

(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
2020 年 12 月 3 日 (03.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/238802 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/091889

(22) 国际申请日: 2020 年 5 月 22 日 (22.05.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910439448.6 2019年5月24日 (24.05.2019) 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)。

(72) 发明人: 李刚 (LI, Gang); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。王坤 (WANG, Kun); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。胡利红 (HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。丁照中 (DING, Charles Z.); 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, 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,

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

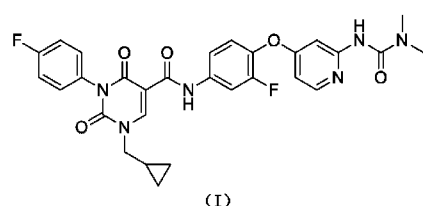
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM OF C-MET/AXL INHIBITOR

(54) 发明名称: 一种 c-MET/AXL 抑制剂的晶型



(I)

(57) Abstract: A crystal form and a salt form of a uracil compound acting as a c-MET/AXL inhibitor and a preparation method therefor, specifically relating to the crystal form and the salt form of the compound shown in formula (I), and also comprising an application of the crystal form and the salt form in the preparation of drugs for the treatment of tumours.

(57) 摘要: 一种作为 c-MET/AXL 抑制剂的尿嘧啶类化合物的晶型、盐型及其制备方法, 具体涉及式 (I) 所示化合物的晶型和盐型, 还包括所述晶型和盐型在制备治疗肿瘤药物中的应用。



WO 2020/238802 A1

一种 c-MET/AXL 抑制剂的晶型

本申请主张如下优先权：

CN201910439448.6，申请日 2019 年 05 月 24 日。

5 技术领域

本发明涉及一种c-MET/AXL抑制剂的尿嘧啶类化合物的晶型、盐型及其制备方法，还包括所述晶型和盐型在制备治疗肿瘤药物中的应用。

背景技术

原癌基因 Met 编码的 c-Met 是一种具有高度结合性的受体酪氨酸激酶，属于 RON 亚族，是散射因子或肝细胞生长因子 (HGF) 唯一已知的受体。c-Met 蛋白是由 50 kD 的 α 亚基和 145 kD 的 β 亚基通过二硫键相连的异二聚体，分为胞外域和胞内域。胞外域包含有 3 个功能不同的结构域：覆盖整个 α 链和部分 β 链的 N-端配体结合域 (SEMA 区域)、有 4 个保守二硫键的胱氨酸富集区域、以及免疫球蛋白样结构域。胞内域同样由 3 个调控区域组成：有 Tyr1003 磷酸化位点的近膜结构域、有 Tyr1234 和 Tyr1235 磷酸化位点的酪氨酸激酶催化结构域、以及有 Tyr1349 和 Tyr1356 结合酪氨酸的 C-端多功能结合区域

HGF 与 c-Met 胞外域结合后，诱导 c-Met 发生磷酸化，在 C-端多功能区域募集多种细胞间质因子，如 GAB1 (生长因子受体结合蛋白-1)、GAB2 (生长因子受体结合蛋白-2) 等，进一步吸引 SHP2、PI3K 等分子结合在此，由此激活 RAS /MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT 通路等，从而调控着细胞的生长、迁移、增殖和存活。c-Met 通路异常会诱发肿瘤的发生和转移，在多种人类恶性肿瘤如膀胱癌、胃癌、肺癌、乳腺癌中发现异常高水平表达的 c-Met。此外，c-Met 还与肿瘤对多种激酶抑制剂的耐药性相关。

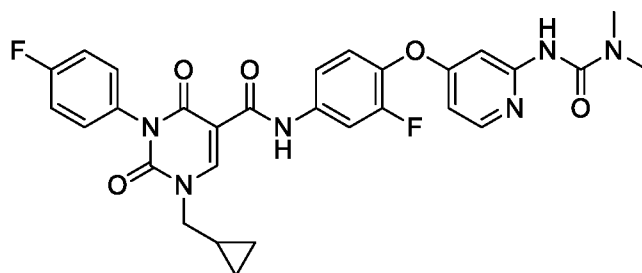
c-Met 和多种膜受体之间存在相互作用 (crosstalk)，构成了复杂的网络体系。c-Met 和黏附受体 CD44 之间的相互作用，放大了信号肽的应答作用；与脑蛋白受体从蛋白的相互作用激活了非依赖配体 HGF 的 c-Met，增强了侵袭作用；与促凋亡受体 FAS 之间的相互作用加快了细胞凋亡；与多种受体酪氨酸激酶如 EGFR、VEGFR 等的作用使得彼此间激活受到调控，血管生成过程受到影响。c-Met 与这些膜受体之间的相互作用促进了肿瘤的发生和转移，诱导产生耐药性。

AXL 是一种跨膜蛋白，胞外区包括两个免疫球蛋白样区以及两个纤维连接蛋白样区，配体结合区域为免疫球蛋白样区，AXL 与 Tyro3 以及 Mer 同属于 TAM 受体酪氨酸激酶家族，均以生长停滞特异性基因 6 (Gas6) 所编码的蛋白分子以及人血浆抗凝蛋白 S 为配体。当 AXL 与 Gas6 结合时，AXL 的构象发生变化，形成二聚体。膜内段酪氨酸残基被磷酸化，激活 AXL 本身的酪氨酸蛋白激酶活性，进一步磷酸化下游蛋白，起到信号传导作用。AXL 激活后可引起 GRB2 激活，进而通过 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路影响肿瘤细胞增殖，也可以磷酸化 PI3K 进而激活 AKT，增强肿瘤细胞存活能力。此外 AXL 可直接激活 SRC 或是通过与 EGFR、VEGFR 以及 MET 产生交互影响促进肿瘤细胞的迁移与侵入，进而导致肿瘤转移恶化。AXL 蛋白高表达与乳腺癌、肺癌、急性骨髓性白血病病情恶化相关。有研究表明，AXL 信号激活是肿瘤细胞发生上皮-间充质转化 (EMT) 的主要机制之一，也是癌细胞对靶向药物和化疗药物产生耐药性的主要机制之一。

目前已上市的抗肿瘤药物较多，如烷化剂药物、抗代谢药物、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂等，但是大多由于毒性较大，病人不耐受。随着肿瘤分子生物学研究的深入，对肿瘤的发生发展的分子机制越来越清楚，分子靶向治疗多种恶性肿瘤受到了广泛的关注和高度重视。分子靶向药物具有选择性高、广谱有效，其安全性优于细胞毒性化疗药物，是目前肿瘤治疗领域发展的新方向。

5 发明内容

本发明提供式 (I) 化合物 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： $9.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $17.17^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $18.89^\circ \pm 0.20^\circ$ 。



(I)

在本发明的一些方案中，上述 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：

10 $9.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $10.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.92^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $17.17^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $18.89^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $19.82^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $22.09^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $24.48^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 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：

8.10°、9.37°、10.37°、10.92°、12.92°、14.11°、14.67°、15.21°、15.85°、16.21°、16.66°、17.17°、17.64°、18.89°、19.18°、19.82°、20.74°、21.30°、22.09°、22.91°、23.90°、24.48°、25.56°、25.92°、
15 26.29°、27.04°、27.39°、28.32°、29.27°、29.86°、30.57°、31.34°、32.16°、32.62°、33.27°、33.79°、34.45°、34.75°、36.80°、39.33°。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱如图 1 所示

在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 图谱解析数据

编号	2θ角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)	编号	2θ角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)
1	8.104	10.9004	8.0	21	23.901	3.7200	41.0
2	9.366	9.4346	51.6	22	24.475	3.6340	52.1
3	10.372	8.5221	39.5	23	25.559	3.4823	19.0
4	10.924	8.0924	9.5	24	25.915	3.4352	49.6
5	12.915	6.8490	34.7	25	26.286	3.3876	48.0
6	14.114	6.2695	12.1	26	27.039	3.2950	4.2
7	14.674	6.0315	13.7	27	27.394	3.2530	4.3
8	15.206	5.8219	4.9	28	28.322	3.1485	10.5
9	15.854	5.5855	6.3	29	29.267	3.0490	10.1
10	16.205	5.4652	16.0	30	29.856	2.9901	4.2
11	16.663	5.3158	22.8	31	30.568	2.9221	6.3
12	17.174	5.1589	100.0	32	31.336	2.9523	5.2
13	17.644	5.0224	3.8	33	32.163	2.7807	23.2
14	18.891	4.6936	64.3	34	32.622	2.7427	7.1
15	19.182	4.6232	48.5	35	33.269	2.6908	8.6
16	19.819	4.4759	36.4	36	33.785	2.6509	5.4
17	20.743	4.2787	6.4	37	34.453	2.6010	17.9
18	21.298	4.1685	37.9	38	34.750	2.5795	13.5
19	22.086	4.0214	46.7	39	36.801	2.4403	6.5
20	22.913	3.8781	39.0	40	39.327	2.2891	4.2

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型也可以用 DSC 进行表征，起始温度为 206.05℃，峰值温度为 207.18℃。

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 206.05℃±3℃处有一个吸热峰。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其差示扫描量热曲线图谱如图 2 所示。

- 5 在本发明的一些方案中，上述 A 晶型也可以用 TGA 进行表征，TGA 图谱显示加热至 158.11℃时，重量减少了 0.07730%，加热至 203.86℃时，重量又减少了 0.9855%，在 203.86℃以后开始出现较大的重量损失。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其热重分析曲线在 158.11℃±3℃时，失重达 0.07730%，在 203.86℃±3℃时，失重达 1.0628 %。

- 10 在本发明的一些方案中，上述 A 晶型，其热重分析曲线图谱如图 3 所示。

本发明还提供式 (I) 化合物 B 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：9.19±0.20°、12.34±0.20°、16.45±0.20°。

在本发明的一些方案中，上述 B 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：9.19±0.20°、12.34±0.20°、16.45±0.20°、16.88±0.20°、18.95±0.20°、21.34±0.20°、22.39±0.20°、

- 15 24.34±0.20°。

在本发明的一些方案中，上述 B 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：
6.35°、9.19°、10.00°、12.34°、12.74°、13.57°、16.55°、16.88°、17.40°、17.80°、18.28°、18.95°、
19.60°、20.19°、21.34°、21.69°、22.39°、23.33°、23.68°、24.34°、24.73°、25.56°、26.35°、26.94°、
27.69°、28.36°、29.03°、29.35°、30.06°、30.55°、31.12°、33.19°、33.86°、34.10°、36.01°、36.66°。

5 在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱如图 4 所示

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 2 所示。

表 2 式 (I) 化合物 B 晶型的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)	编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)
1	6.348	13.9112	3.1	19	23.681	3.7540	8.0
2	9.190	9.6153	100.0	20	24.337	3.6543	24.1
3	9.995	8.8420	4.5	21	24.731	3.5969	29.0
4	12.344	7.1647	27.1	22	25.558	3.4824	12.0
5	12.738	6.9437	13.7	23	26.346	3.3801	3.8
6	13.570	6.5198	1.8	24	26.938	3.3071	4.7
7	16.545	5.3534	74.7	25	27.687	3.2193	14.5
8	16.881	5.2478	57.7	26	28.357	3.1448	12.4
9	17.395	5.0939	11.7	27	29.028	3.0735	12.3
10	17.800	4.9790	1.2	28	29.346	3.0409	23.3
11	18.280	4.8491	14.1	29	30.055	2.9708	8.6
12	18.951	4.6790	15.9	30	30.545	2.9243	4.1
13	19.603	4.5248	7.8	31	31.119	2.8716	2.1
14	20.190	4.3946	5.6	32	33.192	2.6969	5.6
15	21.335	4.1612	20.1	33	33.861	2.6451	7.6
16	21.691	4.0936	14.0	34	34.098	2.6272	6.8
17	22.385	3.9684	17.0	35	36.013	2.4918	4.0
18	23.328	3.8100	5.3	36	36.663	2.4491	4.2

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其差示扫描量热曲线在 136.23℃±3℃ 和 206.26℃±3℃ 处各有一个吸热峰。

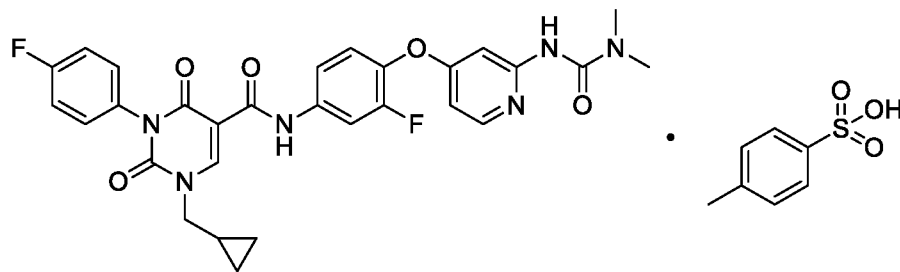
10 在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其差示扫描量热曲线图谱如图 5 所示。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型也可以用 TGA 进行表征，TGA 图谱显示加热至 136.32℃ 时，重量减少了 7.912%，加热至 198.78℃ 时，重量又减少了 2.081%，在 198.78℃ 以后开始出现较大的重量损失。

15 在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其热重分析曲线在 136.32℃±3℃ 时，失重达 7.912%，在 198.78℃±3℃ 时，失重达 9.993%。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其热重分析曲线图谱如图 6 所示。

本发明还提供式 (II) 化合物。



(II)

本发明还提供式 (II) 化合物 C 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:
4.22±0.20°、14.91±0.20°、20.75±0.20°。

在本发明的一些方案中, 上述 C 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:

- 5 4.22±0.20°、10.23±0.20°、14.34±0.20°、14.91±0.20°、19.27±0.20°、19.94±0.20°、20.75±0.20°、
23.51±0.20°、28.38±0.20°、29.03±0.20°、29.50±0.20°。

在本发明的一些方案中, 上述 C 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:

- 4.22°、7.18°、8.26°、10.23°、13.47°、14.34°、14.91°、15.68°、16.06°、16.48°、17.07°、17.67°、
18.12°、18.65°、19.27°、19.94°、20.35°、20.75°、21.55°、22.23°、22.48°、23.51°、24.73°、25.34°、
10 26.07°、26.35°、26.94°、27.25°、27.63°、28.38°、29.03°、29.5°、29.96°、30.57°、31.24°、32.03°、
32.91°、33.59°、34.32°、34.94°、35.79°、37.69°、38.28°。

