7\pm 0.2^\circ$ 、 $28.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰；还在 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $32.2\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

(3) 如(1)所述的晶型 I，其 DSC 在 75-150 $^\circ\text{C}$ 存在吸热转变峰，最大吸热转变温度在 113-114 $^\circ\text{C}$ ，优选最大吸热转变温度在 113.85 $^\circ\text{C}$ 。

(4) 如(1)所述的晶型 I，其优选为水合物，其含水量为 2.5 %-4 %，优选 2.5 %-3.0 %。

(5) 如(1)所述的晶型 I，其优选为水合物，含有 1 分子水。

本发明还提供式(I)化合物的晶型 I 的制备方法。其中，式(I)化合物可以用国际专利申请 WO2012027960A1 中公开的方法合成。式(I)化合物的晶型 I (以下简称晶型 I) 可以通过下述方法制得：

(6) 如(1) - (5) 中任一项所述的晶型 I 的制备方法，其特征在于，将式(I)化合物用低级腈类有机溶剂或低级酯类有机溶剂与低级醇类有机溶剂组成的混合溶剂溶解后加入不良溶剂或者重结晶得到晶体，过滤，干燥，即得晶型 I。

低级腈类有机溶剂优选乙腈，低级酯类有机溶剂优选乙酸乙酯或甲酸乙酯，低级醇类有机溶剂优选甲醇、乙醇或异丙醇，不良溶剂优选水、烷烃类或醚类等低极性溶剂。

低级酯类有机溶剂与低级醇类有机溶剂组成的混合溶剂进一步优选乙酸乙酯/异丙醇 (10:1)。

(7) 上述式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹啉-6-基)丙烯酰胺的晶型 II，其具有如下晶型结构：使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $6.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.7\pm 0.2^\circ$ 处有

特征峰。

(8) 如(7)所述的晶型 II, 其具有如下晶型结构: 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $11.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、
5 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $31.7\pm 0.2^\circ$ 、 $34.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

(9) 如(7)所述的晶型 II, 其 DSC 在 75-169 $^\circ\text{C}$ 存在吸热转变峰, 最大吸热转变温度在 123-124 $^\circ\text{C}$, 优选最大吸热转变温度在 123.54 $^\circ\text{C}$ 。

10 (10) 如(7)所述的晶型 II, 其优选为水合物, 其含水量为 3 %-4 %, 优选 3.3 %或 3.4 %。

(11) 如(7)所述的晶型 II, 其优选为水合物, 含有 1 分子水。

本发明还提供式(I)化合物的晶型 II 的制备方法。其中, 式(I)化合物可以用国际专利申请 WO2012027960A1 中公开的方法合成。式(I)
15 化合物的晶型 II (以下简称晶型 II) 可以通过下述方法制得。

(12) 如(7)-(11)中任一项所述的晶型 II 的制备方法, 其特征在于, 将式(I)化合物用低级酯类有机溶剂、芳香烃类有机溶剂、低级酯类有机溶剂与低级醇类有机溶剂的混合溶剂溶解后加入不良溶剂或者重结晶得到晶体, 过滤, 干燥, 即得晶型 II; 优选低级酯类有机溶
20 剂通过重结晶方法得到晶型 II。

低级酯类有机溶剂选自乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯或乙酸异丙酯, 芳香烃类有机溶剂选自甲苯, 低级醇类有机溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇, 不良溶剂优选水、烷烃类和醚类等低极性溶剂。

低级酯类有机溶剂与低级醇类有机溶剂的混合溶剂优选乙酸乙酯/
25 甲醇、乙酸异丙酯/异丙醇、乙酸乙酯/异丙醇 (15:1)。

(13) 上述结构式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型 III, 其具有如下晶型结构特征: 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.1\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、
30 $18.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

(14) 如(13)所述的晶型 III, 其具有如下晶型结构特征: 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、

13.4±0.2°、14.8±0.2°、19.2±0.2°、20.4±0.2°、20.8±0.2°、23.2±0.2°、23.8±0.2°、25.7±0.2°、27.5±0.2°处有特征峰；还在 9.2±0.2°、22.4±0.2°、30.1±0.2°处有特征峰。

(15) 如(13)所述的晶型Ⅲ，其 DSC 在 50-125℃存在吸热转变峰，最大吸热转变温度在 96-97℃，优选最大吸热转变温度在 96.79℃。

(16) 如(13)所述的晶型Ⅲ，其为水合物，其含水量为 2.5 %-4 %，优选 2.5-3.5 %，进一步优选 2.5-3.0%，更进一步优选为 2.69%。

(17) 如(13)所述的晶型Ⅲ，其为水合物，其含有一分子水。

另外，本发明还提供式(I)化合物的晶型Ⅲ的制备方法。式(I)化合物可以用国际专利申请 WO2012027960A1 中公开的方法合成。式(I)化合物的晶型Ⅲ（以下简称晶型Ⅲ）可以通过下述方法制得：

(18) 如(13)-(17)中任一项所述的晶型Ⅲ的制备方法，其特征在于，将式(I)化合物用低级醇类有机溶剂或低级卤代烃类有机溶剂通过重结晶方法得到固体，过滤，干燥，即得晶型Ⅲ。

低级醇类有机溶剂优选甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，低级卤代烃类有机溶剂优选二氯甲烷或氯仿。

(19) 如(13)-(17)中任一项所述的晶型Ⅲ的制备方法，其特征在于，将式(I)化合物用低级酮类有机溶剂溶解后，滴加脂环烃类有机溶剂，得到固体，过滤，干燥，即得晶型Ⅲ。

低级酮类有机溶剂优选丙酮、丁酮、甲基丁酮或甲基异丁酮，脂环烃类有机溶剂优选环戊烷或环己烷。

发明的有益效果

本发明制备得到式(I)化合物的晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ在水、缓冲溶液或有机溶剂中具有较好的溶解性，研磨和压片稳定性良好，利于成药。

本发明制备得到式(I)化合物的晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ与无定形相比，体内药代动力学更好，半衰期更长，暴露量更高。

本发明制备得到式(I)化合物的晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ稳定性较好，制备工艺简单，质量稳定，具备良好的理化性质，易于进行大规模工业生产。

附图说明

图 1 是式(I)化合物晶型 I 的粉末 X-射线衍射图谱(XRPD), 纵坐标表示衍射强度(CPS), 横坐标表示衍射角度(2θ)。

图 2 是式(I)化合物晶型 I 的 TGA 图, 纵坐标表示质量百分比(%), 横坐标表示复合坐标时间-温度($^{\circ}\text{C}$)。

5 图 3 是式(I)化合物晶型 I 的 DSC 图谱, 纵坐标表示热功率(W/g), 横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)。

图 4 是式(I)化合物晶型 II 的粉末 X-射线衍射图谱(XRPD), 纵坐标表示衍射强度(CPS), 横坐标表示衍射角度(2θ)。

10 图 5 是式(I)化合物晶型 II 的 DSC 图谱, 纵坐标表示热功率(W/g), 横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)。

图 6 是式(I)化合物晶型 II 的 TGA 图, 纵坐标表示质量百分比(%), 横坐标表示复合坐标时间-温度($^{\circ}\text{C}$)。

图 7 是式(I)化合物晶型 III 的粉末 X-射线衍射图谱(XRPD), 纵坐标表示衍射强度(CPS), 横坐标表示衍射角度(2θ)。

15 图 8 是式(I)化合物晶型 III 的 TGA 图, 纵坐标表示质量百分比(%), 横坐标为复合坐标, 表示时间(min)--温度($^{\circ}\text{C}$)。

图 9 是式(I)化合物晶型 III 的 DSC 图谱, 纵坐标表示热功率(W/g), 横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)。

20 具体实施方式

在本申请的说明书和权利要求书中, 化合物都是依据化学结构式而命名的, 如果表示同一化合物时化合物的命名与化学结构式不符, 以化学结构式或化学反应式为准。

25 在本申请中, 除非另有说明, 否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而, 为了更好地理解本发明, 下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外, 当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时, 以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

30 本发明所述的“低级腈类有机溶剂”、“低级酯类有机溶剂”、“低级卤代烃类有机溶剂”与“低级醇类有机溶剂”中的“低级”是指分子中碳原子个数为 1-6 的有机溶剂, 优选碳原子个数为 1-4 的有机溶剂。

