

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 5 月 19 日 (19.05.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/100586 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 495/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/129643

(22) 国际申请日: 2021 年 11 月 9 日 (09.11.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011252031.8 2020 年 11 月 11 日 (11.11.2020) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司 (MEDSHINE
DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京
市江北新区高新路 9 号商务办公楼 218
室, Jiangsu 210032 (CN)。

(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)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则
4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

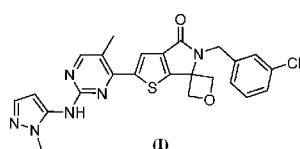
(72) 发明人: 李翼 (LI, Yi); 中国上海市浦东新区
富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 刘宁
(LIU, Ning); 中国上海市浦东新区富特中路 288
号, Shanghai 200131 (CN)。 姚婷 (YAO, Ting); 中
国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai
200131 (CN)。 于涛 (YU, Tao); 中国上海市浦
东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。
吴成德 (WU, Chengde); 中国上海市浦东新区
富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙
辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特
中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI
BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路
681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: CRYSTAL FORM OF OXETANE-CONTAINING SPIROCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THERE-
FOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种含氧杂环丁烷的螺环类化合物的晶型、制备方法及其应用



(57) Abstract: Provided are a crystal form of an oxetane-containing spirocyclic compound, a
preparation method therefor and the use thereof. The present invention particularly relates to a
crystal form of a compound of formula (I), a preparation method therefor and the use thereof.

(57) 摘要: 提供了一种含氧杂环丁烷的螺环类化合物的晶型、制备方法及其
应用, 具体涉及式 (I) 化合物的晶型、制备方法及其应用。

WO 2022/100586 A1

一种含氧杂环丁烷的螺环类化合物的晶型、制备方法及其应用

本申请主张如下优先权：

CN202011252031.8，申请日 2020.11.11。

技术领域

本发明涉及一种含氧杂环丁烷的螺环类化合物的晶型、制备方法及其应用，具体涉及式 (I) 化合物晶型、制备方法及其应用。

背景技术

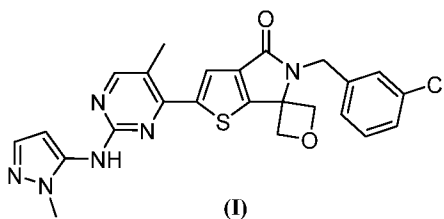
Ras/Raf/MEK/ERK 通路是一条经典的有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号级联通路，参与各种生长因子、细胞因子、丝裂原以及激素受体活化后的信号转导，是控制细胞生长、分化和存活最重要的信号转导途径之一。

研究表明，突变或扩增引起的 Ras/Raf/MEK/ERK 通路异常活化是多种癌症发生的决定因素。在人类肿瘤中，RAS 突变发生率约为 22%，BRAF 突变发生率约为 7%，MEK 突变发生率约为 1%，因此，该通路上的关键节点蛋白已成为癌症治疗的重要靶点(*Cancer Discov.* 2019, 9, 329-341)。目前，已有多个 BRAF 抑制剂和 MEK1/2 抑制剂，以及它们的联用方案，被美国 FDA 批准用于黑色素瘤、BRAFV600E 突变型非小细胞肺癌等癌症的治疗。然而，使用这些上游节点的 BRAF 和 MEK 抑制剂后，由于突变或通路重新激活，会快速导致耐药性问题，极大地限制了它们的临床应用。

细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)，特别是 ERK1 和 ERK2 激酶，是 Ras/Raf/MEK/ERK 通路的主要参与者和下游关键节点，在许多人类的癌症中都可发现它们的过度激活。ERK 作为该通路的末端信号激酶，目前尚未发现有耐药突变，因此，靶向 ERK 激酶的药物有望克服上游靶点抑制剂治疗后产生的耐药性问题，成为更具潜力的治疗策略。但迄今为止，关于 ERK 抑制剂的研究仍处于临床阶段，还没有 ERK 抑制剂作为药物批准上市。综上所述，迫切需要研发出安全、有效的 ERK 抑制剂药物满足肿瘤治疗的需要。

发明内容

本发明提供了式(I)化合物的 A 晶型，其 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.16 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、17.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 23.88 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。



本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.16 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、13.57 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、16.95 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、17.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、19.37 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、22.22 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、23.88 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 25.85 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰:8.16 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、13.57 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、14.51 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、16.95 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、17.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、19.37 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、22.22 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、23.88 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 25.85 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰:8.16 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、9.99 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、13.57 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、14.51 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、15.61 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、16.95 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、17.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、18.27 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、19.37 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、19.71 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、21.40 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、21.97 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、22.22 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、23.88 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、25.02 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、25.85 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、26.50 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、27.36 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、28.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、30.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、31.19 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、31.53 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、31.97 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、32.57 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、33.05 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 37.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰:8.16 $^\circ$ 、9.99 $^\circ$ 、13.57 $^\circ$ 、14.51 $^\circ$ 、15.61 $^\circ$ 、16.95 $^\circ$ 、17.39 $^\circ$ 、18.27 $^\circ$ 、19.37 $^\circ$ 、19.71 $^\circ$ 、21.40 $^\circ$ 、21.97 $^\circ$ 、22.22 $^\circ$ 、23.88 $^\circ$ 、25.02 $^\circ$ 、25.85 $^\circ$ 、26.50 $^\circ$ 、27.36 $^\circ$ 、28.72 $^\circ$ 、30.39 $^\circ$ 、31.19 $^\circ$ 、31.53 $^\circ$ 、31.97 $^\circ$ 、32.57 $^\circ$ 、33.05 $^\circ$ 和 37.72 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰:8.16 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、17.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 23.88 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 13.57 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、和/或 16.95 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、和/或 19.37 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、和/或 22.22 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 25.85 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 9.99 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 14.51 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 15.61 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 18.27 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 19.71 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 21.40 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 21.97 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 25.02 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 26.50 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 27.36 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 28.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 30.39 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 31.19 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 31.53 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 31.97 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 32.57 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 33.05 $\pm$ 0.20 $^\circ$,和/或 37.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述 A 晶型,其 XRPD 图谱如附图 1 所示。

本发明的一些方案中,上述 A 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示。

表 1 式 (I) 化合物 A 晶型的 XRPD 解析数据

编号	2 θ 角($^\circ$)	面间距($\text{\AA}$)	相对强度(%)	编号	2 θ 角($^\circ$)	面间距($\text{\AA}$)	相对强度(%)
1	8.16	10.84	100	14	23.88	3.73	35.93
2	9.99	8.85	4.69	15	25.02	3.56	8.23
3	13.57	6.53	15.3	16	25.85	3.45	16.89
4	14.51	6.11	12.08	17	26.5	3.36	3.74
5	15.61	5.68	2.66	18	27.36	3.26	6.29
6	16.95	5.23	22.82	19	28.72	3.11	7.84
7	17.39	5.10	41.04	20	30.39	2.94	7.46
8	18.27	4.86	3.53	21	31.19	2.87	4.07
9	19.37	4.58	25.92	22	31.53	2.84	2.64
10	19.71	4.50	18.25	23	31.97	2.80	2.23
11	21.4	4.15	2.48	24	32.57	2.75	3.05
12	21.97	4.05	10.5	25	33.05	2.71	3.6
13	22.22	4.00	26.94	26	37.72	2.39	1.93