在本发明的一些方案中, 上述 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱如图 7 所示

在本发明的一些方案中, 上述 C 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 5 所示。

表 3 式 (II) 化合物 C 晶型的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)	编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)
1	4.216	20.9419	51.4	23	24.731	3.5969	29.9
2	7.176	12.3090	9.5	24	25.342	3.5116	16.3
3	8.261	10.6942	8.1	25	26.072	3.4149	4.2
4	10.231	8.6393	28.0	26	26.351	3.3795	7.2
5	13.465	6.5707	402	27	26.937	3.3071	9.3
6	14.337	6.1727	60.	28	27.253	3.2696	5.6
7	14.909	5.9373	63.3	29	27.634	3.2253	2.3
8	15.683	5.6460	4.3	30	28.382	3.1420	51.3
9	16.061	5.5139	3.4	31	29.030	3.0733	69.2
10	16.483	5.3734	2.9	32	29.502	3.0252	47.6
11	17.073	5.1893	10.8	33	29.957	2.9803	7.7
12	17.666	5.0163	16.4	34	30.566	2.9223	3.3
13	18.121	4.8913	2.8	35	31.241	2.8607	3.0
14	18.654	4.7527	4.7	36	32.031	2.7919	4.6
15	19.266	4.6031	31.6	37	32.914	2.7190	2.8
16	19.938	4.4496	25.0	38	33.590	2.6658	3.9
17	20.353	4.3596	71.9	39	34.316	2.6111	2.1

编号	2θ角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)	编号	2θ角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)
18	20.746	4.2780	100.0	40	34.941	2.5658	3.7
19	21.554	4.1194	10.6	41	35.788	2.5069	1.5
20	22.226	3.9964	16.4	42	37.687	2.3849	3.7
21	22.480	3.9517	13.7	43	38.282	2.3492	5.1
22	23.506	3.7816	27.9				

在本发明的一些方案中,上述C晶型也可以用DSC进行表征,起始温度为220.74℃,峰值温度为221.97℃。

在本发明的一些方案中,上述C晶型,其差示扫描量热曲线在220.74℃±3℃处有一个吸热峰。

5 在本发明的一些方案中,上述C晶型,其差示扫描量热曲线图谱如图8所示。

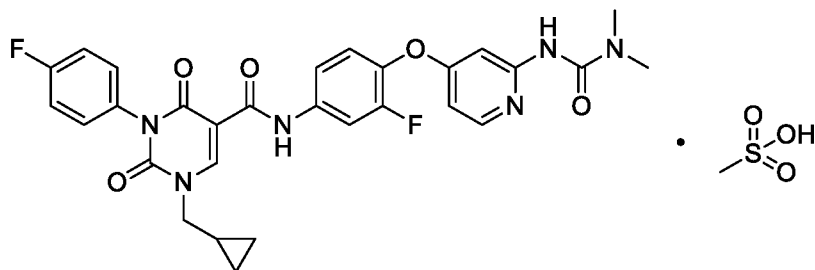
在本发明的一些方案中,上述C晶型也可以用TGA进行表征,TGA图谱显示加热至159.80℃时,重量减少了0.004784%,在159.80℃以后开始出现较大的重量损失。

在本发明的一些方案中,上述C晶型,其热重分析曲线在159.80℃±3℃时,失重达0.004784%。

在本发明的一些方案中,上述C晶型,其热重分析曲线图谱如图9所示。

10 本发明的一些方案中,上述C晶型的红外光谱图包含在3248 cm⁻¹±5cm⁻¹、3207 cm⁻¹±5cm⁻¹、3096 cm⁻¹±5cm⁻¹、3064 cm⁻¹±5cm⁻¹、3000 cm⁻¹±5cm⁻¹、1690±2cm⁻¹、1650±2cm⁻¹、1609±2cm⁻¹、1582±2cm⁻¹、1509±2cm⁻¹、1208±2cm⁻¹、1176±2cm⁻¹、1031±2cm⁻¹、1009±2cm⁻¹处的特征吸收峰。

本发明还提供式(III)化合物。



(III)

15 本发明还提供式(III)化合物的D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:7.49±0.20°、9.64±0.20°、19.23±0.20°。

在本发明的一些方案中,上述D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:7.49±0.20°、9.64±0.20°、18.75±0.20°、19.23±0.20°、20.93±0.20°、21.55±0.20°、22.17±0.20°。

在本发明的一些方案中,上述D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:

20 7.49°、7.89°、8.50°、9.17°、9.64°、11.20°、11.67°、12.28°、14.93°、15.40°、17.35°、18.75°、19.23°、20.93°、21.55°、22.17°、23.31°、24.12°、24.88°、25.58°、26.53°、27.53°、31.10°。

在本发明的一些方案中,上述D晶型,其X射线粉末衍射图谱如图10所示

在本发明的一些方案中,上述D晶型的XRPD图谱解析数据如表4所示。

表4 式(III)化合物D晶型的XRPD解析数据

编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度 (%)	编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度 (%)
1	7.491	11.7911	29.8	13	19.226	4.6126	100.0
2	7.887	11.2001	8.0	14	20.925	4.2417	44.5
3	8.497	10.3971	4.2	15	21.554	4.1195	51.8
4	9.165	9.6407	11.1	16	22.166	4.0070	37.5
5	9.642	9.1650	21.5	17	23.309	3.8130	14.1
6	11.198	7.8951	7.9	18	24.119	3.6868	9.1
7	11.671	7.5762	10.8	19	24.876	3.5763	5.8
8	12.284	7.1993	12.4	20	25.578	3.4798	26.1
9	14.926	5.9305	11.7	21	26.525	3.3576	20.2
10	15.398	5.7497	13.5	22	27.531	3.2372	3.5
11	17.353	5.1062	13.5	23	31.098	2.8735	4.1
12	18.753	4.7280	73.0				

在本发明的一些方案中, 上述 D 晶型也可以用 DSC 进行表征, 起始温度为 223.59℃, 峰值温度为 226.43℃。

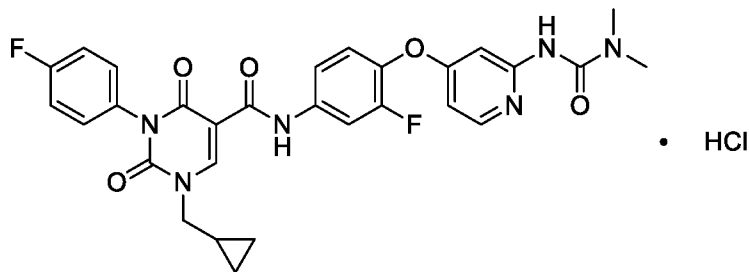
在本发明的一些方案中, 上述 D 晶型, 其差示扫描量热曲线在 223.59℃±3℃处有一个吸热峰。

5 在本发明的一些方案中, 上述 D 晶型, 其差示扫描量热曲线图谱如图 11 所示。

在本发明的一些方案中, 上述 D 晶型也可以用 TGA 进行表征, TGA 图谱显示加热至 150.12℃时, 重量减少了 0.3850%, 在 150.12℃以后开始出现较大的重量损失。

在本发明的一些方案中, 上述 D 晶型, 其热重分析曲线图谱如图 12 所示。

本发明还提供式 (IV) 化合物。



10

本发明还提供式 (IV) 化合物 E 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: 6.94±0.20°、10.00±0.20°、11.73±0.20°。

在本发明的一些方案中, 上述 E 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: 5.85±0.20°、6.94±0.20°、10.00±0.20°、11.73±0.20°、15.82±0.20°、17.10±0.20°、20.39±0.20°、

15 23.74±0.20°。

在本发明的一些方案中, 上述 E 晶型, 5.85°、6.94°、10.00°、11.73°、13.83°、14.41°、15.82°、16.38°、17.10°、17.47°、18.06°、18.95°、20.00°、20.39°、20.88°、22.25°、23.74°、24.91°、25.48°、26.39°、27.57°、29.86°、30.49°、32.62°、35.79°、37.14°。

在本发明的一些方案中，上述 E 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱如图 13 所示

在本发明的一些方案中，上述 E 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 3 所示。

表 5 式 (IV) 化合物 E 晶型的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)	编号	2θ 角(°)	面间距(Å)	相对强度(%)
1	5.854	15.0841	26.1	14	20.392	4.3515	31.8
2	6.940	12.7257	39.0	15	20.881	4.2506	14.8
3	9.996	8.8414	100.0	16	22.248	3.9925	7.5
4	11.733	7.5364	60.6	17	23.744	3.7442	33.3
5	13.825	6.4002	12.8	18	24.909	3.5717	47.6
6	14.412	6.1409	7.9	19	25.481	3.4928	20.6
7	15.816	5.5988	36.2	20	26.386	3.3750	25.3
8	16.383	5.4062	11.8	21	27.571	3.2326	11.0
9	17.096	5.1822	47.3	22	29.861	2.9896	7.4
10	17.472	5.0715	37.5	23	30.485	2.9298	8.7
11	18.063	4.9069	8.4	24	32.618	2.7430	11.0
12	18.952	4.6788	4.0	25	35.794	2.5066	15.7
13	19.998	4.4363	21.8	26	37.140	2.4188	7.7

在本发明的一些方案中，上述 E 晶型，其差示扫描量热曲线在 67.18℃±3℃和 203.17℃±3℃处有放热峰的起始点，在 181.72℃±3℃和 201.40℃±3℃处有吸热峰的起始点。

在本发明的一些方案中，上述 E 晶型，其差示扫描量热曲线图谱如图 14 所示。

在本发明的一些方案中，上述 E 晶型，其热重分析曲线在 52.80℃±3℃时，失重达 0.5018%，在 173.60℃±3℃时，失重达 4.4958%，在 210.40℃±3℃时，失重达 5.8808%。

在本发明的一些方案中，上述 E 晶型，其热重分析曲线图谱如图 15 所示。

需要说明的是，在粉末 X-射线衍射光谱中，峰的位置或峰的相对强度可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型，峰的位置可能存在误差，2θ 值的测定误差可以为±0.50°，可以为±0.30°，或可以为±0.20°。因此，在确定每种晶型时，应该将此误差考虑在内，在误差内也属于本发明的范围。

需要说明的是，对于同种晶型，DSC 的吸热峰出现位置可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型，吸热峰的位置可能存在误差，误差可以为±5℃，可以为±3℃，或可以为±2℃。因此，在确定每种晶型时，应该将此误差考虑在内，在误差内也属于本发明的范围。

需要说明的是，对于同种晶型，TGA 的失重温度的出现位置可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型，失重温度的位置可能存在误差，误差可以为±5℃，可以为±3℃，或可以为±2℃。因此，在确定每种晶型时，应该将此误差考虑在内，在误差内也属于本发明的范围。

技术效果

本发明化合物的晶型及盐型对 c-MET 和 AXL 酶有较强的抑制活性，对 MKN45 细胞的显示出较好的抑制活性，良好的肿瘤抑制作用，且稳定性好，不易吸潮，便于制剂。

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。

5 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上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。

10 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。

本发明采用下述缩略词：

DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

THF: 四氢呋喃

15 TBTU: O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸

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。

本发明粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号: Bruker D8 Advance X-射线衍射仪

测试方法: 大约 10~20mg 样品用于 XRPD 检测。

20 详细的 XRPD 参数如下：

光管: Cu, $k\alpha$, ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)

光管电压: 40kV, 光管电流: 40mA

发散狭缝: 0.60mm

探测器狭缝: 10.50mm

25 防散射狭缝: 7.10mm

扫描范围: 3 或 4-40deg

步径: 0.02deg

步长: 0.12 秒

样品盘转速: 15rpm

30 本发明差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 方法

仪器型号: TADSCQ2000 差示扫描量热仪

测试方法: 取样品 (0.5~1mg) 置于 DSC 铝锅内进行测试，在 50mL/min N₂ 条件下，以 10°C/min 的升温速率，加热样品从室温 (25°C) 到 300°C 或 350°C。

本发明热重分析 (Thermal Gravimetric Analyzer, TGA) 方法

35 仪器型号: TAQ5000 热重分析仪

测试方法：取样品（2~5mg）置于TGA铂金锅内进行测试，在25mL/minN₂条件下，以10℃/min的升温速率，加热样品从室温(25℃)到300℃，350℃或失重20%。

本发明动态气体吸附仪（DVS）

仪器型号：DVSAAdvantage-1(SMS)

5 测试条件：大约10-15mg样品用于DVS检测。

平衡dm/dt: 0.01%/min: (时间: 10min最大180min)

干燥: 0%RH, 120min

RH(%)测量梯度: 10%

RH(%)测量梯度范围: 0%~90%~0%

10 下列表6为引湿性的判断标准:

表 6 引湿性的判断标准

引湿性分类	引湿增重*
潮解	吸收足量水分形成液体
极具引湿性	引湿增重不小于15%
有引湿性	引湿增重小于15%但不小于2%
略有引湿性	引湿增重小于2%但不小于0.2%
无或几乎无引湿性	引湿增重小于0.2%

*在25℃/80%RH下的引湿增重。

本发明高效液相色谱（HighPerformanceLiquidChromatograph,HPLC）方法

仪器型号：安捷伦1200高效液相色谱仪

15 分析方法如下:

表 7 有关物质含量测试的 HPLC 分析方法

设备	安捷伦1200高效液相色谱仪		
色谱柱	Eclipse Plus C18 3.5um 4.6*150mm		
流动相A	0.0375%三氟乙酸水溶液		
流动相B	0.0188%三氟乙酸乙腈溶液		
流速	1.0mL/min		
进样体积	1.5μL		
检测波长	220nm/254nm		
柱温	40℃		
稀释剂	乙腈		
梯度洗脱程序	时间(min)	流动相A (%)	流动相B (%)
	0.00	100	0

