(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 2 月 3 日 (03.02.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/022398 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07C 309/30 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/108032

(22) 国际申请日: 2021 年 7 月 23 日 (23.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010737039.7 2020年7月28日 (28.07.2020) CN

(71) 申请人: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(72) 发明人: 宫正 (GONG, Zheng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 李宏名 (LI, Hongming); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 易仕东 (YI, Shidong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 李龙 (LI, Long); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 王天明 (WANG, Tianming); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 陈平运 (CHEN, Pingyun); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 杨成喜 (YANG, Chengxi); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 王涛 (WANG, Tao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 宋窈瑶 (SONG, Yaoyao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 周江峰 (ZHOU, Jiangfeng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 梁玉峰 (LIANG, Yufeng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 陈忠辉 (CHEN, Zhonghui); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 田强 (TIAN, Qiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138

(54) **Title:** SALT AND CRYSTAL FORM OF PYRIMIDINE COMPOUND, AND PREPARATION METHODS THEREFOR

(54) **发明名称:** 一种嘧啶类化合物的盐和晶型及其制备方法

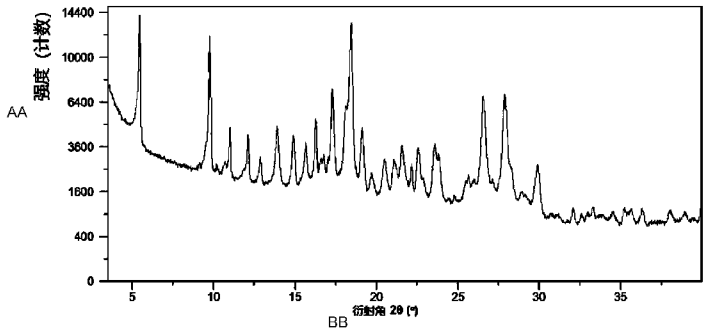
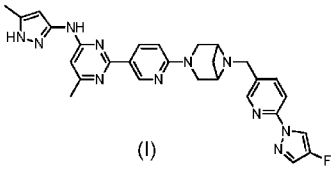


图 1

AA Intensity (Counts)
BB Angle of diffraction 2θ (°)



(I)

(57) **Abstract:** Provided are a salt and a crystal form of a pyrimidine compound, and preparation methods therefor. Specifically, provided are a salt and a crystal form of a compound I, covering a crystal form of the salt, and preparation methods therefor.

(57) **摘要:** 提供一种嘧啶类化合物的盐和晶型及其制备方法。具体而言，提供化合物I的盐和晶型，包括所述盐的晶型，以及它们的制备方法。

[见续页]

WO 2022/022398 A1

(CN)。 **宋宏梅(SONG, Hongmei)**；中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 **薛彤彤(XUE, Tongtong)**；中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 **王晶翼(WANG, Jingyi)**；中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(74) 代理人：北京永新同创知识产权代理有限公司(NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.)；中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座10层, Beijing 100013 (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, 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)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种嘧啶类化合物的盐和晶型及其制备方法

发明领域

本发明涉及一种嘧啶类化合物的盐和晶型及其制备方法。具体而言，本发明涉及 2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 I)的盐和晶型及其制备方法，其中所述盐亦可为各种晶型。

发明背景

蛋白激酶是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶。通过介导细胞信号传导过程，蛋白质磷酸化调控细胞的生理活动，例如细胞的存活、增殖、分化、凋亡与代谢等。蛋白激酶的功能失调与很多疾病密切相关，包括肿瘤、自身免疫病、炎性反应、中枢神经系统疾病、心血管疾病及糖尿病等。

RET 是一种原癌基因，其编码的 RET 蛋白是一种跨膜受体型酪氨酸蛋白激酶，由富含半胱氨酸的钙黏素样胞外区(用于结合配体)、跨膜区以及具有酪氨酸激酶活性的胞内结构区三部分构成。活化后的 RET 蛋白可激活多个下游信号通路，包括 RAS/RAF/ERK 通路、PI3K/Akt 通路和 JNK 通路，从而导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因改变(突变或融合)和野生型 RET 基因的异常表达导致 RET 蛋白异常激活，从而使得信号通路过度活跃，这是致癌的主要机制之一。异常激活的 RET 蛋白通过多种信号通路参与不用肿瘤细胞的增殖和侵袭，从而影响肿瘤的发生发展。RET 基因改变对下游的级联反应作用更为显著，其中 RET 基因突变主要与甲状腺髓样癌和乳头状甲状腺癌相关，而 RET 基因融合主要与非小细胞肺癌和慢性髓细胞白血病相关。因此，抑制 RET 活性具有重大的医疗价值(Nature Reviews Cancer，2014, 14(3): 173-86)。

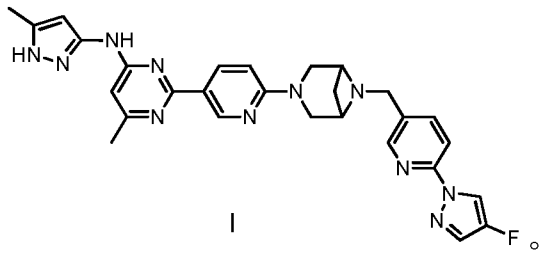
RET 抑制剂具有治疗和预防多种疾病(例如肿瘤、肠易激综合征等)的巨大潜能。目前有五个化合物处于临床试验阶段，并且多家公司的化合物处于临床前研究阶段。然而，目前尚未有以 RET 为主要靶点的抑制剂上市。因此，需要开发新的、高效低毒的 RET 抑制剂来满足临床需求。

另外，由于结晶形式在某些条件下可具有更适用于医学和药学用途的性质如生物利用度、物理和/或化学稳定性、纯度和/或可制造性，本领域

中期望开发 RET 抑制剂的各种结晶形式。

发明概述

本发明的第一方面提供化合物 I 的盐，包括化合物 I 的富马酸盐和化合物 I 的对甲苯磺酸盐，



I

本发明的第一方面的化合物 I 的盐可为各种晶型，包括化合物 I 富马酸盐晶型和化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型，例如化合物 I 富马酸盐晶型 A、化合物 I 富马酸盐晶型 B、化合物 I 富马酸盐晶型 C、化合物 I 富马酸盐晶型 D、化合物 I 富马酸盐晶型 F、化合物 I 富马酸盐晶型 G 和化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A。

本发明的第二方面提供化合物 I，其为结晶形式或无定型，优选为晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI。

本发明的第三方面提供制备化合物 I 的盐的方法，其包括使任意固体形式的化合物 I 与无机酸或有机酸反应，析出固体，随后将析出的固体分离并干燥。

本发明的第四方面提供药物组合物，其包含上述化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或上述结晶形式的化合物 I(例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的第五方面提供预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的方法，其包括向有此需要的个体给药治疗有效量的上述化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或上述结晶形式的化合物 I(例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，或其任意组合。所述与 RET 活性相关的疾病或病况为肠易激综合征，或者为癌症或肿瘤，包括肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。

本发明的第六方面提供上述化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或上述结晶形式的化合物 I(例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，或其任意组合，或包含其的药物组合物，在制备用于预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的药物中的用途。所述与 RET 活性相关的疾病或病况为肠易激综合征，或者为癌症或肿瘤，包括肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。

本发明的第七方面提供上述化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或上述结晶形式的化合物 I(例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，或其任意组合，或包含其的药物组合物，用于预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况。所述与 RET 活性相关的疾病或病况为肠易激综合征，或者为癌症或肿瘤，包括肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。

本发明的化合物 I 对 RET 具有良好的抑制作用，并且具有良好的药物代谢动力学、安全性等性质。另外，已经发现使用某些溶剂和/或方法产生化合物 I 或其盐的结晶形式。这些结晶形式，包括基本上纯的形式和基本上纯的形式的混合物，表现出一种或多种有利特征。例如，它们可提供生物利用度和稳定性方面的优点，适合用作药物制剂中的活性成分。特别地，化合物 I 及其富马酸盐和对甲苯磺酸盐的多种结晶形式提供诸如以下的一种或多种优点：改善化合物 I 的制造工艺，提高化合物 I 的生物利用度和/或稳定性，改善化合物 I 的溶解度、改善化合物的吸湿性和/或改善包含化合物 I 的药物制剂的稳定性并延长其货架期。

附图简要说明

图 1 显示实施例 2 方法 1 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射(XRPD)图谱。

图 2 显示实施例 7 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱。

图 3A 显示实施例 7 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 A 的差示扫描量热(DSC)图谱。

图 3B 显示实施例 7 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 A 的热重量分析(TGA)图谱。

图 4 显示实施例 3 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱。

图 5 显示实施例 3 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 DSC 图谱。

图 6 显示实施例 4 方法 1 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱。

图 7 显示实施例 5 中制备的化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱。

图 8 显示实施例 5 中制备的化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 DSC 图谱。

图 9 显示实施例 5 中制备的化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 TGA 图谱。

图 10 显示实施例 6 中制备的化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱。

图 11 显示实施例 6 中制备的化合物 I 晶型 I 的 DSC 图谱。

图 12 显示实施例 6 中制备的化合物 I 晶型 I 的 TGA 图谱。

图 13 显示实施例 8 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 XRPD 图谱。

图 14 显示实施例 8 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 DSC 图谱。

图 15 显示实施例 8 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 TGA 图谱。

图 16 显示实施例 9 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 XRPD 图谱。

图 17 显示实施例 9 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 DSC 图谱。

图 18 显示实施例 9 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 TGA 图谱。

图 19 显示实施例 10 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 XRPD 图谱。

图 20 显示实施例 10 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 DSC 图谱。

图 21 显示实施例 10 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 TGA 图谱。

图 22 显示实施例 12 中制备的化合物 I 晶型 II 的 XRPD 图谱。

图 23 显示实施例 12 中制备的化合物 I 晶型 II 的 DSC 图谱。

图 24 显示实施例 12 中制备的化合物 I 晶型 II 的 TGA 图谱。

图 25 显示实施例 13 中制备的化合物 I 晶型 III 的 XRPD 图谱。

图 26 显示实施例 13 中制备的化合物 I 晶型 III 的 DSC 图谱。

图 27 显示实施例 13 中制备的化合物 I 晶型 III 的 TGA 图谱。

图 28 显示实施例 14 中制备的化合物 I 晶型 IV 的 XRPD 图谱。

图 29 显示实施例 14 中制备的化合物 I 晶型 IV 的 DSC 图谱。

图 30 显示实施例 14 中制备的化合物 I 晶型 IV 的 TGA 图谱。

图 31 显示实施例 15 中制备的化合物 I 晶型 V 的 XRPD 图谱。

图 32 显示实施例 15 中制备的化合物 I 晶型 V 的 DSC 图谱。
图 33 显示实施例 15 中制备的化合物 I 晶型 V 的 TGA 图谱。
图 34 显示实施例 16 中制备的化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱。
图 35 显示实施例 16 中制备的化合物 I 晶型 VI 的 DSC 图谱。
图 36 显示实施例 16 中制备的化合物 I 晶型 VI 的 TGA 图谱。
图 37 显示实施例 11 中制备的化合物 I 无定型的 XRPD 图谱。
图 38 显示实施例 17 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱。
图 39 显示实施例 17 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 DSC 图谱。
图 40 显示实施例 17 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 TGA 图谱。
图 41 显示实施例 7 中制备的化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 DVS 图谱。
图 42 显示实施例 16 中制备的化合物 I 晶型 VI 的 DVS 图谱。

发明详述

以下对本发明进一步解释说明，应理解，所述用语旨在描述目的，而非限制本发明。

定义

除非另有说明，本文使用的所有技术术语和科学术语均具有与本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。若存在矛盾，则以本文中的定义为准。当以范围、优选范围或者优选的数值上限及优选的数值下限的形式表述某个量、浓度或其他值或参数时，应当理解相当于具体揭示了通过将任意一对范围上限或优选数值与任意范围下限或优选数值结合起来的任何范围。除非另有说明，本文所列出的数值范围旨在包括范围的端点和该范围内的所有整数和分数(小数)。

术语“约”当与数值变量并用时，通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值 95%的置信区间内)或在指定数值的±20%、±10%、±5%或±2%的范围内。

术语“包含”或与其同义的类似表述“包括”、“含有”和“具有”等是开放性的，不排除额外的未列举的元素、步骤或成分。表述“由……组成”排除未指明的任何元素、步骤或成分。术语“基本上由……组成”指范围限制在指定的元素、步骤或成分，加上任选存在的不会实质上影响所要求保护的主题的基本和新的特征的元素、步骤或成分。应当理解，术语“包含”及类似术语涵盖术语“基本上由……组成”和“由……组成”。

本文所使用的术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或

情况。

除非另有说明，本文的百分比、份数等都按重量计。

如本文中所使用，术语“晶型”或“晶体”是指呈现三维排序的任意固体物质，与无定形固体物质相反，其产生具有边界清楚的峰的特征性 XRPD 图谱。

如本文中所使用，术语“晶种”是指在结晶法中可以形成晶核从而加快或促进与之晶型或立体构型相同的对映异构体结晶的生长的添加物。

如本文中所使用，术语“X 射线粉末衍射图谱”或“XRPD 图谱”是指实验观察的衍射图或源于其的参数、数据或值。XRPD 图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。

如本文中所使用，术语“衍射角”或“2θ”是指基于 X 射线衍射实验中设置的以度数(°)表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果入射束与某晶格面形成 θ 角时反射被衍射，则实验设置需要以 2θ 角记录反射束。应当理解，在本文中提到的特定晶型的特定 2θ 值意图表示使用本文所述的 X 射线衍射实验条件所测量的 2θ 值(以度数表示)。例如，如本文所述，使用 Cu-Kα (Kα1 (Å)：1.5406)单色辐射。本文中的 XRPD 图谱优选在 PANalytacal X’Pert3 Powder X 射线粉末衍射分析仪上采集，透射模式优选在 PANalytacal X’Pert3 Powder X 射线粉末衍射分析仪上采集。

如本文中所使用，对于 X 射线衍射峰的术语“基本上相同”或“基本上如图×所示”意指将代表性峰位和强度变化考虑在内。例如，本领域技术人员会理解峰位(2θ)会显示一些变化，通常多达 0.1 至 0.2 度，并且用于测量衍射的仪器也会导致一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会因仪器间的差异以及结晶性程度、择优取向、制备的样品表面以及本领域技术人员已知的其它因素而出现变化。

类似地，如本文中所使用，对于 DSC 图谱和 TGA 图谱所述的“基本上如图×所示”也意图涵盖本领域技术人员已知的与这些分析技术有关的变化。例如，对于 DSC 图谱中边界清楚的峰，通常会具有多达±0.2℃的变化，对于宽峰甚至更大(例如多达±1℃)。

如本文中所使用，术语“室温”是指 20℃±5℃。

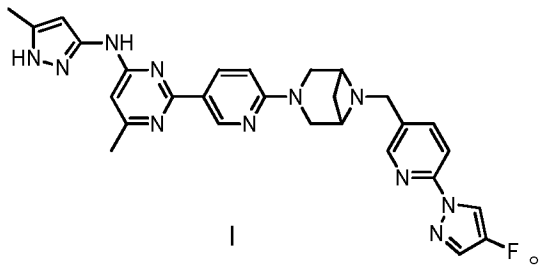
如本文中所使用，术语“预防”包括抑制和延迟疾病的发作，并且不仅包括在发展疾病之前的预防，还包括在治疗后预防疾病的复发。

如本文中所使用，术语“治疗”是指逆转、减轻或消除所针对的疾病或病症。如果受试者接受了治疗量的本发明的化合物的盐或其结晶形式的化合物或者本发明的药物组合物，该受试者的至少一种指标和症状表现出可观

察到的和/或可检测出的缓解和/或改善，则表明该受试者已被成功地“治疗”。可以理解的是，治疗不仅包括完全地治疗，还包括未达到完全地治疗，但实现了一些生物学或医学相关的结果。具体而言，“治疗”表示本发明的化合物的盐或其结晶形式的化合物或者本发明的药物组合物可以实现下列效果中的至少一种：（1）在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中抑制疾病（即阻止病理学和/或症状学的进一步发展）；（2）在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中改善疾病（即逆转病理学和/或症状学）。

盐及其结晶形式

本发明提供化合物 I 的盐，其中所述盐选自富马酸盐和对甲苯磺酸盐



I 。

在一些实施方案中，化合物 I 的盐为化合物 I 的富马酸盐，其中化合物 I 与富马酸的摩尔比为 1:1。

化合物 I 富马酸盐晶型 A

在一些实施方案中，化合物 I 的盐是化合物 I 富马酸盐晶型 A，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个衍射角 2θ (°)。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱包括在约 5.44±0.2°，9.75±0.2°和/或 18.43±0.2°的 2θ 处的衍射峰。优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 17.28±0.2°，18.13±0.2°，26.55±0.2°和/或 27.86±0.2°的 2θ 处的衍射峰。更优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 10.99±0.2°，12.09±0.2°，13.89±0.2°，14.87±0.2°，16.25±0.2°和/或 19.11±0.2°的 2θ 处的衍射峰。进一步优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 15.63±0.2°，20.48±0.2°，21.55±0.2°，22.14±0.2°，22.55±0.2°，23.56±0.2°，23.83±0.2°和/或 29.86±0.2°的 2θ 处的衍射峰。更进一步优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 12.84±0.2°，16.56±0.2°，16.74±0.2°，17.02±0.2°，19.70±0.2°，21.08±0.2°和/或 25.64±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 1 所示，并且优选如图 1 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 2 所示，并且优选如图 2 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的吸热峰的起始温度约为 206.5℃ ± 5℃，优选约为 206.5℃ ± 2℃；优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 DSC 图谱基本上如图 3A 所示，优选如图 3A 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 TGA 图谱基本上如图 3B 所示，优选如图 3B 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 为无水物。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 中化合物 I 与富马酸的摩尔比为 1:1。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 A 具有以下特性中的两种或全部：

(a) 基本上如图 2 所示的 XRPD 图谱；

(b) 基本上如图 3A 所示的 DSC 图谱；和

(c) 基本上如图 3B 所示的 TGA 图谱。

化合物 I 富马酸盐晶型 B

在一些实施方案中，化合物 I 的盐是化合物 I 富马酸盐晶型 B，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个衍射角 2θ (°)。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱包括在约 9.12±0.2°，16.57±0.2°，24.78±0.2°和/或 25.74±0.2°的 2θ 处的衍射峰。优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱还包括在约 15.64±0.2°，18.05±0.2°，21.13±0.2°和/或 22.08±0.2°的 2θ 处的衍射峰。更优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱还包括在约 13.62±0.2°，15.29±0.2°，21.81±0.2°，25.58±0.2°和/或 26.91±0.2°的 2θ 处的衍射峰。进一步优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱还包括在约 5.70±0.2°，11.50±0.2°，16.26±0.2°，17.31±0.2°，19.64±0.2°，23.87±0.2°和/或 27.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱基本上如图 4 所示，并且优选如图 4 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的吸热峰的起始温度约为 202.21℃ ± 5℃，并且优选约为 202.21℃ ± 2℃。更优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 DSC 图谱基本上如图 5 所示，优选如图 5 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 B 具有以下两种特性：

(a) 基本上如图 4 所示的 XRPD 图谱；和

(b) 基本上如图 5 所示的 DSC 图谱。

化合物 I 富马酸盐晶型 C

在一些实施方案中，化合物 I 的盐是化合物 I 富马酸盐晶型 C，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个衍射角 2θ (°)。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱包括在约 9.13±0.2°和/或 26.08±0.2°的 2θ 处的衍射峰。优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱还包括在约 11.09±0.2°，17.63±0.2°，18.08±0.2°，20.21±0.2°，22.31±0.2°和/或 27.92±0.2°的 2θ 处的衍射峰。更优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱还包括在约 10.05±0.2°，13.27±0.2°，13.78±0.2°，14.39±0.2°和/或 17.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰。进一步优选地，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱还包括在约 8.58±0.2°，16.84±0.2°，23.12±0.2°和/或 25.13±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱基本上如图 6 所示，并且优选如图 6 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱基本上如图 38 所示，并且优选如图 38 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 DSC 图谱基本上如图 39 所示，优选如图 39 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 TGA 图谱基本上如图 40 所示，优选如图 40 所示。