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其差示扫描量热曲线在 $225.5 \pm 3^\circ\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其 DSC 图谱如附图 2 所示。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的热重分析曲线 (TGA) 在 $200 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 2.41%。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 TGA 图谱如图 3 所示。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A 晶型的制备方法，包含：

- 1) 式 (I) 化合物，加入有机溶剂；
- 2) 在 $25 \sim 50^\circ\text{C}$ 温度下搅拌 2 天；
- 3) 过滤收集固体，置于真空干燥箱中 (45°C) 干燥 16 小时。

本发明的一些方案中，上述有机溶剂为乙醇、MeOH、ACN、丙酮、EtOAc、二氧六环、甲苯、 H_2O 、THF: H_2O (v/v, 1:1)、EtOH: H_2O (v/v, 2:1)、丙酮:EtOAc (v/v, 1:1)、DMF:EtOAc (v/v, 5:95)、DMF: H_2O (v/v, 5:95)、丙酮: H_2O (v/v, 95:5)、二氧六环: H_2O (v/v, 97:3)、THF、DCM:EtOAc (v/v, 2:1)。

技术效果

本发明化合物的 A 晶型稳定、受光热湿度影响小、成药前景广阔；式 (I) 化合物 A 晶型在给药剂量下，能显著抑制肿瘤生长，呈现剂量依赖性；给药过程中动物的体重未见明显下降，耐受性好。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法 (SXRD)，把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 $\text{CuK}\alpha$ 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集

相关数据后，进一步采用直接法 (Shelxs97) 解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明采用下述缩略词：DCM 代表二氯甲烷；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；2-MeTHF 代表 2-甲基四氢呋喃；Dioxane 代表二氧六环；ACN 代表乙腈；Toluene 代表甲苯；Acetone 代表丙酮；EtOAc 代表乙酸乙酯；THF 代表四氢呋喃；H₂O 代表水。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明

图 1：式 (I) 化合物 A 晶型的 XRPD 图谱；

图 2：式 (I) 化合物 A 晶型的 DSC 图谱；

图 3：式 (I) 化合物 A 晶型的 TGA 图谱；

图 4：式 (I) 化合物 A 晶型的 DVS 图谱；

图 5：人结肠癌 HCT-116 模型动物在分别给予溶剂和式 (I) 化合物 A 晶型后的肿瘤生长曲线；

图 6：人结肠癌 HCT-116 异种移植瘤模型动物在给药过程中的体重变化率 (%)。

本发明 X 射线粉末衍射 (XRPD) 仪器信息和方法

XRPD 测试使用 PANalytical (帕纳科) 公司的 X'Pert3 型 X 射线衍射仪。测试参数如表 2 所示。

表 2：XRPD 测试参数

参数	设定值
型号	X'Pert ³
X 射线	Cu, λ , $K\alpha_1$ (Å): 1.54060; $K\alpha_2$ (Å): 1.54443;
X 射线光管设定	45 kV, 40 mA
发散狭缝	固定 1/8°
扫描模式	连续
扫描范围(2Theta)	3~40
每步扫描时间(s)	46.665
扫描步长(2Theta)	0.0263
测试时间(分钟)	5

本发明差示扫描量热 (DSC) 仪器信息及方法

DSC 图谱在 TA 2500 差示扫描量热仪上采集，测试参数如表 3 所示。

表 3：DSC 测试参数

参数	设定值
方法	线性升温

参数	设定值
样品盘	铝盘, 压盖
温度范围	25~350℃
扫描速率(℃/分钟)	10
保护气体	氮气

本发明热重分析 (TGA) 仪器信息与方法

TGA 在 TA 5500 热重分析仪上采集, 测试参数如表 4 所示。

表 4: TGA 测试参数

参数	设定值
方法	线性升温
样品盘	铝盘, 开盖
温度范围	室温~350℃
扫描速率(℃/分钟)	10
保护气体	氮气

本发明动态蒸汽吸附分析 (DVS) 仪器信息及方法

动态水分吸附(DVS)曲线在英国 SMS (Surface Measurement Systems) 公司的 DVS Intrinsic 仪器上采集。在 25℃ 时的相对湿度用氯化锂(LiCl), 硝酸镁[Mg(NO₃)₂]和氯化钾(KCl)的潮解点校正。测试参数如表 5 所示。

表 5: DVS 测试参数

参数	设定值
温度	25℃
样品量	10-30 mg
保护气体及流量	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002 %/min
最小 dm/dt 平衡时间	10 min
最大平衡时间	180 min
RH 测试范围	0%RH-95%RH -0%RH
RH 梯度	10% (90%RH-0%RH-90%RH) 5% (90%RH-95%RH, 95%RH-90%RH)

引湿性评价分类如表 6 所示:

表 6: 引湿性分类

吸湿性分类	$\Delta W\%$
潮解	吸收足量水分形成液体
极具吸湿性	$\Delta W\% \geq 15\%$
有吸湿性	$15\% > \Delta W\% \geq 2\%$
略有吸湿性	$2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$
无或几乎无吸湿性	$\Delta W\% < 0.2\%$

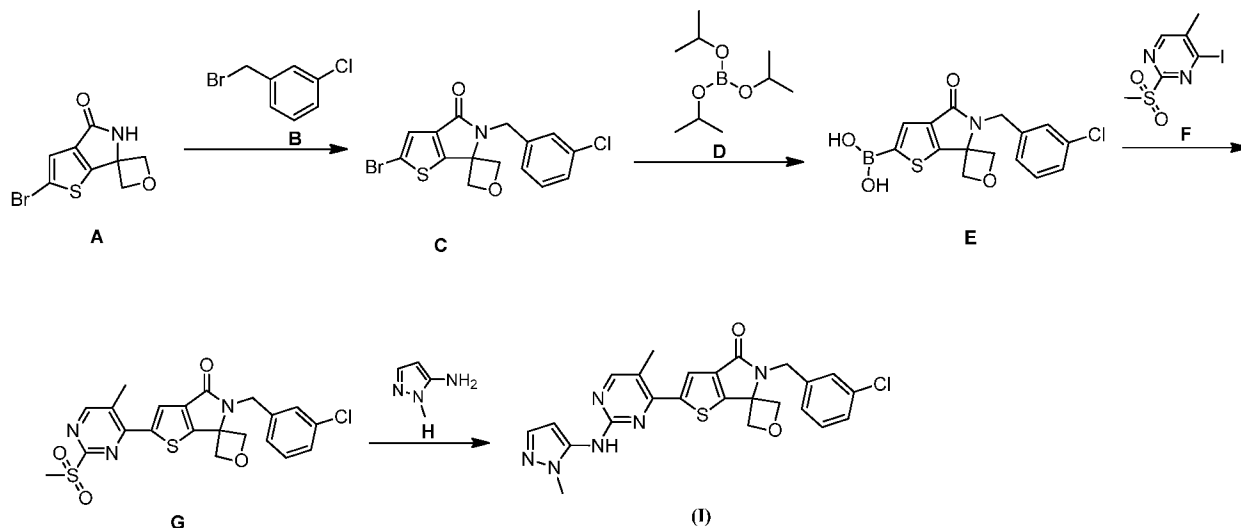
注： $\Delta W\%$ 表示受试品在 25°C/80% RH 下的吸湿增重。