	40.00	40	60
	55.00	0	100
	60.00	0	100

附图说明

图 1 为式 (I) 化合物 A 晶型的 XRPD 谱图。

图 2 为式 (I) 化合物 A 晶型的 DSC 谱图。

图 3 为式 (I) 化合物 A 晶型的 TGA 谱图。

5 图 4 为式 (I) 化合物 B 晶型的 XRPD 谱图。

图 5 为式 (I) 化合物 B 晶型的 DSC 谱图。

图 6 为式 (I) 化合物 B 晶型的 TGA 谱图。

图 7 为式 (II) 化合物 C 晶型的 XRPD 谱图。

图 8 为式 (II) 化合物 C 晶型的 DSC 谱图。

10 图 9 为式 (II) 化合物 C 晶型的 TGA 谱图。

图 10 为式 (III) 化合物 D 晶型的 XRPD 谱图。

图 11 为式 (III) 化合物 D 晶型的 DSC 谱图。

图 12 为式 (III) 化合物 D 晶型的 TGA 谱图。

图 13 为式 (IV) 化合物 E 晶型的 XRPD 谱图。

15 图 14 为式 (IV) 化合物 E 晶型的 DSC 谱图。

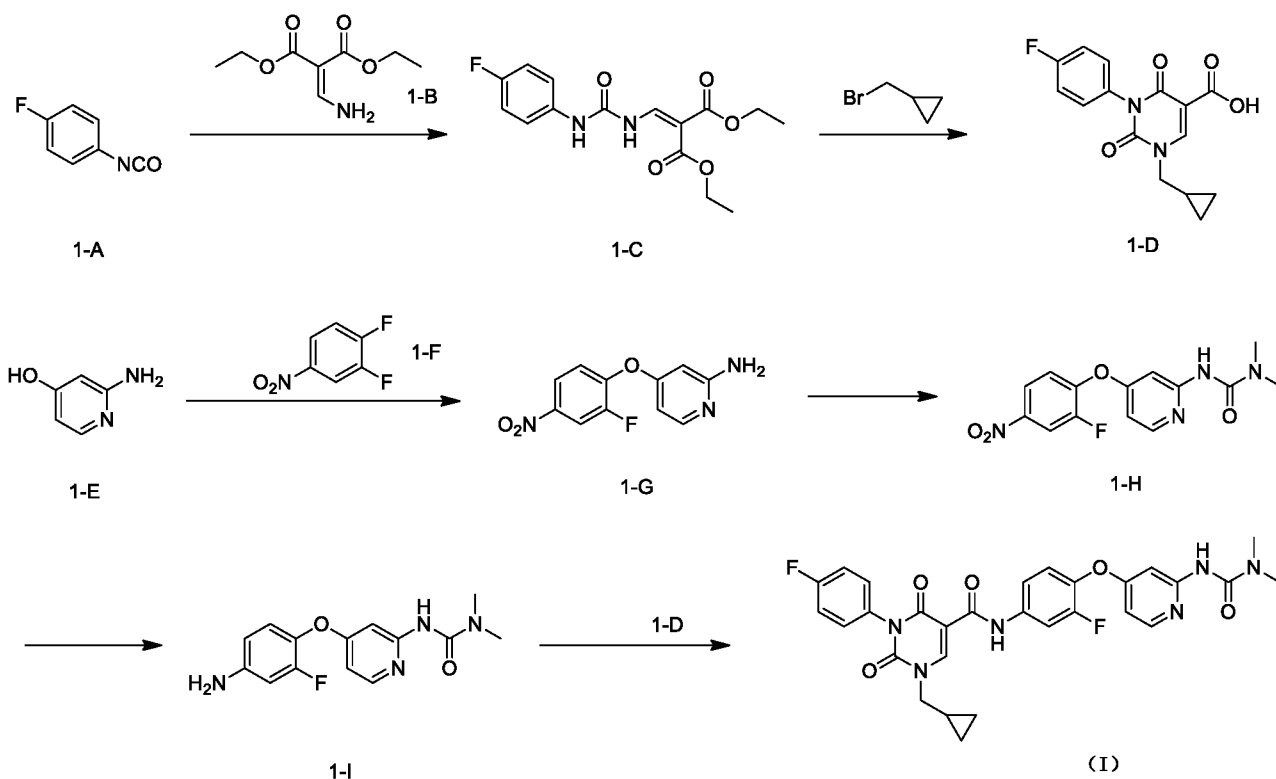
图 15 为式 (IV) 化合物 E 晶型的 TGA 谱图。

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。

20 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 A 晶型的制备

**1-C的制备:**

氮气保护, 搅拌下, 向化合物 1-A (201.93 克, 1.47 摩尔) 的甲苯 (2 升) 溶液中加入 DIPEA (202.56 克, 1.57 摩尔) 和化合物 1-B (251.66 克, 1.34 摩尔)。反应液在 100℃ 下反应 16 小时。反应液自然降

5 温至室温搅拌 16 小时, 过滤, 收集滤饼, 得到中间体 1-C。LCMS(ESI) m/z :347.0[M+Na]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (dt, J=12.26, 7.08 Hz, 6 H) 4.15 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 4.24 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 7.12 - 7.26 (m, 2 H) 7.44 - 7.59 (m, 2 H) 8.47 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 10.57 (br d, J=12.47 Hz, 1 H)。

1-D的制备:

氮气保护下, 往中间体 1-C (197.73 克, 0.61 摩尔) 的乙醇 (1 升) 液中, 加入碳酸钾 (169.94 克, 1.23 摩尔)。反应液在 75℃ 下反应 2 小时, 加入溴甲基环丙烷 (166.63 克, 1.23 摩尔)。反应液在 75℃

10 反应 16 小时, 加入水 (1 升)。反应液在 75℃ 反应 16 小时。将反应液减压浓缩除去乙醇, 残余物加入乙酸乙酯 (500 毫升*2) 萃取, 收集水相, 加入 12M 盐酸调节至 pH=1 后过滤, 收集滤饼烘干得到中间体 1-D。LCMS(ESI) m/z :304.9[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.37 - 0.45 (m, 2 H) 0.50 - 0.60 (m, 2 H) 1.07 - 1.35 (m, 1 H) 3.80 (d, J=7.21 Hz, 2 H) 7.23 - 7.51 (m, 4 H) 8.83 (s, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)。

1-G的制备:

氮气保护下, 化合物 1-E (50.09 克, 0.45 摩尔)、化合物 1-F (77.47 克, 0.49 摩尔) 和碳酸钾 (66.06 克, 0.48 摩尔) 的乙腈 (250 毫升) 溶液升温至 50℃ 反应 16 小时。加入 750 毫升水, 反应液在室温下

15 搅拌 48 小时后过滤, 收集滤饼烘干得到中间体 1-G。LCMS(ESI) m/z :250.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.00 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 6.26 (dd, J=5.75, 2.32 Hz, 1 H) 7.45 - 7.59 (m, 1 H) 7.90 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 8.11 - 8.24 (m, 1 H) 8.39 (dd, J=10.45, 2.75 Hz, 1 H)。

1-H的制备:

氮气保护下, 往化合物 1-G (50.35 克, 0.20 摩尔) 和 DIPEA (105 毫升, 0.61 摩尔) 的混合液中,

滴加氯甲酸苯酯（51 毫升，0.40 摩尔）。反应液在 0℃ 下反应 3 小时后，加入 300 毫升二甲胺四氢呋喃溶液（2 摩尔每升），反应液在 50℃ 反应 16 小时。反应液降至室温搅拌 16 小时后过滤，滤液减压浓缩，残渣经柱层析纯化得到中间体 1-H。LCMS(ESI)m/z:321.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.91 (s, 6 H) 6.75 (dd, J=5.69, 2.38 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 2 H) 8.43 (dd, J=10.52, 2.69 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H)。

1-I 的制备:

氮气保护下，向化合物 1-H（15 克，46.8 毫摩尔）、醋酸（14.06 克，234.12 毫摩尔）、THF（150 毫升）和水（30 毫升）的混合液中加入铁粉（13.08 克，234.2 毫摩尔），反应液室温反应 16 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，残渣加入 500 毫升乙酸乙酯溶解后加入饱和食盐水（300 毫升*2）洗涤，有机相减压浓缩，残渣经柱层析纯化得到中间体 1-I。LCMS(ESI)m/z:291.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.91 (s, 6 H) 6.75 (dd, J=5.69, 2.38 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 2 H) 8.43 (dd, J=10.52, 2.69 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H)。

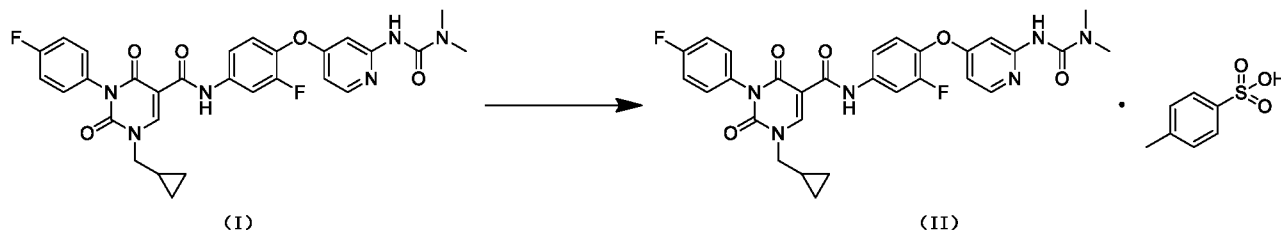
式 (I) 化合物 A 晶型的制备:

氮气保护下，向化合物 1-D（5.01 克，16.4 毫摩尔）和 DIPEA（6.37 克，49.3 毫摩尔）的 DMF（50 毫升）溶液中加入 TBTU（6.33 克，19.7 毫摩尔），搅拌 0.5 小时后加入化合物 1-I（5.03 克，17.2 毫摩尔），反应液室温反应 16 小时。向反应液中滴加 50 毫升水，室温搅拌 2 小时后过滤，收集滤饼烘干后经乙酸乙酯重结晶得到式 (I) 化合物，经 XRPD 检测（图 1），为式 (I) 化合物 A 晶型。LCMS(ESI)m/z:577.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.39 - 0.48 (m, 2 H) 0.52 - 0.61 (m, 2 H) 1.18 - 1.33 (m, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 3.86 (d, J=7.21 Hz, 2 H) 6.61 (dd, J=5.75, 2.45 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=8.86, 1.28 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=12.96, 2.45 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 8.81 - 9.01 (m, 2 H) 11.01 (s, 1 H)。

实施例 2: 式 (I) 化合物 B 晶型的制备

称量 100 毫克式 (I) 化合物 A 晶型加入 40 毫升小瓶中，加入 2 毫升的丙酮，将样品置于磁力搅拌器上（40℃）搅拌 16 小时后过滤，将所得固体置于 40℃ 真空干燥，经 XRPD 检测（图 4），为式 (I) 化合物 B 晶型。

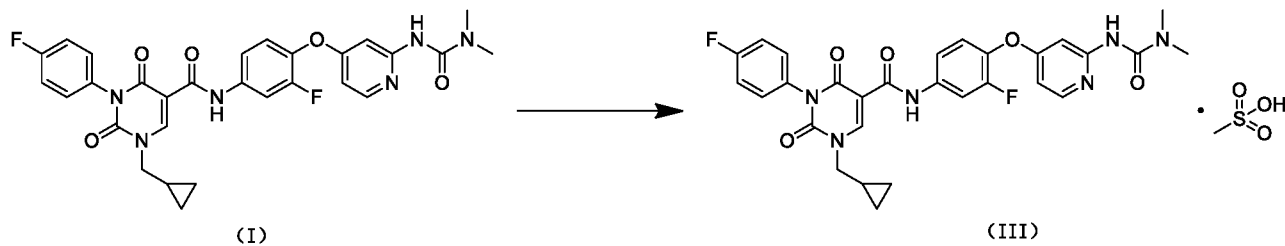
实施例 3: 式 (II) 化合物 C 晶型的制备



称量 1 克式 (I) 化合物 A 晶型加入 40 毫升小瓶中，加入 20 毫升的 THF，将样品置于磁力搅拌器上（40℃）进行搅拌 10 分钟，然后缓慢加入适量的对甲苯磺酸（式 (I) 化合物与对甲苯磺酸的摩尔比为 1:1.05，THF 稀释后加入），反应液溶清。将样品置于磁力搅拌器上（40℃）搅拌 16 小时。反应液有白色固体析出。过滤，将所得固体置于 40℃ 真空干燥箱干燥过夜得式 (II) 化合物，经 XRPD 检测（图 7），为式 (II) 化合物 C 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.07 (s, 1H), 10.07 (br s,

1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.4, 12.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 5H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 0.63 - 0.52 (m, 2H), 0.49 - 0.39 (m, 2H)。

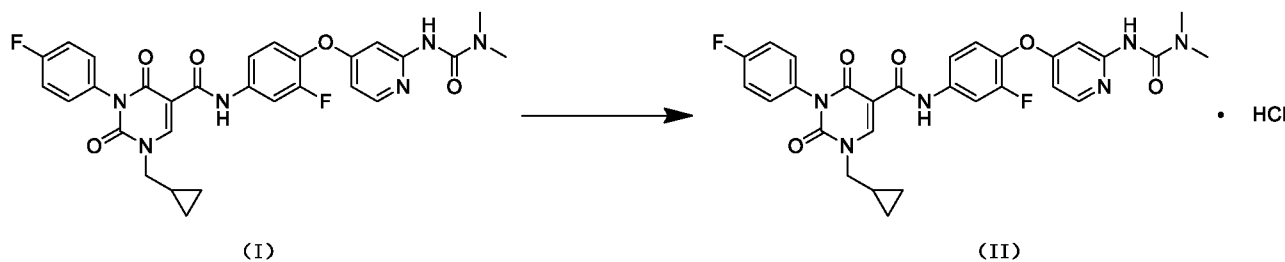
实施例 4：式 (III) 化合物 D 晶型的制备



5 称量 1 克式 (I) 化合物 A 晶型加入 40 毫升小瓶中，加入 20 毫升的 THF，将样品置于磁力搅拌器上 (40℃) 进行搅拌 10 分钟，然后缓慢加入适量的甲磺酸 (式 (I) 化合物与甲磺酸的摩尔比为 1:1.05, THF 稀释后加入)，反应液溶清。将样品置于磁力搅拌器上 (40℃) 搅拌 16 小时。反应液有白色固体析出。过滤，将所得固体置于 40℃ 真空干燥箱干燥过夜得式 (III) 化合物，经 XRPD 检测

10 (图 10)，为式 (III) 化合物 D 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.07 (s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.4, 9.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.14 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.34 - 1.18 (m, 1H), 0.63 - 0.53 (m, 2H), 0.49 - 0.38 (m, 2H)

实施例 5：式 (IV) 化合物 E 晶型的制备



15 称量 1 克式 (I) 化合物 A 晶型加入 40 毫升小瓶中，加入 20 毫升的 THF，将样品置于磁力搅拌器上 (40℃) 进行搅拌 10 分钟，然后缓慢加入适量的盐酸 (式 (I) 化合物与盐酸的摩尔比为 1:1.05, THF 稀释后加入)，反应液溶清。将样品置于磁力搅拌器上 (40℃) 搅拌 16 小时。反应液有白色固体析出。过滤，将所得固体置于 40℃ 真空干燥箱干燥过夜得式 (IV) 化合物，经 XRPD 检测

20 (图 13)，为式 (IV) 化合物 E 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.07 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 12.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 1.34 - 1.16 (m, 1H), 0.67 - 0.51 (m, 2H), 0.48 - 0.37 (m, 2H)

实施例 6：吸湿性研究

25 称取大约 10-15mg 样品用于 DVS 检测，检测结果见表 8

表 8 引湿情况表

化合物	25℃/80%RH 下的引湿增重
式 (I) 化合物 A 晶型	0.2801%

式 (II) 化合物 C 晶型

0.999%

结论：式 (I) 化合物 A 晶型和式 (II) 化合物 C 晶型略有引湿性。

实施例 7：式 (I) 化合物的酶学活性测试

试剂和耗材：

- 5 反应缓冲液：20mM Hepes (pH 7.5)，10 mM MgCl₂，1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02mg/ml BSA (牛血清白蛋白), 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT (二硫苏糖醇), 1% DMSO 以及相应辅助因子