本发明所述的不良溶剂，是指对式(I)化合物溶解度较小的溶剂，选自水、烷烃类或醚类等低极性溶剂。

本发明所述的“有机溶剂”可以是市售常见的有机溶剂、还可以是混合溶剂，所述混合溶剂是指两种或两种以上有机溶剂按一定体积比例组成的混合溶剂，或有机溶剂与水按一定体积比例组成的混合溶剂，优选水与低级醇类有机溶剂、低级环醚类有机溶剂、低级酮类有机溶剂或低级腈类有机溶剂等以任意比例组成的混合溶剂，包括但不限于以下混合溶剂体系及比例：甲醇/水(10:1)、乙醇/水(10:1)、乙腈/水(10:1)、四氢呋喃/水(10:1)、丙酮/水(10:1, 3:1-4:1,)、1,4-二氧六环/水(10:1)等；甲醇/乙腈、甲醇/四氢呋喃、甲醇/二氯甲烷、甲醇/乙酸乙酯、甲醇/甲基叔丁基醚、甲醇/正己烷、甲醇/甲苯、乙醇/乙腈、乙醇/四氢呋喃、乙醇/二氯甲烷、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/甲基叔丁基醚、乙醇/正己烷、乙醇/甲苯、异丙醇/乙腈、异丙醇/四氢呋喃、异丙醇/二氯甲烷、乙酸乙酯/异丙醇、异丙醇/甲基叔丁基醚、异丙醇/正己烷、异丙醇/甲苯、乙腈/甲基叔丁基醚、乙腈/乙酸乙酯、乙腈/二氯甲烷、乙腈/四氢呋喃、乙腈/正己烷、乙腈/甲苯、甲基叔丁基醚/乙酸乙酯、甲基叔丁基醚/二氯甲烷、甲基叔丁基醚/四氢呋喃、甲基叔丁基醚/正己烷、甲基叔丁基醚/甲苯、乙酸乙酯/二氯甲烷、乙酸乙酯/四氢呋喃、乙酸乙酯/正己烷、乙酸乙酯/甲苯、二氯甲烷/四氢呋喃、二氯甲烷/正己烷、二氯甲烷/甲苯、四氢呋喃/正己烷、四氢呋喃/甲苯、正己烷/甲苯(以上混合溶剂体积比优选为1:1)、乙酸乙酯/异丙醇(10:1, 15:1)等；优选碳原子个数为1-4的有机溶剂或水与碳原子个数为1-4的有机溶剂组成的混合溶剂。

本发明所述的“ 2θ 角度”是指X射线衍射分析以布拉格公式(布拉格公式为 $2d\sin\theta=n\lambda$)为基础，其中的“ θ ”指掠射角或布拉格角，是入射角的余角，“ 2θ ”是指衍射角；“ d ”是指晶体晶格中相邻两个晶面的面间距，以埃为单位；“ λ ”是指X射线的波长；“ n ”为任何正整数，并相应称为 n 级衍射。在XRPD图谱中粉末衍射峰对应的横坐标即为 2θ 角，出峰位置 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.3^\circ$ ，优选 $\pm 0.2^\circ$ 。用X衍射测定本发明的晶型时，有时由于测定的仪器或测定的条件，对于测得的峰而言会稍有测定误差，因此在确定结晶结构时，应该将此误差考虑在内，因此本申请人在确定 2θ 角度时考虑了误差范围(± 0.2)。

差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 是一种热分析法。在程序控制温度下, 测量输入到试样和参比物的功率差 (如以热的形式) 与温度的关系。差示扫描量热仪记录到的曲线称 DSC 曲线, 它以样品吸热或放热的速率, 即热流率 dH/dt (单位毫焦/秒) 为纵坐标, 以温度 T 或时间 t 为横坐标, 可以测定多种热力学和动力学参数, 例如比热容、反应热、转变热、相图、反应速率、结晶速率、高聚物结晶度、样品纯度等。该法使用温度范围宽 ($-175\sim 725^{\circ}\text{C}$)、分辨率高、试样用量少。

热重分析仪 (Thermogravimetric Analysis, TGA) 是指在程序控制温度下测量待测样品的质量与温度变化关系的一种热分析技术, 用来研究物质的热稳定性和组份。热重法是在程序控温下, 测量物质的质量随温度 (或时间) 的变化关系。当被测物质在加热过程中有升华、汽化、分解出气体或失去结晶水时, 被测的物质质量就会发生变化。这时热重曲线就不是直线而是有所下降。通过分析热重曲线, 就可以知道被测物质在多少度时产生变化, 并且根据失重量, 可以计算失去了多少物质, 如结晶水。通过 TGA 实验有助于研究晶体性质的变化, 如熔化、蒸发、升华和吸附等物质的物理现象; 也有助于研究物质的解离、氧化、还原、热稳定性、分解过程、成份的定量分析、添加剂与填充剂影响、水分与挥发物、反应动力学等物质的化学现象。热重分析通常可分为两类: 动态(升温)和静态(恒温)。热重法试验得到的曲线称为热重曲线(TG 曲线), TG 曲线以质量作纵坐标, 从上向下表示质量减少; 以温度(或时间)作横坐标, 自左至右表示温度(或时间)增加。

X-射线粉末衍射 (X-ray Powder Diffraction, XRPD) 是指一束 X 射线照射到物体上时, 受到物体中原子的散射, 每个原子都产生散射波, 这些波互相干涉, 结果就产生衍射。衍射波叠加的结果使射线的强度在某些方向上加强, 在其他方向上减弱。分析衍射结果, 便可获得晶体结构。X 射线衍射仪是利用衍射原理, 精确测定物质的晶体结构, 织构及应力, 精确的进行物相分析, 定性分析, 定量分析。对于晶体材料, 当待测晶体与入射束呈不同角度时, 那些满足布拉格衍射的晶面就会被检测出来, 体现在 XRD 图谱上就是具有不同的衍射强度的衍射峰。对于非晶体材料, 由于其结构不存在晶体结构中原子排列的长程有序, 只是在几个原子范围内存在着短程有序, 故非晶体材料的 XRD

图谱为一些漫散射馒头峰。

本发明还提供式(I)化合物的晶型 I、晶型 II 或晶型 III 在制备治疗过渡增生疾病和慢性阻塞性肺病药物中的应用。

本发明所述的过度增生疾病选自癌症和非癌性疾病，所述癌症选自：脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、非霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤、前列腺癌或甲状腺癌；非癌性疾病选自皮肤或前列腺的良性增生。

10 本发明还提供式(I)化合物的晶型 I、晶型 II 或晶型 III 与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物制剂，为药学上可接受的任一剂型，例如口服制剂和注射剂。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

15 以下通过具体实施方式的描述对本发明作进一步说明，但这并非是对本发明的限制。本领域技术人员根据本发明的教导，可以做出各种修改或改进，而不脱离本发明的基本思想和范围。

实验方案

以下提供本发明的部分化合物的示例性实验方案，以显示本发明化合物的有利活性和有益技术效果。但是应当理解，下述实验方案仅是对本发明内容的示例，而不是对本发明范围的限制。本领域技术人员在本说明书的教导下，能够对本发明的技术方案进行适当的修改或改变，而不背离本发明的精神和范围。

实验例 1、晶型 I、晶型 II 和晶型 III 的稳定性考察

25 晶型 I 考察条件(影响因素)：分别在 60 °C-开口、60 °C-闭口、40 °C-RH 75 %-开口、40 °C-RH 75 %-闭口、RH 92.5 %-开口、RH 75 %-开口、光照(UV)-开口、光照(Vis)-开口试验条件下放置 10 天，分别在第 5 天和第 10 天取样，与 0 天样品进行比较，测定性状、有关物质、水分、XRPD 图谱等。

30 晶型 II 考察条件为高温(60 °C 开口和闭口)，高湿(25 °C、RH 75 %)和(25 °C、RH 92.5 %)开口、40 °C-RH75%开口、40 °C-RH75%闭口、光照条件下放置 5 天、10 天后取样；与 0 天样品进行比较，测定有关物

质、含量、性状、水分、XRPD 图谱等。在考察期间，开口试验样品用培养皿敞口放置。

- 晶型 III 考察条件为①高温(60 °C)开口和闭口，高湿(25 °C、RH 75 %和 25 °C、RH 92.5 %)开口条件下放置 5 天、10 天后取样；②40 °C、
5 RH75%开口和闭口条件下放置 5 天、10 天后取样③光照开口条件下放置 5 天，紫外光照开口条件下放置 10 天后取样；与 0 天样品进行比较，测定有关物质、性状、水分和晶体特征等。在考察期间，开口试验样品用培养皿敞口放置。

- 供试品：式(I)化合物的晶型 I、晶型 II 和晶型 III，其制备方法见
10 各实施例。

试验条件：

有关物质方面，按照中国药典 2010 版附录 V D 高效液相色谱法，采用面积归一化法进行测定。

操作条件

- 15 仪器：高效液相色谱仪(Agilent 1200/1260 series)

色谱柱：以辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱(HC-C₈，4.6 × 250 mm，5 μm)

柱温：30 °C

检测波长：230 nm

- 20 流动相：流动相组份为 0.03 mol/L 磷酸氢二铵/0.03 mol/L 高氯酸钠溶液-乙腈，采用反相梯度洗脱

流速：1.0 mL/min

进样量：10 μL

- 25 水分测定方法：按照中国药典 2010 版附录 V III M 水分测定法第一法 B 库仑滴定法测定。

试验结果

表 1、晶型 I 稳定性检查结果

	条件	性状	水分(%)	有关物质(%)	晶型
0 天		淡黄色粉末	5.0	0.78	有结晶性
	60°C 开口	淡黄色粉末	4.9	1.3	与 0 天一致
5 天	60°C 闭口	淡黄色粉末	5.0	0.75	与 0 天一致
	40°C/RH75% 开口	淡黄色粉末	5.4	0.76	与 0 天一致