具体实施方式

为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

实施例 1：式 (I) 化合物的制备

合成路线如下：



步骤 1:

将化合物 A(200 g, 768.91 mmol, 100% 纯度, 1 eq)和化合物 B(191.40 g, 922.70 mmol, 121.91 mL, 99.057% 纯度, 1.2 eq)加到反应釜中，随后加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(2000 mL)。开启搅拌，加入碳酸铯(375.79 g, 1.15 mol, 1.5 eq)。置换氮气，在 25°C 搅拌 12 小时后，将反应液缓慢倾倒至水(10 L)中，搅拌 0.5 小时，过滤收集滤饼。然后将滤饼用乙醇(2000 mL)悬浮搅拌 0.5 小时，过滤收集滤饼，滤饼在 45°C 下真空干燥得到化合物 C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.51 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.87 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.74 (d, *J*=7.4 Hz, 2H)。

步骤 2:

将化合物 C(100 g, 259.96 mmol, 100% 纯度, 1 eq)和化合物 D(163.79 g, 870.87 mmol, 200.23 mL, 3.35 eq)加入反应釜中，随后加入四氢呋喃(1000 mL)。置换氮气，降温至 -5°C，将异丙基氯化镁氯化锂复合物溶

液(1.3 M, 299.95 mL, 1.5 eq)缓慢滴加至反应釜中, 滴加过程中控制温度在 0℃~3℃。滴加完毕后, 在 0℃下搅拌 60 分钟后, 加入 MeOH(24.99 g, 779.88 mmol, 31.56 mL, 3 eq)淬灭反应得到粗品 **E**。粗品 **E** 直接用于下一步反应。

步骤 3:

将 2-甲基四氢呋喃(1000 mL)和水(1000 mL)加到反应釜中, 随后依次加入 **F**(78.45 g, 259.96 mmol, 98.785% 纯度, 1 eq)、乙酸钾(76.54 g, 779.87 mmol, 3 eq)和二苯基膦二茂铁二氯化钨(5.71 g, 7.80 mmol, 0.03 eq)。置换氮气后, 缓慢升温至 75℃, 然后滴加粗品 **E**(90.88 g, 259.96 mmol, 1 eq)。滴加完毕后, 75℃下反应 30 分钟。反应完毕, 减压浓缩得到粗品, 将加入二氧六环 (500 mL) 和水 (2.5L) 加入到粗品中, 25℃拌 0.5 小时, 过滤收集滤饼。滤饼用乙醇 (2000 mL) 溶解, 25℃搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼。滤饼再用乙醇 (2000 mL) 溶解, 在 75℃搅拌 1 小时, 冷却至 25℃, 过滤收集滤饼。滤饼再用二氯甲烷 (3000 mL) 溶解, 加入 巯基硅胶 (10g), 45℃搅拌 12 小时, 冷却至 25℃, 过滤, 滤液减压浓缩得到 **G**。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 9.02 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

步骤 4:

将 **G**(100 g, 210.10 mmol, 100% 纯度, 1 eq)和 **H**(40.81 g, 420.20 mmol, 2 eq)加到反应釜中, 随后加入四氢呋喃(1000 mL)和二氯甲烷(1000 mL)。置换氮气, 降温至-5℃。将六甲基二硅基胺基锂(1 M, 399.19 mL, 1.9 eq)滴加到反应瓶中, 控制温度在 0℃搅拌 2 小时。向反应液中加入离子水 (1L) 搅拌 10 分钟后, 45℃减压浓缩得粗品。粗品用二氧六环 (500 mL) 溶解搅拌 10 分钟, 然后加入去离子水 (2.5L) 继续搅拌 0.5 小时, 过滤收集滤饼。滤饼用去离子水 (1L) 溶解搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼。滤饼用无水乙醇 (2L) 溶解, 25℃搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼。滤饼再用无水乙醇 (2L) 溶解, 85℃搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 滤饼在 45℃真空干燥得到式 (I) 化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.29 (m, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

实施例 2: 式 (I) 化合物 A 晶型的制备

取 5 g 式 (I) 化合物, 分别用 100mL 表 7 中所示的各溶剂, 在相应温度下搅拌 2 天, 过滤收集固体。固体置于真空干燥箱中 (45℃) 干燥 16 小时, 得式 (I) 化合物的 A 晶型。

表 7

样品编号	溶剂 (v/v)	温度	实验结果
1	MeOH	50℃	A 晶型
2	ACN		A 晶型

样品编号	溶剂 (v/v)	温度	实验结果
3	丙酮		A 晶型
4	EtOAc		A 晶型
5	二氧六环		A 晶型
6	甲苯		A 晶型
7	H ₂ O		A 晶型
8	THF : H ₂ O (1 : 1)		A 晶型
9	EtOH : H ₂ O (2 : 1)		A 晶型
10	丙酮 : EtOAc (1 : 1)		A 晶型
11	DMF : EtOAc (5 : 95)		A 晶型
12	DMF : H ₂ O (5 : 95)		A 晶型
13	丙酮 : H ₂ O (95 : 5)	室温	A 晶型
14	二氧六环 : H ₂ O (97 : 3)		A 晶型
15	THF		A 晶型
16	丙酮		A 晶型
17	DCM : EtOAc (2 : 1)		A 晶型

实施例 3：式 (I) 化合物 A 晶型的吸湿性研究

1. 实验方法：

- 1) 取式 (I) 化合物 A 晶型 (10 ~ 30 mg) 置于 DVS 样品盘内进行测试；
- 2) DVS 测试前、后的样品分别测试 XRPD。

2. 实验结果：

式 (I) 所示化合物 A 晶型的 DVS 如图 4 所示。

结论：DVS 结果显示，样品在 25℃/80%RH 条件下吸湿增重 0.03%，样品几乎无引湿性。

实施例 4：式 (I) 化合物 A 晶型的稳定性实验

1. 实验目的：

对式(I)化合物 A 晶型进行影响因素(高温、高湿及光照)和加速条件下(40℃/75%RH 及 60℃/75%RH)

稳定性的考察，评估 A 晶型的固体稳定性。

2. 实验方法：

- 1) 分别精密称取式 (I) 化合物 A 晶型约 10mg 置于干燥洁净的玻璃瓶中，称 2 份，分别标记为 S1-条件-时间和 S2-条件-时间，再称取约 20mg 置于干燥洁净的玻璃瓶中，标记为 S3-条件-时间，摊成薄薄一层，作为供试样品，放置于影响因素试验条件下（60℃，25℃/92.5%RH，光照，光照对照）和加速条件下（40℃/75%RH 和 60℃/75%RH），其样品为完全暴露放样。60℃，25℃/92.5%RH，光照，光照对照在 5 天、10 天取样分析，加速条件在 1 个月、2 个月、3 个月取样分析，分析方法如表 8 所示。