化合物配制：

将受试化合物及参考化合物用 100% DMSO 溶解至 0.33μM，使用全自动微孔板预处理系统 ECHO 进行 3 倍稀释，10 个浓度梯度。

10 反应操作：

- 1) 将底物溶于新制缓冲液
- 2) 在上诉缓冲液中加入所需辅助因子
- 3) 将酶加入上述溶液中，混合均匀
- 4) 加入受试样品溶液，室温下孵育 20min
- 15 5) 将 ³³P-ATP 加入反应液液中，之后室温孵育 2 小时
- 6) 检测放射信号
- 7) 用 GraphPad Prism 软件分析结果

实验结果：见表 9。

表 9 式 (I) 化合物对激酶活性抑制的 IC₅₀ 值

受试化合物	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物 A 晶型	4.41	2.01

20

实验结果显示，式 (I) 化合物 A 晶型对 c-MET 和 AXL 酶有较强的抑制活性。

实施例 8：式 (I) 化合物的细胞增殖抑制实验

试剂和耗材：

- 25 1.细胞培养：DMEM 培养基、胎牛血清、DPBS
- 2.细胞系：MKN45 胃癌细胞系
- 3.检测试剂：活细胞检测试剂盒 CellTiter-Glo
- 4.其他主要耗材及试剂：化合物稀释板，中间板，检测板，DMSO

实验原理：

- 30 ATP 的含量直接反应了细胞的数量及细胞状态，通过对 ATP 进行定量测定可以检测活细胞的数目。
- 活细胞检测试剂盒含有荧光素酶及其底物，通过 ATP 的参与，荧光素酶可以催化底物，发出稳定的光学信号，通过检测信号的强度来测定细胞中 ATP 的数量。其中光信号和细胞中 ATP 量成正比，而 ATP 又和活细胞数正相关，从而可以检测出细胞的增殖情况。检测板使用 PE 公司的 Envision 进行分析。

实验方法:

1.制备细胞板

将 MKN45 细胞分别种于 384 孔板中, 每孔包含 200 个细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

5 2.准备化合物

用 Echo (全自动微孔板预处理系统) 进行 5 倍稀释, 9 个化合物浓度, 设置双复孔实验。

3.化合物处理细胞

将化合物转移到细胞板中, 化合物起始浓度为 10uM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 3 天。

4.检测

10 向细胞板中加入 Promega CellTiter-Glo 试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

实验结果:见表 10。

表 10 式 (I) 化合物的 A 晶型对细胞增殖抑制的 IC₅₀ 值

细胞名称	IC ₅₀ (nM)
MKN45 细胞	7.64

15 本实验结果显示: 式 (I) 化合物 A 晶型对 MKN45 细胞的显示出较好的抑制活性。

实施例 9: 式 (I) 化合物的体内药效研究

细胞培养:

人胃癌 HS 746T 细胞体外单层培养, 培养条件为 DMEM 培养基中加 10% 胎牛血清, 100 U/mL 青霉素和 100 U/mL 链霉素, 37 °C, 5%CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 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。

动物:

BALB/c 裸小鼠, 雄性。6-8 周龄, 体重 18-22 克。

肿瘤接种:

25 将 0.2 mL (2×10⁶个, 细胞: Matrigel=1:1) HS 746T 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背, 肿瘤平均体积达到约 100-150 mm³ 时开始分组给药。

实验指标: 实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。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: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效(TGI)用 T-C (天)和 T/C (%)评价。

30 实验结果:见表 11。

表 11 受试药物对人 Hs746t 胃癌细胞异种移植瘤模型的抑瘤药效评价

(基于给药后第 21 天肿瘤体积计算得出)

组别	肿瘤体积(mm ³) ^a (第 20 天)	T/C (%)	TGI (%)	p 值 ^b
----	---	------------	------------	------------------

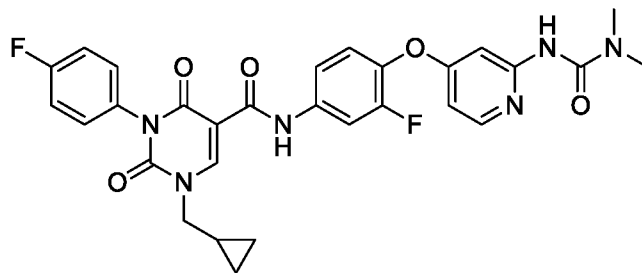
WO 2020/238802		PCT/CN2020/091889		
空白	2537±425	-	-	-
BMS777607	1872±355	27.61%	73.58	<0.001
LY2801653	88±13	101.62%	3.45	
式 (I) 化合物	4±2	104.82%	0.15	<0.001

注： a. 平均值±SEM； b. p 值根据肿瘤体积计算。

结论： 式 (I) 化合物在 Hs746t 胃癌细胞异种移植瘤模型的药效实验中显示比 BMS777607 和 LY2801653 更好的肿瘤抑制作用。

权利要求

1. 式 (I) 化合物 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: $9.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $17.17^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $18.89^\circ \pm 0.20^\circ$ 。



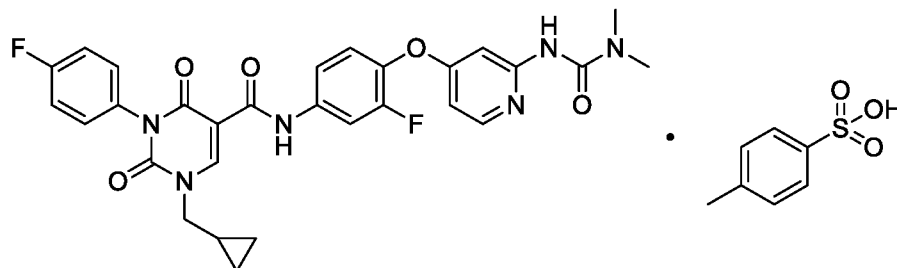
(I)

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:
 $9.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $10.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.92^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $17.17^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $18.89^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $19.82^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $22.09^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $24.48^\circ \pm 0.20^\circ$ 。
3. 如权利要求 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: 8.10° 、 9.37° 、 10.37° 、 10.92° 、 12.92° 、 14.11° 、 14.67° 、 15.21° 、 15.85° 、 16.21° 、 16.66° 、 17.17° 、 17.64° 、 18.89° 、 19.18° 、 19.82° 、 20.74° 、 21.30° 、 22.09° 、 22.91° 、 23.90° 、 24.48° 、 25.56° 、 25.92° 、 26.29° 、 27.04° 、 27.39° 、 28.32° 、 29.27° 、 29.86° 、 30.57° 、 31.34° 、 32.16° 、 32.62° 、 33.27° 、 33.79° 、 34.45° 、 34.75° 、 36.80° 、 39.33° 。
4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $206.05^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 处有一个吸热峰的起始点。
5. 根据权利要求 4 所述的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线图谱如图 2 所示。
6. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的 A 晶型, 其热重分析曲线在 $158.11^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 时, 失重达 0.07730% , 在 $203.86^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 时, 失重达 1.0628% 。
7. 根据权利要求 6 所述的 A 晶型, 其热重分析曲线图谱如图 3 所示。
8. 式 (I) 化合物 B 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: $9.19^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.45^\circ \pm 0.20^\circ$ 。
9. 根据权利要求 8 所述的 B 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:
 $9.19^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.45^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.88^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $18.95^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $21.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $22.39^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $24.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 。
10. 根据权利要求 9 所述的 B 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: 6.35° 、 9.19° 、 10.00° 、 12.34° 、 12.74° 、 13.57° 、 16.55° 、 16.88° 、 17.40° 、 17.80° 、 18.28° 、 18.95° 、 19.60° 、 20.19° 、 21.34° 、 21.69° 、 22.39° 、 23.33° 、 23.68° 、 24.34° 、 24.73° 、 25.56° 、 26.35° 、 26.94° 、 27.69° 、 28.36° 、 29.03° 、 29.35° 、 30.06° 、 30.55° 、 31.12° 、 33.19° 、 33.86° 、 34.10° 、 36.01° 、 36.66° 。
11. 根据权利要求 8-10 任意一项所述的 B 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $136.23^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $206.26^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 处有吸热峰的起始点。
12. 根据权利要求 11 所述的 B 晶型, 其差示扫描量热曲线图谱如图 5 所示。

13. 根据权利要求 8-10 任意一项所述的 B 晶型, 其热重分析曲线在 $136.32^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 时, 失重达 7.912%, 在 $198.78^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 时, 失重达 9.993%。

14. 根据权利要求 13 所述的 B 晶型, 其热重分析曲线图谱如图 6 所示。

15. 式 (II) 化合物。



(II)

16. 式 (II) 化合物 C 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: $4.22 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $14.91 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $20.75 \pm 0.20^{\circ}$ 。

17. 根据权利要求 16 所述的 C 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:

$4.22 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $10.23 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $14.34 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $14.91 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $19.27 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $19.94 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $20.75 \pm 0.20^{\circ}$ 、

$23.51 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $28.38 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $29.03 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $29.50 \pm 0.20^{\circ}$ 。

18. 根据权利要求 17 所述的 C 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: 4.22° 、

7.18° 、 8.26° 、 10.23° 、 13.47° 、 14.34° 、 14.91° 、 15.68° 、 16.06° 、 16.48° 、 17.07° 、 17.67° 、 18.12° 、

18.65° 、 19.27° 、 19.94° 、 20.35° 、 20.75° 、 21.55° 、 22.23° 、 22.48° 、 23.51° 、 24.73° 、 25.34° 、 26.07° 、

26.35° 、 26.94° 、 27.25° 、 27.63° 、 28.38° 、 29.03° 、 29.50° 、 29.96° 、 30.57° 、 31.24° 、 32.03° 、 32.91° 、

33.59° 、 34.32° 、 34.94° 、 35.79° 、 37.69° 、 38.28° 。

19. 根据权利要求 16-18 任意一项所述的 C 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $220.74^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 处有一个吸热峰的起始点。

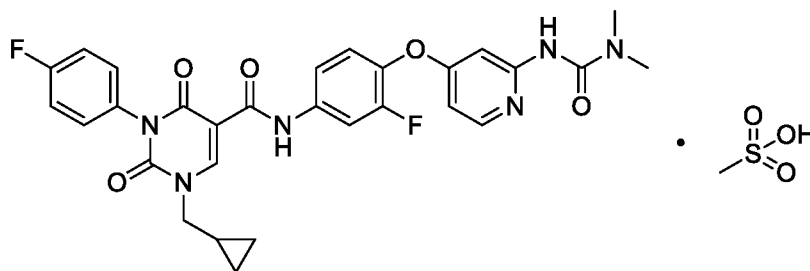
20. 根据权利要求 19 所述的 C 晶型, 其差示扫描量热曲线图谱如图 8 所示。

21. 根据权利要求 16-18 任意一项所述的 C 晶型, 其热重分析曲线在 $159.80^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 时, 失重达

0.004784%。

22. 根据权利要求 21 所述的 C 晶型, 其热重分析曲线图谱如图 9 所示。

23. 式 (III) 化合物。



(III)

24. 式 (III) 化合物的 D 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: $7.49 \pm 0.20^{\circ}$ 、

$9.64 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $19.23 \pm 0.20^{\circ}$ 。

25. 根据权利要求 24 所述的 D 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:

$7.49\pm 0.20^\circ$ 、 $9.64\pm 0.20^\circ$ 、 $18.75\pm 0.20^\circ$ 、 $19.23\pm 0.20^\circ$ 、 $20.93\pm 0.20^\circ$ 、 $21.55\pm 0.20^\circ$ 、 $22.17\pm 0.20^\circ$ 。

26. 根据权利要求 25 所述的 D 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: 7.49° 、

7.89° 、 8.50° 、 9.17° 、 9.64° 、 11.20° 、 11.67° 、 12.28° 、 14.93° 、 15.40° 、 17.35° 、 18.75° 、 19.23° 、

5 20.93° 、 21.55° 、 22.17° 、 23.31° 、 24.12° 、 24.88° 、 25.58° 、 26.53° 、 27.53° 、 31.10° 。

27. 根据权利要求 24-26 任意一项所述的 D 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $223.59^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 处有一个吸热峰的起始点。

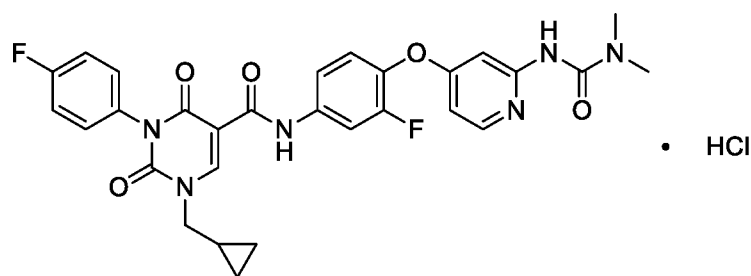
28. 根据权利要求 27 所述的 D 晶型, 其差示扫描量热曲线图谱如图 11 所示。

29. 根据权利要求 24-26 任意一项所述的 D 晶型, 其热重分析曲线在 $150.12^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 时, 失重达

10 0.3850% 。

30. 根据权利要求 29 所述的 D 晶型, 其热重分析曲线图谱如图 12 所示。

31. 式 (IV) 化合物。



32. 式 (IV) 化合物 E 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: $6.94\pm 0.20^\circ$ 、

15 $10.00\pm 0.20^\circ$ 、 $11.73\pm 0.20^\circ$ 。

33. 根据权利要求 32 所述的 E 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:

$5.85\pm 0.20^\circ$ 、 $6.94\pm 0.20^\circ$ 、 $10.00\pm 0.20^\circ$ 、 $11.73\pm 0.20^\circ$ 、 $15.82\pm 0.20^\circ$ 、 $17.10\pm 0.20^\circ$ 、 $20.39\pm 0.20^\circ$ 、

$23.74\pm 0.20^\circ$ 。

34. 根据权利要求 33 所述的 E 晶型, 5.85° 、 6.94° 、 10.00° 、 11.73° 、 13.83° 、 14.41° 、 15.82° 、 16.38° 、

20 17.10° 、 17.47° 、 18.06° 、 18.95° 、 20.00° 、 20.39° 、 20.88° 、 22.25° 、 23.74° 、 24.91° 、 25.48° 、 26.39° 、

27.57° 、 29.86° 、 30.49° 、 32.62° 、 35.79° 、 37.14° 。

35. 根据权利要求 32-34 任意一项所述的 E 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $67.18^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 和 $203.17^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 处有放热峰的起始点, 在 $181.72^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 和 $201.40^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 处有吸热峰的起始点。

36. 根据权利要求 35 所述的 E 晶型, 其差示扫描量热曲线图谱如图 14 所示。

25 37. 根据权利要求 32-34 任意一项所述的 E 晶型, 其热重分析曲线在 $52.80^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 时, 失重达

0.5018% , 在 $173.60^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 时, 失重达 4.4958% , 在 $210.40^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 时, 失重达 5.8808% 。