	条件	性状	水分(%)	有关物质(%)	晶型
10 天	40℃/RH75%闭口	淡黄色粉末	5.1	0.74	与 0 天一致
	可见光光照	淡黄色粉末	5.1	0.74	与 0 天一致
	RH-92.5%	淡黄色粉末	5.5	0.78	与 0 天一致
	RH-75%	淡黄色粉末	5.5	0.78	与 0 天一致
	60℃ 开口	淡黄色粉末	4.6	1.4	与 0 天一致
	60℃ 闭口	淡黄色粉末	4.8	0.78	与 0 天一致
	40℃/RH75%开口	淡黄色粉末	5.2	0.79	与 0 天一致
	40℃/RH75%闭口	淡黄色粉末	4.9	0.73	与 0 天一致
	RH-92.5%	淡黄色粉末	5.8	0.79	与 0 天一致
	RH-75%	淡黄色粉末	5.7	0.70	与 0 天一致
	紫外光照	淡黄色粉末	5.2	0.89	与 0 天一致

由表 1 数据可判断, 式(I)化合物晶型 I 的影响因素 10 天检查结果显示在高湿 RH-75 %、RH-92.5 %条件下水分分别增长 0.7 %、0.8 %, 在 60 ℃-开口、紫外光照条件下的杂质分别有所增长, 其他检验项目基本没有变化, 晶型也保持良好, 样品较为稳定。

5 表 2、晶型 II 稳定性检查结果

	条件	性状	水分(%)	有关物质(%)	晶型
0 天		淡黄色粉末	3.5	0.37	晶型 II
5 天	60℃ 开口	淡黄色粉末	3.6	0.35	与 0 天一致
	60℃ 闭口	淡黄色粉末	3.6	0.33	与 0 天一致
	40℃-RH75%开口	淡黄色粉末	3.7	0.38	与 0 天一致
	40℃-RH75%闭口	淡黄色粉末	3.6	0.34	与 0 天一致
	光照	淡黄色粉末	3.7	0.35	与 0 天一致
	RH-92.5%	淡黄色粉末	3.7	0.36	与 0 天一致
	RH-75%	淡黄色粉末	3.6	0.35	与 0 天一致
	60℃ 开口	淡黄色粉末	3.7	0.43	与 0 天一致
10 天	60℃ 闭口	淡黄色粉末	3.7	0.36	与 0 天一致
	40℃-RH75%开口	淡黄色粉末	3.8	0.33	与 0 天一致
	40℃-RH75%闭口	淡黄色粉末	3.6	0.33	与 0 天一致
	光照	淡黄色粉末	3.7	0.35	与 0 天一致
	RH-92.5%	淡黄色粉末	3.7	0.34	与 0 天一致
	RH-75%	淡黄色粉末	3.7	0.36	与 0 天一致

由表 2 数据可判断, 式(I)化合物晶型 II 的影响因素 10 天检查结果显示杂质无明显变化; XRPD 图谱检测显示, 晶型未发生变化, 其他检验项目基本没有变化, 样品较为稳定。

表 3、晶型 III 稳定性检查结果

	条件	性状	水分 (%)	总有关物质 (%)
0 天		淡黄色粉末	3.5	0.66
	60℃ 开口	淡黄色粉末	3.5	0.94
	60℃ 闭口	淡黄色粉末	3.6	0.60
	40℃/RH75%开口	淡黄色粉末	3.9	0.63
5 天	40℃/RH75%闭口	淡黄色粉末	3.6	0.57
	可见光光照	淡黄色粉末	3.7	0.68
	RH-92.5%	淡黄色粉末	4.0	0.58
	RH-75%	淡黄色粉末	4.0	0.62
10 天	60℃ 开口	淡黄色粉末	3.4	1.1
	60℃ 闭口	淡黄色粉末	3.5	0.64
	40℃/RH75%开口	淡黄色粉末	3.9	0.62
	40℃/RH75%闭口	淡黄色粉末	3.6	0.59
	RH-92.5%	淡黄色粉末	4.3	0.60
	RH-75%	淡黄色粉末	3.8	0.56
	紫外光照	淡黄色粉末	3.8	0.70

由表 3 的数据可知, 式(I)化合物的晶型 III 在各高温、高湿、光照等测试条件下, 外观性状和含水量几乎无变化, 稳定性良好; 晶型 III 在高温 60℃ 开口条件下放置 5 天、10 天后, 总有关物质分别增长 0.28% 和 0.44%, 变化较小, 且在 60℃ 闭口和其他测试条件下, 总有关物质几乎无变化, 样品稳定性良好。

实验例 2、晶型 I、晶型 II、晶型 III 以及无定形化合物在 SD 大鼠体内的药物动力学评价

供试品: 晶型 I、晶型 II 和晶型 III, 其制备方法见各实施例。式(I)化合物的无定形, 其制备方法参见国际专利申请 (公开号 WO 2012027960 A1) 中公开的具体实施例。

受试动物: SD 大鼠, 雄性, 体重 190-250 克, 每种晶型各 6 只。

购买于北京维通利华实验动物技术有限公司。

实验方法:

药物配制: 对于晶型 I, 精密称取化合物(15.00 mg), 加入灭菌注射用水(27.273 mL), 超声不溶, 涡旋混匀, 配制成 0.5 mg/mL 的混悬液; 对于晶型 II, 精密称取化合物(12.93 mg), 加入灭菌注射用水(24.168 mL), 超声不溶, 涡旋混匀, 配制成 0.5 mg/mL 的混悬液; 对于晶型 III, 精密称取化合物(13.34 mg), 加入灭菌注射用水(24.036 mL), 超声不溶, 涡旋混匀, 配制成 0.5 mg/mL 的混悬液; 对于无定形, 精密称取化合物(10.74 mg), 加入灭菌注射用水(21.244 mL), 超声不溶, 研磨粘壁, 加热超声, 涡旋混匀后即得乳白色混悬液。

给药方式: 灌胃给药, 给药剂量为 5 mg/kg, 给药体积为 10 mL/kg。

采血: 于给药后 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 通过尾静脉采集全血(约 100 μ L), 放置到含有 K₂EDTA 抗凝管中。全血样品在高速离心机中 4 $^{\circ}$ C, 8000 转/分钟, 离心 6 分钟, 分离血浆。血浆需在血液采集后的 30 分钟内完成制备, 并存放于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱。

血浆样品分析: 血浆样品分析采用蛋白沉淀法: 吸取血浆(20 μ L), 加入内标吉非替尼 (200 μ L, 浓度为 50 ng/mL 的乙腈溶液), 500 转/分钟涡旋 5 分钟, 在高速离心机中 4000 转/分钟离心 20 分钟。吸取上清液(100 μ L), 再加入水(100 μ L), 涡旋混匀, 进行 LC-MS/MS 分析, 测定血药浓度。

PK 参数的计算: PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.2 软件计算。

实验结果:

表 4、晶型 I、晶型 II、晶型 III 和无定形化合物在 SD 大鼠体内的 PK 参数

化合物	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	AUC _{inf} (h*ng/mL)
晶型 I	3.16	4	134	1404	1414
晶型 II	4.59	3	135	1536	1591
晶型 III	3.35	4	134	1324	1340
无定形	3.08	4	105	1145	1152

T_{1/2} 代表药物消除半衰期、T_{max} 代表血药浓度达峰时间、C_{max} 代表血药浓度达峰浓度、AUC_{last} 代表药时曲线下面积 0→t、AUC_{inf} 代表药

时曲线下面积 $0 \rightarrow \infty$

实验结论:

由表 4 的实验结果可知, 式(I)化合物的无定形样品在 SD 大鼠体内的达峰浓度和暴露量(AUC)均明显低于晶型 I、晶型 II 和晶型 III, 并且无定形在 SD 大鼠体内的半衰期也低于晶型 I、晶型 II 和晶型 III, 晶型 I、晶型 II 和晶型 III 均具有良好的药代动力学性质。

实验例 3、式(I)化合物的各晶型与无定形稳定性比较

考察条件: 分别将式(I)化合物的晶型 I、晶型 II、晶型 III 和无定形在 60℃ 条件下开口放置 10 天, 并于第 5 天和第 10 天分别取样, 观察性状, 测定有关物质。

供试品: 式(I)化合物的晶型 I、晶型 II 和晶型 III, 其制备方法见各实施例; 式(I)化合物的无定形, 其制备方法参见国际专利申请(公开号 WO 2012027960 A1)中公开的具体实施例。

有关物质测定方法: 按照中国药典 2015 年版四部通则 0512 高效液相色谱法, 采用面积归一化法进行测定。

操作条件

仪器: 高效液相色谱仪(Agilent 1260series)

色谱柱: 以辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱(HC-C₈, 4.6 × 250 mm, 5 μm)