表 8

色谱柱	Waters Xbridge Shield RP18 (150*4.6mm, 3.5μm) P.N.: 186003045		
柱温	40℃		
流速	0.8 mL/min		
检测波长	220 nm		
进样体	5 μL		
流动相 A	0.04%三氟乙酸水溶液		
流动相 B	100%乙腈		
稀释剂	乙腈:水=1:1 (V/V)		
梯度	时间 (min)	A%	B%
	0.00	85	15
	3.00	85	15
	18.00	55	45
	23.00	55	45
	40.00	30	70
	45.00	10	90
	45.01	85	15
	50.00	85	15

- 2) 在考察时间点，将相应的供试样品取出，用瓶盖盖好，0 天的样品从冰箱中取出，待样品恢复至室温后进行分析。标记为 S1-条件-时间的供试品用于含量和有关物质检测；标记为 S2-条件-时间的供试品用作备样，标记为 S3-条件-时间的供试品用于 XRPD 检测。

3. 实验结果：

A 晶型固体稳定性实验结果如表 9 所示。

表 9

稳定性条件	取样点	晶型变化
起始样品	0 天	A 晶型
60℃	5 天	A 晶型

稳定性条件	取样点	晶型变化
	10 天	A 晶型
25°C/92.5%RH	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型
可见光+紫外*	10 天	A 晶型
遮光对照组**	10 天	A 晶型
40°C/75%RH	1 月	A 晶型
	2 月	A 晶型
	3 月	A 晶型
60°C/75%RH	1 月	A 晶型
	2 月	A 晶型
	3 月	A 晶型

*光照（总照度 可见光=1.2×10⁶Lux•hr/近紫外 总能量=200w•hr/m²，敞口）；**与可见光+紫外同时。

结论：式（I）化合物 A 晶型具有良好的稳定性。

实施例 5：式（I）化合物 A 晶型在小鼠 HCT116 模型药效研究

1. 实验目的：

使用人结肠癌 HCT-116 细胞皮下异种移植肿瘤裸小鼠模型，评价式（I）化合物 A 晶型的抗肿瘤作用。

2. 实验动物：

种属：小鼠

品系：BALB/c 裸小鼠

周龄：6-8 周龄

性别：雄性

体重：18-22 克

供应商：北京维通利华实验动物有限公司

动物合格证号：20170011005645

3. 实验内容：

1) 实验细胞及培养：人结肠癌HCT-116细胞体外单层培养，培养条件为McCoy's 5a培养基中加10%胎牛血清，37°C的5% CO₂孵箱培养。一周三次用胰酶-乙二胺四乙酸进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种；

2) 肿瘤组织接种及分组：0.2 mL（5×10⁶个）HCT-116细胞皮下接种于每只小鼠的右侧腋下，肿瘤平均体积达到114 mm³时，将动物随机分为四组，开始给药。实验分组和给药方案见表10：

表 10 实验动物分组及给药方案

组别	动物数量	药物	剂量 (mg/kg)	给药周期	给药途径和频次
1	7	溶剂对照 (Vehicle)	--	19 天	口服给药(PO), 每天一次(QD)
2	7	A 晶型	7.5	19 天	口服给药(PO), 每天一次(QD)
3	7	A 晶型	15	19 天	口服给药(PO), 每天一次(QD)
4	7	A 晶型	30	19 天	口服给药(PO), 每天一次(QD)

3) 实验动物日常观察: 本实验方案的拟定及任何修改均通过了实验动物管理与使用委员会 (IACUC) 的评估核准。实验动物的使用及福利遵照国际实验动物评估和认可委员会 (AAALAC) 的规定执行。每天监测动物的健康状况及死亡情况, 例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动, 摄食摄水量 (仅目测), 体重变化 (每周测量两次体重), 外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录了组内动物死亡数和副作用。

4) 受试物的配制

a) 溶媒组: 5%DMSO+95%(10%HP-β-CD)。

b) 待测化合物组: 称量定量的受试化合物于配药瓶内, 加入相应体积的DMSO后涡旋, 得到澄清溶液, 在加入相应体积的10%HP-β-CD后涡旋, 得到澄清溶液。化合物三天配制一次。

5) 肿瘤测量和实验指标:

- a) 每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, a和b分别表示肿瘤的长径和短径;
- b) 化合物的抑瘤疗效用TGI (%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算: $TGI(\%) = \{[1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积})] / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})\} \times 100\%$ 。

4. 实验结果:

- 1) 如表11和图5所示, 在人结肠癌HCT-116细胞皮下异种移植肿瘤裸小鼠模型上, 口服给药至第19天, 式(I) 化合物A晶型三个剂量组 (7.5 mg/kg, 15 mg/kg和30 mg/kg) 具有明显的抑制肿瘤生长作用, 呈现剂量依赖性, 它们的TGI分别为66%, 71%和93%。
- 2) 实验动物的体重作为间接测定药物毒性的参考指标。如图6所示, 给药至第19天时, 溶剂对照组和(I) 化合物A晶型三个剂量组所有动物的体重均未有明显下降, 无发病或死亡现象。

表 11: 小鼠 HCT116 模型体内药效实验结果

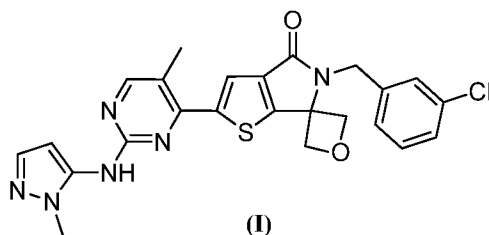
组别	药物	TGI
2	A 晶型 (7.5 mg/kg, PO, QD)	66%
3	A 晶型 (15 mg/kg, PO, QD)	71%

4	A 晶型 (30 mg/kg, PO, QD)	93%
---	-------------------------	-----

结论：式 (I) 化合物A晶型在给药剂量下，能显著抑制肿瘤生长，呈现剂量依赖性；给药过程中动物的体重未见明显下降，耐受性好。

权 利 要 求

1. 式(I)化合物的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.16 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.39 \pm 0.20^\circ$ 和 $23.88 \pm 0.20^\circ$



2. 根据权利要求 1 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.16 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.57 \pm 0.20^\circ$ 、 $16.95 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.39 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.37 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.22 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.88 \pm 0.20^\circ$ 和 $25.85 \pm 0.20^\circ$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $8.16 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.57 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.51 \pm 0.20^\circ$ 、 $16.95 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.39 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.37 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.22 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.88 \pm 0.20^\circ$ 和 $25.85 \pm 0.20^\circ$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 8.16° 、 9.99° 、 13.57° 、 14.51° 、 15.61° 、 16.95° 、 17.39° 、 18.27° 、 19.37° 、 19.71° 、 21.40° 、 21.97° 、 22.22° 、 23.88° 、 25.02° 、 25.85° 、 26.50° 、 27.36° 、 28.72° 、 30.39° 、 31.19° 、 31.53° 、 31.97° 、 32.57° 、 33.05° 和 37.72° 。