38. 根据权利要求 37 所述的 E 晶型, 其热重分析曲线图谱如图 15 所示。

39. 根据权利要求 1-38 任意一项所述的化合物或晶型, 其在制备治疗癌症药物中的应用。

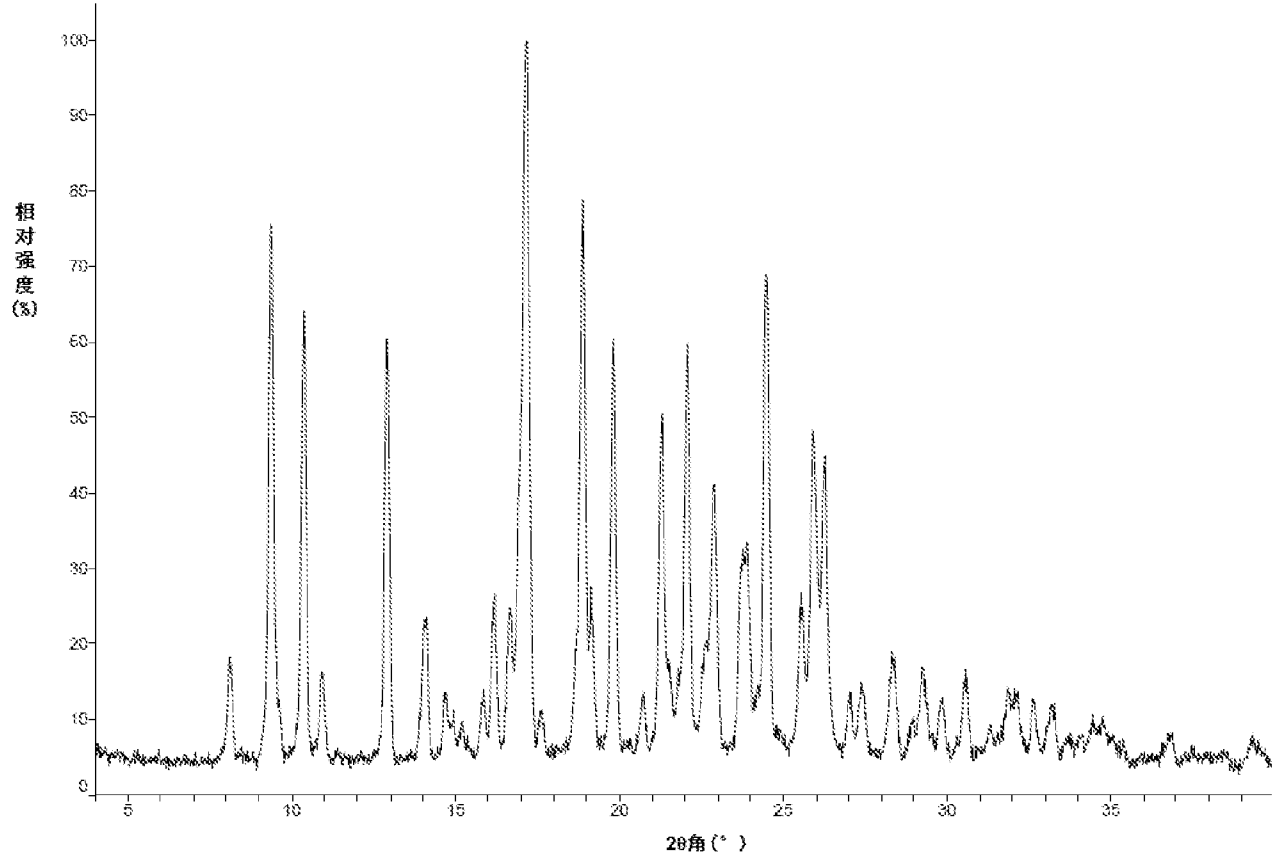


图 1

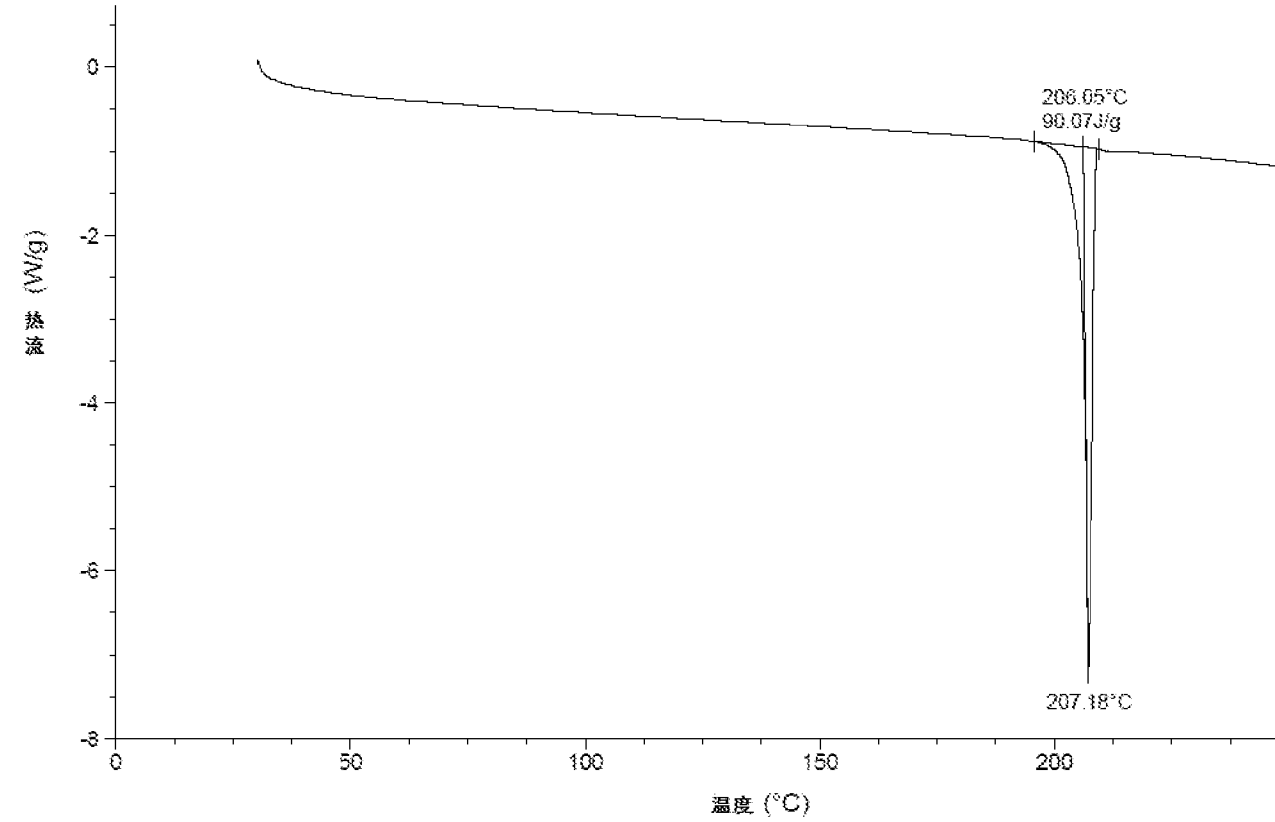


图 2

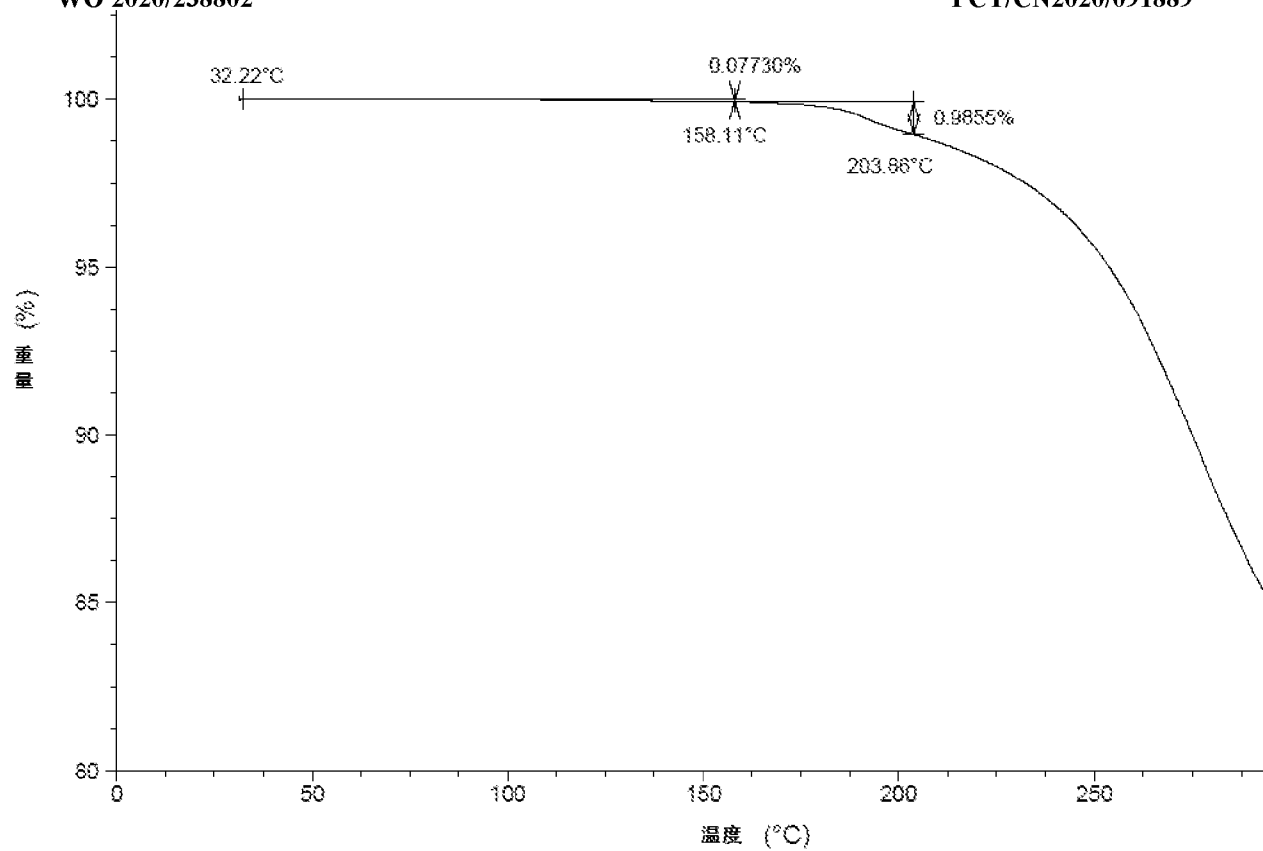


图 3

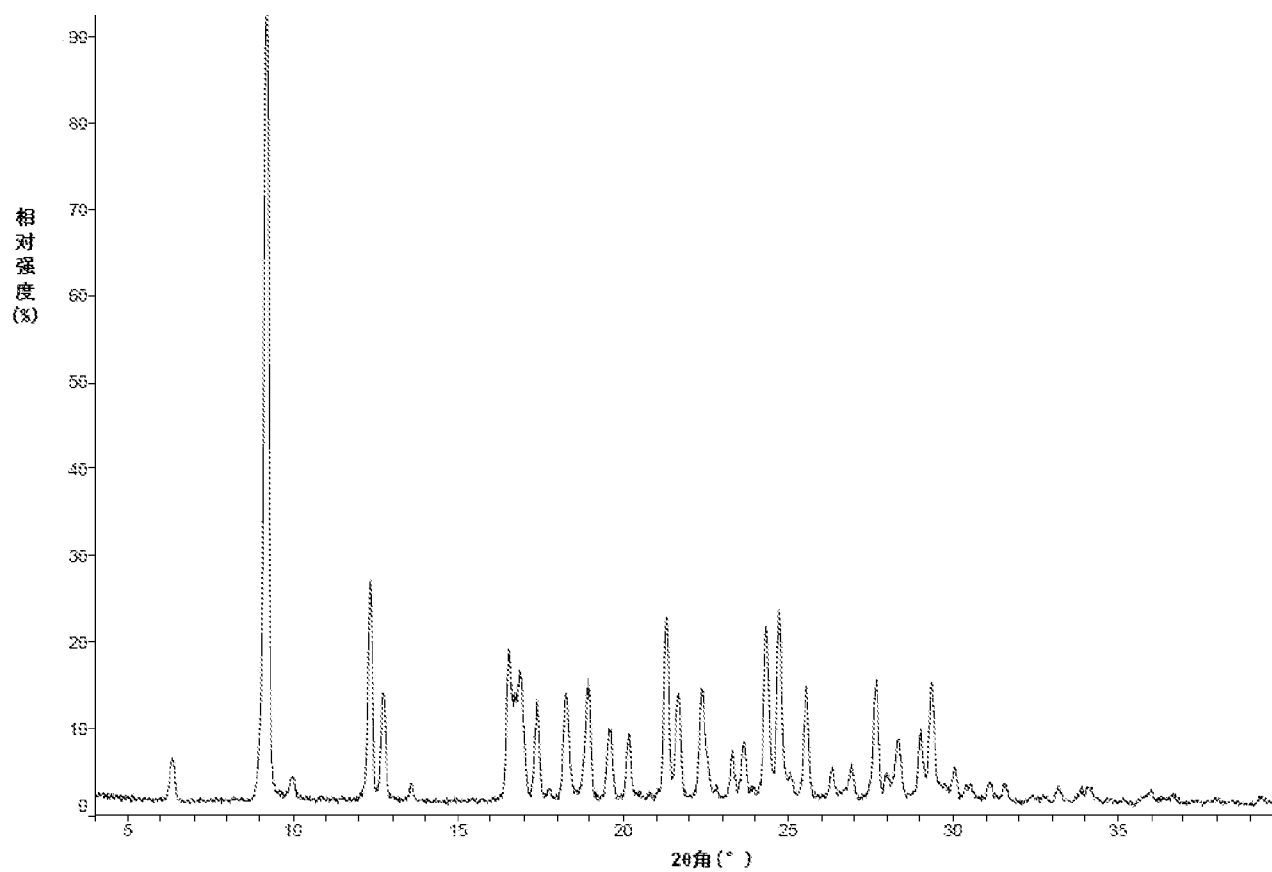


图 4

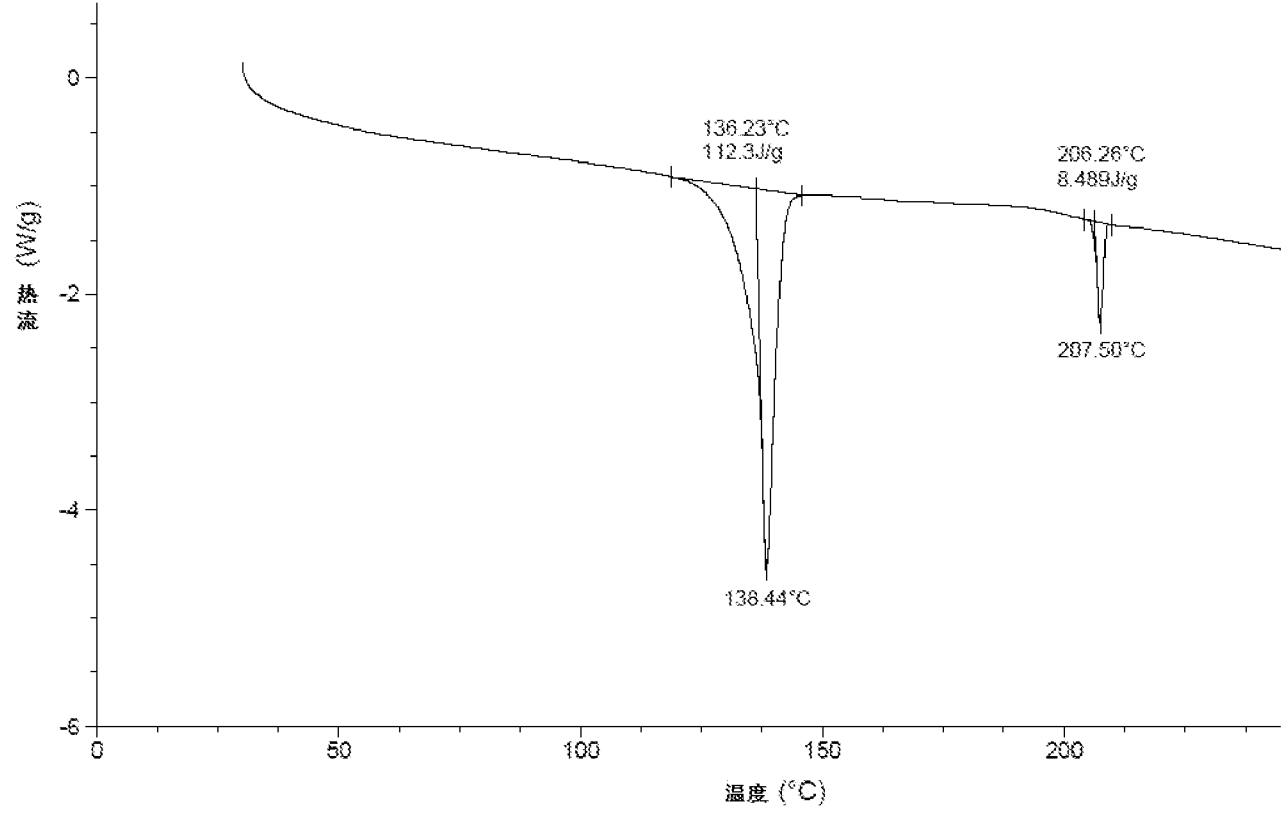


图 5

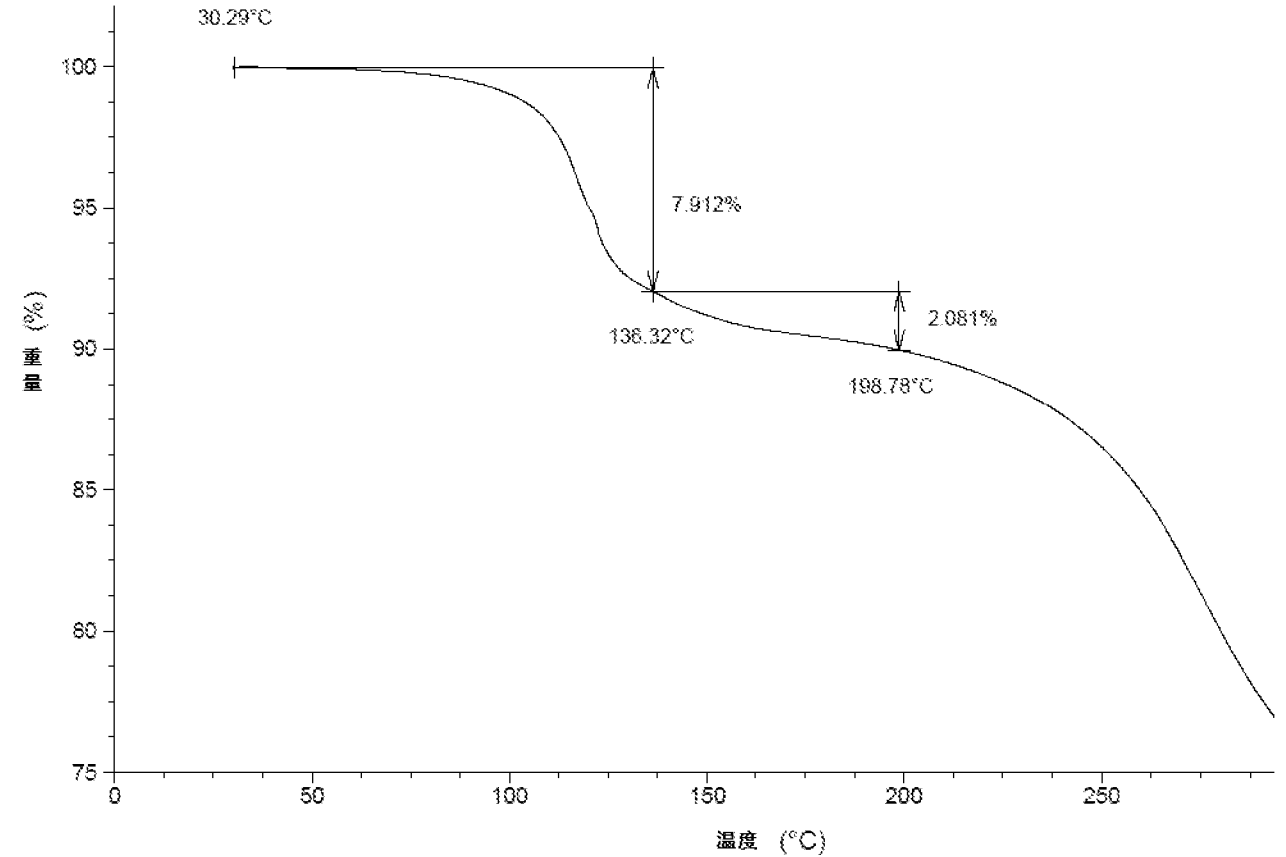


图 6

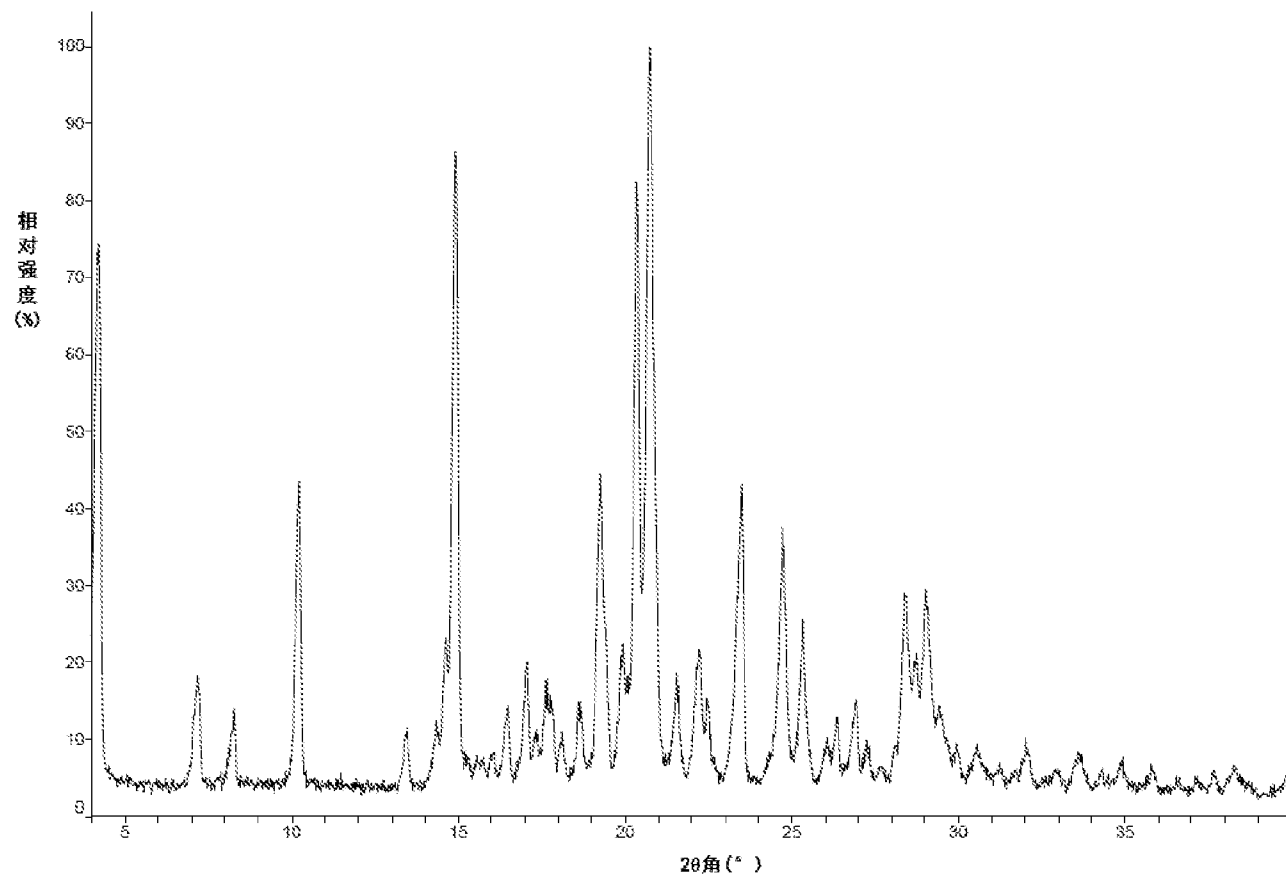


图 7

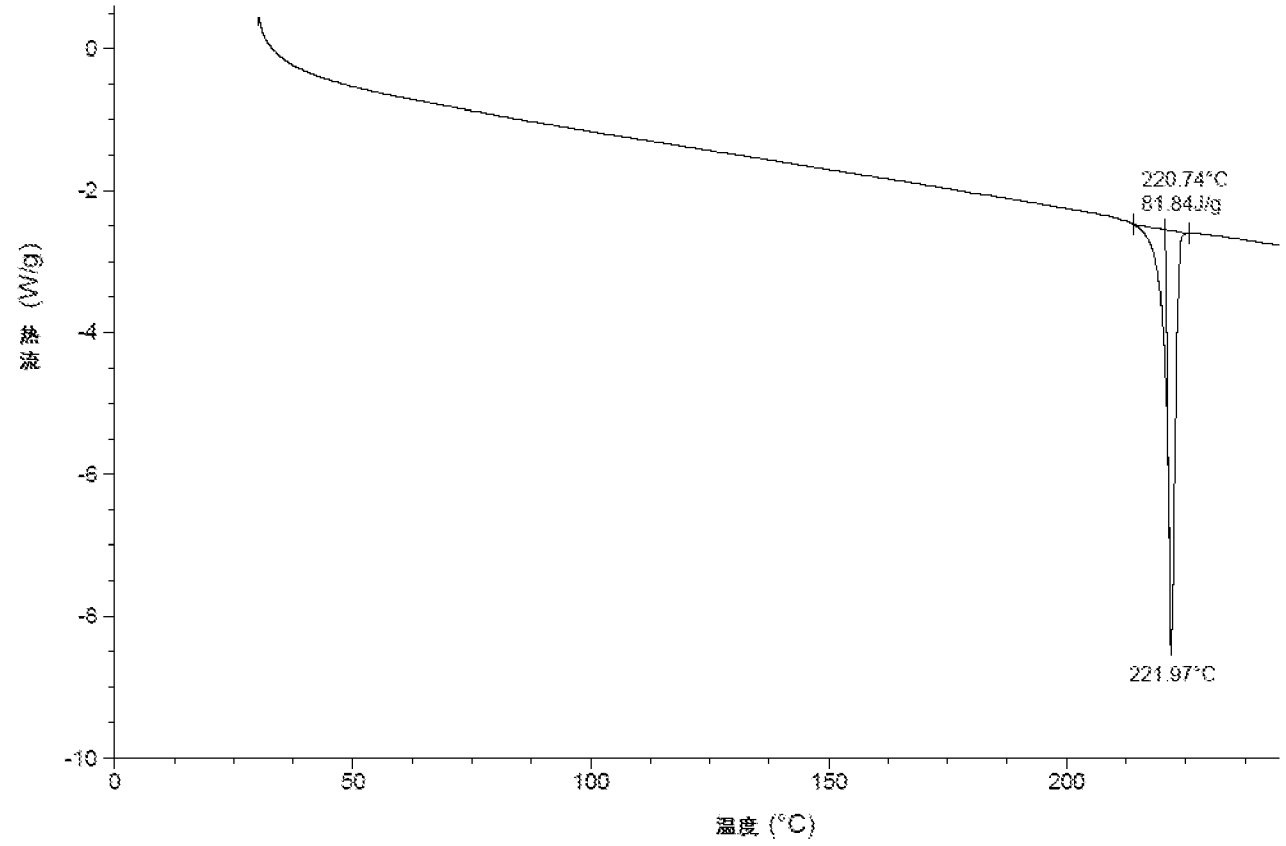


图 8

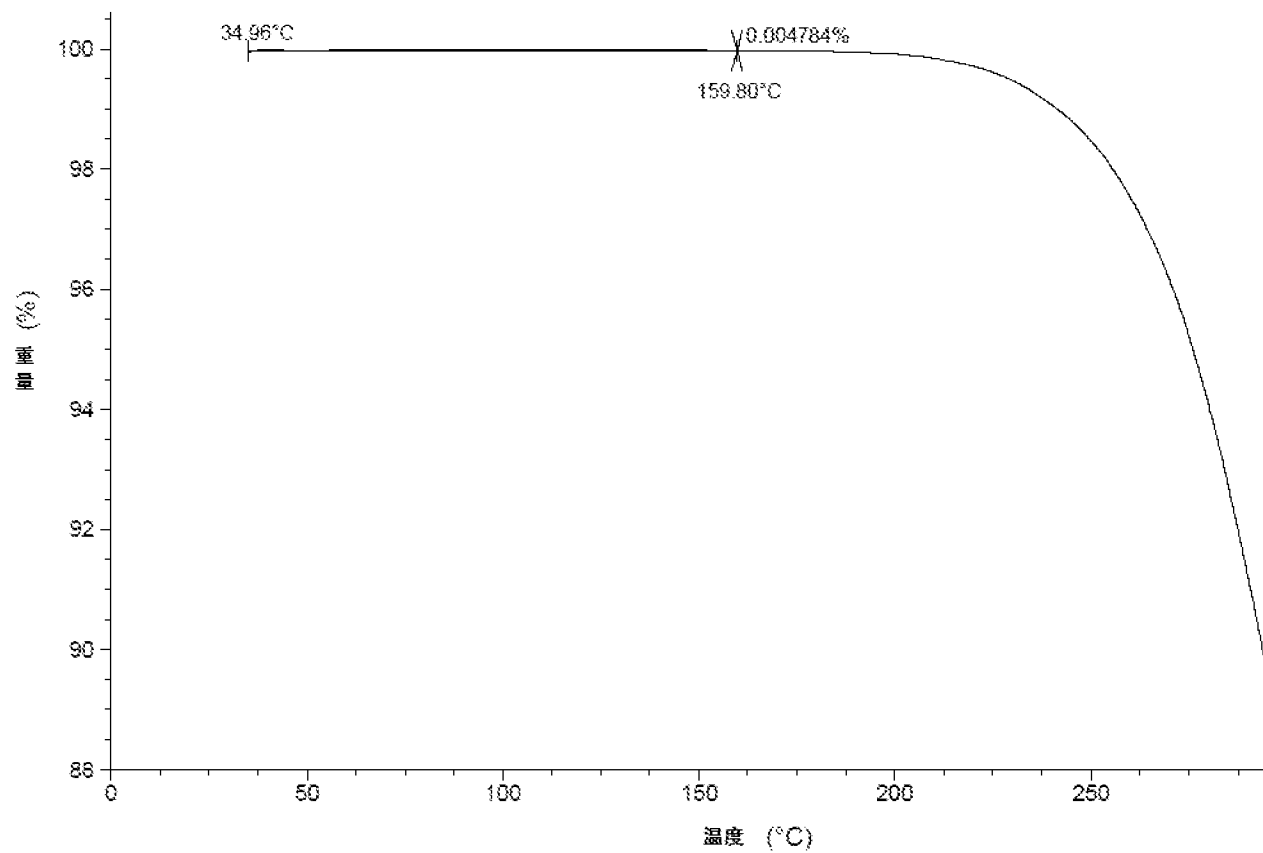


图 9

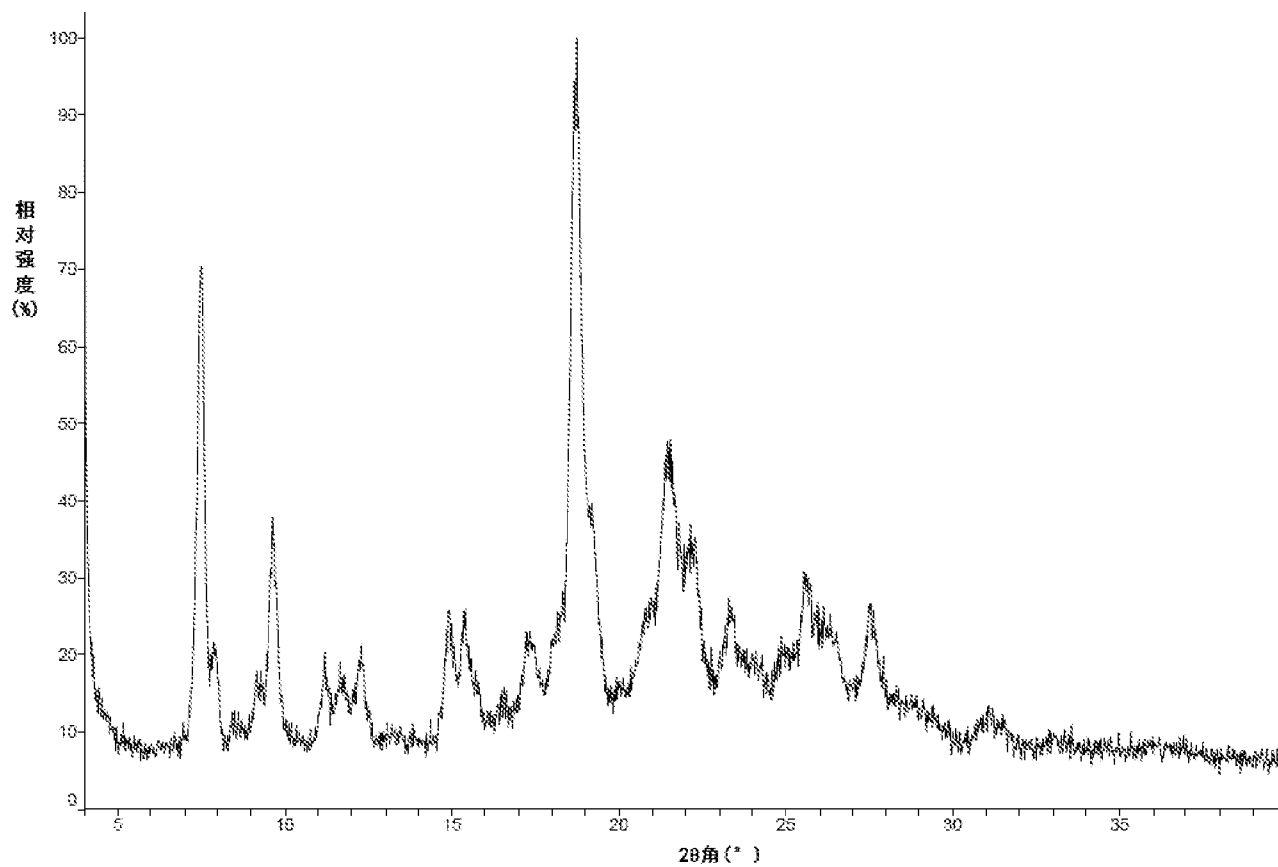


图 10

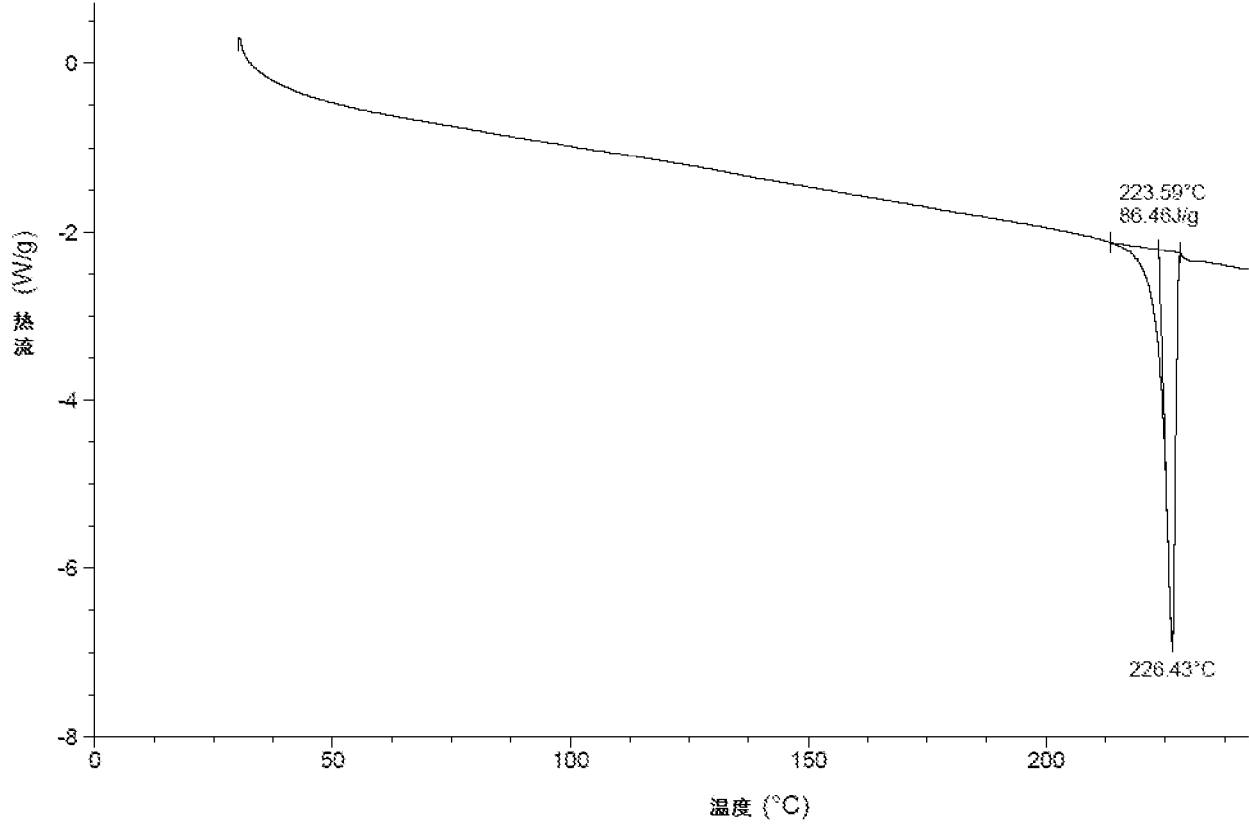


图 11

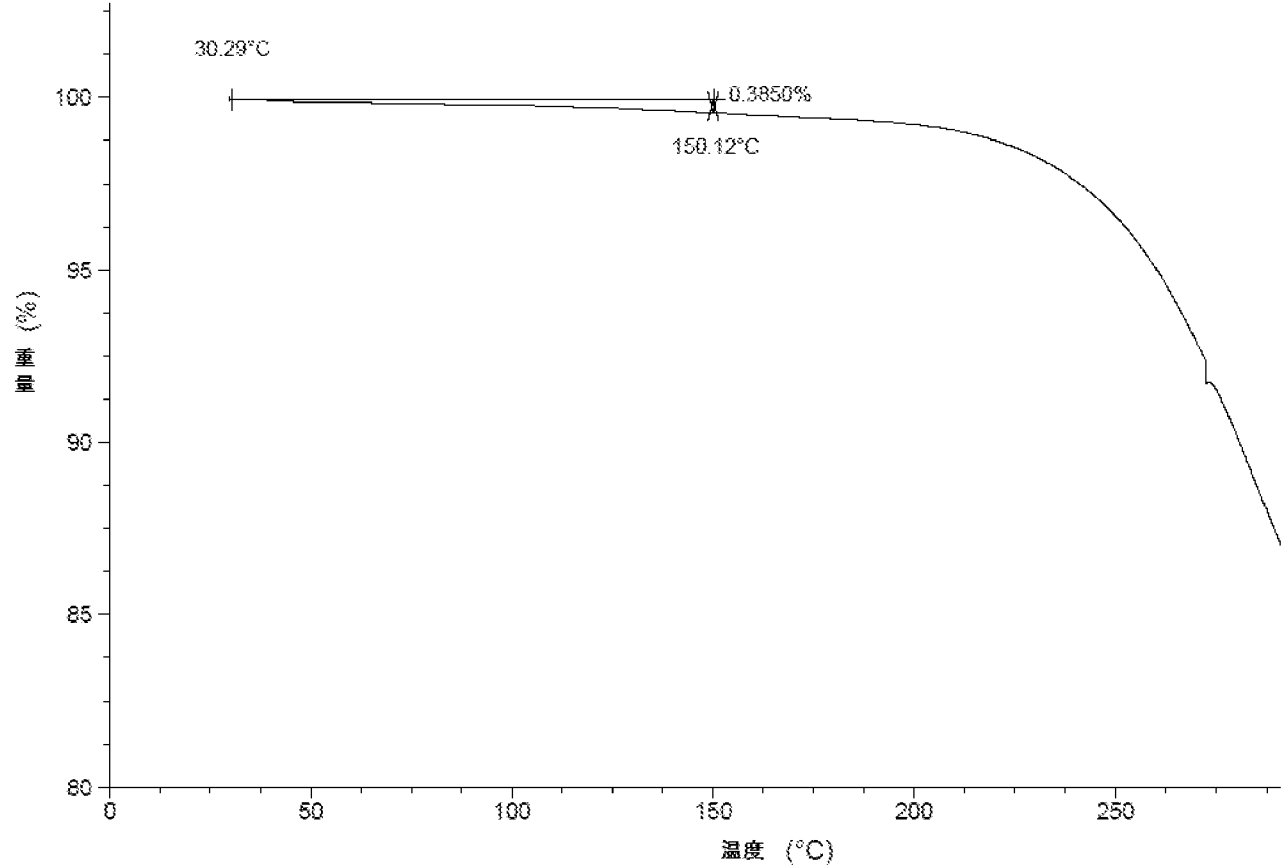


图 12

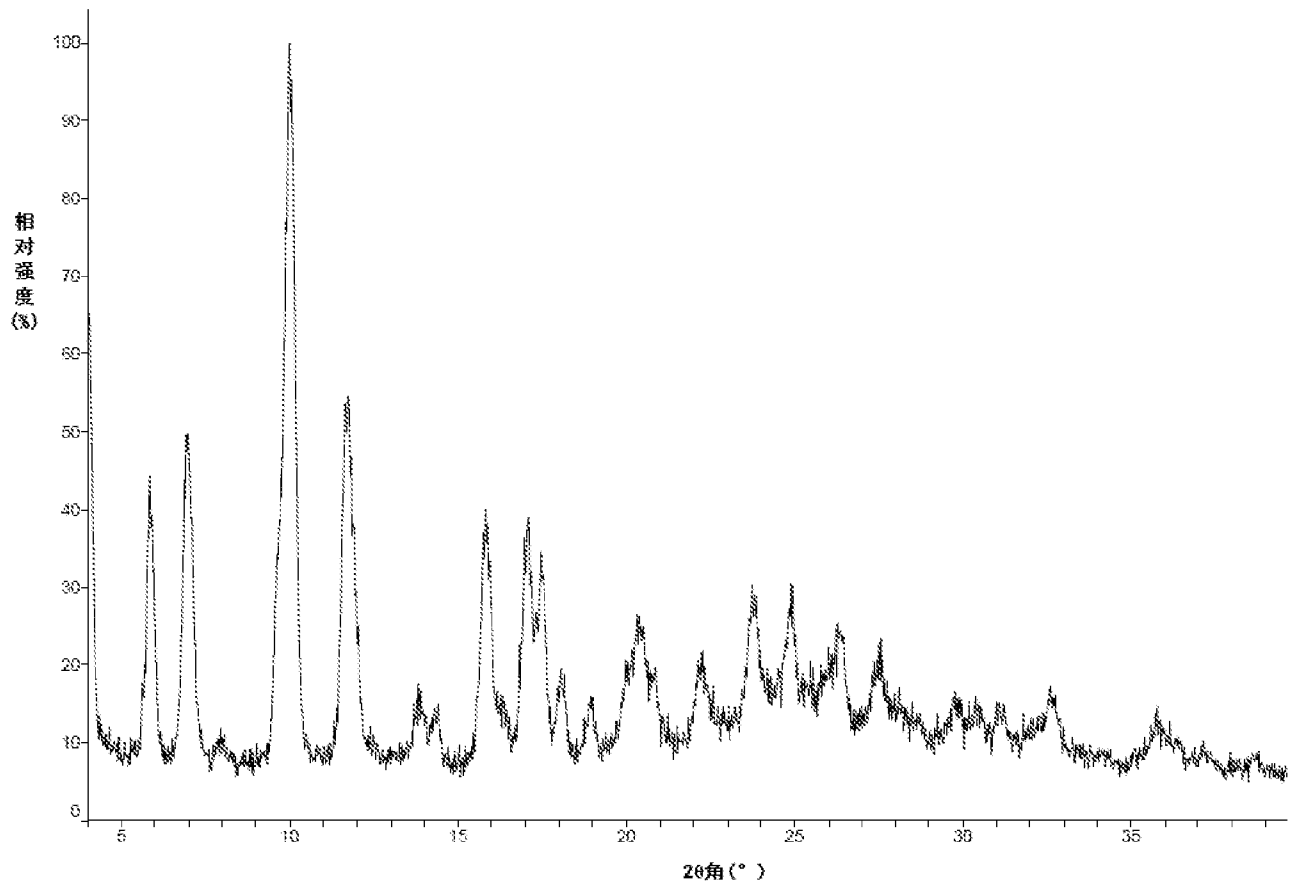


图 13

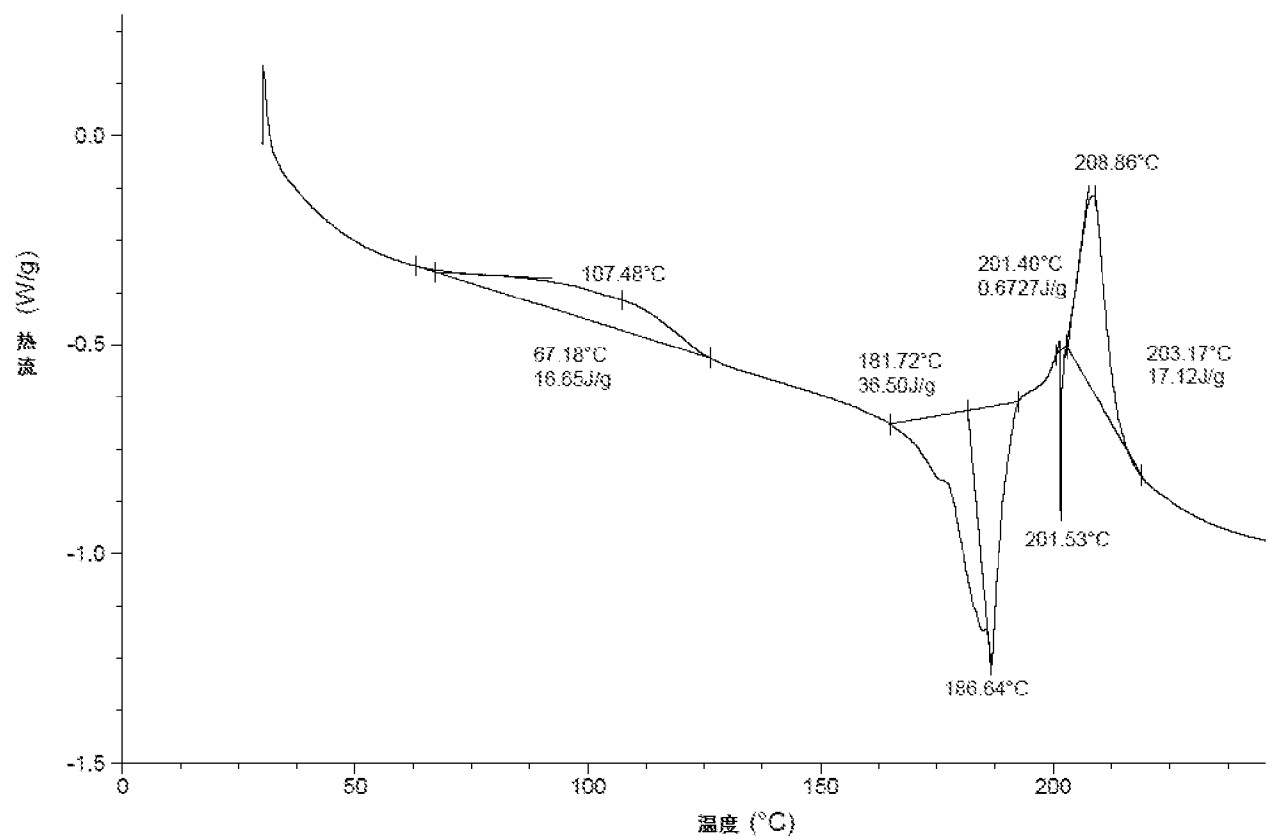


图 14

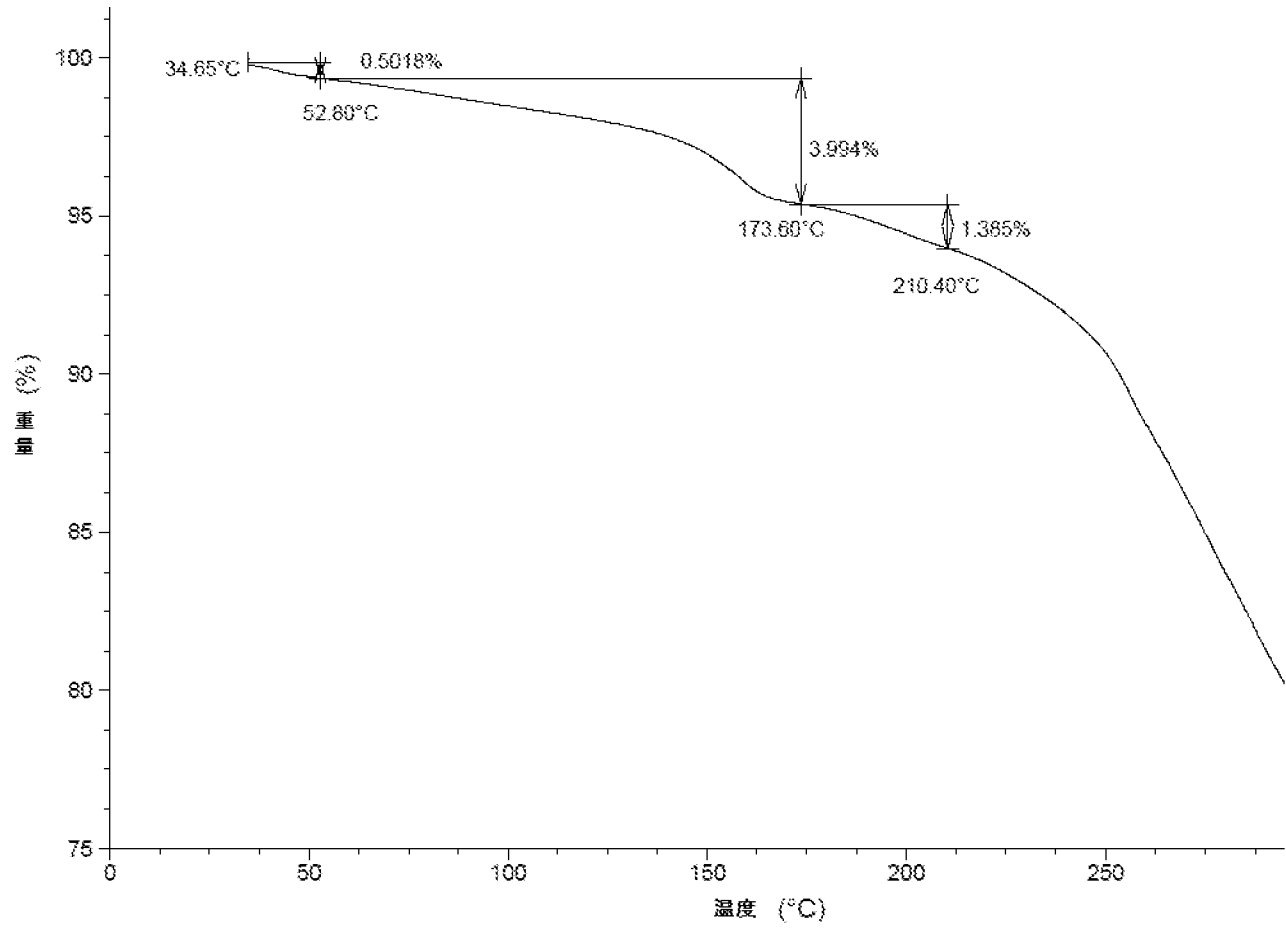


图 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/091889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/513(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 A61K A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 嘧啶, 酮, 癌, 肿瘤, 酪氨酸, 激酶, kinase, tyrosine, cancer, tumor, MET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019101178 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 31 May 2019 (2019-05-31) embodiments	1-39
PX	WO 2019213340 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 07 November 2019 (2019-11-07) embodiments	1-39
Y	CN 103958497 A (CEPHALON INC.) 30 July 2014 (2014-07-30) Embodiment 6	1-39
Y	CN 106543145 A (SHANXI MEDICAL UNIVERSITY) 29 March 2017 (2017-03-29) claim 1	1-39



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

20 July 2020