化合物 I 富马酸盐晶型 D

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 XRPD 图谱基本上如图 13 所示，并且优选如图 13 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 DSC 图谱基本上如图 14 所示，优选如图 14 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 TGA 图谱基本上如图 15 所示，优选如图 15 所示。

化合物 I 富马酸盐晶型 F

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 XRPD 图谱基本上如图 16 所示，并且优选如图 16 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 DSC 图谱基本上如图

17 所示，优选如图 17 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 TGA 图谱基本上如图 18 所示，优选如图 18 所示。

化合物 I 富马酸盐晶型 G

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 XRPD 图谱基本上如图 19 所示，并且优选如图 19 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 DSC 图谱基本上如图 20 所示，优选如图 20 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 TGA 图谱基本上如图 21 所示，优选如图 21 所示。

化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A

在一些实施方案中，化合物 I 的盐是化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个衍射角 2θ (º)。

在一些实施方案中，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱包括在约 4.69±0.2°和/或 13.87±0.2°的 2θ 处的衍射峰。优选地，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 16.98±0.2°，18.23±0.2°，19.27±0.2°，19.98±0.2°，22.08±0.2°，23.35±0.2°和/或 25.78±0.2°的 2θ 处的衍射峰。更优选地，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 8.25±0.2°，12.23±0.2°，15.60±0.2°，17.83±0.2°，22.49±0.2°，24.30±0.2°，25.17±0.2°和/或 28.13±0.2°的 2θ 处的衍射峰。进一步优选地，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱还包括在约 10.65±0.2°，12.77±0.2°和/或 20.84±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 7 所示，并且优选如图 7 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的吸热峰的起始温度约为 43.71℃ ± 5℃，并且优选约为 43.71℃ ± 2℃。更优选地，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 DSC 图谱基本上如图 8 所示，优选如图 8 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 TGA 图谱基本上如图 9 所示，优选如图 9 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 具有以下特性中的两种或全部：

(a) 基本上如图 7 所示的 XRPD 图谱；

(b) 基本上如图 8 所示的 DSC 图谱；和

(c) 基本上如图 9 所示的 TGA 图谱。

化合物 I 结晶形式

本发明提供化合物 I，其为结晶形式。

化合物 I 晶型 I

在一些实施方案中，化合物 I 为化合物 I 晶型 I，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个衍射角 2θ (°)。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 18.00±0.2°，19.55±0.2°，22.62±0.2°和/或 27.20±0.2°的 2θ 处的衍射峰。优选地，化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱还包括在约 5.53±0.2°，15.95±0.2°和/或 18.77±0.2°的 2θ 处的衍射峰。更优选地，化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱还包括在约 14.12±0.2°，14.89±0.2°，16.89±0.2°，20.13±0.2°，20.36±0.2°，21.71±0.2°，24.86±0.2°和/或 25.67±0.2°的 2θ 处的衍射峰。进一步优选地，化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱还包括在约 11.18±0.2°，12.33±0.2°，12.67±0.2°，12.95±0.2°，14.46±0.2°，18.36±0.2°，20.87±0.2°，25.13±0.2°，26.16±0.2°，26.84±0.2°，27.80±0.2°和/或 28.28±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱基本上如图 10 所示，并且优选如图 10 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 I 的吸热峰的起始温度约为 190.79℃ ± 5℃，并且优选约为 190.79℃ ± 2℃。更优选地，化合物 I 晶型 I 的 DSC 图谱基本上如图 11 所示，优选如图 11 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 I 的 TGA 图谱基本上如图 12 所示，优选如图 12 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 I 为无水物。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 I 具有以下特性中的两种或全部：

(a) 基本上如图 10 所示的 XRPD 图谱；

(b) 基本上如图 11 所示的 DSC 图谱；和

(c) 基本上如图 12 所示的 TGA 图谱。

化合物 I 晶型 II

在一些实施方案中，化合物 I 为化合物 I 晶型 II，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个或至少四个衍射角 2θ (°)。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 15.03±0.2°，16.25±0.2°，20.61±0.2°，21.69±0.2°和/或 22.61±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 II 的 XRPD 图谱基本上如图 22 所

示，并且优选如图 22 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 II 的吸热峰的起始温度约为 128.4℃±5℃，优选约为 128.4℃±2℃。更优选地，化合物 I 晶型 II 的 DSC 图谱基本上如图 23 所示，优选如图 23 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 II 的 TGA 图谱基本上如图 24 所示，优选如图 24 所示。

化合物 I 晶型 III

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 III 的 XRPD 图谱基本上如图 25 所示，并且优选如图 25 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 III 的 DSC 图谱基本上如图 26 所示，优选如图 26 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 III 的 TGA 图谱基本上如图 27 所示，优选如图 27 所示。

化合物 I 晶型 IV

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 IV 的 XRPD 图谱基本上如图 28 所示，并且优选如图 28 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 IV 的 DSC 图谱基本上如图 29 所示，优选如图 29 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 IV 的 TGA 图谱基本上如图 30 所示，优选如图 30 所示。

化合物 I 晶型 V

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 V 的 XRPD 图谱基本上如图 31 所示，并且优选如图 31 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 V 的 DSC 图谱基本上如图 32 所示，优选如图 32 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 V 的 TGA 图谱基本上如图 33 所示，优选如图 33 所示。

化合物 I 晶型 VI

在一些实施方案中，化合物 I 为化合物 I 晶型 VI，其 XRPD 图谱以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个衍射角 2θ (°)。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 18.04±0.2°，19.56±0.2°，22.63±0.2°和/或 27.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰。优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 5.53±0.2°，15.91±0.2°和/或 18.70±0.2°

的 2θ 处的衍射峰。更优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 14.14±0.2°，14.88±0.2°，16.90±0.2°和/或 20.37±0.2°的 2θ 处的衍射峰。进一步优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 11.17±0.2°，12.95±0.2°，20.89±0.2°，25.15±0.2°，26.21±0.2°，26.93±0.2°和/或 27.81±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱基本上如图 34 所示，并且优选如图 34 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 VI 的吸热峰的起始温度约为 199.5℃ ± 5℃，优选约为 199.5℃ ± 2℃。更优选地，化合物 I 晶型 VI 的 DSC 图谱基本上如图 35 所示，优选如图 35 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 VI 的 TGA 图谱基本上如图 36 所示，优选如图 36 所示。

在一些实施方案中，化合物 I 晶型 VI 为无水物。

晶型的制备方法

对于本发明的化合物 I 及其盐，各种晶型的形成在一定程度上取决于特定溶剂或溶剂组合的选择，并且组合溶剂的方法也可能影响晶型的形成。可用于制备本发明的各种晶型的溶剂包括但不限于，例如水、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙腈、乙酸乙酯、*N*,*N*-二甲基甲酰胺及其任何混合物。

杂质的存在可能会影响化合物的一种结晶形式相对有利于另一种结晶形式的形成。因此，对于本发明的化合物 I 的盐(例如富马酸盐)，在化合物 I 与酸(例如富马酸)的成盐反应中，体系中杂质的存在对于所形成的具体晶型有所影响。

本发明提供化合物 I 或其盐的上述一种或多种晶型的制备方法。

在一些实施方案中，提供了用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 A 的方法，其包括使化合物 I 与富马酸在溶剂中反应，然后分离所得固体，其中所述溶剂为甲醇、四氢呋喃或 2-甲基四氢呋喃。优选地，所述反应在升高的温度(例如约 40-70℃，优选约 50-60℃，例如约 55℃)下进行。

在一些实施方案中，提供了用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 A 的方法，其包括向化合物 I 中加入溶剂，接着加入富马酸反应，然后分离所得固体，其中所述溶剂为甲醇、四氢呋喃或 2-甲基四氢呋喃。

在一些实施方案中，提供了用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 B 的方法，其包括使化合物 I 与富马酸在溶剂中反应，然后分离所得固体，其中所述溶剂为甲醇。优选地，所述反应在升高的温度(如约 40-70℃，优选约 50-60℃，

例如约 55℃)下进行。

在一些实施方案中,提供了用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 B 的方法,其包括向富马酸中加入溶剂,接着加入化合物 I 反应,然后分离所得固体,其中所述溶剂为甲醇。

在一些实施方案中,提供了用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 C 的方法,其包括使化合物 I 富马酸盐(富马酸盐晶型 A 或富马酸盐晶型 B)与溶剂混合,然后搅拌并分离所得固体,其中所述溶剂为乙醇和水的混合物。优选地,搅拌持续足以发生晶型 A 或晶型 B 转化为晶型 C 的时间,例如 1-5 日,优选 2-4 日,如 3 日(72 h)。搅拌可以在室温下进行。

在一些实施方案中,提供用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 D 的方法,其包括使化合物 I 富马酸盐(例如富马酸盐晶型 A)与溶剂混合,然后搅拌并分离所得固体,其中所述溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺。优选地,搅拌持续足以发生晶型 A 转化为晶型 D 的时间,例如 1-5 日,优选 2-4 日,如 3 日(72 h)。搅拌可以在温度为 20-40℃(例如 20℃、30℃、40℃)进行。

在一些实施方案中,提供用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 F 的方法,其包括使化合物 I 富马酸盐(例如富马酸盐晶型 A)与溶剂混合,然后滴加不良溶剂并分离所得固体,其中所述溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺,不良溶剂为水。

在一些实施方案中,提供用于制备化合物 I 富马酸盐晶型 G 的方法,其包括使化合物 I 富马酸盐(例如富马酸盐晶型 F)与溶剂混合,然后搅拌并分离所得固体,其中所述溶剂为正庚烷。优选地,搅拌持续足以发生晶型 F 转化为晶型 G 的时间,例如 1-5 日,优选 2-4 日,如 3 日(72 h)。搅拌可以在温度为 20-40℃(例如 20℃、30℃、40℃)进行。

在一些实施方案中,提供了用于制备化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的方法,其包括使化合物 I 与对甲苯磺酸在溶剂中反应,然后分离所得固体,其中所述溶剂为乙腈。优选地,所述反应在室温或升高的温度例如约 20-45℃的温度下进行。

在一些实施方案中,提供了用于制备化合物 I 晶型 I 的方法,其包括将化合物 I 与溶剂混合,然后搅拌并分离所得固体,其中所述溶剂为乙酸乙酯。优选地,搅拌持续足以产生晶型 I 的时间,例如 1-5 日,优选 2-4 日,如 3 日(72 h)。搅拌可以在室温下进行。

在一些实施方案中,提供用于制备化合物 I 晶型 II 的方法,其包括使化合物 I 晶型(例如晶型 I)与溶剂混合,然后搅拌并分离所得固体,其中所述溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺。优选地,搅拌持续足以发生晶型 I 转化为

晶型 II 的时间，例如 1-5 日，优选 2-4 日，如 3 日(72 h)。搅拌可以在温度为 20-40℃（例如 20℃、30℃、40℃）进行。

在一些实施方案中，提供用于制备化合物 I 晶型 III 的方法，其包括使化合物 I 与溶剂混合，然后搅拌并分离所得固体，其中所述溶剂为正丙醇。优选地，搅拌持续足以产生晶型 III 的时间，例如 1-5 日，优选 2-4 日，如 3 日(72 h)。搅拌可以在室温进行。

在一些实施方案中，提供用于制备化合物 I 晶型 IV 的方法，其包括使化合物 I 与溶剂混合，然后搅拌并分离所得固体，其中所述溶剂为二氯甲烷。优选地，搅拌持续足以产生晶型 IV 的时间，例如 1-5 日，优选 2-4 日，如 3 日(72 h)。搅拌可以在室温进行。

在一些实施方案中，提供用于制备化合物 I 晶型 V 的方法，其包括使化合物 I 与溶剂混合，然后搅拌并分离所得固体，其中所述溶剂为乙腈。优选地，搅拌持续足以产生晶型 V 的时间，例如 1-5 日，优选 2-4 日，如 3 日(72 h)。搅拌可以在室温进行。

在一些实施方案中，提供用于制备化合物 I 晶型 VI 的方法，其包括将化合物 I 与溶剂混合，然后室温放置并分离所得固体，其中所述溶剂为甲醇。优选地，室温放置足以产生晶型 VI 的时间，例如 1h-5 日，例如 5 h、10h、1 日、3 日、5 日。

下面通过实施例对本发明做进一步阐述，其目的仅在于举例说明以便更好地理解本发明，但并意图限制本发明的范围。

结晶形式的表征

通过 X 射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重量分析法(TGA)和核磁共振(NMR)波谱对实施例制备的各晶型或无定形进行表征。

表征方法：

(1) XRPD

采用透射模式在 PANalytacal X'Pert3 Powder X 射线粉末衍射分析仪上采集各晶型的 XRPD 图谱。扫描 2θ 范围为 3.5°至 40° (Cu Kα 发射器，波长为 1.5206 Å)，扫描电流为 40 mA，扫描电压为 40 KV。在室温下使用 Absolute scan 进行连续透射扫描，步长为 0.013 °，停留时间为 50 s。

(2) DSC

采用 TA DSC2500 差示扫描量热仪采集各晶型的 DSC 图谱。测试温度范围为 35℃至 250℃，升温速率为 10℃/min。测试过程中用氮气以 50 ml/min 的流量进行吹扫。

(3) TGA

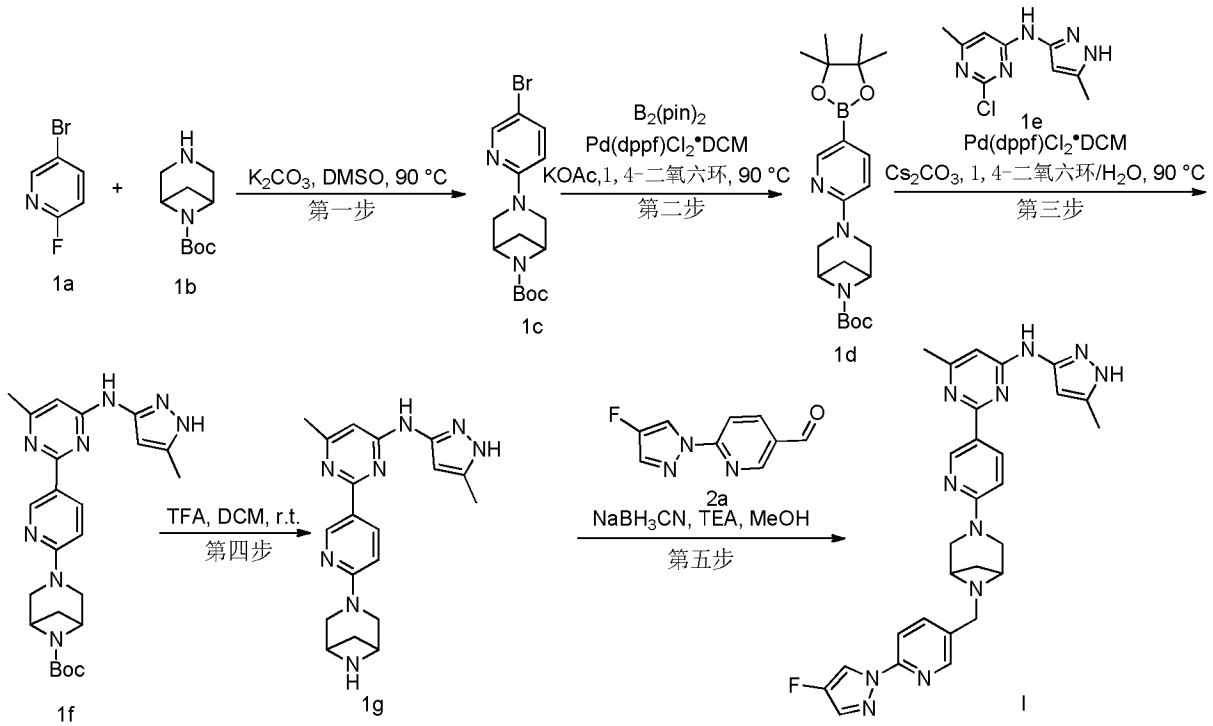
采用 METTLER TOLEDO TGA 1 采集各晶型的 TGA 图谱。测试温度范围为 35°C至 500°C，升温速率为 10°C/min。测试过程中用氮气以 50 ml/min 的流量进行吹扫。

(4) 核磁共振(NMR)波谱

^{1}H NMR 采用 Bruker 超导核磁共振波谱仪(型号 AVACE III HD 400 MHz)获得。

实施例

实施例 1：2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 I)的制备



第一步：3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1c)的制备

在 100 mL 单口瓶中依次加入化合物 1a (1.50 g)和 1b (1.77 g)，再依次加入 DMSO (20.0 mL)和 K_2CO_3 (5.83 g)，并于氮气保护下加热至 90°C搅拌 20 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(100 mL)稀释，并用 EA 萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，并经硅胶快速柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到化合物 1c (2.03 g)。MS m/z (ESI)：354.1[M+H]$^+$。

第二步：3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-

3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1d)的制备

在 100 mL 单口瓶中依次加入化合物 1c (2.03 g)、$B_2(pin)_2$ (4.01 g)、KOAc (1.55 g)、1,4-二氧六环(15.0 mL)和 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (644.67 mg)，并于氮气保护下加热至 90°C反应。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(40 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化(DCM:MeOH=15:1)，得到化合物 1d (2.11 g)。MS m/z (ESI)：402.3$[M+H]^+$。

第三步：3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1f)的制备

将化合物 1e (950 mg)溶解于 1,4-二氧六环(50.0 mL)中，依次加入化合物 1d (2.11 g)、Cs_2CO_3 (3.15 g)和水(5.0 mL)，再加入 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (477.83 mg)，并于氮气保护下加热至 90°C反应 14 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(100 mL)稀释，并用 EA 萃取(60 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到化合物 1f (587.0 mg)。MS m/z (ESI)：463.3$[M+H]^+$。

第四步：2-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 1g)的制备

将化合物 1f (1.36 g)溶解于 DCM (20.0 mL)中，再加入 TFA (20.0 mL)，并于氮气保护下于室温反应。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 1g 的三氟乙酸盐(587.0 mg)。MS m/z (ESI)：363.3$[M+H]^+$。

第五步：2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 I)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(22.82 mg)和化合物 2a (27.47 mg)加入到甲醇(1.0 mL)中，然后依次加入三乙胺(4.45 mg)和氰基硼氢化钠(13.86 mg)，并于室温反应 14 h。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 I (7.0 mg)，为无定型形式。MS m/z (ESI): 538.3 $[M+H]^+$。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.16 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 4.54, 0.64 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.94, 2.28 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.48, 2.12 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.31 (br, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8.36 Hz, 1H).