5. 根据权利要求 4 所述的 A 晶型, 其 XRPD 图谱基本如附图 1 所示。

6. 根据权利要求 1~5 任意一项所述的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $225.5 \pm 3^\circ\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

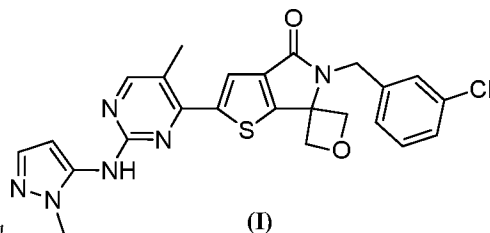
7. 根据权利要求 6 所述的 A 晶型, 其 DSC 图谱如附图 2 所示。

8. 根据权利要求 1~5 任意一项所述的 A 晶型, 其热重分析曲线在 $200.0 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 2.41%。

9. 根据权利要求 8 所述的 A 晶型, TGA 图谱如图 3 所示。

10. 式 (I) 化合物的 A 晶型的制备方法, 包含:

- 1) 式 (I) 化合物, 加入有机溶剂;
- 2) 在 $25 \sim 50^\circ\text{C}$ 温度下搅拌 2 天;
- 3) 过滤收集固体, 置于真空干燥箱中 45°C 干燥 16 小时,



其中式 (I) 化合物为

11. 根据权利要求 10 所述的式 (I) 化合物 A 晶型的制备方法, 其中, 所述有机溶剂为乙醇、MeOH、ACN、丙酮、EtOAc、二氧六环、甲苯、 H_2O 、THF: H_2O (v/v, 1:1)、EtOH: H_2O (v/v, 2:1)、丙酮:EtOAc (v/v, 1:1)、DMF:EtOAc (v/v, 5:95)、DMF: H_2O (v/v, 5:95)、丙酮: H_2O (v/v, 95:5)、二氧六环: H_2O (v/v, 97:3)、THF 或 DCM:EtOAc (v/v, 2:1)。