Date of mailing of the international search report

24 August 2020

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/CN2020/091889

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019101178	A1	31 May 2019	None			
WO	2019213340	A1	07 November 2019	None			
CN	103958497	A	30 July 2014	ES	2614824	T3	02 June 2017
				AU	2012339640	A1	05 June 2014
				PT	2780338	T	17 February 2017
				IL	245658	D0	30 June 2016
				PH	12016501535	A1	22 May 2017
				EA	201490971	A1	30 September 2014
				IL	232405	D0	01 July 2014
				HK	1202528	A1	02 October 2015
				CA	2852697	A1	23 May 2013
				JP	6051434	B2	27 December 2016
				MX	2014005766	A	30 May 2014
				UY	34451	A	31 May 2013
				JP	2014533287	A	11 December 2014
				JP	6404299	B2	10 October 2018
				US	9522902	B2	20 December 2016
				BR	112014011548	A2	09 May 2017
				AR	088872	A1	16 July 2014
				EP	2780338	A1	24 September 2014
				US	9120778	B2	01 September 2015
				US	2015209358	A1	30 July 2015
				NZ	712194	A	27 May 2016
				US	2017050949	A1	23 February 2017
				WO	2013074633	A1	23 May 2013
				TW	201332992	A	16 August 2013
				HU	E033032	T2	28 November 2017
				US	2017320853	A1	09 November 2017
				JP	2017071612	A	13 April 2017
				SI	2780338	T1	26 April 2017
				US	9029538	B2	12 May 2015
				DK	2780338	T3	19 December 2016
				KR	20140090678	A	17 July 2014
				TW	1562989	B	21 December 2016
				US	9745283	B2	29 August 2017
				IL	245658	A	29 June 2017
				UA	114900	C2	28 August 2017
				SG	10201510307W	A	28 January 2016
				US	10017496	B2	10 July 2018
				AU	2012339640	B2	05 January 2017
				CN	108047201	A	18 May 2018
				EP	2780338	B1	09 November 2016
				ZA	201402940	B	30 August 2017