柱温: 30 °C

检测波长: 230 nm

流动相: 流动相组份为 0.06 mol/L 磷酸二氢钠/0.06 mol/L 高氯酸钠溶液-乙腈, 采用反相梯度洗脱

流速: 1.0 mL/min

进样量: 10 μL

试验结果

表 5、式(I)化合物的晶型 I、II、III 及无定形稳定性测试结果

条件	总有关物质(%)			
	无定形	晶型 I	晶型 II	晶型 III
0 天	1.1	0.23	0.64	0.81
60℃ 开口-5 天	2.4	0.48	0.66	1.1
60℃ 开口-10 天	3.2	0.47	0.70	2.0

由表 5 的数据可知, 在 60℃ 开口条件下放置 5 天和 10 天后, 晶型 I、II、III 的总有关物质增长较小, 稳定性较好; 而在相同测试条件下, 式 (I) 化合物的无定形的总有关物质却增长迅速, 与 0 天的初始状态相比, 放置 5 天后总有关物质增长了 1.3%, 放置 10 天后总有关物质增长了 2.1%。由此可见, 晶型 I、II、III 在 60℃ 开口条件下的稳定性明显优于无定形。

实施例

以下通过实施例方式对本发明的上述内容作进一步的详细说明。
10 但不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 按照常规方法和条件, 或按照商品说明书选择。

实施例 1 式 (I) 化合物的晶型 I 的制备一

取式 (I) 化合物 (3 g, 5.9 mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入乙腈 (45 mL),
15 升温至回流, 溶液澄清后自然降至室温后析出固体, 过滤, 真空干燥, 50℃ 真空干燥 16 h, 固体测试 XRPD, 为晶型 I。

①粉末 X-射线衍射(XRPD 衍射, 参见图 1):

X 衍射测定的条件(Cu-K α 线、1.54Å(单色器)、通过 D2 PHASER 型 X 射线衍射仪测得),

20 使用 Cu-K α 辐射, 以衍射角度(2 θ)表示的 X-射线粉末衍射以下位置有特征峰: 6.7、7.9、8.6、12.0、13.9、15.9、17.3、18.3、18.7、21.0、23.0 处有较强的特征峰; 并且在 23.0、23.4、25.3、26.0、26.5、27.7、28.0 处有特征峰; 还在 13.6、21.5、21.9、32.2 处有特征峰。

②DSC 测定(参见图 3):

25 DSC 测定条件(仪器型号 Q2000TA 差示扫描量热仪, 氮气保护, 升温速率 5℃/分钟)

DSC 在 75-150℃ 存在吸热转变峰, 最大吸热转变温度在 113.85℃。

③TGA 检测(结晶水测定, 参见图 2):

30 TGA 检测条件(仪器型号 Q50TA, 测定条件是 10℃ 每分钟升温至 350℃)

根据 TGA 图谱显示晶型 I 在 101.91℃ 脱水 2.901%, 在 149.2℃

脱水 0.312%，共失水 3.213%，与理论含水量 3.4 %相近。

实施例 2 式(I)化合物的晶型 I 的制备二

取式(I)化合物(3 g, 5.9 mmol)，置于圆底烧瓶中，加入乙腈(30 mL)，升温至回流，溶液澄清后，再加入水(1.5 mL)，立即有固体析出，降温
5 后过滤，固体测试 XRPD，为晶型 I。

实施例 3 式(I)化合物的晶型 I 的制备三

取式(I)化合物(15 g, 29.4 mmol)，置于圆底烧瓶中，加入乙酸乙酯与异丙醇(EA/IPA=10:1, 90 mL)的混合溶剂，加热回流，溶液澄清，降至 70 °C，加入水(18 mL)，搅拌下有大量固体析出，继续在 60~65 °C
10 搅拌 3 h，降至 25 °C 搅拌 12 h，过滤，50 °C 真空干燥得到固体(11.6g, 产率 77 %)，固体测试 XRPD，为晶型 I。

实施例 4 式(I)化合物的晶型 I 的制备四

将式(I)化合物(15 g, 29.4 mmol)加入到反应瓶中，加入乙酸乙酯与异丙醇(EA/IPA=10:1, 90 mL)的混合溶剂，加热回流，溶液澄清，加
15 入水(0.75 mL, 样品量 5 %)，降至 60-70 °C，滴加正庚烷(90 mL)，40-45 °C 搅拌 4 h，25 °C 搅拌析晶 12 h，抽滤，50 °C 真空干燥得到固体(13.5 g, 产率 90 %)，固体测试 XRPD，为晶型 I。

实施例 5 式(I)化合物的晶型 II 的制备一

取式(I)化合物(3 g, 5.9 mmol)，置于圆底烧瓶中，加入乙酸乙酯(35
20 mL)，升温至回流，溶液澄清后自然降至室温后析出固体，过滤，50 °C 真空干燥 16 h，固体测试 XRPD，为晶型 II。

将甲酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯替换上述实施例 1 中的溶剂乙酸乙酯，相同的操作方法也可以得到晶型 II。

①粉末 X-射线衍射(XRPD 衍射，参见图 4)：

25 X 衍射测定的条件(Cu-K α 线、1.54Å(单色器)、通过 D2 PHASER 型 X 射线衍射仪测得)，

使用 Cu-K α 辐射，以衍射角度(2 θ)表示的 X-射线粉末衍射以下位置有特征峰：6.9、8.5、14.8、15.6、16.7、17.1、17.9、18.7、19.1、21.5、23.5、25.7 处有较强的特征峰；并且在 11.6、17.3、22.1、26.1、28.3
30 处有特征峰；还在 14.0、16.0、19.7、20.6、22.4、24.5、28.6、31.7、34.6 处有特征峰。

②DSC 测定(参见图 5)：

DSC 测定条件(仪器型号 Q2000TA 差示扫描量热仪, 氮气保护, 升温速率 5℃/分钟)

DSC 在 75-169 °C 存在吸热转变峰, 最大吸热转变温度在 123.54 °C。

5 ③TGA 检测(结晶水测定, 参见图 6):

TGA 检测条件(仪器型号 Q50TA, 测定条件是 10℃每分钟升温至 350℃)

根据 TGA 图谱显示晶型 II 在 121 °C 脱水 2.389 %、在 170 °C 脱水 0.9164 %, 总计脱水 3.3 %, 与理论含水量 3.4 % 相近。

10 实施例 6 式(I)化合物的晶型 II 的制备二

取式(I)化合物(3 g, 5.9 mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯与甲醇(EA/MeOH=20:1, 14 mL)的混合溶剂, 升温 70 °C, 加入水(0.15 mL, 样品量 5%), 降温至 40 °C 时变浑浊, 慢慢析出固体, 继续降温至室温, 过滤, 50 °C 真空干燥 16 h, 得到固体(1.357g, 产率 45.2%),
15 固体测试 XRPD, 样品为晶型 II。

实施例 7 式(I)化合物的晶型 II 的制备三

取式(I)化合物(200 mg, 0.4 mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入甲苯(30 mL), 升温至 90°C, 溶液澄清, 降温后析出固体, 过滤, 50 °C 真空干燥, 固体测试 XRPD, 为晶型 II。

20 实施例 8 式(I)化合物的晶型 II 的制备四

取式(I)化合物(4 g, 7.8 mmol), 加入乙酸乙酯与异丙醇(EA/IPA=15:1, 30 mL)的混合溶剂, 加热回流, 溶液澄清, 加入水(0.2 mL, 样品量 5%), 缓慢降温至 45-50 °C, 析晶 4 h, 继续缓慢降温至 25 °C 搅拌 12 h, 抽滤, 50 °C 真空干燥, 得产品(2.8 g, 产率 70 %), 固体测试 XRPD, 为晶型 II。
25

实施例 9 式(I)化合物的晶型 II 的制备五

取式(I)化合物(5.8 g, 11.4 mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入乙酸异丙酯(90 mL)与异丙醇(20 mL)的混合溶剂, 加热回流, 溶液澄清, 缓慢降温至 45-50 °C, 析晶 4 h, 继续缓慢降温至 25 °C 搅拌 12 h, 抽滤,
30 50 °C 真空干燥, 得产品(2.7 g, 产率 46.6%), 固体测试 XRPD, 为晶型 II。

实施例 10 式(I)化合物的晶型 III 的制备一

取式(I)化合物(3.0 g), 溶于 60℃ 异丙醇 (30 mL) 中, 立即溶清。半小时后降至室温, 搅拌 2 h 后析出固体, 50℃ 真空干燥 16 h, 固体测试 XRPD, 为晶型 III。

①晶型 III 的粉末 X-射线衍射

- 5 X-射线衍射测定的条件: Cu-K α 线、1.54Å(单色器)、通过 D2 PHASER 型 X 射线衍射仪测得。

XRPD 衍射: XRPD 衍射图中, 以衍射角度(2 θ)表示的 X-射线粉末衍射在 4.9、6.1、7.4、11.4、12.2、16.6、18.4 处有较强的特征峰; 并且在 11.2、13.4、14.8、19.2、20.4、20.8、23.2、23.8、25.7、27.5 处有特征峰; 还在 9.2、22.4、30.1 处有特征峰, 结果见图 7。