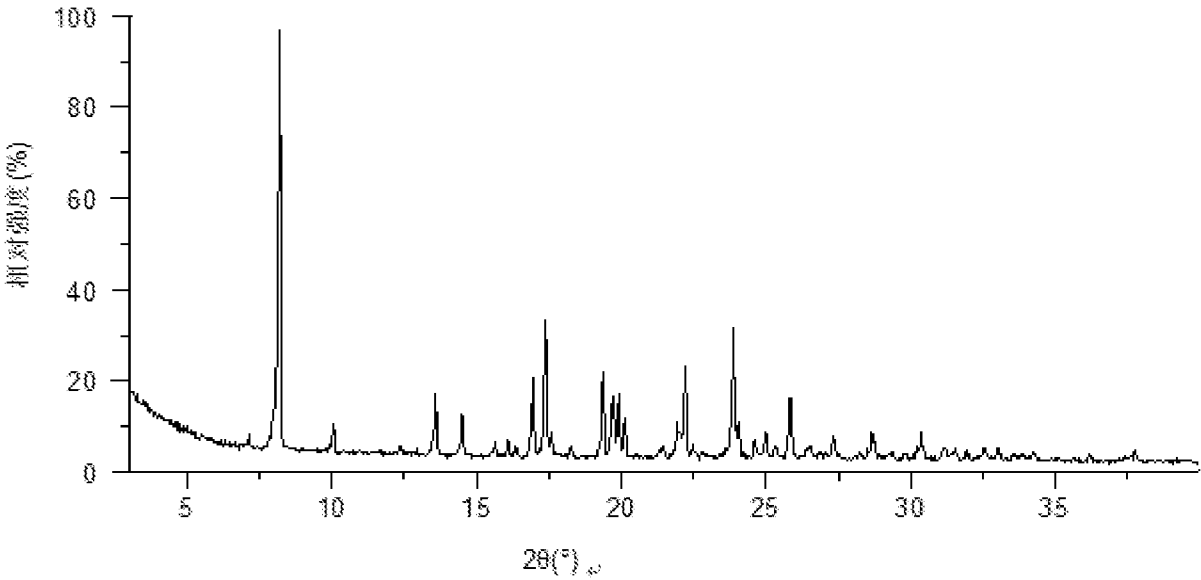


图 1

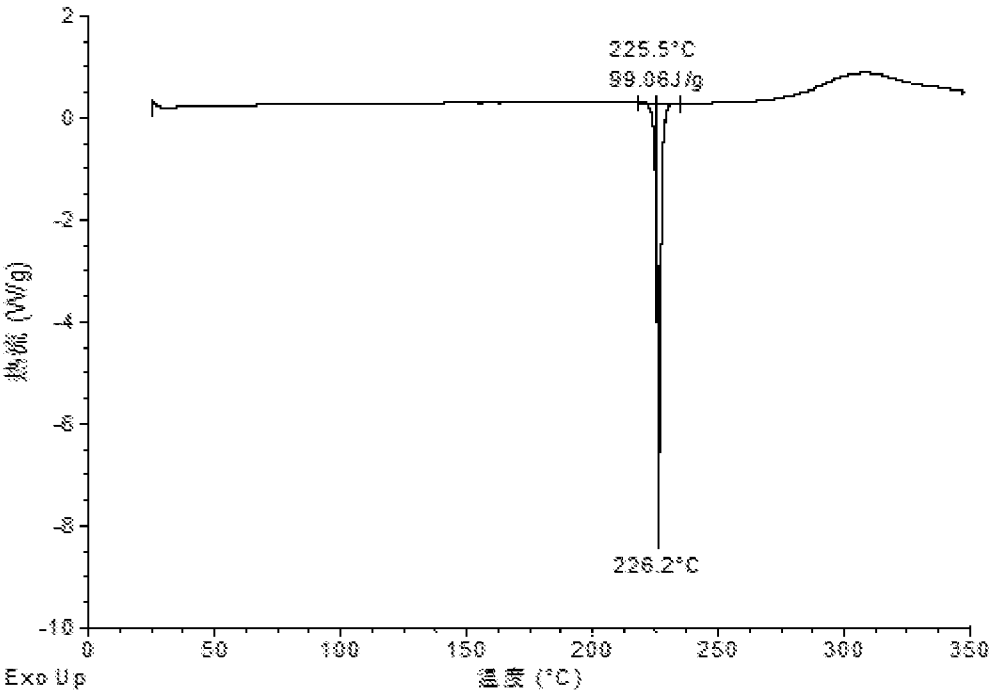


图 2

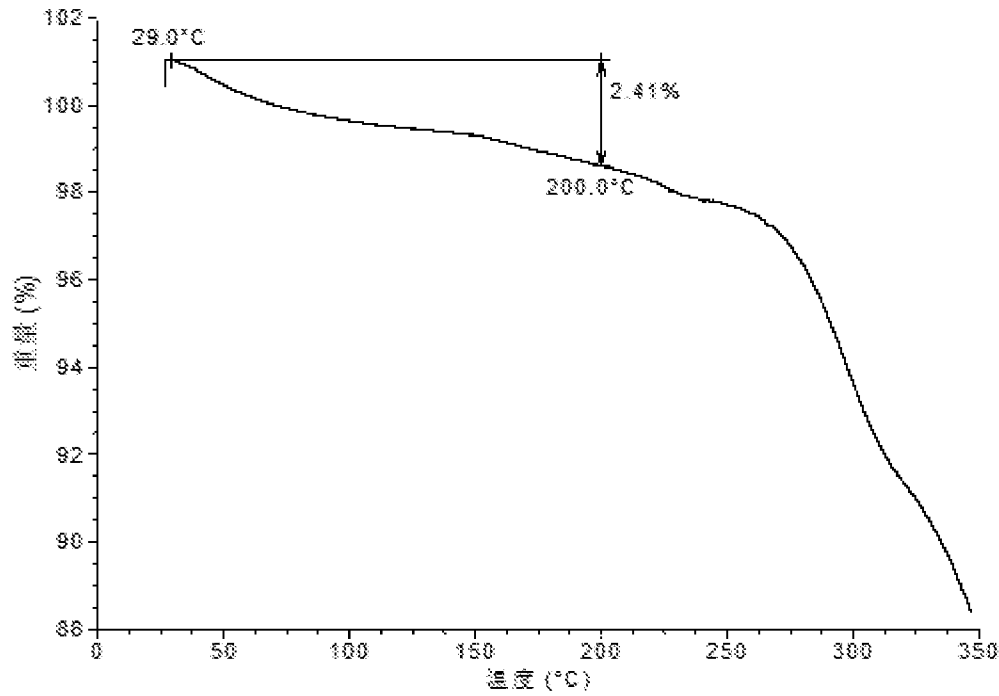


图 3

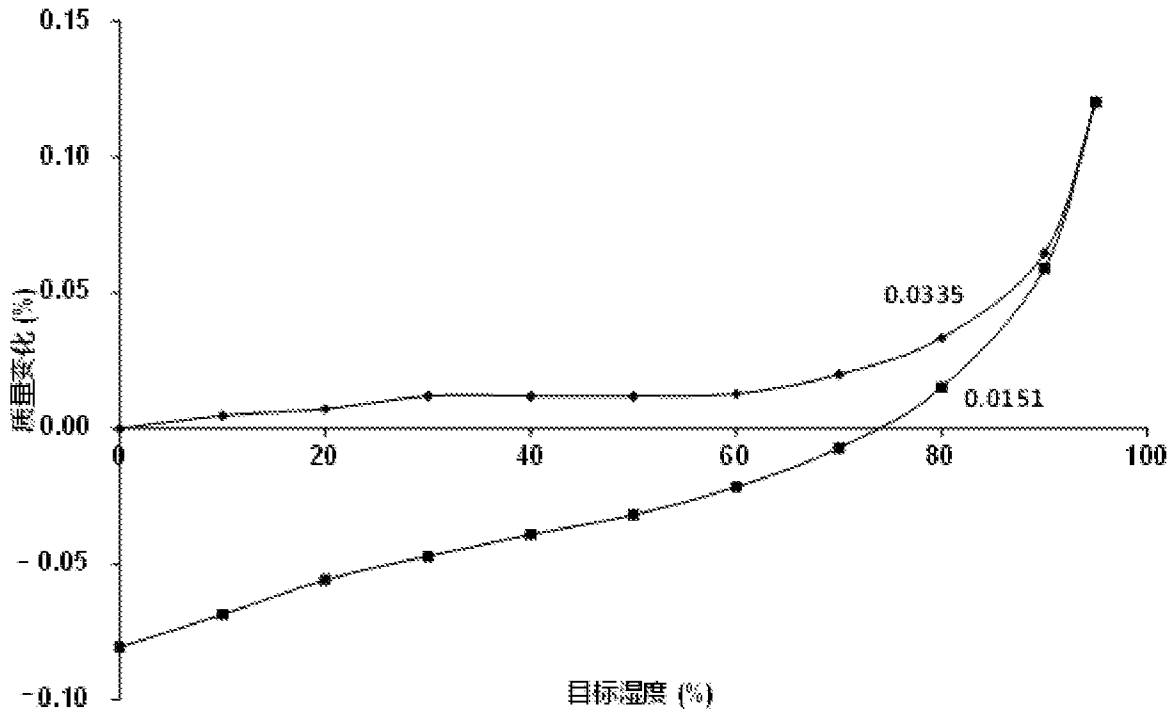


图 4

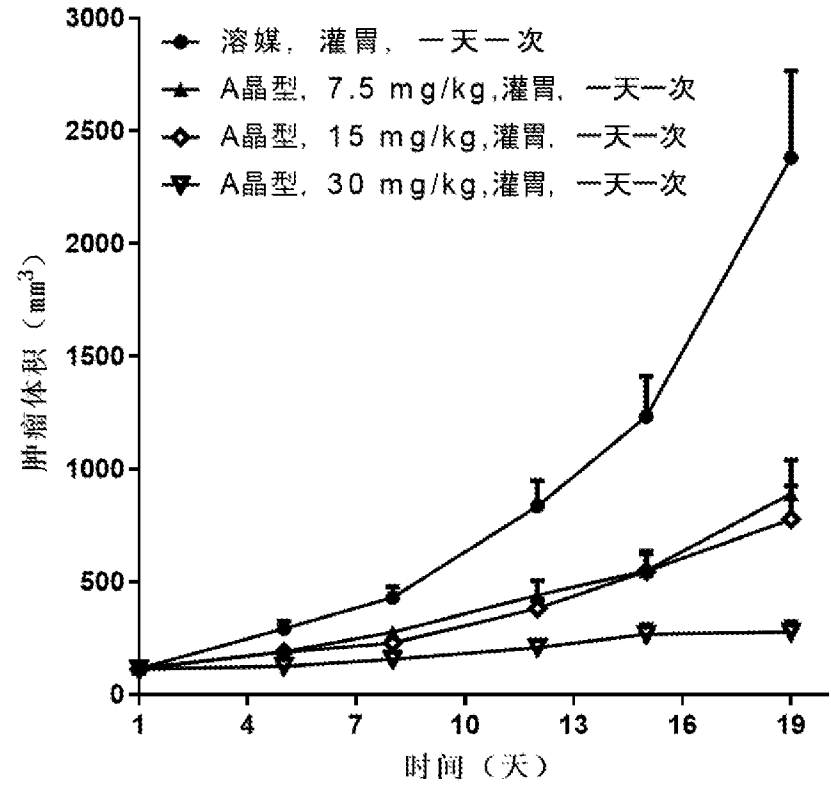


图 5

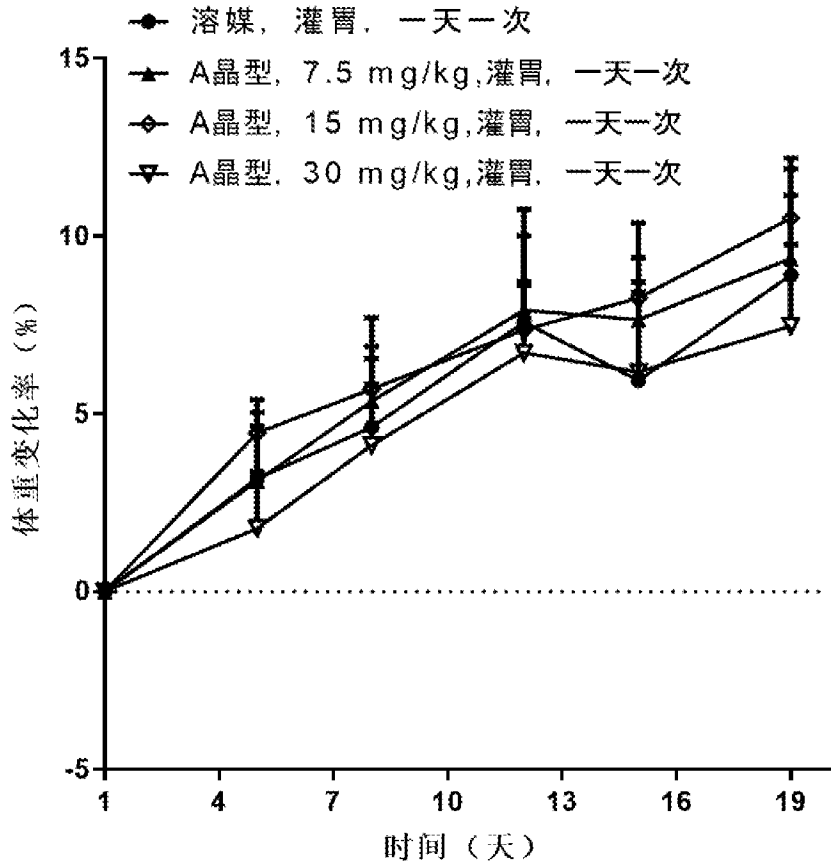


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/129643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/4439(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)

C07D495/-, A61K31/-, A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN (REGISTRY, CAPLUS) : 南京明德新药, 氧杂, 环丁烷, 螺环, 细胞外调节蛋白激酶, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 晶体, 晶型, ERK, oxa, cyclobutane, spiro, extracellular regulated protein kinase, inhibitor, cancer, tumor, crystal, CAS RN 2545622-81-7.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020228817 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 19 November 2020 (2020-11-19) description page 24 compound WX006, claims 1-17	1-11
A	CN 107074874 A (ELI LILLY AND COMPANY) 18 August 2017 (2017-08-18) abstract, description page 27 embodiment 5	1-11
A	WO 2013130976 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC. et al.) 06 September 2013 (2013-09-06) abstract, claim 1 and description page 140 embodiment 39	1-11
A	WO 2008153947 A2 (AMGEN INC. et al.) 18 December 2008 (2008-12-18) abstract, claims 1-17	1-11
A	CN 103189369 A (GILEAD CONNECTICUT INC. et al.) 03 July 2013 (2013-07-03) abstract, claims 1-28	1-11
A	CN 103201277 A (GILEAD CONNECTICUT INC. et al.) 10 July 2013 (2013-07-10) abstract, claims 1-27	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2022

Date of mailing of the international search report

28 January 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/129643

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020228817	A1	19 November 2020	None			
CN	107074874	A	18 August 2017	US	2017267691	A1	21 September 2017
				US	9879029	B2	30 January 2018
				ES	2700200	T3	14 February 2019
				WO	2016106009	A1	30 June 2016
				JP	2018500340	A	11 January 2018
				JP	6322770	B2	09 May 2018
				EP	3237420	A1	01 November 2017
				EP	3237420	B1	26 September 2018
WO	2013130976	A1	06 September 2013	PE	20150666	A1	06 May 2015
				NO	2945854	T3	21 July 2018
				PL	3321262	T3	28 June 2021
				DK	3321262	T3	25 January 2021
				HU	E037423	T2	28 August 2018
				JP	2016027053	A	18 February 2016
				CY	1120172	T1	12 December 2018
				HK	1254429	A1	19 July 2019
				NZ	700314	A	26 August 2016
				SI	2820009	T1	31 May 2018
				LT	2820009	T	10 May 2018
				AU	2013225737	B2	01 March 2018
				PT	2820009	T	12 April 2018
				RS	57097	B1	29 June 2018
				HK	1204323	A1	13 November 2015
				CR	20140413	A	05 November 2014