				CN	103958497	B	01 September 2017
				US	2014275077	A1	18 September 2014
				MX	342241	B	21 September 2016
				EA	023521	B1	30 June 2016
				PL	2780338	T3	28 April 2017
				US	2015210670	A1	30 July 2015
				IL	252517	D0	31 July 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/091889

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				NZ	624945	A	25 September 2015
CN	106543145	A	29 March 2017	CN	106543145	B	19 July 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/091889

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/513(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)

C07D A61K A61P

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))

WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 嘧啶, 酮, 癌, 肿瘤, 酪氨酸, 激酶, kinase, tyrosine, cancer, tumor, MET

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 2019101178 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2019年 5月 31日 (2019 - 05 - 31) 实施例	1-39
PX	WO 2019213340 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2019年 11月 7日 (2019 - 11 - 07) 实施例	1-39
Y	CN 103958497 A (赛福伦公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 实施例6	1-39
Y	CN 106543145 A (山西医科大学) 2017年 3月 29日 (2017 - 03 - 29) 权利要求1	1-39

☐ 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

2020年 7月 20日

国际检索报告邮寄日期

2020年 8月 24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

陈宁

电话号码 86-(10)-53962316

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/091889

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	2019101178	A1	2019年 5月 31日	无			
WO	2019213340	A1	2019年 11月 7日	无			
CN	103958497	A	2014年 7月 30日	ES	2614824	T3	2017年 6月 2日