②晶型 III 的 DSC 测定

DSC 测定条件: 仪器型号 Q2000TA 差示扫描量热仪, 氮气保护, 升温速率 5℃/分钟。

15 DSC 图谱分析: 在 50-125 °C 存在吸热转变峰, 最大吸热转变温度在 96.79℃, 具体结果见图 9。

③晶型 III 的 TGA 含水量测定

TGA 测定条件: Q50TA 热重分析仪, 首先 40℃ 平衡 10 分钟, 之后以 10℃/分钟升温至 240℃。

20 TGA 测得含水量: 根据 TGA 图谱显示晶型 III 在 50-100 °C 脱水 2.686 %, 为结晶水, 与理论含水量 3.4 % 相近, 结果见图 8。

实施例 11 式(I)化合物的晶型 III 的制备二

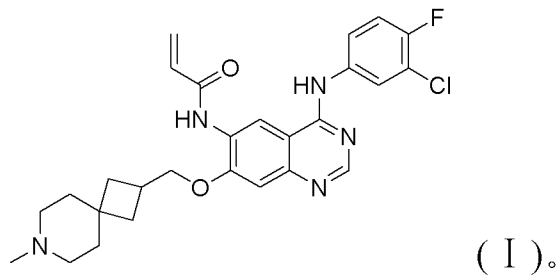
取式(I)化合物 (2.0 g), 常温下溶于丙酮(50 mL)中, 向其中滴加环己烷(400 mL), 析出固体, 搅拌 3 h, 抽滤, 固体在 45℃ 下真空干燥 16 h, 固体测试 XRPD, 为晶型 III。

25 **实施例 12 式(I)化合物的晶型 III 的制备三**

取式(I)化合物(3.0 g), 置于圆底烧瓶中, 加入二氯甲烷(30 mL), 升温至回流, 溶液澄清后, 自然降至室温, 析出固体, 过滤, 所得固体于 50℃ 下真空干燥 16 h, 固体测试 XRPD, 为晶型 III。

权 利 要 求

- 1、下述式(I)所示的 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型 I，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.0\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



- 2、如权利要求 1 所述的晶型 I，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $27.7\pm 0.2^\circ$ 、 $28.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

- 3、如权利要求 2 所述的晶型 I，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 、 $32.2\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

- 4、如权利要求 1 所述的晶型 I，其特征在于，其 DSC 图谱在 75-150 $^\circ\text{C}$ 存在吸热转变峰，最大吸热转变温度在 113-114 $^\circ\text{C}$ 。

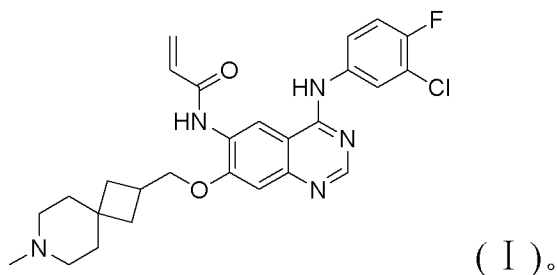
- 5、如权利要求 1 所述的晶型 I，其为水合物，且含水量为 2.5 %-4 %。

- 6、如权利要求 1 所述的晶型 I，其为含有 1 分子水的水合物。

- 7、如权利要求 1-6 中任一项所述的晶型 I 的制备方法，其特征在于，将喹唑啉衍生物 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺通过低级腈类有机溶剂或通过低级酯类有机溶剂与低级醇类有机溶剂组成的混合溶剂溶解后加入不良溶剂或者重结晶得到晶体，过滤，干燥，即得晶型 I。

- 8、如权利要求 7 中所述的晶型 I 的制备方法，其特征在于，所述低级腈类有机溶剂选自乙腈，低级酯类有机溶剂选自乙酸乙酯或甲酸乙酯，低级醇类有机溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇，不良溶剂选自水和/或正庚烷。

- 9、下述式(I)所示的喹唑啉衍生物 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型 II，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $6.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.7\pm 0.2^\circ$ 、
5 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



- 10、如权利要求 9 所述的晶型 II，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $11.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、
10 $26.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

11、如权利要求 10 所述的晶型 II，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $31.7\pm 0.2^\circ$ 、 $34.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

- 12、如权利要求 9 所述的晶型 II，其特征在于，其 DSC 图谱在 75-169 $^\circ\text{C}$ 存在吸热转变峰，最大吸热转变温度在 123-124 $^\circ\text{C}$ 。

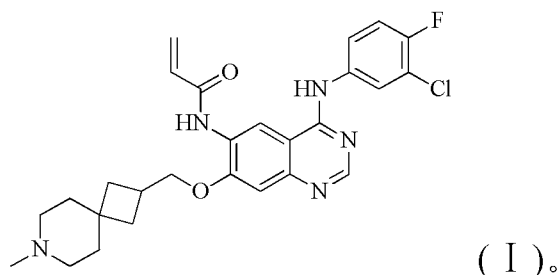
13、如权利要求 9 所述的晶型 II，其为水合物，且含水量为 3 %-4 %。

14、如权利要求 9 所述的晶型 II，其为含有 1 分子水的水合物。

- 15、如权利要求 9-14 中任一项所述的晶型 II 的制备方法，其特征在于，将 N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺通过低级酯类有机溶剂、芳香烃类有机溶剂、低级酯类有机溶剂与低级醇类有机溶剂的混合溶剂溶解后加入不良溶剂或者重结晶得到晶体，过滤，干燥，即得晶型 II。

- 16、如权利要求 15 中所述的晶型 II 的制备方法，其特征在于，所述低级酯类有机溶剂选自乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯或乙酸异丙酯，芳香烃类有机溶剂选自甲苯，低级醇类有机溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇，不良溶剂选自水。

17、下述式(I)所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型III, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 在 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $6.1\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



18、如权利要求17所述的晶型III, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 还在 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $25.7\pm 0.2^\circ$ 、 $27.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

19、如权利要求18所述的晶型III, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 还在 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $30.1\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

20、如权利要求17所述的晶型III, 其特征在于, 其DSC在50-125 $^\circ\text{C}$ 存在吸热转变峰, 最大吸热转变温度在96-97 $^\circ\text{C}$ 。

21、如权利要求17所述的晶型III, 其特征在于, 其为水合物, 其含水量为2.5%-4%。

22、如权利要求17所述的晶型III, 其特征在于, 其为水合物, 其含有一分子水。

23、如权利要求17-22中任一项所述的晶型III的制备方法, 其特征在于, 将N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺用低级醇类有机溶剂或低级卤代烃类有机溶剂通过重结晶方法得到固体, 过滤, 干燥, 即得晶型III。

24、如权利要求23中所述的晶型III的制备方法, 其特征在于, 所述低级醇类有机溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇, 低级卤代烃类有机溶剂选自二氯甲烷。

25、如权利要求17-22中任一项所述的晶型III的制备方法, 其特征在于, 将N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-

基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺用低级酮类有机溶剂溶解后，滴加脂环烃类有机溶剂，得到固体，过滤，干燥，即得晶型Ⅲ。

26、如权利要求 25 中所述的晶型Ⅲ的制备方法，其特征在于，所述低级酮类有机溶剂选自丙酮或丁酮，脂环烃类有机溶剂选自环戊烷
5 或环己烷。

27、药物制剂，其特征在于，含有权利要求 1-6 中任一项所述的晶型Ⅰ、权利要求 9-14 中任一项所述的晶型Ⅱ或权利要求 17-22 中任一项所述的晶型Ⅲ以及一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

28、权利要求 1-6 中任一项所述的晶型Ⅰ、权利要求 9-14 中任一项所述的晶型Ⅱ或权利要求 17-22 中任一项所述的晶型Ⅲ在制备用于治疗过渡增生疾病和慢性阻塞性肺病药物中的用途。
10

29、如权利要求 28 所述的用途，其中所述过度增生疾病选自癌症和非癌性疾病，所述癌症选自：脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、
15 子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、非霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤、前列腺癌或甲状腺癌；非癌性疾病选自皮肤或前列腺的良性增生。