				AR	090220	A1	29 October 2014
				CN	104507926	A	08 April 2015
				CO	7081155	A2	10 October 2014
				US	2016122316	A1	05 May 2016
				US	9708290	B2	18 July 2017
				HR	P20210482	T1	14 May 2021
				HK	1206011	A1	31 December 2015
				PL	2820009	T3	28 September 2018
				SI	3321262	T1	30 April 2021
				US	2014249127	A1	04 September 2014
				US	9259470	B2	16 February 2016
				DK	2820009	T3	16 April 2018
				PT	3321262	T	04 March 2021
				PH	12015501653	A1	10 April 2017
				PH	12015501653	B1	10 April 2017
				MX	2014010432	A	04 February 2015
				MX	354675	B	15 March 2018
				CL	2014002301	A1	08 May 2015
				SG	11201405356 Q	A	27 November 2014
				BR	112014021634	A8	30 January 2018
				TW	201339146	A	01 October 2013
				TW	I589569	B	01 July 2017
				US	2013252934	A1	26 September 2013
				US	8697715	B2	15 April 2014
				HR	P20180591	T1	18 May 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/129643

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				US	2018127393	A1	10 May 2018
				US	10519126	B2	31 December 2019
				LT	3321262	T	10 June 2021
				IL	244276	D0	21 April 2016
				IL	244276	A	30 January 2020
				RU	2014139601	A	20 April 2016
				RU	2650501	C2	16 April 2018
				KR	20140138820	A	04 December 2014
WO	2008153947	A2	18 December 2008	WO	2008153947	A3	16 April 2009
				US	2010324047	A1	23 December 2010
				US	8557830	B2	15 October 2013
				EP	2170887	A2	07 April 2010
				CA	2689092	A1	18 December 2008
				CA	2689092	C	15 January 2013
				US	2014005198	A1	02 January 2014
				AU	2008262310	A1	18 December 2008
CN	103189369	A	03 July 2013	WO	2012031004	A1	08 March 2012
				CN	106220614	A	14 December 2016
				JP	2013536863	A	26 September 2013
				JP	5841602	B2	13 January 2016
				BR	112013007506	A2	12 July 2016
				HK	1231462	A1	22 December 2017
				CA	2809836	A1	08 March 2012
				CA	2809836	C	15 January 2019
				US	2013281432	A1	24 October 2013
				US	9249123	B2	02 February 2016
				KR	20130101044	A	12 September 2013
				KR	101837223	B1	09 March 2018
				EP	2611790	A1	10 July 2013
				EP	2611790	B1	04 November 2015
				ES	2561277	T3	25 February 2016
CN	103201277	A	10 July 2013	WO	2012030990	A1	08 March 2012
				JP	2013536862	A	26 September 2013
				JP	5842004	B2	13 January 2016
				CA	2809662	A1	08 March 2012
				CA	2809662	C	16 April 2019
				US	2013261103	A1	03 October 2013
				US	8975260	B2	10 March 2015
				EP	2611798	A1	10 July 2013
				EP	2611798	B1	08 April 2015
				ES	2537190	T3	03 June 2015
				KR	20130102061	A	16 September 2013
				KR	101864908	B1	05 June 2018
				KR	20180031823	A	28 March 2018
				BR	112013007499	A2	12 July 2016
				CN	103201277	B	25 November 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/129643