				AU	2012339640	A1	2014年 6月 5日
				PT	2780338	T	2017年 2月 17日
				IL	245658	D0	2016年 6月 30日
				PH	12016501535	A1	2017年 5月 22日
				EA	201490971	A1	2014年 9月 30日
				IL	232405	D0	2014年 7月 1日
				HK	1202528	A1	2015年 10月 2日
				CA	2852697	A1	2013年 5月 23日
				JP	6051434	B2	2016年 12月 27日
				MX	2014005766	A	2014年 5月 30日
				UY	34451	A	2013年 5月 31日
				JP	2014533287	A	2014年 12月 11日
				JP	6404299	B2	2018年 10月 10日
				US	9522902	B2	2016年 12月 20日
				BR	112014011548	A2	2017年 5月 9日
				AR	088872	A1	2014年 7月 16日
				EP	2780338	A1	2014年 9月 24日
				US	9120778	B2	2015年 9月 1日
				US	2015209358	A1	2015年 7月 30日
				NZ	712194	A	2016年 5月 27日
				US	2017050949	A1	2017年 2月 23日
				WO	2013074633	A1	2013年 5月 23日
				TW	201332992	A	2013年 8月 16日
				HU	E033032	T2	2017年 11月 28日
				US	2017320853	A1	2017年 11月 9日
				JP	2017071612	A	2017年 4月 13日
				SI	2780338	T1	2017年 4月 26日
				US	9029538	B2	2015年 5月 12日
				DK	2780338	T3	2016年 12月 19日
				KR	20140090678	A	2014年 7月 17日
				TW	1562989	B	2016年 12月 21日
				US	9745283	B2	2017年 8月 29日
				IL	245658	A	2017年 6月 29日
				UA	114900	C2	2017年 8月 28日
				SG	10201510307W	A	2016年 1月 28日
				US	10017496	B2	2018年 7月 10日
				AU	2012339640	B2	2017年 1月 5日
				CN	108047201	A	2018年 5月 18日
				EP	2780338	B1	2016年 11月 9日
				ZA	201402940	B	2017年 8月 30日
				CN	103958497	B	2017年 9月 1日
				US	2014275077	A1	2014年 9月 18日
				MX	342241	B	2016年 9月 21日
				EA	023521	B1	2016年 6月 30日
				PL	2780338	T3	2017年 4月 28日
				US	2015210670	A1	2015年 7月 30日
				IL	252517	D0	2017年 7月 31日

国际申请号
PCT/CN2020/091889

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)
		NZ 624945 A	2015年 9月 25日
CN 106543145 A	2017年 3月 29日	CN 106543145 B	2019年 7月 19日