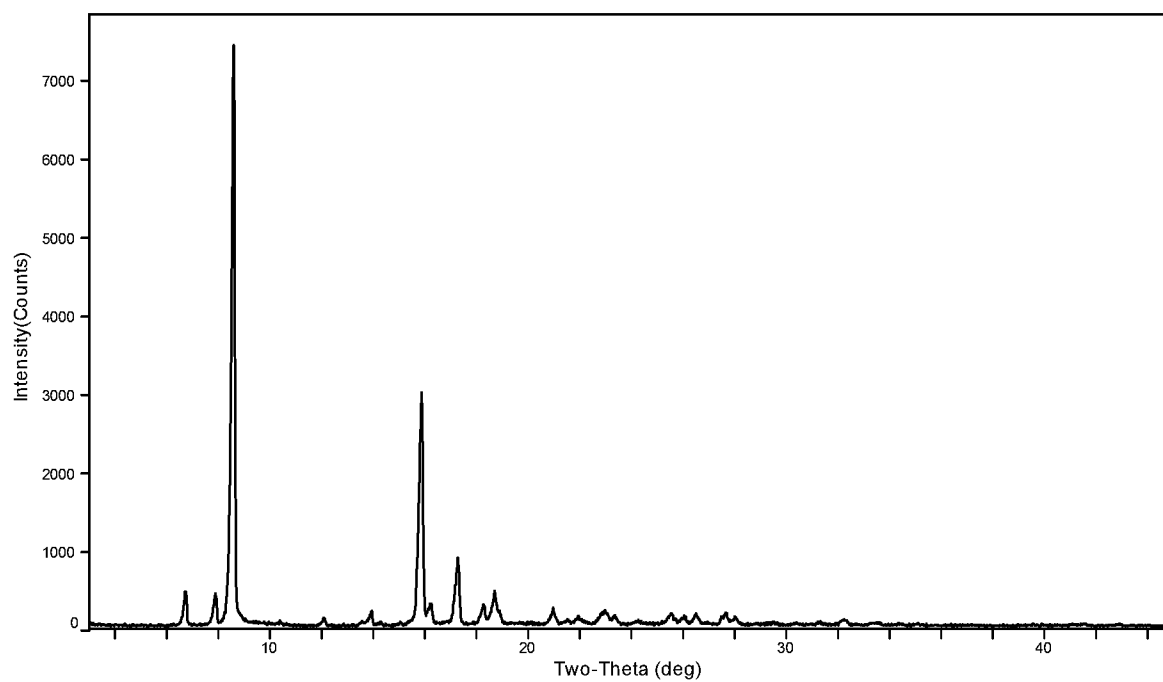


图 1

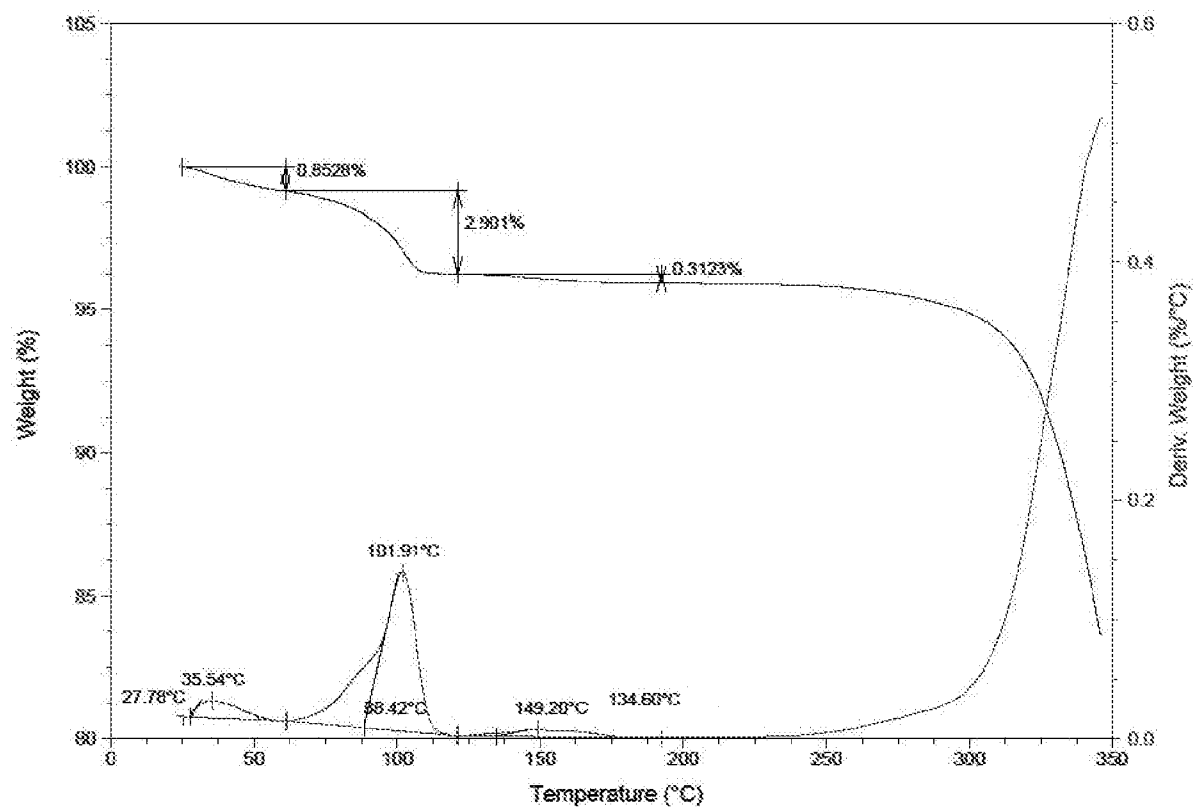


图 2

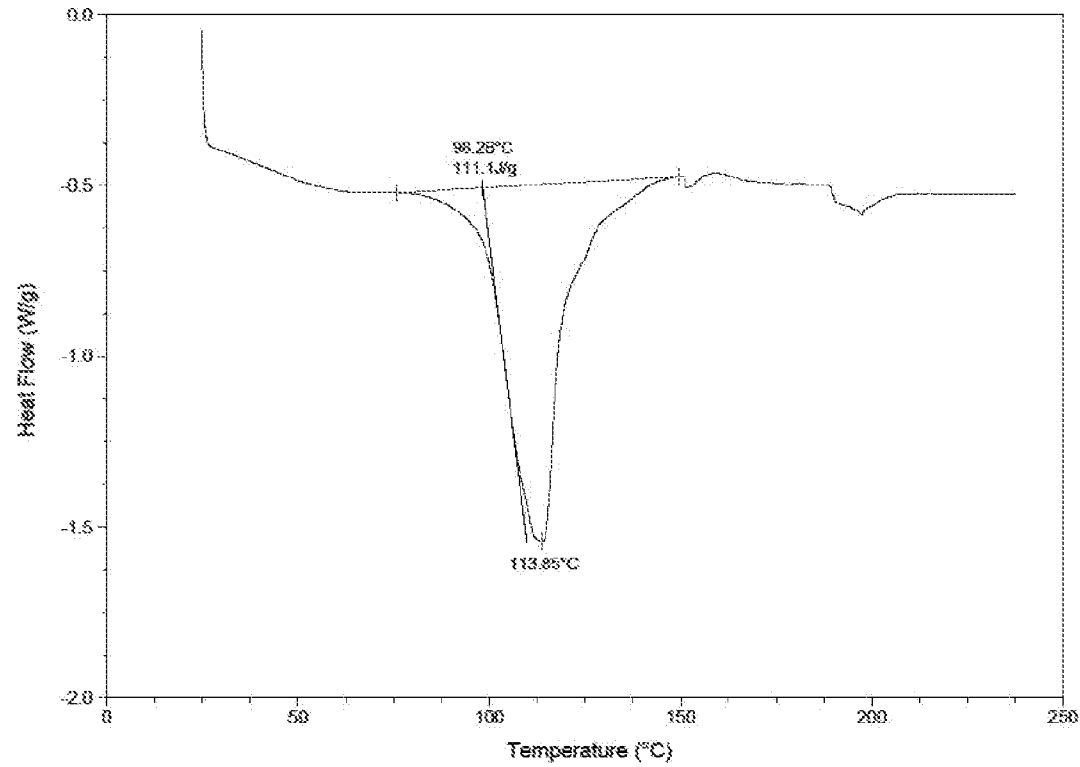


图 3

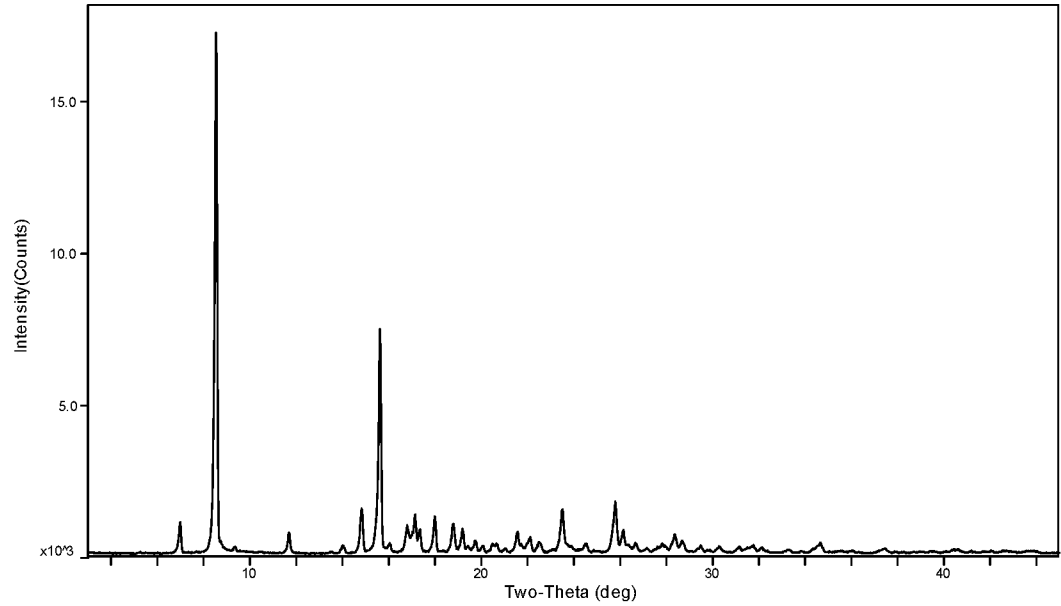


图 4

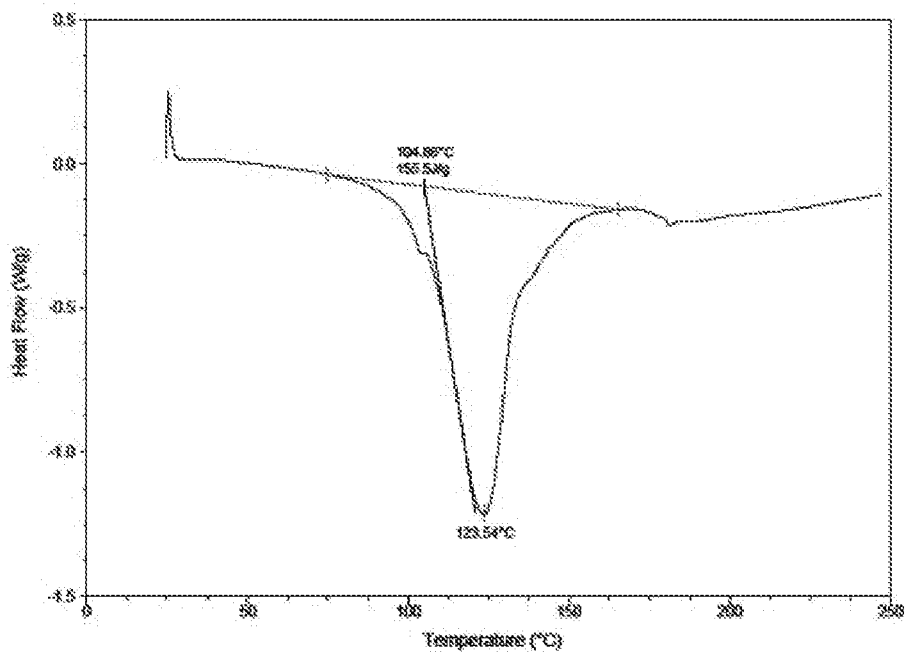


图 5

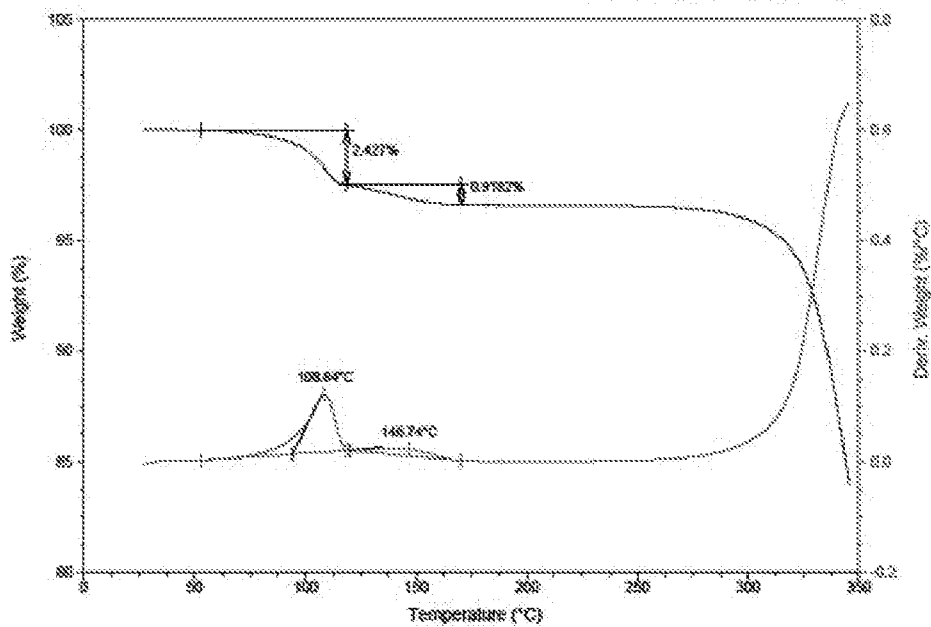


图 6

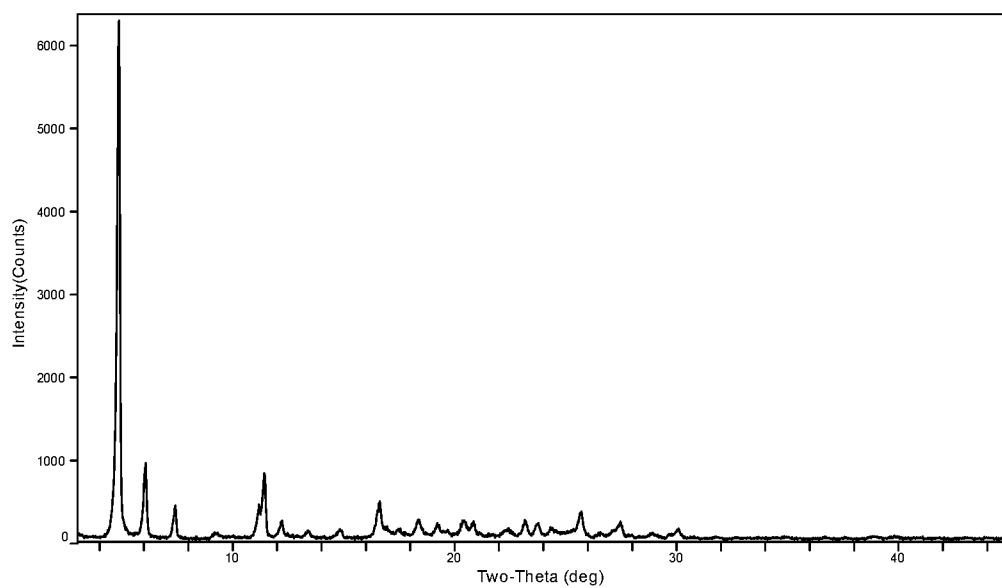


图 7

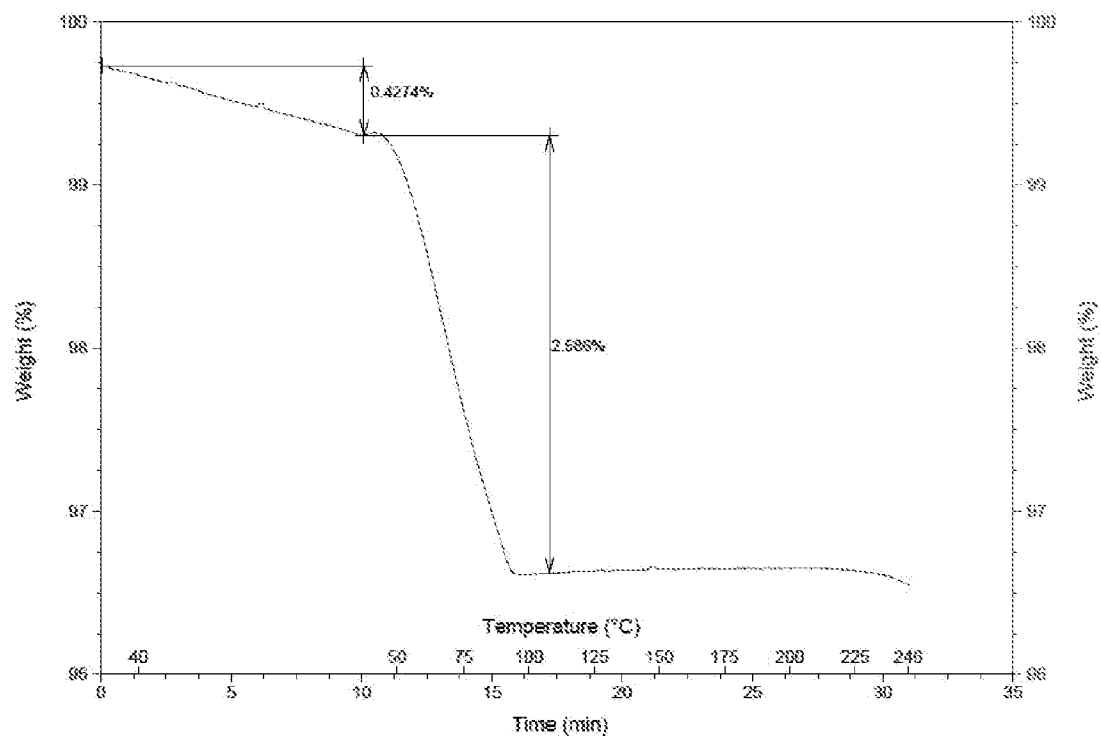


图 8

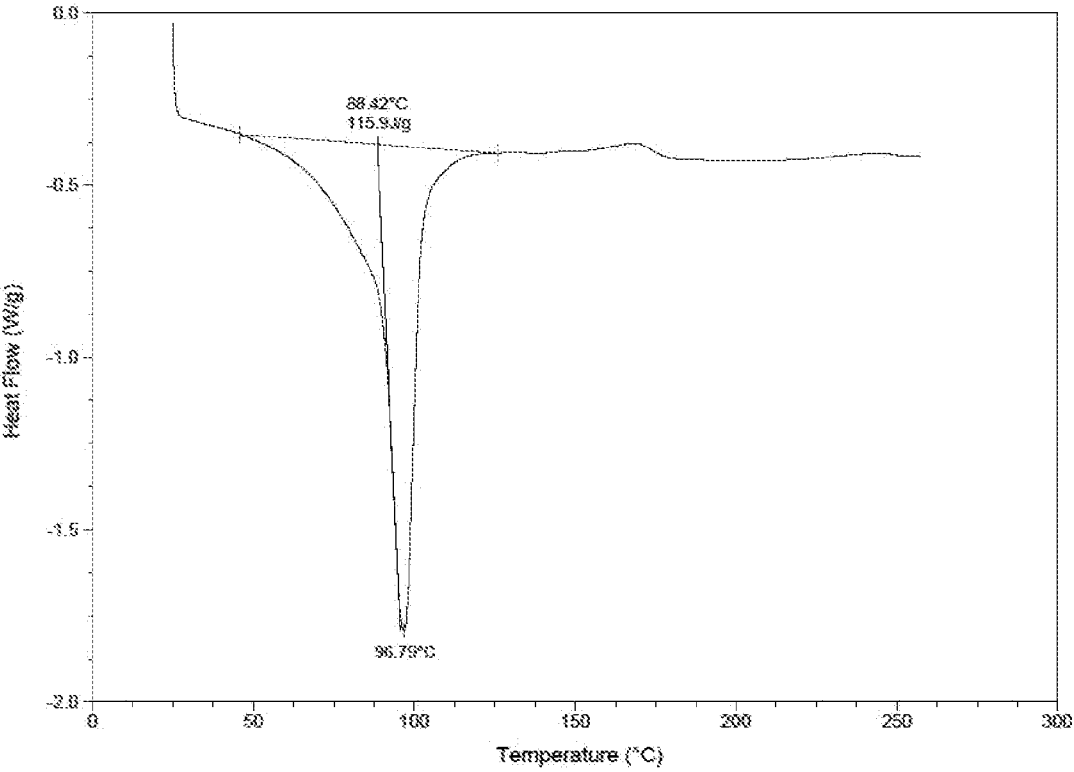


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/111774

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; A61K 31/517 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i; A61P 13/08 (2006.01) i; A61P 11/00 (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 401/-; A61K 31/-; A61P 35/-; A61P 17/-; A61P 13/-; A61P 11/-

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)

VEN, DWPI, CNKI, STN(REG, CAPLUS): protein tyrosine amino enzyme, epidermal growth factor receptor, hyperplasia, acer, tumour, kbp biosciences co. , ltd. , shu chutian, wang jinyuan, wang zhenhua, feng yuzhen, protein, tyrosine, kinase, PTK, EGFR, epidermal, factor, receptor, +quinazol+, acrylamid+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD et al.) 08 March 2012 (08.03.2012) embodiment 18	1-29
A	WO 2012159457 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD et al.) 29 November 2012 (29.11.2012) the whole document	1-29
A	CN 103965119 A (TONGHUA JIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 August 2014 (06.08.2014) the whole document	1-29
A	CN 102382065 A (KBP BIOSCIENCES CO., LTD.) 21 March 2012 (21.03.2012) the whole document	1-29

☐ 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 23 February 2017	Date of mailing of the international search report 08 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 MA, Liangxiao Telephone No. (86-10) 62086312

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/111774

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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] 1, Claims 1-8 and 27-29 (in part) relate to crystal form I of N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl) amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro [3. 5] nonane-2-yl) methoxy) quinazoline-6-yl) acrylamide, the preparation method thereof, the pharmaceutical preparation containing the same, and the use for the preparation of a medicament.