实施例 2：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的制备

方法 1：将实施例 1 中制备的化合物 I (10.0 g)加入玻璃瓶中，加入 200 mL 四氢呋喃，并升温至 55℃。加入富马酸(2.59 g)，保温 55℃反应，然后过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 A。

所得化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 谱图如图 1 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 1 中。

表 1：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %	峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %
5.44	83.37	18.43	100
9.75	85.80	19.11	23.95
10.99	22.04	19.70	5.48
12.09	20.83	20.48	11.29
12.84	9.43	21.08	8.59
13.89	24.59	21.55	15.84
14.87	20.39	22.14	10.17
15.63	14.62	22.55	17.59
16.25	29.08	23.56	19.02
16.56	5.63	23.83	15.34
16.74	7.24	25.64	5.69
17.02	6.50	26.55	44.41
17.28	45.28	27.86	48.57
18.13	32.62	29.86	14.64

方法 2：将实施例 1 中制备的化合物 I (10.0 g)加入玻璃瓶中，加入 200 mL 甲醇，并升温至 55℃。加入作为晶种的化合物 I 无定型粉末，加入富马酸(2.59 g)，保温 55℃反应，然后过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 A。

方法 3：将实施例 1 中制备的化合物 I (10.0 g)加入玻璃瓶中，加入 200 mL 2-甲基四氢呋喃，并升温至 55℃。加入富马酸(2.59 g)，保温 55℃反应，然后过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 A。

方法 2 和方法 3 获得的化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 谱图基本上如图 1 所示。

实施例 3：化合物 I 富马酸盐晶型 B 的制备

将富马酸(3.24 g)加入玻璃瓶中，加入 200 mL 甲醇，并升温至 55℃。

分批加入实施例 1 中制备的化合物 I (10.0 g)，保温 55℃反应，然后过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 B。

所得的化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱如图 4 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 2 中。

所得的化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 DSC 图谱如图 5 所示，样品吸热峰的起始温度约为 202.21℃ ± 2℃。

表 2：化合物 I 富马酸盐晶型 B 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
5.70	7.35	19.64	8.77
9.12	41.36	21.13	26.57
11.50	6.01	21.81	12.36
13.62	11.46	22.08	24.69
15.29	13.27	23.87	9.20
15.64	28.68	24.78	47.46
16.26	7.99	25.58	12.04
16.57	100	25.74	40.76
17.31	6.56	26.91	18.07
18.05	23.39	27.24	5.32

实施例 4：化合物 I 富马酸盐晶型 C 的制备

方法 1：将化合物 I 富马酸盐晶型 A (200 mg)加入玻璃瓶中，加入 4 mL 乙醇和 2 mL 水，并在室温下搅拌 72 h，然后过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 C。

所得的化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱如图 6 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 3 中。

表 3：化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
8.58	5.22	17.63	30.57
9.13	100	18.08	22.74
10.05	10.18	20.21	30.36
11.09	20.52	22.31	32.77
13.27	13.56	23.12	7.20
13.78	11.43	25.13	8.42

14.39	14.19	26.08	75.92
16.84	5.47	27.92	26.10
17.24	10.25		

方法 2：将化合物 I 富马酸盐晶型 B (200 mg)加入玻璃瓶中，加入 4 mL 乙醇和 2 mL 水，并在室温下搅拌 72 h，然后过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 C。所得的化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XPRD 图谱基本上如图 6 所示。

实施例 5：化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的制备

将实施例 1 中制备的化合物 I (50 mg)加入玻璃瓶中，加入 2 mL 乙腈和对甲苯磺酸(37.2 mg)，并在 20-45℃下搅拌 48 h，然后过滤得到化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A。

化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱如图 7 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 4 中。

化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 DSC 图谱如图 8 所示，样品吸热峰的起始温度约为 43.71℃ ± 2℃。

化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 TGA 图谱如图 9 所示，该晶型为无水物。

表 4：化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 数据

峰位置 **2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度** **%**	**峰位置** **2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度** **%**
4.69	100	19.27	28.69
8.25	12.47	19.98	20.75
10.65	8.47	20.84	7.13
12.23	12.01	22.08	26.63
12.77	8.52	22.49	14.48
13.87	54.84	23.35	27.75
15.60	19.16	24.30	14.76
16.98	21.80	25.17	14.76
17.83	10.16	25.78	20.58
18.23	25.54	28.13	11.45

实施例 6：化合物 I 晶型 I 的制备

将实施例 1 中制备的化合物 I (1.0 g)加入玻璃瓶中，加入 20 mL 乙酸乙酯，并在室温下搅拌 72 h，然后过滤得到化合物 I 晶型 I。

化合物 I 晶型 I 的 XRPD 图谱如图 10 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 5 中。

化合物 I 晶型 I 的 DSC 图谱如图 11 所示，样品吸热峰的起始温度约为 190.79℃ ± 2℃。

化合物 I 晶型 I 的 TGA 图谱如图 12 所示，该晶型为无水物。

表 5：化合物 I 晶型 I 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %	峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %
5.53	53.21	20.13	21.64
11.18	19.97	20.36	38.00
12.33	11.89	20.87	10.37
12.67	18.65	21.71	34.19
12.95	16.44	22.62	100
14.12	28.79	24.86	32.95
14.46	19.47	25.13	15.89
14.89	29.30	25.67	20.43
15.95	46.82	26.16	18.58
16.89	37.45	26.84	15.59
18.00	83.32	27.20	73.92
18.36	17.14	27.80	11.02
18.77	48.60	28.28	15.27
19.55	98.51		

实施例 7：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的制备

将化合物 I 富马酸盐晶型 C (6 g)在 45℃于无水乙醇中搅拌 12h 以上，得到化合物 I 富马酸盐晶体。将该晶体通过核磁共振波谱表征，^{1}H NMR 数据如下。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (br, 3H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.30 (br, 1H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

所得晶体的 XRPD 谱图如图 2 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 6 中。由所得 XRPD 数据可见，所得的晶体为化合物 I 富马酸盐晶型 A。

DSC 谱图如图 3A 所示，样品吸热峰的起始温度约为 206.5℃ ± 2℃。

TGA 谱图如图 3B 所示，该晶型为无水物。

表 6：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %	峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %
5.46	70.94	18.42	100
9.77	58.73	19.08	31.35
11.00	17.31	19.72	6.3
12.10	14.26	20.45	19.22
12.83	8.91	21.02	12.96
13.89	31.42	21.48	23.5
14.86	19.53	22.17	6.85
15.63	18.15	22.50	23.04
16.26	23.75	23.51	25.21
16.49	4.98	23.80	17.07
16.73	10.77	25.66	3.47
17.02	9.34	26.44	65.34
17.22	57.3	27.75	62.5
18.05	37.8	29.81	20.43

实施例 8：化合物 I 富马酸盐晶型 D 的制备

将化合物 I 富马酸盐晶型 A (约 200 mg)在 DMF (约 1 ml)中于 20℃或 40℃下悬浮搅拌 72h，得到化合物 I 富马酸盐晶型 D。所得晶型 D 的 XRPD 谱图如图 13 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 7 中。DSC 谱图如图 14 所示，样品吸热峰的起始温度(onset)约为 159.0℃ ± 2℃。TGA 谱图如图 15 所示，加热至 180℃，失重约 11%。

表 7：化合物 I 富马酸盐晶型 D 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %	峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %
4.66	25.17	19.72	9.52
5.40	6.53	20.54	79.5
9.43	63.87	21.12	17.1
10.56	16.79	21.4	35.25
12.21	23.45	22.41	44.55
13.0	5.21	23.30	30.65
14.2	13.7	23.59	44.94
14.5	12.03	23.83	53.09

15.21	30.76	24.26	8.56
15.70	57.92	24.69	7.28
16.19	12.13	25.16	15.11
16.5	60.99	25.57	9.02
16.97	69.99	25.87	9.42
17.74	100	27.03	41.64
18.23	89.66	27.69	5.79
18.59	21.18	29.09	5.91
18.90	36.86	29.44	15.25
19.28	8.39		

实施例 9：化合物 I 富马酸盐晶型 F 的制备

将化合物 I 富马酸盐晶型 A (4.0 g)溶解于热的 DMF (60 ml)中，加入 140 ml 纯化水。在加入化合物 I 富马酸盐晶型 F 的晶种（向 500 μl 约 100 mg/ml 化合物 I 富马酸盐的溶液中加入 1.5 ml 水，析出晶型 F 的晶种）后滴加纯化水 40 ml。将固体过滤、干燥，得化合物 I 富马酸盐晶型 F (2.67 g)。所得晶型 F 的 XRPD 谱图如图 16 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 8 中。DSC 谱图如图 17 所示，40~150℃有宽吸热峰。TGA 谱图如图 18 所示，加热到 100℃，失重约 10%。

表 8：化合物 I 富马酸盐晶型 F 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
5.96	100	20.76	19.58
8.75	5.37	21.71	9.52
9.03	8.28	21.90	10.36
12.03	8.51	23.61	9.6
12.85	19.56	25.42	17.12
13.86	20.83	25.76	46.6
15.70	9.49	26.48	49.86
16.05	9.81	27.02	27.21
16.34	7.78	27.49	8.57
17.17	23.56	28.06	9.9
18.15	34.58		

实施例 10：化合物 I 富马酸盐晶型 G 的制备

将化合物 I 富马酸盐晶型 F (约 100 mg)于 40℃下在 1 ml 正庚烷中悬浮

搅拌 72h。将固体过滤、干燥，得化合物 I 富马酸盐晶型 G。所得晶型 G 的 XRPD 谱图如图 19 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 9 中。DSC 谱图如图 20 所示，40~140℃有宽吸热峰。TGA 谱图如图 21 所示，加热到 100℃，失重约 10%。

表 9：化合物 I 富马酸盐晶型 G 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %	峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %
6.23	100	18.36	36.43
8.87	5.78	19.62	21.21
11.34	11.22	20.75	13.71
11.99	5.16	21.56	11.28
12.89	12	21.88	9.75
13.24	22.76	23.61	6.7
14.87	37.65	23.84	11.28
15.07	7.52	24.20	5.96
15.73	7.37	24.55	7.03
16.45	24.25	25.31	34.68
16.71	10.37	26.01	39.33
17.06	8.71	26.79	27.71
17.34	18.71	27.22	20.58
17.70	13.01	27.72	11.94
18.04	12.15	29.54	5.33

实施例 11：化合物 I 无定型的制备

化合物 I 晶型 I (3.3 g)溶解于四氢呋喃(100 ml)中，50℃下在旋转蒸发仪中快速去除溶剂，得化合物 I 无定型。所得无定型的 XRPD 谱图如图 37 所示。

实施例 12：化合物 I 晶型 II 的制备

将化合物 I 晶型 I (约 100 mg)在 1 ml DMF 中于 40℃下悬浮搅拌 72h 后离心，固体用正庚烷洗涤后干燥，得化合物 I 晶型 II。所得晶型 II 的 XRPD 谱图如图 22 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 10 中。DSC 谱图如图 23 所示。TGA 谱图如图 24 所示，加热到 160℃，失重 13.6%。

表 10：化合物 I 晶型 II 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %	峰位置 2θ (°) ± 0.2°	相对峰强度 %

6.48	8.35	20.43	15.06
9.75	17.06	20.61	85.7
10.82	18.82	21.25	33.05
12.69	22.14	21.69	34.17
15.03	58.21	22.04	16.44
15.31	20.01	22.61	100
15.50	6.18	23.60	12.84
15.78	32.56	23.93	13.32
16.25	44.53	25.65	26.94
18.54	25.2	26.48	5.59
18.90	15.9	27.70	8.54
19.27	7.49	27.96	9.56
19.39	9.14	29.76	8.93
19.62	22.81	32.17	19.91
20.18	25.76	20.43	15.06

实施例 13：化合物 I 晶型 III 的制备

化合物 I 无定型(约 100 mg)在 1 ml 正丙醇中于 20℃下悬浮搅拌 72h 后离心，干燥，得化合物 I 晶型 III。所得晶型 III 的 XRPD 谱图如图 25 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 11 中。DSC 谱图如图 26 所示。TGA 谱图如图 27 所示，加热到 160℃，失重 10.4%。

表 11：化合物 I 晶型 III 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
8.29	8.94	20.05	26.98
9.06	81.05	20.29	54.69
9.95	40.75	20.70	10.04
12.34	43.97	20.96	13.14
12.68	19.39	22.01	80.29
14.30	39.42	23.62	35.28
14.81	8.45	25.21	100
15.57	92.39	25.54	6.14
16.00	38.25	27.38	30.78
17.29	19.37	28.15	12.91
17.71	18.41	32.25	6.87
18.55	25.2	33.86	9.03

18.87	9.22		

实施例 14：化合物 I 晶型 IV 的制备

将化合物 I 无定型(约 100 mg)在 1 ml 二氯甲烷中于 20℃下悬浮搅拌 72h 后离心，干燥，得化合物 I 晶型 IV。所得晶型 IV 的 XRPD 谱图如图 28 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 12 中。DSC 谱图如图 29 所示。TGA 谱图如图 30 所示，加热到 220℃，失重约 4%。

表 12：化合物 I 晶型 IV 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
7.37	8.11	21.84	13.05
10.54	8.46	22.04	10.38
14.86	100	23.02	28.06
15.04	42.2	23.54	24.95
15.89	11.04	23.79	33.3
16.23	5.01	24.48	18.71
16.70	29.65	24.96	7.79
18.57	29.6	25.33	24.98
19.15	6.2	27.12	17.64
19.54	55.98	28.61	12.19
20.52	6.87	33.28	5.71
21.46	5.46		

实施例 15：化合物 I 晶型 V 的制备

将化合物 I 无定型(约 100 mg)在 1 ml 乙腈中于 20℃下悬浮搅拌 72h 后离心，干燥，得化合物 I 晶型 V。所得晶型 V 的 XRPD 谱图如图 31 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 13 中。DSC 谱图如图 32 所示。TGA 谱图如图 33 所示，加热到 80℃，失重约 5%。

表 13：化合物 I 晶型 V 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
9.65	11.2	19.07	36.14
10.69	27.56	19.47	13.42
11.88	13.42	19.67	19.06
12.65	16.4	21.49	77.93
13.75	37.46	22.48	30.27

14.98	24.62	22.89	100
16.24	54.8	25.76	22.22
16.52	21.54	27.31	49.18
18.08	57.8	27.81	23.81
18.69	22.1	32.17	7.64

实施例 16：化合物 I 晶型 VI 的制备

将化合物 I 无定型(约 100 mg)溶解于 1 mg 无水甲醇中，缓慢挥发，得化合物 I 晶型 VI。所得晶型 VI 的 XRPD 谱图如图 34 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 14 中。DSC 谱图如图 35 所示，样品吸热峰的起始温度(onset)约为 199.5℃。TGA 谱图如图 36 所示，样品在熔化前基本无失重，表明晶型 VI 为无水晶型。

表 14：化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**
5.53	22.41	20.37	36.58
11.17	9.3	20.89	9.8
12.95	10.7	22.63	83.87
14.14	20.58	23.33	5.86
14.88	26.54	24.48	9.47
15.91	43.41	25.15	13.08
16.90	29.84	26.21	17.4
17.16	7.41	26.93	12.2
17.53	11.36	27.24	37.66
18.04	28.13	27.81	10.02
18.70	8.74	36.21	6.82
19.56	100		

实施例 17：化合物 I 富马酸盐晶型 C 的制备

将化合物 I 富马酸盐晶型 A (6 g)加入玻璃瓶中，加入 30 mL 乙醇和 30 mL 水，在 45℃下搅拌 12 h，过滤得到化合物 I 富马酸盐晶型 C。所得晶型 C 的 XRPD 谱图如图 38 所示，XRPD 峰位置及相对峰强度列于表 15 中。DSC 谱图如图 39 所示。TGA 谱图如图 40 所示，加热到 100℃，失重约 7%。

表 15：化合物 I 富马酸盐晶型 C 的 XRPD 数据

峰位置 2θ (°) ± 0.2°	**相对峰强度 %**	**峰位置 2θ (°) ± 0.2°**	**相对峰强度 %**

8.52	9.32	20.00	22.43
9.11	100	20.21	14.08
10.03	10.3	20.47	5.61
10.99	24.47	20.98	5.43
13.22	8.84	22.28	41.41
13.67	6.26	23.09	8.49
14.38	14.17	24.92	5.5
17.00	12.68	25.08	8.81
17.16	13.7	25.88	93.23
17.53	16.66	27.72	29.48
17.93	12.33	30.72	6.43
18.08	14.39	36.21	6.82

实验例 1：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的溶解度测定

化合物 I 富马酸盐晶型 A 在不同 pH 下的溶解度数据列于表 16 中。

表 16：化合物 I 富马酸盐晶型 A 不同 pH 溶解度

缓冲液 pH	溶解度 mg/ml
1.0	≥12.2
2.0	3.5
3.0	2.5

实验例 2：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的稳定性试验

化合物 I 富马酸盐晶型 A 在影响因素条件下的稳定性数据列于表 17 中（HPLC 纯度为面积归一化纯度）。

表 17：化合物 I 富马酸盐晶型 A 稳定性试验

条件	时间	外观	晶型	HPLC 纯度
0 天		白色固体	晶型 A	99.6%
高温 60℃±2℃	30 天	白色固体	晶型 A	99.3%
高湿 25℃±2℃/92.5%RH±5%RH	30 天	白色固体	晶型 A	99.5%

试验结果表明，化合物 I 晶型 A 在高温/高湿条件下均具有较好的稳定性。

实验例 3：化合物 I 富马酸盐晶型 A 的动态水份吸附试验

设备信息：SMS (Surface Measurement Systems) Intrinsic

试验方法：温度 25℃；保护气体 N_2；最大平衡时间 120 min；RH 范围 0%-90%-0%。

化合物 I 富马酸盐晶型 A 的 DVS 图谱如图 41 所示，当湿度增加到 90%时，化合物 I 富马酸盐晶型 A 吸附水份约 0.7%，当湿度从 90%降到湿度 0%时，吸附的水份能完全脱附。DVS 测试前后晶型没有转变。

实验例 4：化合物 I 晶型 VI 的动态水份吸附试验

设备信息：SMS (Surface Measurement Systems) Intrinsic

试验方法：温度 25℃；保护气体 N_2；最大平衡时间 120 min；RH 范围 0%-90%-0%。

化合物 I 晶型 VI 的 DVS 图谱如图 42 所示，当湿度增加到 90%时，化合物 I 晶型 VI 吸附水份约 0.6%，当湿度从 90%降到湿度 0%时，吸附的水份能完全脱附。DVS 测试前后晶型没有转变。

实验例 5：化合物 I 富马酸盐晶型 A 对 RET 酶的抑制作用

采用 HTRF KinEASE-TK (Cisbio)试剂盒测定化合物 I 富马酸盐晶型 A 对 RET 野生型、RET 突变型(RET^{V804M}、RET^{V804L} 和 RET^{M918T})以及 RET 融合型(CCDC6-RET 和 KIF5B-RET)的活性抑制作用。

将上述不同类型的 RET 酶与不同浓度的测试化合物(9 个浓度点)在室温下预孵育 30 min 后，加入底物和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。在室温下孵育 40 min 后加入 TK 抗体-穴状化合物以及抗生蛋白链菌素-XL665，室温下孵育 60 min 后进行检测。不同类型 RET 酶的反应条件如下表所示：

RET 酶类型	RET (nM)	ATP (μM)	TK-底物(μM)
RET	0.2	30	1
RET^{V804M}	0.6	15	1
RET^{V804L}	0.6	10	1
RET^{M918T}	0.3	15	1
CCDC6-RET	0.3	15	1
KIF5B-RET	0.6	25	1

以溶媒组(DMSO)为阴性对照，缓冲液组(不含 RET 酶)为空白对照，按照下式计算不同浓度化合物的相对抑制活性百分比：

相对抑制活性百分比=1-(不同浓度化合物组-空白对照)/(阴性对照-空白对照)*100%

将不同浓度的化合物的相对抑制活性百分比相对于化合物浓度作图，按照四参数模型拟合曲线，通过下式计算 IC_{50} 值：

$$y=min+(max-min)/(1+(x/IC_{50})^{(-Hillslope)})$$

其中 y 为相对抑制活性百分比，max 和 min 分别为拟合曲线的最大值与最小值，x 为化合物的对数浓度，Hillslope 为曲线斜率。

本申请的化合物 I 富马酸盐晶型 A 对野生型 RET 酶、RET^{V804M} 酶、RET^{V804L} 酶、RET^{M918T} 酶、CCDC6-RET 酶、KIF5B-RET 酶的抑制作用如下表所示。

化合物 I 富马酸盐晶型 A 对各类型 RET 酶的抑制 IC_{50} 值

RET 酶类型	对 RET 酶的抑制 IC_{50} (nM)
RET	0.56±0.09
RET^{V804M}	0.60±0.20
RET^{V804L}	1.59±0.51
RET^{M918T}	2.23±0.64
CCDC6-RET	2.48±1.00
KIF5B-RET	0.56±0.10

上表数据表明，化合物 I 富马酸盐晶型 A 对测试的 6 种类型 RET 激酶(RET、RET^{V804M}、RET^{V804L}、RET^{M918T}、CCDC6-RET 和 KIF5B-RET)的酶活性具有明显的抑制作用。