A. 主题的分类

C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/4439(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)

C07D495/-, A61K31/-, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EP0DOC, ISI Web of Knowledge, STN (REGISTRY, CAPLUS): 南京明德新药, 氧杂, 环丁烷, 螺环, 细胞外调节蛋白激酶, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 晶体, 晶型, ERK, oxa, cyclobutane, spiro, extracellular regulated protein kinase, inhibitor, cancer, tumor, crystal, CAS RN 2545622-81-7。

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
PX	WO 2020228817 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 2020年11月19日 (2020 - 11 - 19) 说明书第24页化合物WX006, 权利要求1-17	1-11
A	CN 107074874 A (伊莱利利公司) 2017年8月18日 (2017 - 08 - 18) 摘要、说明书第27页实施例5	1-11
A	WO 2013130976 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC. 等) 2013年9月6日 (2013 - 09 - 06) 摘要、权利要求1和说明书第140页实施例39	1-11
A	WO 2008153947 A2 (AMGEN INC. 等) 2008年12月18日 (2008 - 12 - 18) 摘要、权利要求1-17	1-11
A	CN 103189369 A (吉利德康涅狄格有限公司 等) 2013年7月3日 (2013 - 07 - 03) 摘要、权利要求1-28	1-11
A	CN 103201277 A (吉利德康涅狄格有限公司 等) 2013年7月10日 (2013 - 07 - 10) 摘要、权利要求1-27	1-11

☐ 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

2022年1月13日

国际检索报告邮寄日期

2022年1月28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李冰

电话号码 86-(10)-53962156

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/129643

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	2020228817	A1	2020年11月19日	无		
CN	107074874	A	2017年8月18日	US	2017267691 A1	2017年9月21日
				US	9879029 B2	2018年1月30日
				ES	2700200 T3	2019年2月14日
				WO	2016106009 A1	2016年6月30日
				JP	2018500340 A	2018年1月11日
				JP	6322770 B2	2018年5月9日
				EP	3237420 A1	2017年11月1日
				EP	3237420 B1	2018年9月26日
WO	2013130976	A1	2013年9月6日	PE	20150666 A1	2015年5月6日
				NO	2945854 T3	2018年7月21日
				PL	3321262 T3	2021年6月28日
				DK	3321262 T3	2021年1月25日
				HU	E037423 T2	2018年8月28日
				JP	2016027053 A	2016年2月18日
				CY	1120172 T1	2018年12月12日
				HK	1254429 A1	2019年7月19日
				NZ	700314 A	2016年8月26日
				SI	2820009 T1	2018年5月31日
				LT	2820009 T	2018年5月10日
				AU	2013225737 B2	2018年3月1日
				PT	2820009 T	2018年4月12日
				RS	57097 B1	2018年6月29日
				HK	1204323 A1	2015年11月13日
				CR	20140413 A	2014年11月5日
				AR	090220 A1	2014年10月29日
				CN	104507926 A	2015年4月8日
				CO	7081155 A2	2014年10月10日
				US	2016122316 A1	2016年5月5日
				US	9708290 B2	2017年7月18日
				HR	P20210482 T1	2021年5月14日
				HK	1206011 A1	2015年12月31日
				PL	2820009 T3	2018年9月28日
				SI	3321262 T1	2021年4月30日
				US	2014249127 A1	2014年9月4日
				US	9259470 B2	2016年2月16日
				DK	2820009 T3	2018年4月16日
				PT	3321262 T	2021年3月4日
				PH	12015501653 A1	2017年4月10日
				PH	12015501653 B1	2017年4月10日
				MX	2014010432 A	2015年2月4日
				MX	354675 B	2018年3月15日
				CL	2014002301 A1	2015年5月8日
				SG	11201405356Q A	2014年11月27日
				BR	112014021634 A8	2018年1月30日
				TW	201339146 A	2013年10月1日
				TW	1589569 B	2017年7月1日
				US	2013252934 A1	2013年9月26日
				US	8697715 B2	2014年4月15日
				HR	P20180591 T1	2018年5月18日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/129643

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)
				US	2018127393	A1	2018年5月10日
				US	10519126	B2	2019年12月31日
				LT	3321262	T	2021年6月10日
				IL	244276	D0	2016年4月21日
				IL	244276	A	2020年1月30日
				RU	2014139601	A	2016年4月20日
				RU	2650501	C2	2018年4月16日
				KR	20140138820	A	2014年12月4日
WO	2008153947	A2	2008年12月18日	WO	2008153947	A3	2009年4月16日
				US	2010324047	A1	2010年12月23日
				US	8557830	B2	2013年10月15日
				EP	2170887	A2	2010年4月7日
				CA	2689092	A1	2008年12月18日
				CA	2689092	C	2013年1月15日
				US	2014005198	A1	2014年1月2日
				AU	2008262310	A1	2008年12月18日
CN	103189369	A	2013年7月3日	WO	2012031004	A1	2012年3月8日
				CN	106220614	A	2016年12月14日
				JP	2013536863	A	2013年9月26日
				JP	5841602	B2	2016年1月13日
				BR	112013007506	A2	2016年7月12日
				HK	1231462	A1	2017年12月22日
				CA	2809836	A1	2012年3月8日
				CA	2809836	C	2019年1月15日
				US	2013281432	A1	2013年10月24日
				US	9249123	B2	2016年2月2日
				KR	20130101044	A	2013年9月12日
				KR	101837223	B1	2018年3月9日
				EP	2611790	A1	2013年7月10日
				EP	2611790	B1	2015年11月4日
				ES	2561277	T3	2016年2月25日
CN	103201277	A	2013年7月10日	WO	2012030990	A1	2012年3月8日
				JP	2013536862	A	2013年9月26日
				JP	5842004	B2	2016年1月13日
				CA	2809662	A1	2012年3月8日
				CA	2809662	C	2019年4月16日
				US	2013261103	A1	2013年10月3日
				US	8975260	B2	2015年3月10日
				EP	2611798	A1	2013年7月10日
				EP	2611798	B1	2015年4月8日
				ES	2537190	T3	2015年6月3日
				KR	20130102061	A	2013年9月16日
				KR	101864908	B1	2018年6月5日
				KR	20180031823	A	2018年3月28日
				BR	112013007499	A2	2016年7月12日
				CN	103201277	B	2015年11月25日