See the extra sheet

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/CN2016/111774

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012027960 A1	08 March 2012	JP 5964305 B2	03 August 2016
		CN 103347876 B	22 October 2014
		CN 103347876 A	09 October 2013
		EP 2612860 A1	10 July 2013
		US 2013184297 A1	18 July 2013
		JP 2013536253 A	19 September 2013
		EP 2612860 A4	05 March 2014
		CN 102382106 A	21 March 2012
		EP 2716633 A1	09 April 2014
WO 2012159457 A1	29 November 2012	JP 2014515358 A	30 June 2014
		JP 5859118 B2	10 February 2016
		CN 103748080 A	23 April 2014
		EP 2716633 A4	29 October 2014
		CN 103748080 B	28 September 2016
		US 2014161801 A1	12 June 2014
		CN 103965119 B	06 July 2016
CN 103965119 A	06 August 2014	CN 103965119 B	06 July 2016
CN 102382065 A	21 March 2012	CN 102382065 B	28 May 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/111774

Continued in Supplemental Box III

[2] 2, Claims 9-16 and 27-29 (in part) relate to crystal form II of N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl) amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro [3.5] nonane-2-yl) methoxy) quinazoline-6-yl) acrylamide, a process for the preparation thereof, the pharmaceutical preparation containing the same, and the use for the preparation of a medicament.

[3] 3, Claims 17-26 and 27-29 (in part) relate to crystal form III of N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl) amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro [3.5] nonane-2-yl) methoxy) quinazoline-6-yl) acrylamide, a process for the preparation thereof, the pharmaceutical preparation containing the same, and the use for the preparation of a medicament.

[4] But N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl) amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro [3.5] nonane-2-yl) methoxy) quinazoline-6-yl) acrylamide is a known compound (for example, see W02012027960A), the three sets of inventions do not share a same or corresponding specific technical feature, and are not so linked as to form a single general invention concept and therefore do not meet the requirement of PCT Rule 13.1.

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/111774

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 11/00(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)