实验例 6：化合物 I 富马酸盐晶型 A 在小鼠体内的药代动力学研究

雌性 Balb/c 小鼠(6 只)经口灌胃给予 1 mg/kg 的化合物 I 富马酸盐晶型 A。化合物先用 0.5% 甲基纤维素溶液溶解并超声，确保化合物完全溶解或混悬均匀。于给药后 30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、16h、24 h，经静脉采血 0.2 ml (EDTA-K_2 抗凝)。采集的全血于冰盒暂存，2 h 内离心 10 min 以分离血浆(4 °C)，所收集的血浆于-80 °C 冰箱保存待测。

采用 LC-MS/MS 法检测化合物 I 的血药浓度，线性范围为 10~10000 ng/ml。计算得到的药代动力学参数如下表所示。

化合物 I 富马酸盐晶型 A 在小鼠体内的药代动力学研究

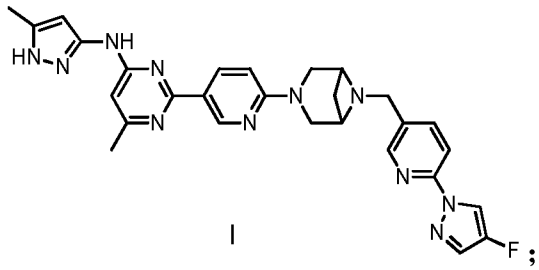
参数	单位	PO (1 mg/kg)
AUC_{INF}	h*ng/ml	11381
AUClast	h*ng/ml	11354
C_{max}	ng/ml	2060
Vd	ml/kg	356
Cl	ml/h/kg	88
$t_{1/2}$	h	2.81
T_{max}	h	1.00

上表数据表明，化合物 I 富马酸盐晶型 A 在小鼠体内具有优良的药代动力学性质。

上述具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于所列的实施例，凡基于本发明内容所实施的技术方案均落入于本发明的范围。

权 利 要 求 书

1. 化合物 I 的盐，其中所述盐选自富马酸盐和对甲苯磺酸盐



I；

优选地，化合物 I 的盐为化合物 I 的富马酸盐，其中化合物 I 与富马酸的摩尔比为 1:1。

2. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 富马酸盐晶型 A，其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱包括在约 5.44±0.2°，9.75±0.2°和/或 18.43±0.2°的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 17.28±0.2°，18.13±0.2°，26.55±0.2°和/或 27.86±0.2°的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 10.99±0.2°，12.09±0.2°，13.89±0.2°，14.87±0.2°，16.25±0.2°和/或 19.11±0.2°的 2θ 处的衍射峰，进一步优选还包括在约 15.63±0.2°，20.48±0.2°，21.55±0.2°，22.14±0.2°，22.55±0.2°，23.56±0.2°，23.83±0.2°和/或 29.86±0.2°的 2θ 处的衍射峰，并且更进一步优选还包括在约 12.84±0.2°，16.56±0.2°，16.74±0.2°，17.02±0.2°，19.70±0.2°，21.08±0.2°和/或 25.64±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

3. 如权利要求 2 所述的化合物 I 的盐，其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 1 或图 2 所示，并且优选如图 1 或图 2 所示；

优选地，所述晶型 A 中化合物 I 与富马酸的摩尔比为 1:1。

4. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 富马酸盐晶型 B，其特征在于所述晶型 B 的 XRPD 图谱包括在约 9.12±0.2°，16.57±0.2°，24.78±0.2°和/或 25.74±0.2°的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 15.64±0.2°，18.05±0.2°，21.13±0.2°和/或 22.08±0.2°的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 13.62±0.2°，15.29±0.2°，21.81±0.2°，25.58±0.2°和/或 26.91±0.2°的 2θ 处的衍射峰，并且进一步优选还包括在约 5.70±0.2°，11.50±0.2°，16.26±0.2°，17.31±0.2°，19.64±0.2°，23.87±0.2°和/或 27.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

5. 如权利要求 4 所述的化合物 I 的盐，其特征在于所述晶型 B 的 XRPD 图谱基本上如图 4 所示，并且优选如图 4 所示。

6. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 富马酸盐晶型 C，其特征在于所述晶型 C 的 XRPD 图谱包括在约 9.13±0.2°和/或 26.08±0.2°的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 11.09±0.2°，17.63±0.2°，18.08±0.2°，

20.21±0.2°，22.31±0.2°和/或 27.92±0.2°的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 10.05±0.2°，13.27±0.2°，13.78±0.2°，14.39±0.2°和/或 17.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰，并且进一步优选还包括在约 8.58±0.2°，16.84±0.2°，23.12±0.2°和/或 25.13±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

7. 如权利要求 6 所述的化合物 I 的盐，其特征在于所述晶型 C 的 XRPD 图谱基本上如图 6 或图 38 所示，并且优选如图 6 或图 38 所示。

8. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为：

化合物 I 富马酸盐晶型 D，其特征在于所述晶型 D 的 XRPD 图谱基本上如图 13 所示，并且优选如图 13 所示；

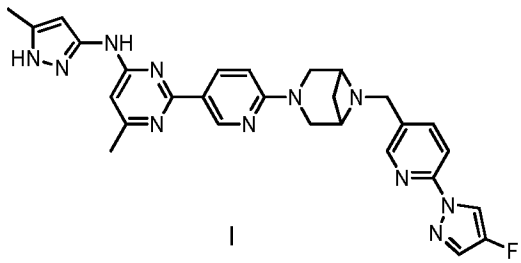
化合物 I 富马酸盐晶型 F，其特征在于所述晶型 F 的 XRPD 图谱基本上如图 16 所示，并且优选如图 16 所示；或者

化合物 I 富马酸盐晶型 G，其特征在于所述晶型 G 的 XRPD 图谱基本上如图 19 所示，并且优选如图 19 所示。

9. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A，其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱包括在约 4.69±0.2°和/或 13.87±0.2°的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 16.98±0.2°，18.23±0.2°，19.27±0.2°，19.98±0.2°，22.08±0.2°，23.35±0.2°和/或 25.78±0.2°的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 8.25±0.2°，12.23±0.2°，15.60±0.2°，17.83±0.2°，22.49±0.2°，24.30±0.2°，25.17±0.2°和/或 28.13±0.2°的 2θ 处的衍射峰，并且进一步优选还包括在约 10.65±0.2°，12.77±0.2°和/或 20.84±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

10. 如权利要求 9 所述的化合物 I 的盐，其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 7 所示，并且优选如图 7 所示。

11. 化合物 I，其为结晶形式，优选为晶型 I



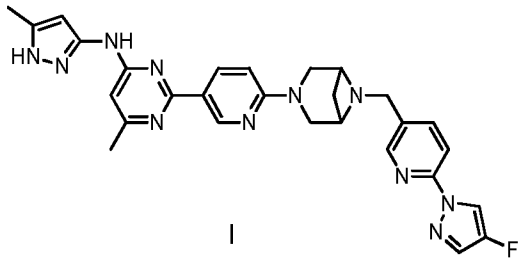
I

其中所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 18.00±0.2°，19.55±0.2°，22.62±0.2°和/或 27.20±0.2°的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 5.53±0.2°，15.95±0.2°和/或 18.77±0.2°的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 14.12±0.2°，14.89±0.2°，16.89±0.2°，20.13±0.2°，20.36±0.2°，21.71±0.2°，24.86±0.2°和/或 25.67±0.2°的 2θ 处的衍射峰，并且进一步优选还包括在约 11.18±0.2°，12.33±0.2°，

12.67±0.2°，12.95±0.2°，14.46±0.2°，18.36±0.2°，20.87±0.2°，25.13±0.2°，26.16±0.2°，26.84±0.2°，27.80±0.2°和/或 28.28±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

12. 如权利要求 11 所述的化合物 I，其特征在于所述晶型 I 的 XRPD 图谱基本上如图 10 所示，并且优选如图 10 所示。

13. 化合物 I，其为结晶形式，优选为晶型 II

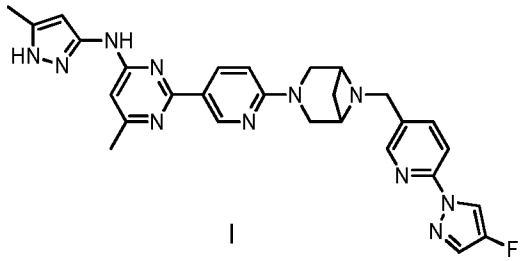


I

其中所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 15.03±0.2°，16.25±0.2°，20.61±0.2°，21.69±0.2°和/或 22.61±0.2°的 2θ 处的衍射峰；

优选地，所述晶型 II 的 XRPD 图谱基本上如图 22 所示，并且优选如图 22 所示。

14. 化合物 I，



I

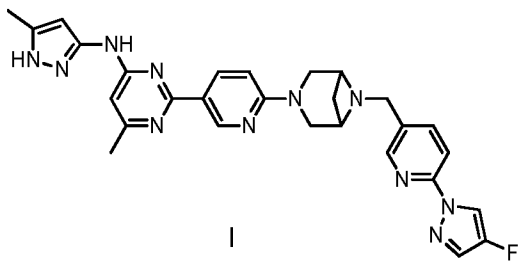
其为：

化合物 I 晶型 III，其 XRPD 图谱基本上如图 25 所示，并且优选如图 25 所示；

化合物 I 晶型 IV，其 XRPD 图谱基本上如图 28 所示，并且优选如图 28 所示；

化合物 I 晶型 V，其 XRPD 图谱基本上如图 31 所示，并且优选如图 31 所示。

15. 化合物 I，其为结晶形式，优选为化合物 I 晶型 VI



I

其中所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 18.04±0.2°，19.56±0.2°，

22.63±0.2°和/或 27.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰；优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 5.53±0.2°，15.91±0.2°和/或 18.70±0.2°的 2θ 处的衍射峰；更优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 14.14±0.2°，14.88±0.2°，16.90±0.2°和/或 20.37±0.2°的 2θ 处的衍射峰；进一步优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 11.17±0.2°，12.95±0.2°，20.89±0.2°，25.15±0.2°，26.21±0.2°，26.93±0.2°和/或 27.81±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

16. 如权利要求 15 所述的化合物 I，其特征在于所述晶型 VI 的 XRPD 图谱基本上如图 34 所示，并且优选如图 34 所示。

17. 药物组合物，其包含权利要求 1-10 任一项所述的化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或权利要求 11-16 任一项所述的结晶形式的化合物 I (例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，以及一种或多种药学上可接受的载体。

18. 一种预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的方法，其包括向有此需要的个体给药治疗有效量的权利要求 1-10 任一项化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或权利要求 11-16 任一项结晶形式的化合物 I (例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，或其任意组合；所述与 RET 活性相关的疾病或病况为肠易激综合征，或者为癌症或肿瘤，包括肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。

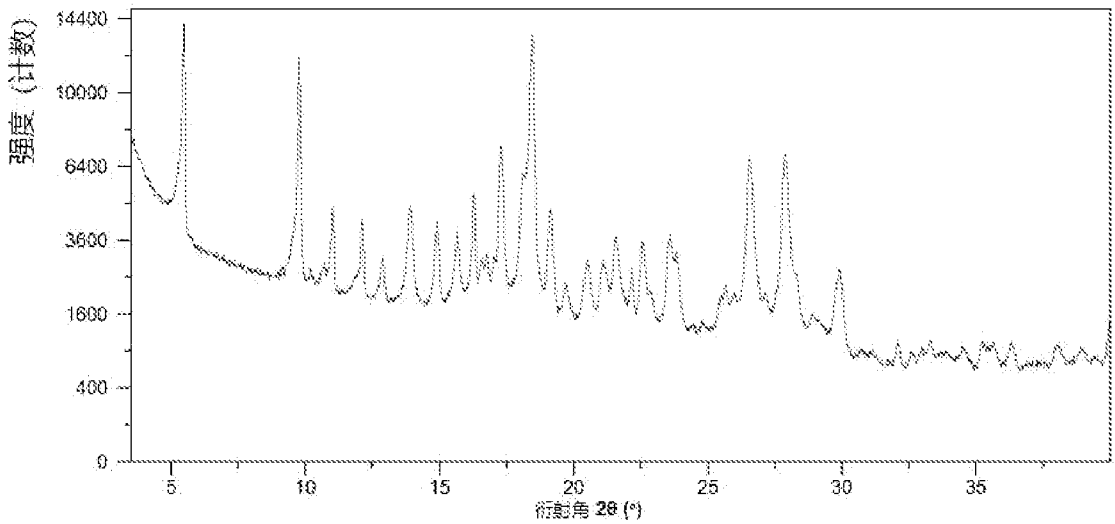

强度（计数）
14400
10000
6400
3600
1600
400
0
5
10
15
20
25
30
35
衍射角 2θ (°)

图 1

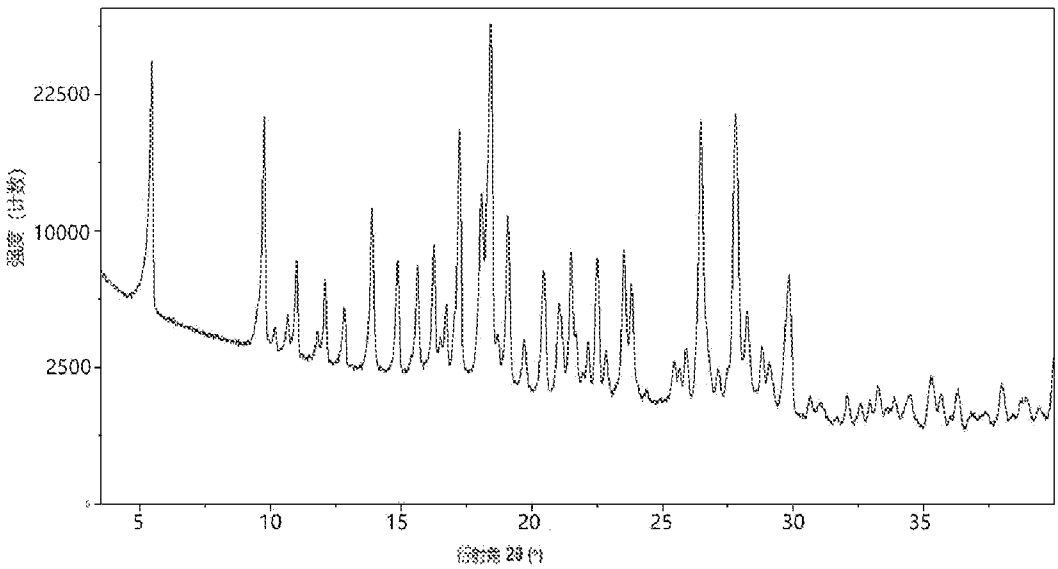

强度（计数）
22500
10000
2500
5
10
15
20
25
30
35
衍射角 2θ (°)

图 2

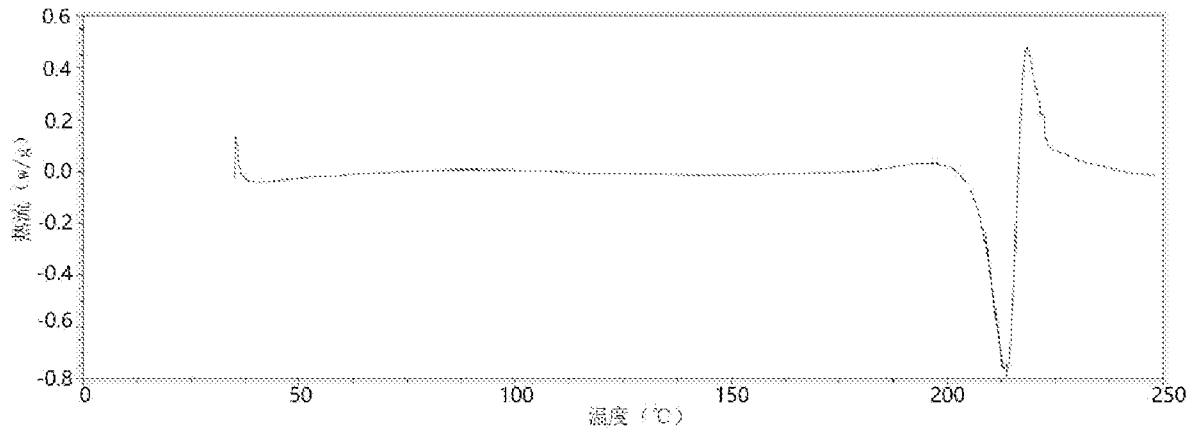

热流（w/g）
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 3A

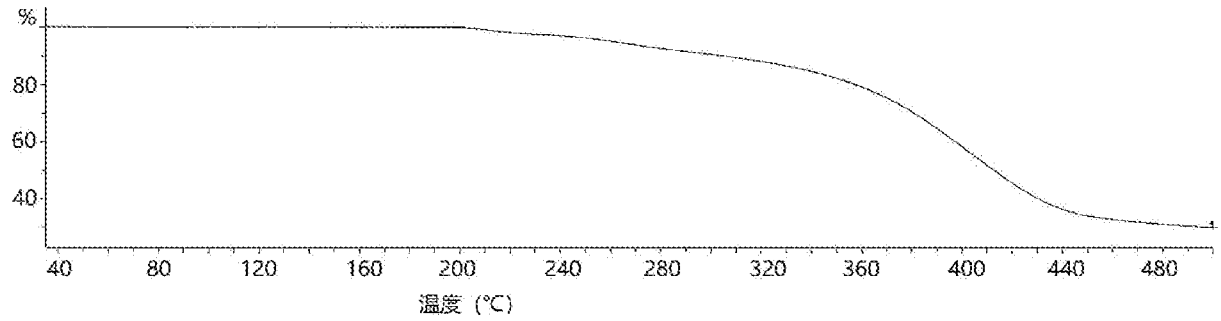

%
80
60
40
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 3B

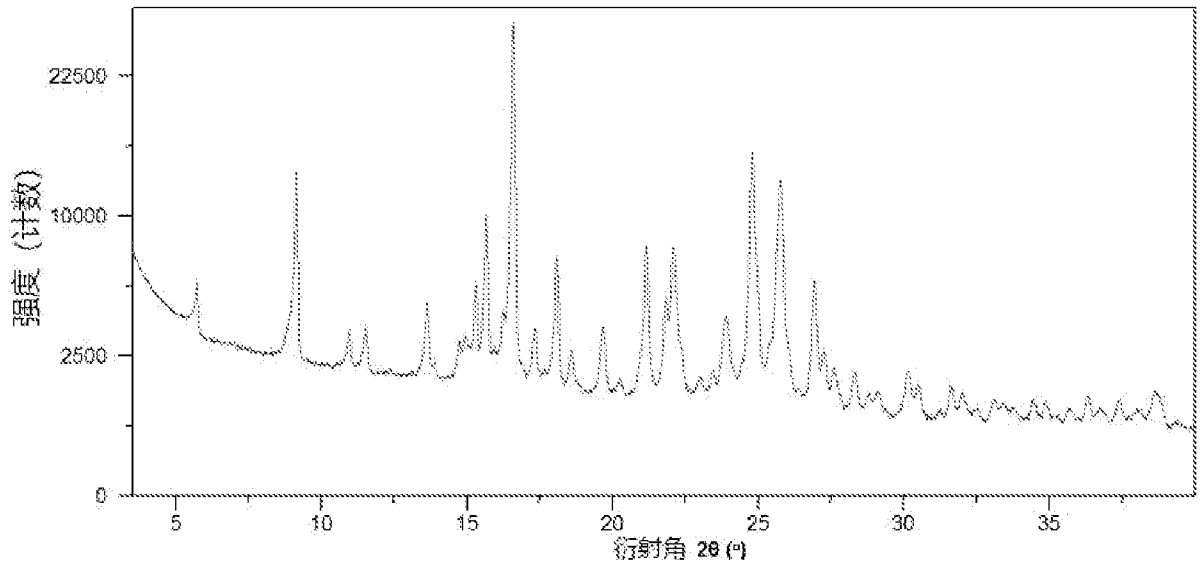

22500
10000
2500
0
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35
衍射角 2θ (°)

图 4

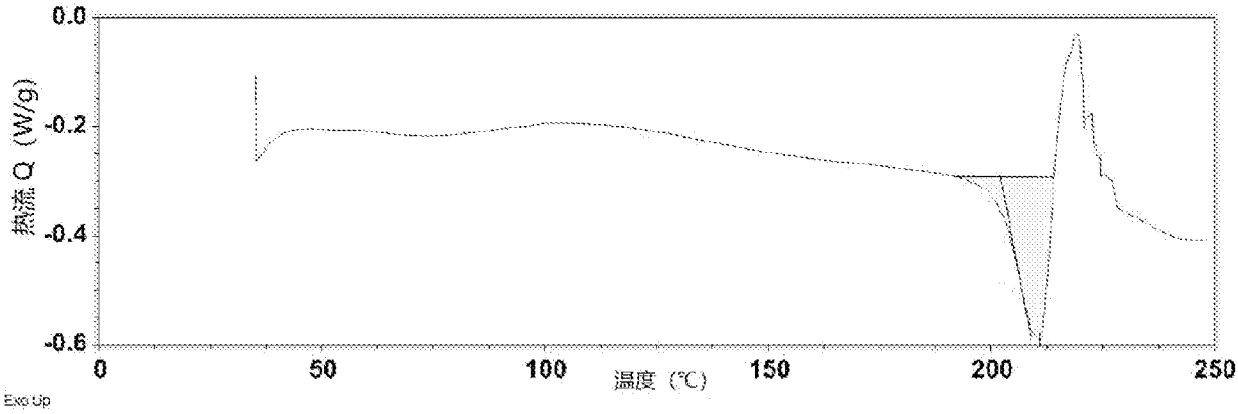

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
热流 Q (W/g)
0
50
100
150
200
250
温度（℃）
Exo Up

图 5

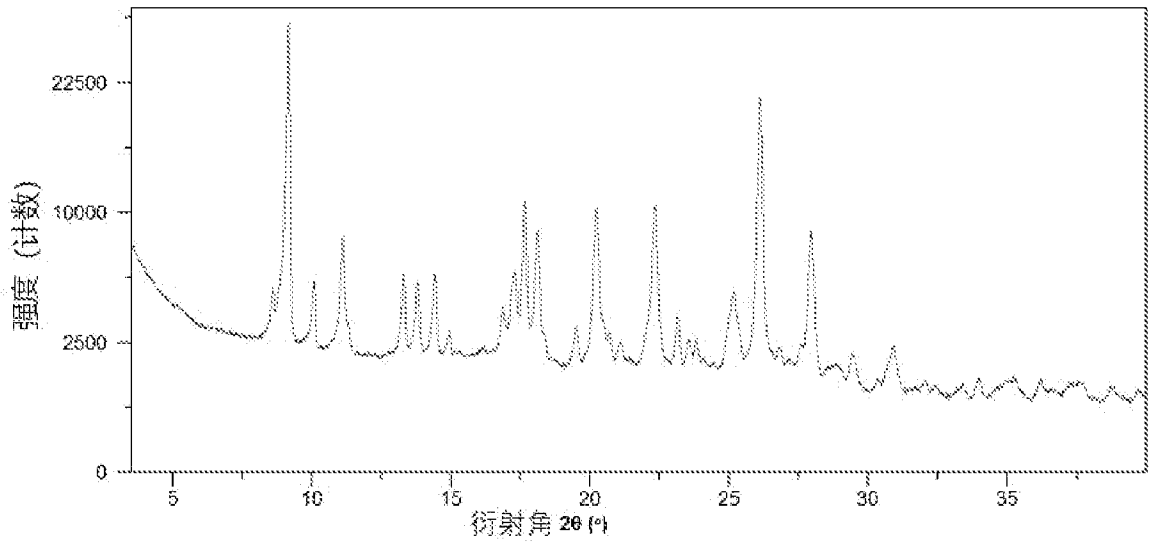

强度（计数）
22500
10000
2500
0
5
10
15
20
25
30
35
衍射角 2θ (°)

图 6

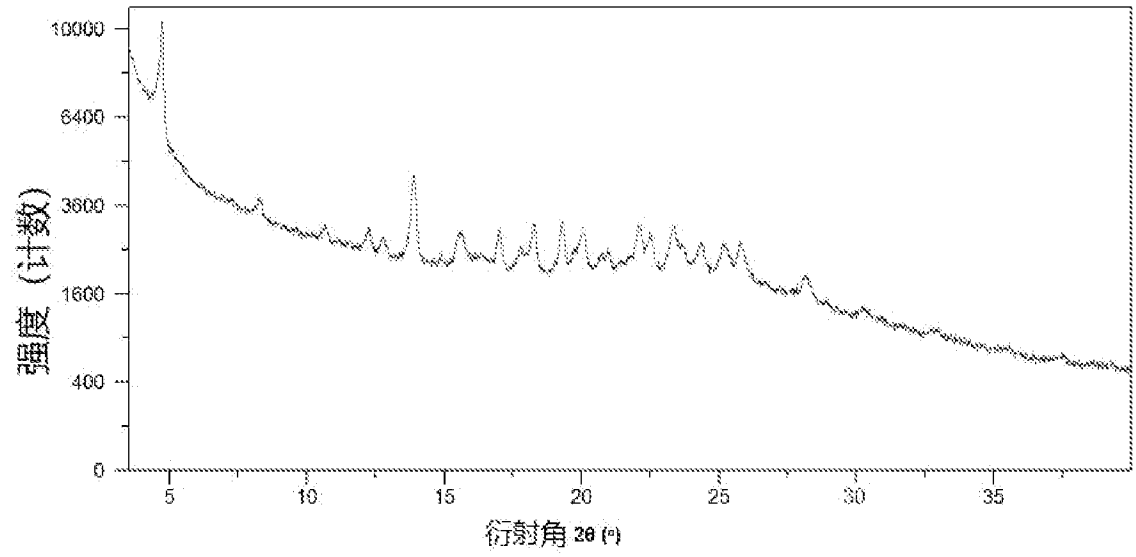

强度（计数）
10000
6400
3600
1600
400
0
5
10
15
20
25
30
35
衍射角 2θ (°)

图 7

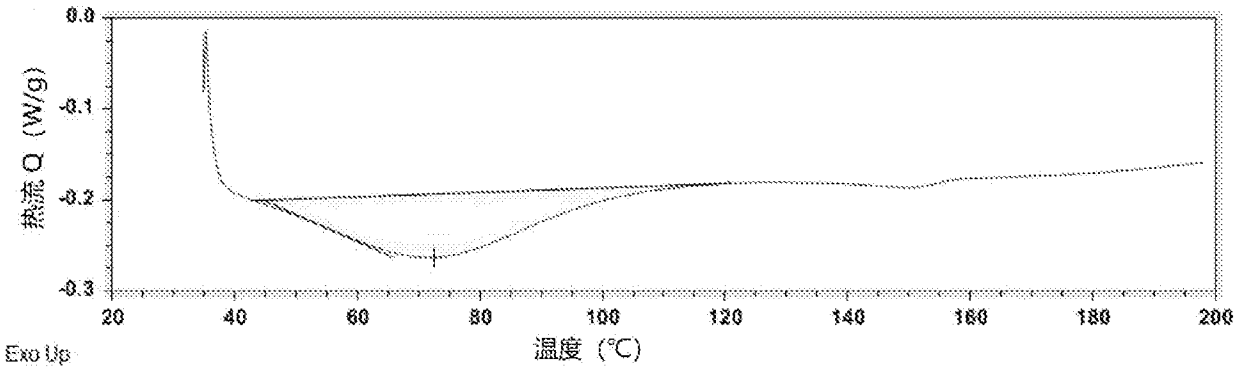

热流 Q（W/g）
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
温度（℃）
Exo Up

图 8

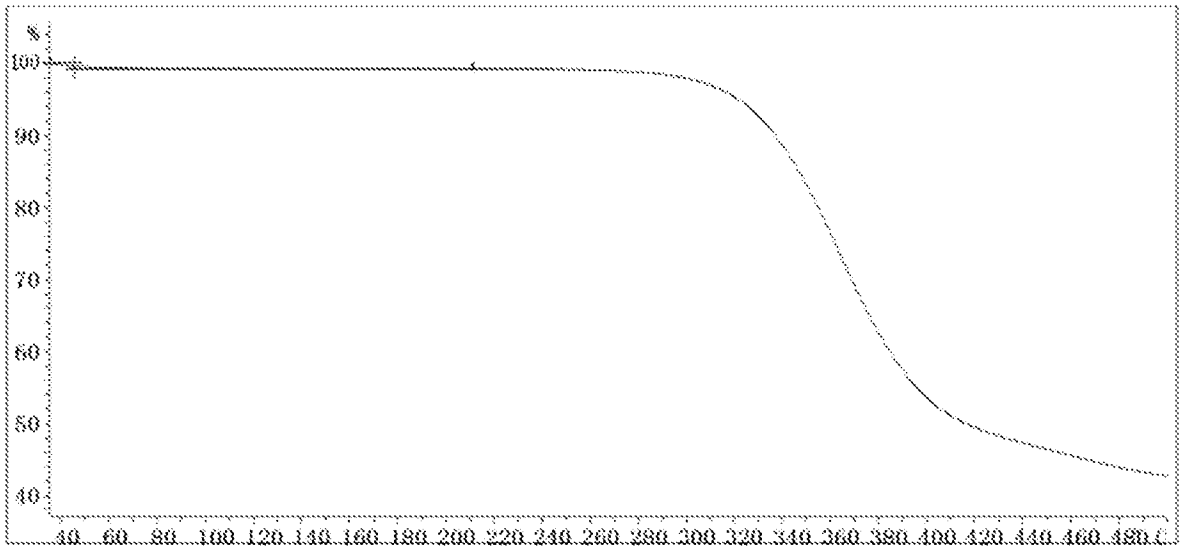

%
100
90
80
70
60
50
40
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 400 420 440 460 480

图 9

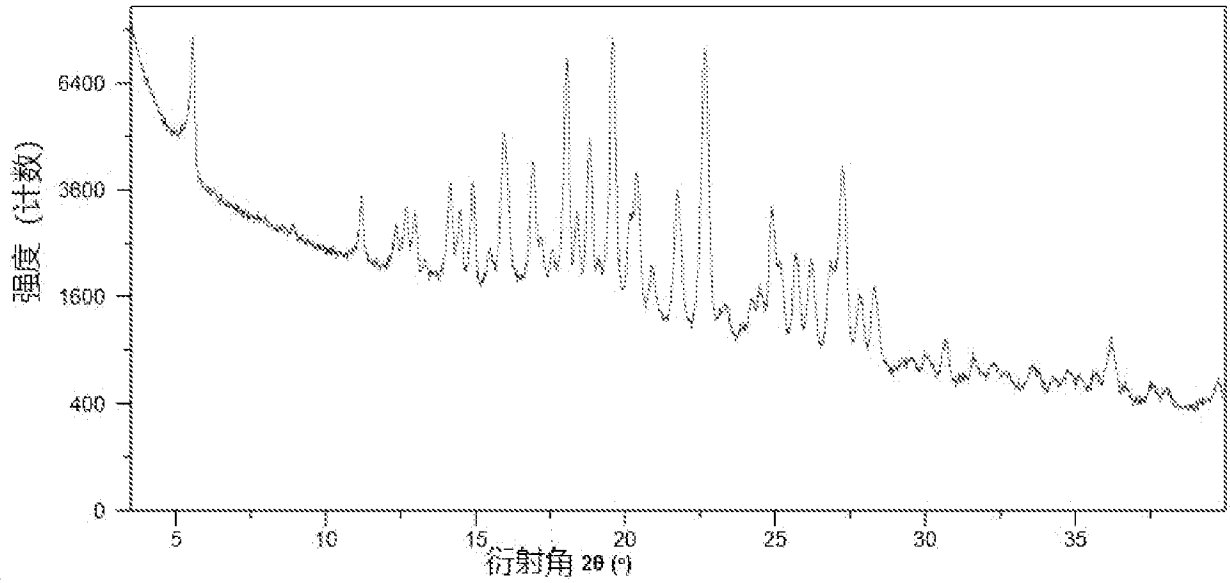

强度（计数）
6400
3600
1600
400
0
5 10 15 20 25 30 35
衍射角 2θ (°)

图 10

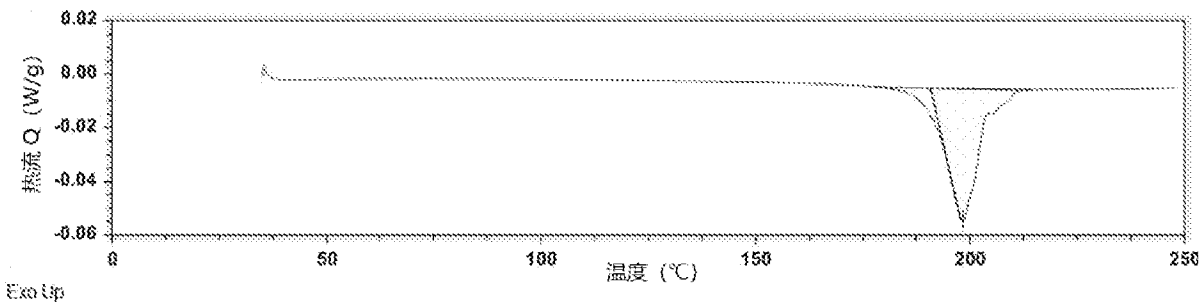

热流 Q (W/g)
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
0 50 100 150 200 250
温度（℃）
Exo Up

图 11

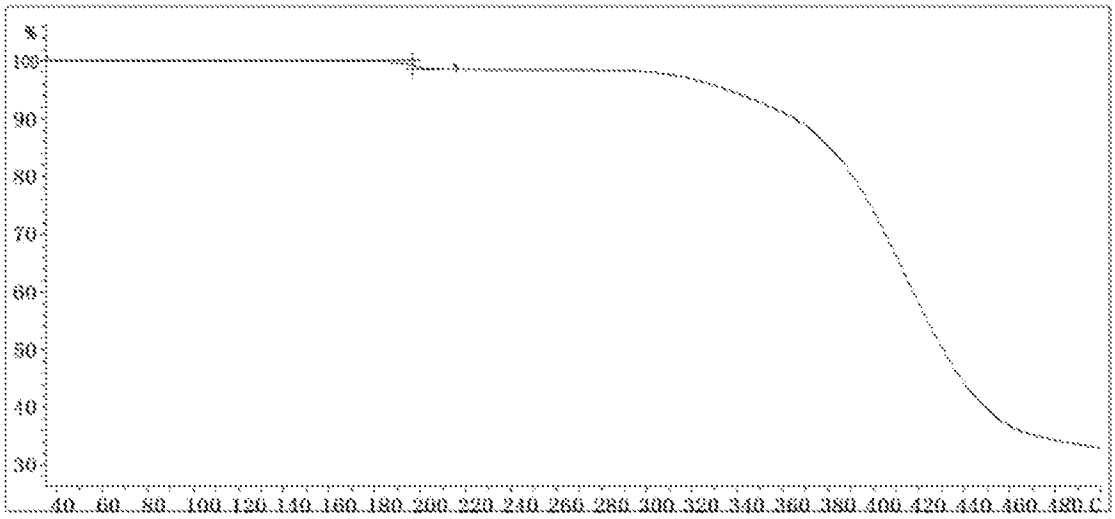

%
100
90
80
70
60
50
40
30
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 400 420 440 460 480 C

图 12

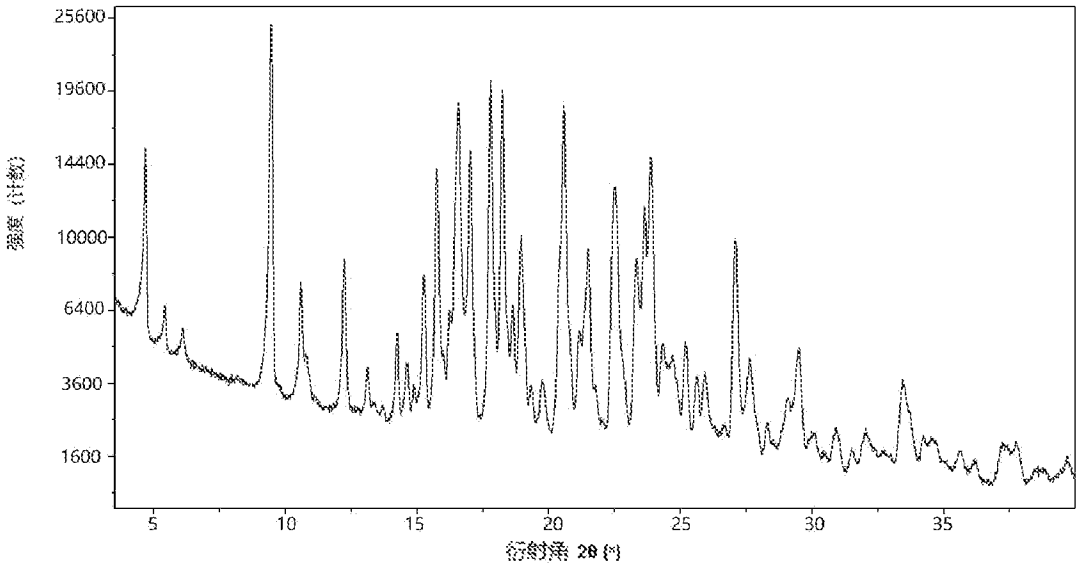

25600
19600
14400
10000
6400
3600
1600
强度 (计数)
5 10 15 20 25 30 35
衍射角 2θ (°)

图 13

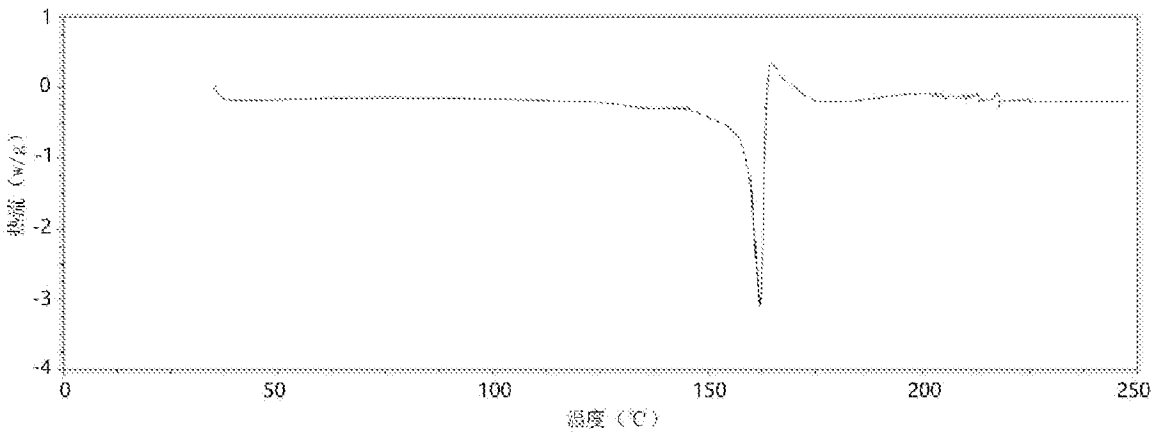

1
0
-1
-2
-3
-4
热流 (W/g)
0 50 100 150 200 250
温度 (°C)