C07D401/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P17/-; A61P13/-; A61P11/-

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))

VEN, DWPI, CNKI, STN(REG, CAPLUS): 喹唑啉, 丙烯酰胺, 蛋白酪氨酸激酶, 表皮生长因子受体, 增生, 癌, 肿瘤, 轩竹医药, 舒楚天, 王金远, 王振华, 冯玉真, protein, tyrosine, kinase, PTK, EGFR, epidermal, factor, receptor, +quinazol+, acrylamid+.

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
A	WO 2012027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 3月 8日 (2012 - 03 - 08) 实施例18	1-29
A	WO 2012159457 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 11月 29日 (2012 - 11 - 29) 全文	1-29
A	CN 103965119 A (通化济达医药有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 全文	1-29
A	CN 102382065 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2012年 3月 21日 (2012 - 03 - 21) 全文	1-29

☐ 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

2017年 2月 23日

国际检索报告邮寄日期

2017年 3月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

受权官员

马良晓

电话号码 (86-10)62086312

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 1、权利要求1-8、27-29(部分)涉及N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型I、其制备方法、包含其的药物制剂和用于制备药物的用途。
- [2] 2、权利要求9-16、27-29(部分)涉及N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型II、其制备方法、包含其的药物制剂和用于制备药物的用途。
- [3] 3、权利要求17-26、27-29(部分)涉及N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的晶型III、其制备方法、包含其的药物制剂和用于制备药物的用途。
- [4] 但N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺是已知化合物(例如可见W02012027960A中)，因此上述三组发明相互之间并不存在相同或相应的特定技术特征，这三组发明不能相互关联，从而不能形成一个总的发明构思，因此不符合PCT实施细则13.1的规定。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☒ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/111774

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)
WO	2012027960	A1	2012年 3月 8日	JP	5964305	B2	2016年 8月 3日
				CN	103347876	B	2014年 10月 22日
				CN	103347876	A	2013年 10月 9日
				EP	2612860	A1	2013年 7月 10日
				US	2013184297	A1	2013年 7月 18日
				JP	2013536253	A	2013年 9月 19日
				EP	2612860	A4	2014年 3月 5日
				CN	102382106	A	2012年 3月 21日
WO	2012159457	A1	2012年 11月 29日	EP	2716633	A1	2014年 4月 9日
				JP	2014515358	A	2014年 6月 30日
				JP	5859118	B2	2016年 2月 10日
				CN	103748080	A	2014年 4月 23日
				EP	2716633	A4	2014年 10月 29日
				CN	103748080	B	2016年 9月 28日
				US	2014161801	A1	2014年 6月 12日
CN	103965119	A	2014年 8月 6日	CN	103965119	B	2016年 7月 6日
CN	102382065	A	2012年 3月 21日	CN	102382065	B	2014年 5月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)