图 14

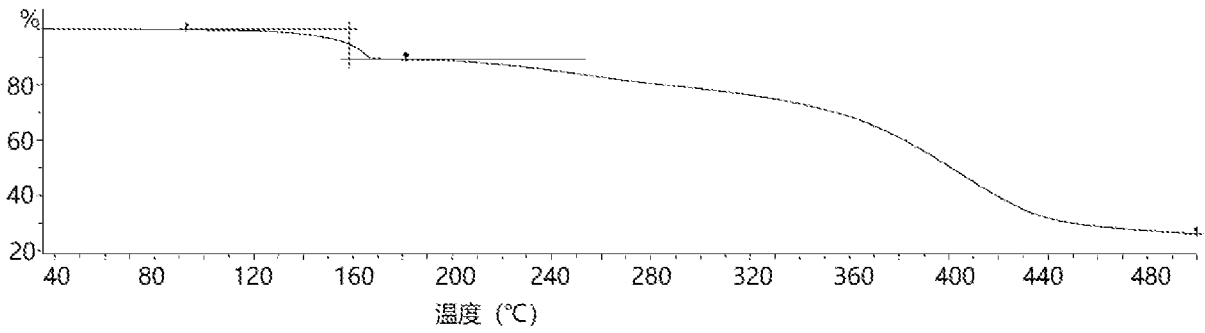

%
80
60
40
20
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 15

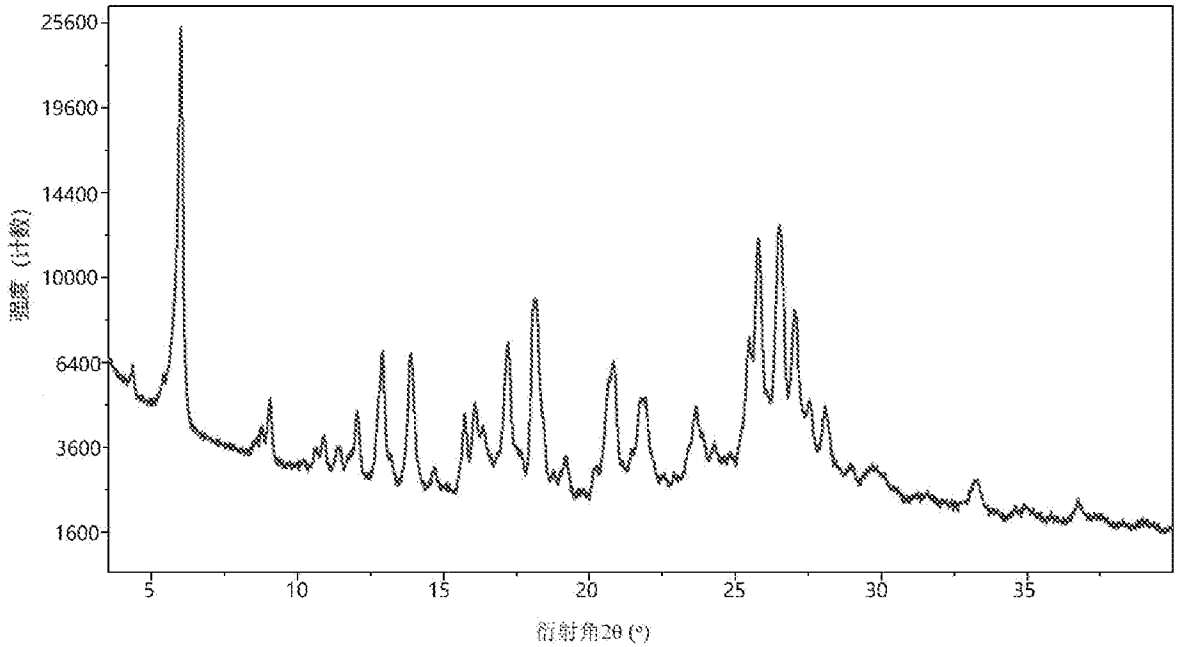

25600
19600
14400
10000
6400
3600
1600
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35
衍射角2θ (°)

图 16

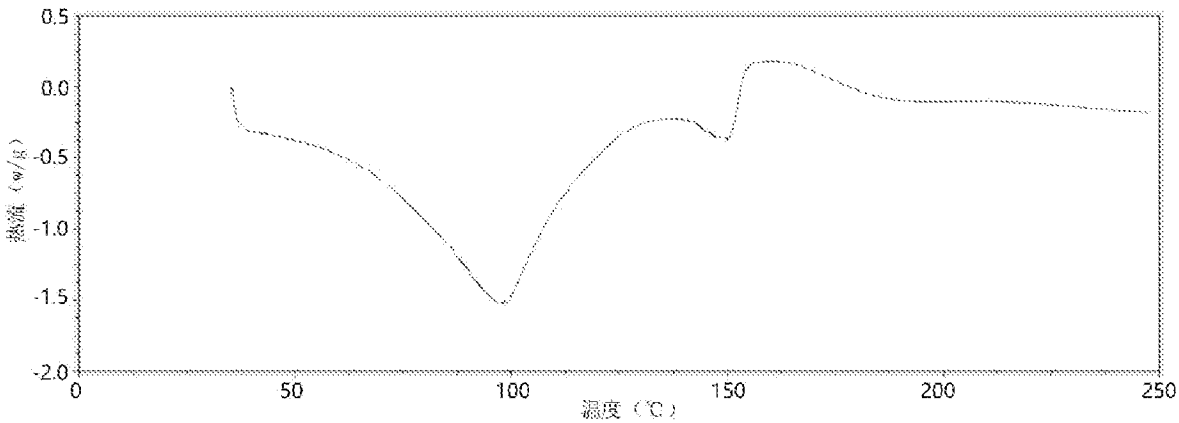

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
热流（w/g）
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 17

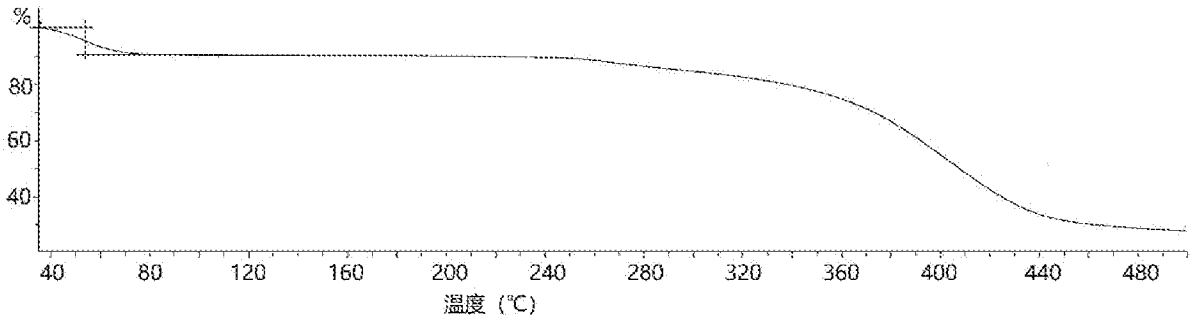

%
80
60
40
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 18

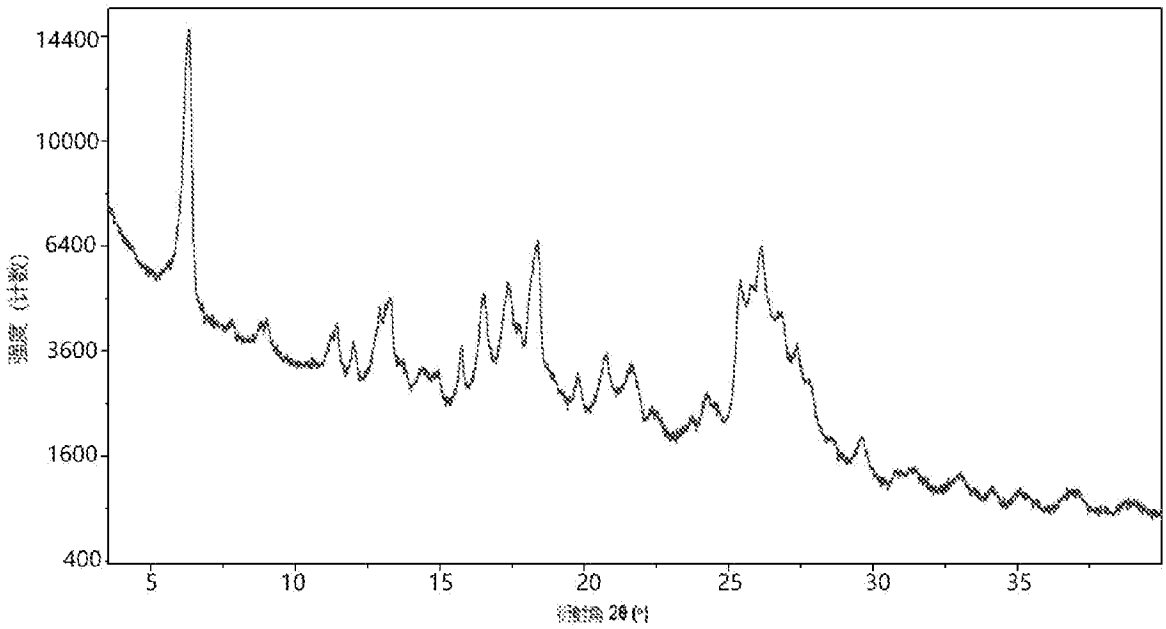

14400
10000
6400
3600
1600
400
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35

图 19

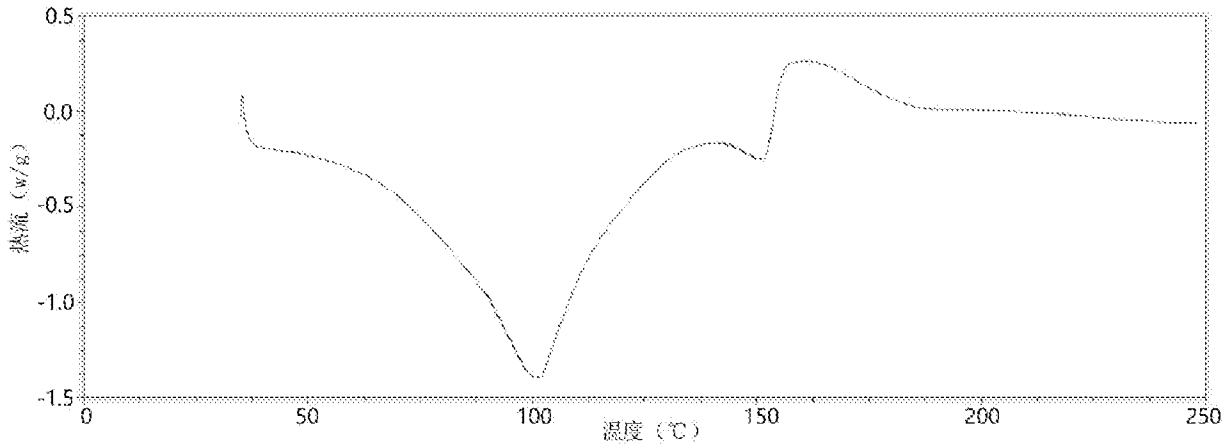

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
热流（w/g）
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 20

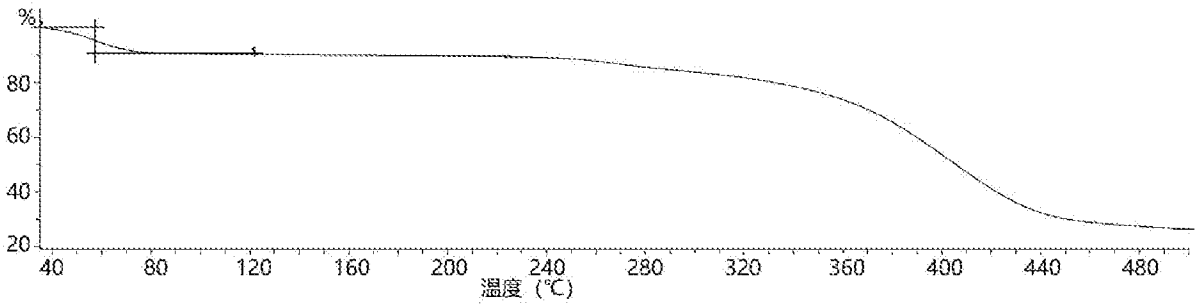

%
80
60
40
20
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 21

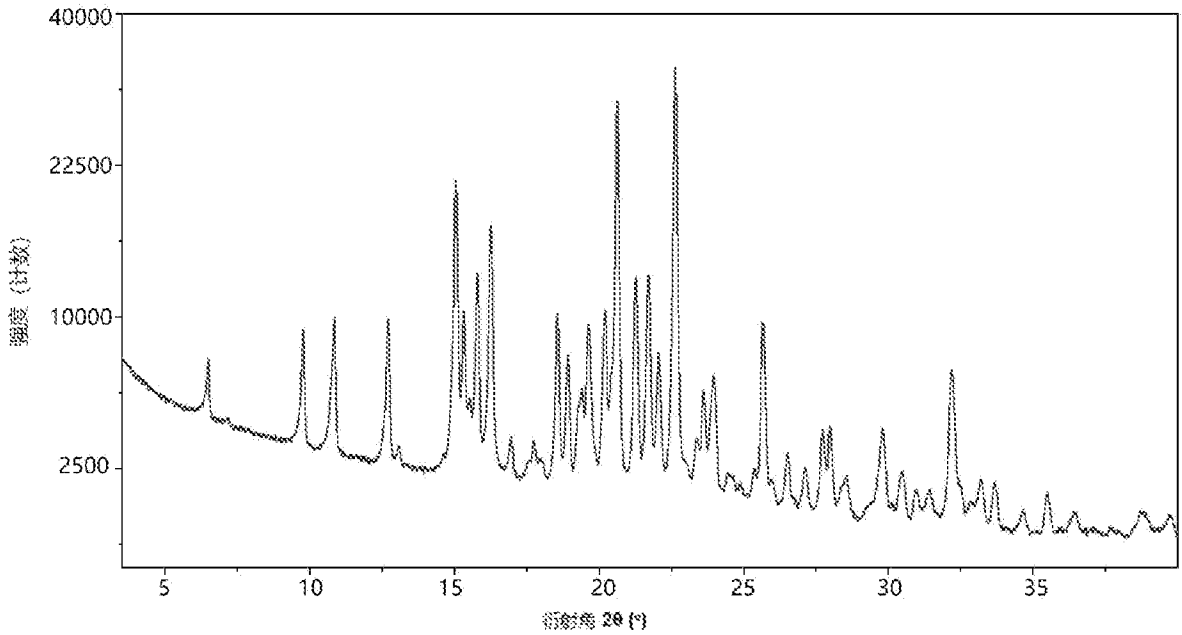

40000
22500
10000
2500
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35

图 22

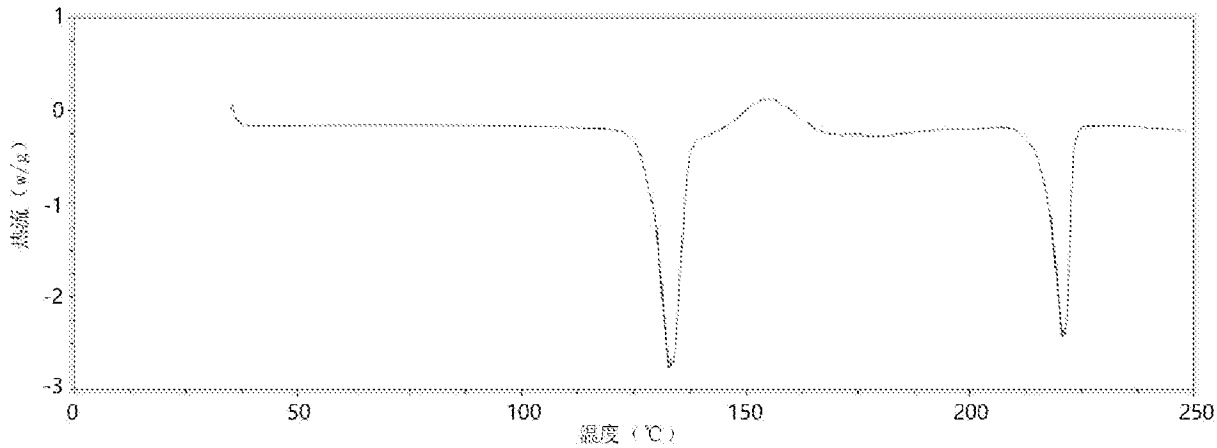

1
0
-1
-2
-3
热流（w/g）
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 23

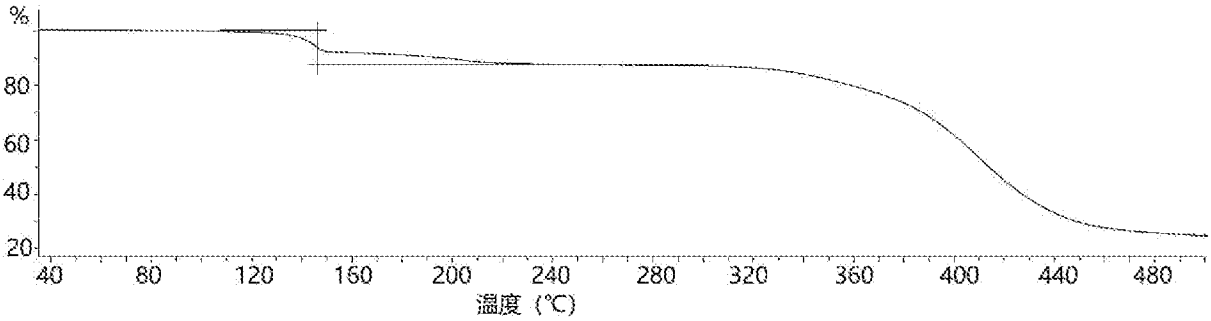

%
80
60
40
20
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 24

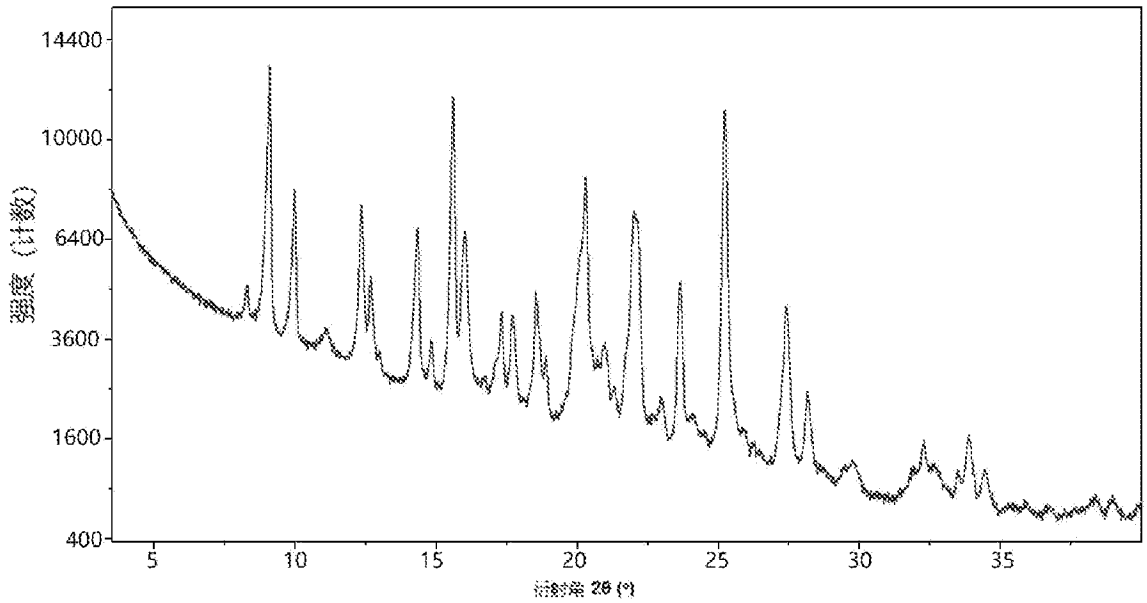

14400
10000
6400
3600
1600
400
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35

图 25

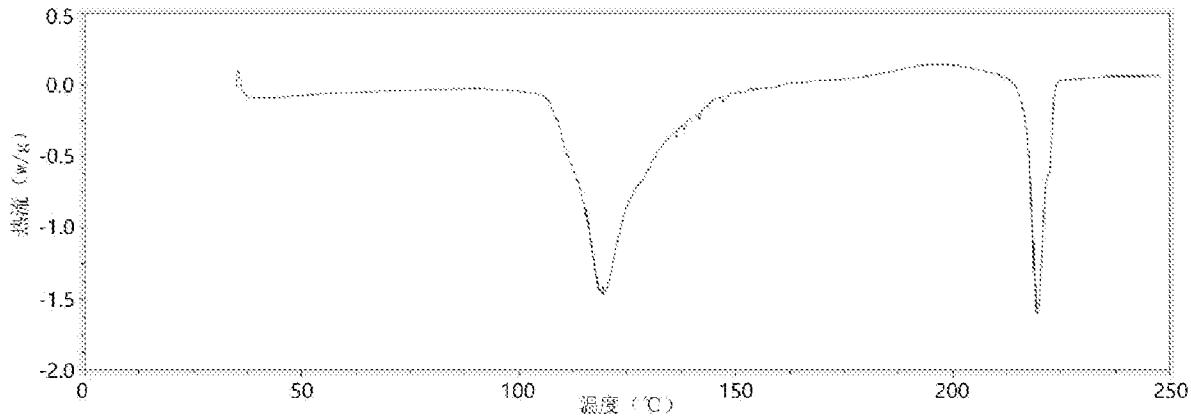

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 26

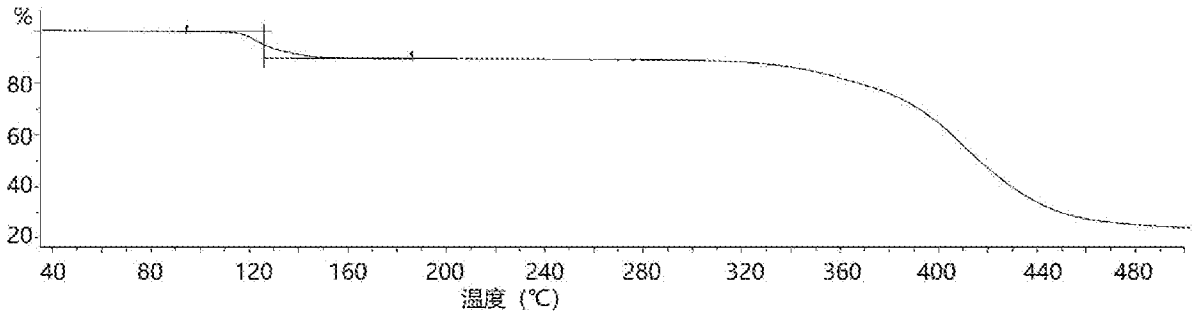

%
80
60
40
20
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 27

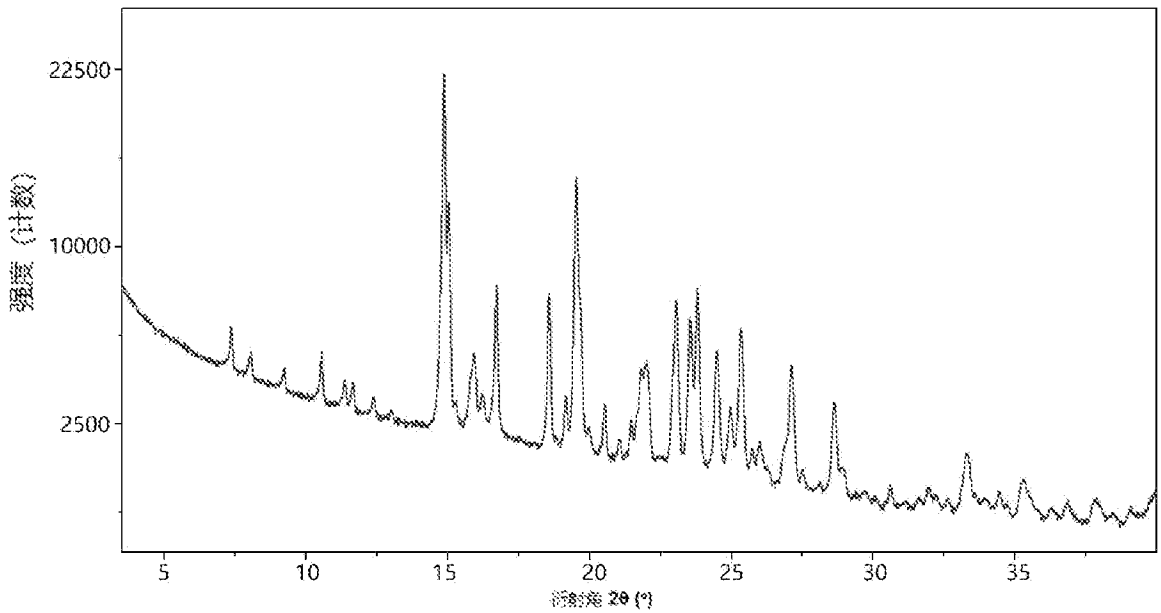

22500
10000
2500
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35

图 28

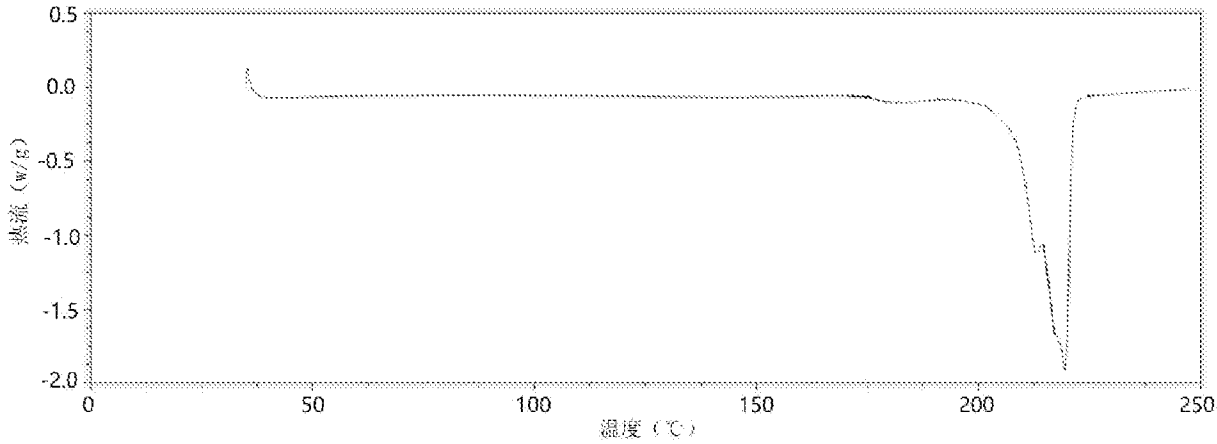

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 29

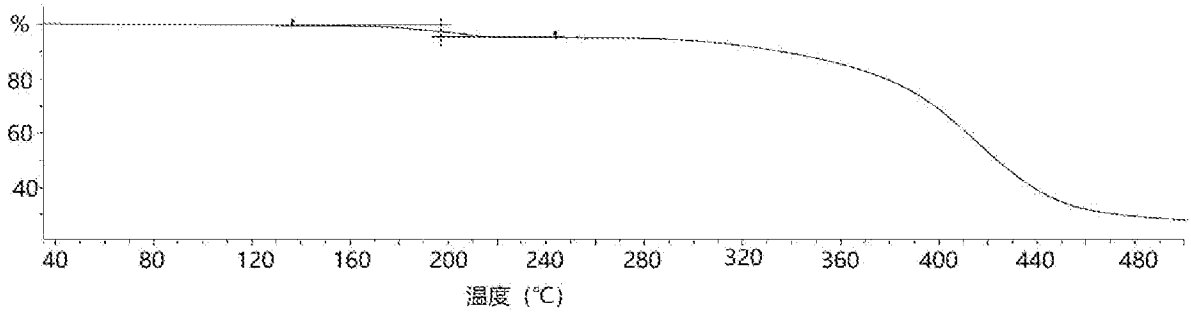

%
80
60
40
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 30

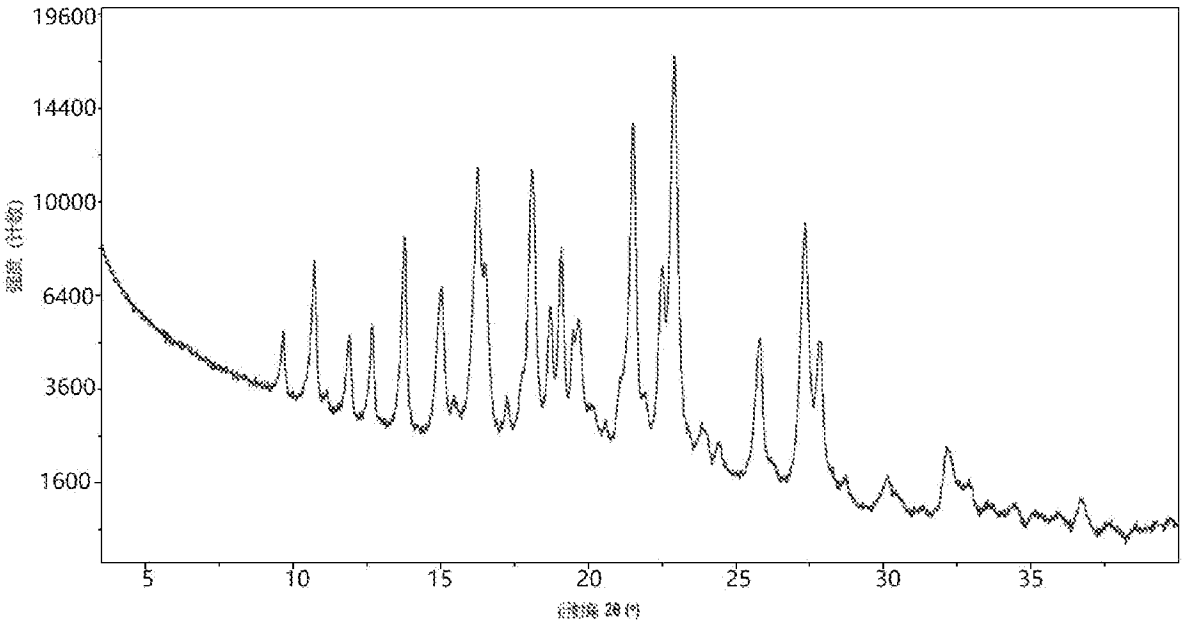

19600
14400
10000
6400
3600
1600
5
10
15
20
25
30
35

图 31

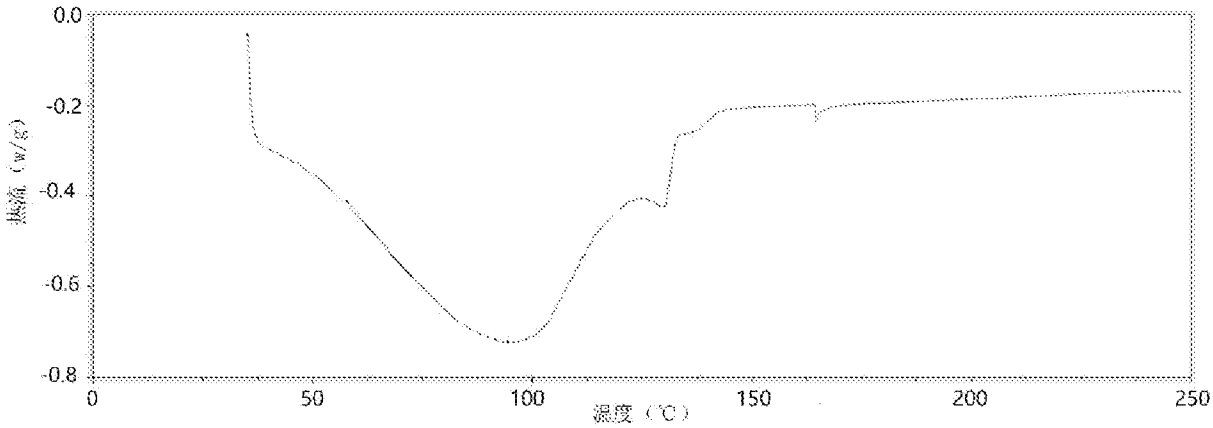

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 32

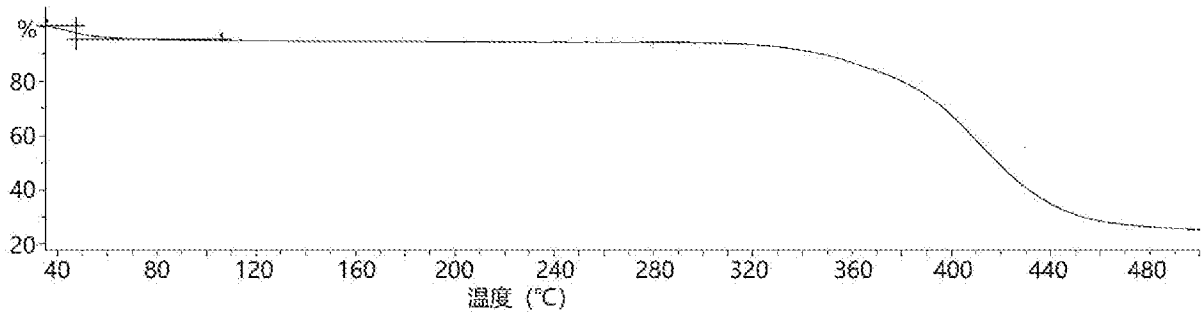

%
80
60
40
20
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 33

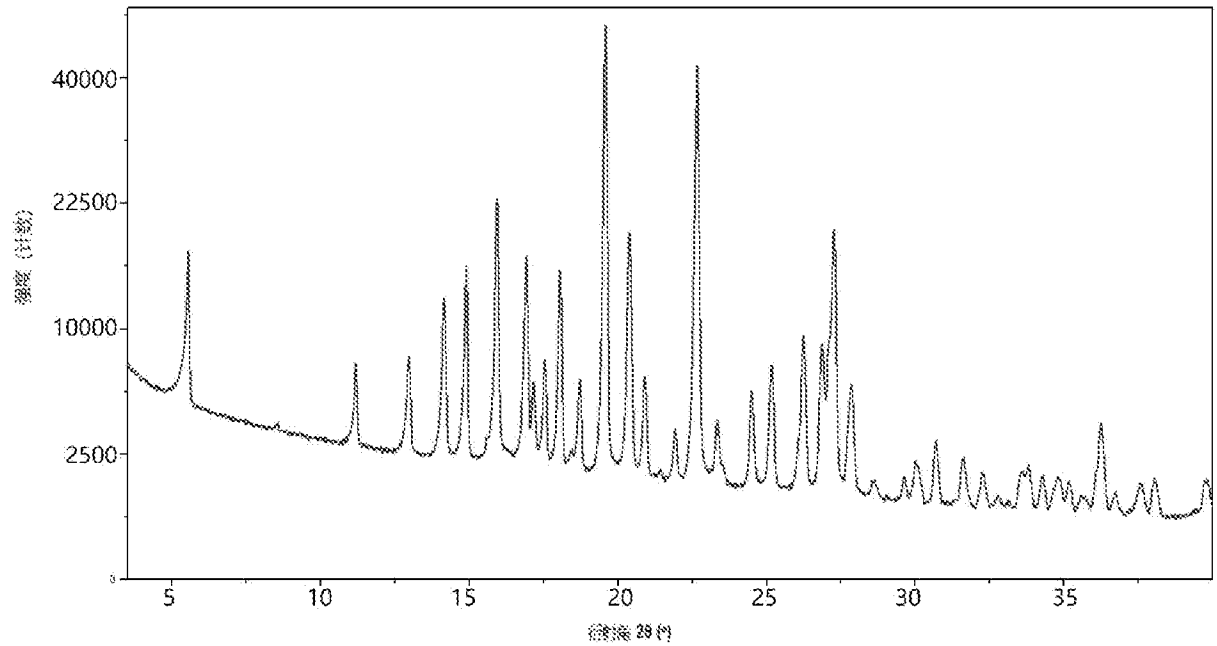

40000
22500
10000
2500
0
5
10
15
20
25
30
35

图 34

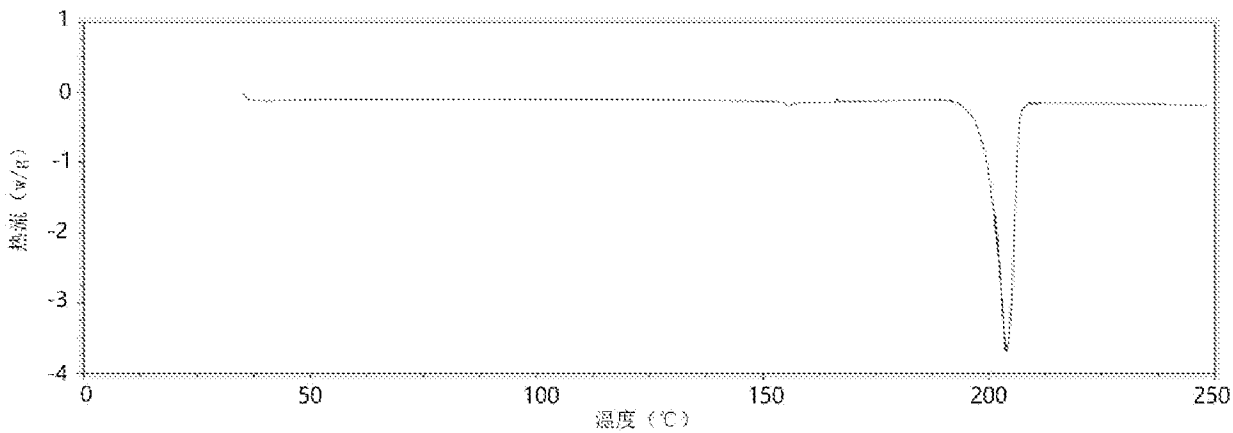

1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 35

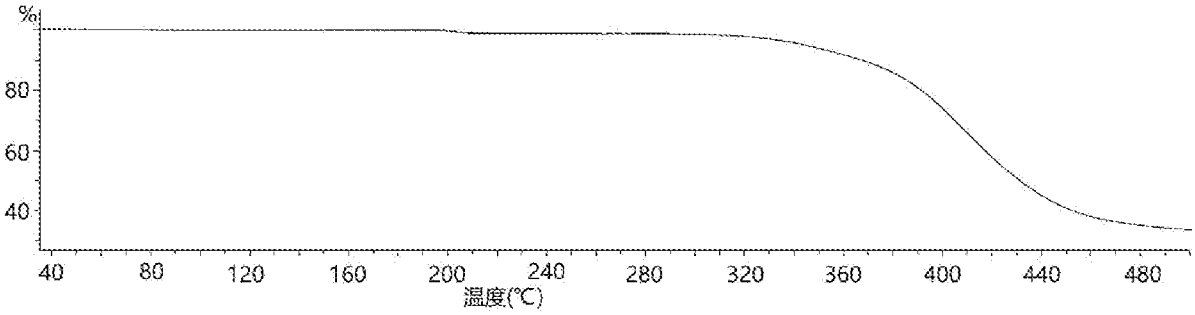

%
80
60
40
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度(℃)

图 36

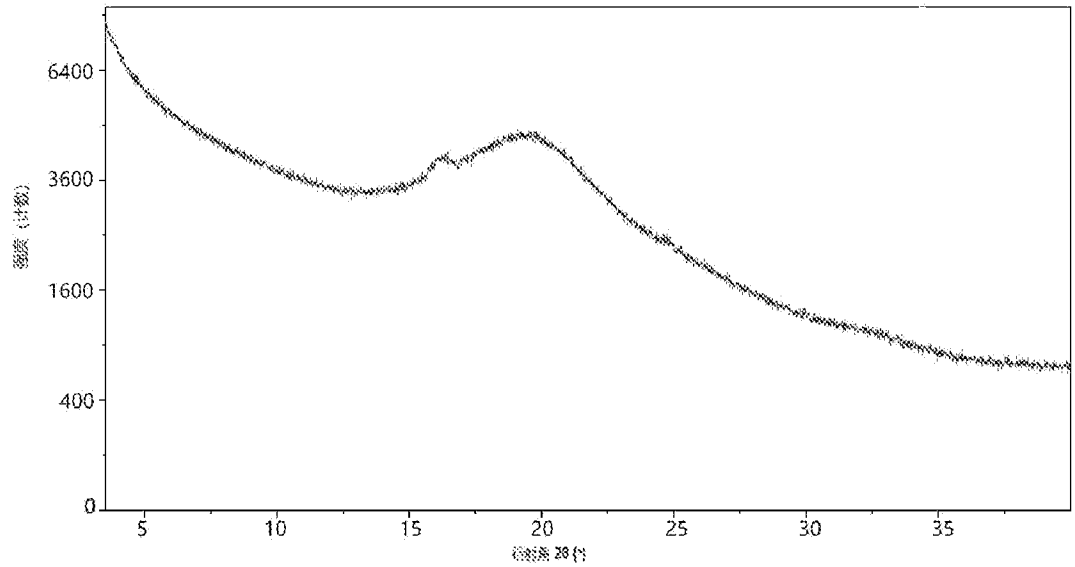

6400
3600
1600
400
0
5
10
15
20
25
30
35

图 37

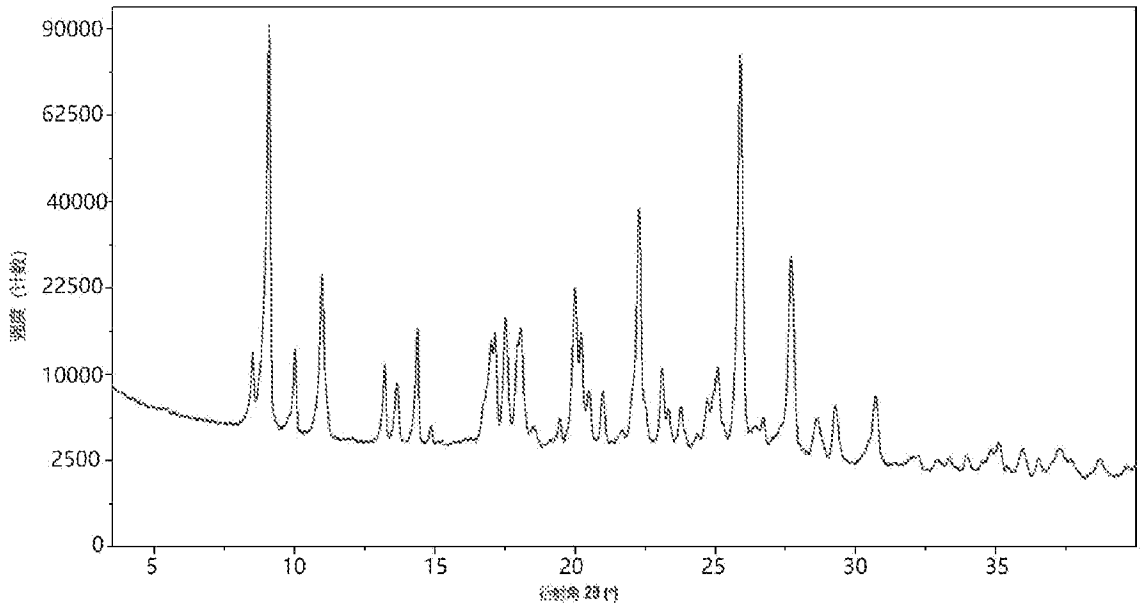

90000
62500
40000
22500
10000
2500
0
5
10
15
20
25
30
35

图 38

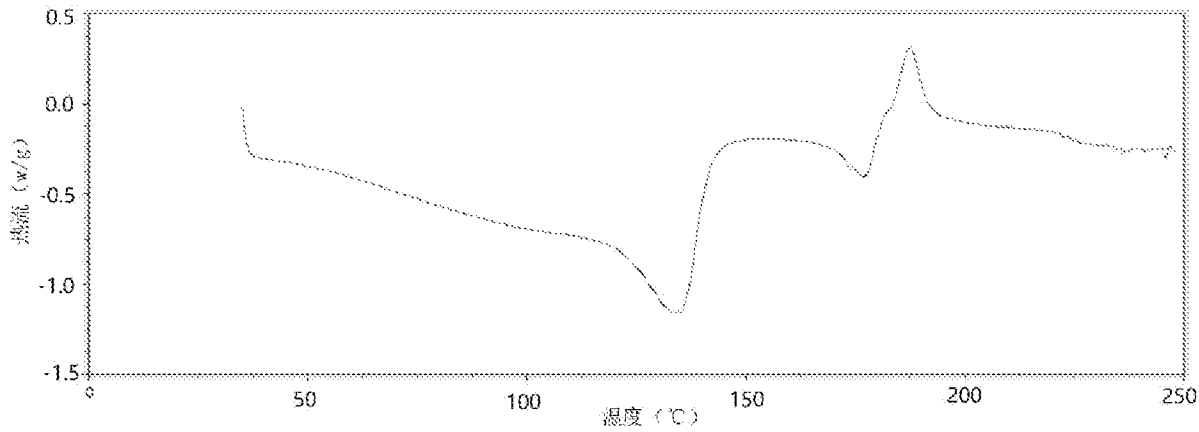

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
温度（℃）

图 39

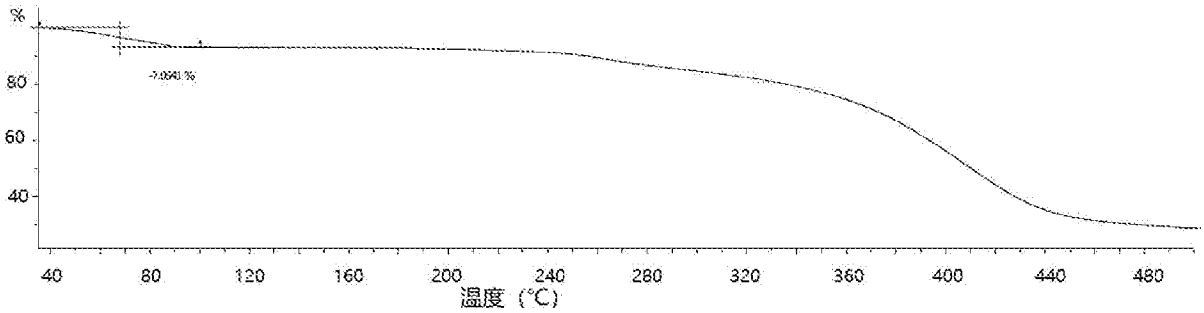

%
80
60
40
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
440
480
温度（℃）

图 40

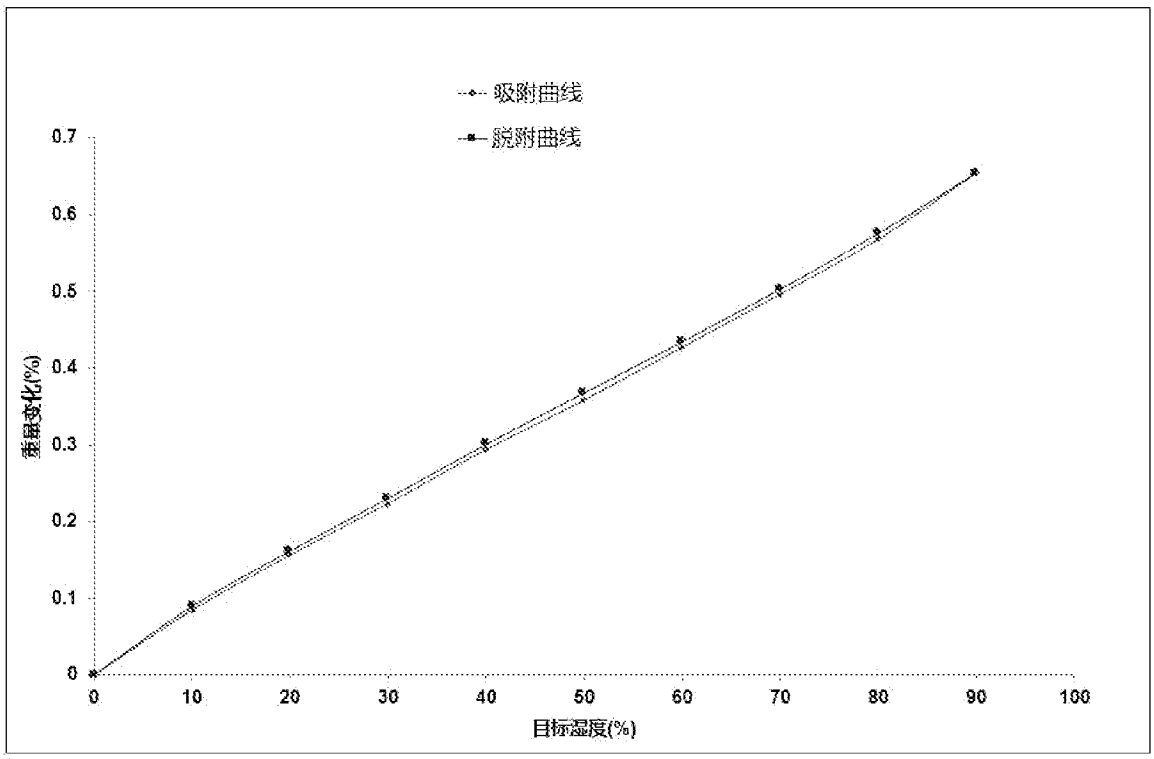

吸附曲线
脱附曲线
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
重量变化(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
目标湿度(%)

图 41

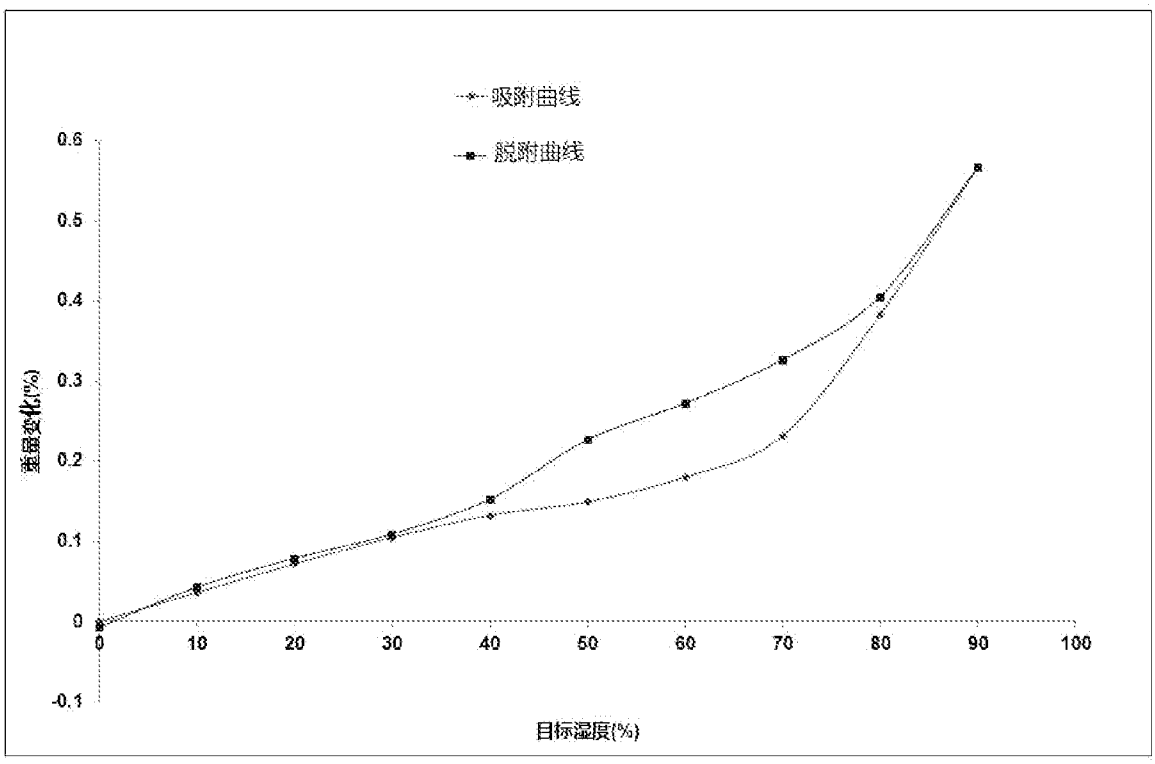


图 42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/108032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07C 57/15(2006.01)i; C07C 309/30(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 1/00(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;C07C;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, CAPLUS（STN）, REGISTRY（STN）, EPODOC, CNPAT, CNKI: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司, 嘧啶, 富马酸, 对甲苯磺酸, 晶型, 晶体, 癌, 肿瘤, RET, rearranged during transfection, pyridin, cancer, tumor, fumaric acid, toluene sulfonic acid, crystal, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020168939 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 27 August 2020 (2020-08-27) claims 1, 9, 11-12	1, 17, 18
A	CN 111285882 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 16 June 2020 (2020-06-16) claims 1, 12-14	1-18
A	CN 111285886 A (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 16 June 2020 (2020-06-16) claims 1-10	1-18
A	CN 110267960 A (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 20 September 2019 (2019-09-20) claims 1-22, 24-27	1-18
A	CN 108349969 A (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 31 July 2018 (2018-07-31) claims 1-42, 46-47	1-18
A	WO 2006067614 A2 (PFIZER PRODUCTS INC. et al.) 29 June 2006 (2006-06-29) claims 1-14	1-18

☐ 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	Date of mailing of the international search report
08 October 2021	**21 October 2021**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/108032

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.: **18**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 18 relates to a disease treatment method. The present report is provided on the basis of the uses of a compound in preparing a drug for treating said disease.

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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/108032

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020168939	A1	27 August 2020	None			
CN	111285882	A	16 June 2020	None			
CN	111285886	A	16 June 2020	WO	2020114388	A1	11 June 2020
CN	110267960	A	20 September 2019	US	2020055860	A1	20 February 2020
				WO	2018136661	A1	26 July 2018
				EP	3571203	A1	27 November 2019
				CA	3049136	A1	26 July 2018
				JP	2020506902	A	05 March 2020
CN	108349969	A	31 July 2018	US	10174027	B2	08 January 2019
				JP	6816100	B2	20 January 2021
				SI	3322706	T1	30 April 2021
				US	2017096425	A1	06 April 2017
				EP	3322706	B1	11 November 2020
				DK	3322706	T3	01 February 2021
				PT	3322706	T	08 March 2021
				BR	112018000808	A2	04 September 2018
				EA	035049	B1	22 April 2020
				PH	12018500121	A1	23 July 2018
				IL	256898	D0	29 March 2018
				ZA	201800771	B	26 May 2021
				MX	2018000577	A	05 September 2018
				US	10138243	B2	27 November 2018
				TN	2018000027	A1	08 July 2019
				US	2019127373	A1	02 May 2019
				LT	3322706	T	10 March 2021
				HR	P20210177	T1	19 March 2021
				US	2019127374	A1	02 May 2019
				US	10023570	B2	17 July 2018
				EA	201890318	A1	31 August 2018
				IL	256898	A	29 April 2021
				AU	2016291676	B2	30 April 2020
				EP	3322706	A1	23 May 2018
				HK	1258905	A1	22 November 2019
				US	2018179203	A1	28 June 2018
				US	2019127375	A1	02 May 2019
				CL	2018000119	A1	29 June 2018
				RS	61485	B1	31 March 2021
				US	2018186791	A1	05 July 2018
				CA	2992586	A1	19 January 2017
				KR	20180041135	A	23 April 2018
				US	2018186790	A1	05 July 2018
				AU	2016291676	A1	08 February 2018
				WO	2017011776	A1	19 January 2017
				US	10174028	B2	08 January 2019
				JP	2018532690	A	08 November 2018
WO	2006067614	A2	29 June 2006	CA	2588220	A1	29 June 2006
				JP	2008525422	A	17 July 2008
				WO	2006067614	B1	15 February 2007
				US	2009281073	A1	12 November 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/108032

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 1831216 A2	12 September 2007
		WO 2006067614 A3	04 January 2007

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2021/108032

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07C 57/15(2006.01)i; C07C 309/30(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 1/00(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;C07C;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, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), EPODOC, CNPAT, CNKI: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司, 嘧啶, 富马酸, 对甲苯磺酸, 晶型, 晶体, 癌, 肿瘤, RET, rearranged during transfection, pyridin, cancer, tumor, fumaric acid, toluene sulfonic acid, crystal, 结构式检索

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 2020168939 A1 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2020年 8月 27日 (2020-08-27) 权利要求1、9、11-12	1, 17-18
A	CN 111285882 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2020年 6月 16日 (2020-06-16) 权利要求1、12-14	1-18
A	CN 111285886 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2020年 6月 16日 (2020-06-16) 权利要求1-10	1-18
A	CN 110267960 A (阿雷生物药品公司) 2019年 9月 20日 (2019-09-20) 权利要求1-22、24-27	1-18
A	CN 108349969 A (阵列生物制药公司) 2018年 7月 31日 (2018-07-31) 权利要求1-42、46-47	1-18
A	WO 2006067614 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.等) 2006年 6月 29日 (2006-06-29) 权利要求1-14	1-18

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 10月 8日	2021年 10月 21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 李虎强 电话号码 86-(10)-53962168

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/108032

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 18
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求18涉及一种疾病的治疗方法，本报告是基于化合物用于制备治疗该疾病的药物的用途作出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/108032

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	2020168939	A1	2020年 8月 27日	无			
CN	111285882	A	2020年 6月 16日	无			
CN	111285886	A	2020年 6月 16日	WO	2020114388	A1	2020年 6月 11日
CN	110267960	A	2019年 9月 20日	US	2020055860	A1	2020年 2月 20日
				WO	2018136661	A1	2018年 7月 26日
				EP	3571203	A1	2019年 11月 27日
				CA	3049136	A1	2018年 7月 26日
				JP	2020506902	A	2020年 3月 5日
CN	108349969	A	2018年 7月 31日	US	10174027	B2	2019年 1月 8日
				JP	6816100	B2	2021年 1月 20日
				SI	3322706	T1	2021年 4月 30日
				US	2017096425	A1	2017年 4月 6日
				EP	3322706	B1	2020年 11月 11日
				DK	3322706	T3	2021年 2月 1日
				PT	3322706	T	2021年 3月 8日
				BR	112018000808	A2	2018年 9月 4日
				EA	035049	B1	2020年 4月 22日
				PH	12018500121	A1	2018年 7月 23日
				IL	256898	D0	2018年 3月 29日
				ZA	201800771	B	2021年 5月 26日
				MX	2018000577	A	2018年 9月 5日
				US	10138243	B2	2018年 11月 27日
				TN	2018000027	A1	2019年 7月 8日
				US	2019127373	A1	2019年 5月 2日
				LT	3322706	T	2021年 3月 10日
				HR	P20210177	T1	2021年 3月 19日
				US	2019127374	A1	2019年 5月 2日
				US	10023570	B2	2018年 7月 17日
				EA	201890318	A1	2018年 8月 31日
				IL	256898	A	2021年 4月 29日
				AU	2016291676	B2	2020年 4月 30日
				EP	3322706	A1	2018年 5月 23日
				HK	1258905	A1	2019年 11月 22日
				US	2018179203	A1	2018年 6月 28日
				US	2019127375	A1	2019年 5月 2日
				CL	2018000119	A1	2018年 6月 29日
				RS	61485	B1	2021年 3月 31日
				US	2018186791	A1	2018年 7月 5日
				CA	2992586	A1	2017年 1月 19日
				KR	20180041135	A	2018年 4月 23日
				US	2018186790	A1	2018年 7月 5日
				AU	2016291676	A1	2018年 2月 8日
				WO	2017011776	A1	2017年 1月 19日
				US	10174028	B2	2019年 1月 8日
				JP	2018532690	A	2018年 11月 8日
WO	2006067614	A2	2006年 6月 29日	CA	2588220	A1	2006年 6月 29日
				JP	2008525422	A	2008年 7月 17日
				WO	2006067614	B1	2007年 2月 15日
				US	2009281073	A1	2009年 11月 12日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/108032

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)
		EP	1831216	A2	2007年 9月 12日
		WO	2006067614	A3	2007年 1月 4日