

(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
2016 年 7 月 14 日 (14.07.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/110243 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/070136
- (22) 国际申请日: 2016 年 1 月 5 日 (05.01.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510007973.2 2015 年 1 月 7 日 (07.01.2015) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 武乖利 (WU, Guaili); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 吴兵 (WU, Bing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 边林 (BIAN, Lin); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街

1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF MALATE OF TYROSINE KINASE INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种酪氨酸激酶抑制剂的苹果酸盐的结晶形式及其制备方法

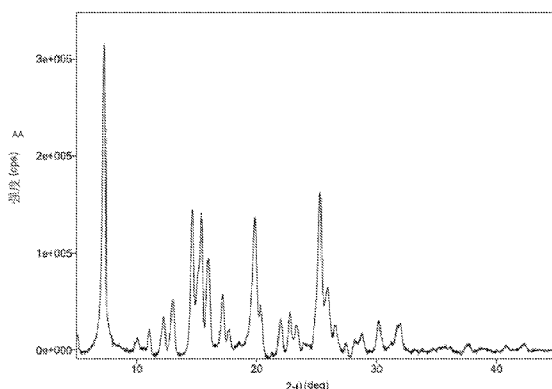
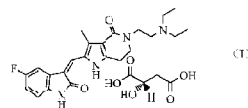


图 1
AA INTENSITY (CPS)



(57) Abstract: Type I crystalline form of 5-(2-(diethylamino-ethyl)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene-methyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c] pyridin-4-one L-malate (a compound of formula (I)) used as a tyrosine kinase inhibitor and a preparation method therefor. The method comprises a step of crystallizing any crystal form of the compound of formula (I) and amorphous compound of formula (I) or the salt-forming raw material thereof in a mixture of an organic solvent, preferably an alcohol, and water.

(57) 摘要: 可用作酪氨酸激酶抑制剂的 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1, 2-二氢-吡咯-3-亚基-甲基)-3-甲基-1, 5, 6, 7-四氢-吡咯[3, 2-c]吡啶-4-酮 L-苹果酸盐 (式(I)化合物) 的 I 型结晶及其制备方法。所述方法包括将任意晶型和无定形的式 (I) 化合物或其成盐原料在优选为醇类的有机溶剂和水的混合溶剂中析晶的步骤。

WO 2016/110243 A1

一种酪氨酸激酶抑制剂的苹果酸盐的结晶形式及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种酪氨酸激酶抑制剂的苹果酸盐的结晶形态，特别是 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基-甲基)-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮 L-苹果酸盐的 I 型结晶。

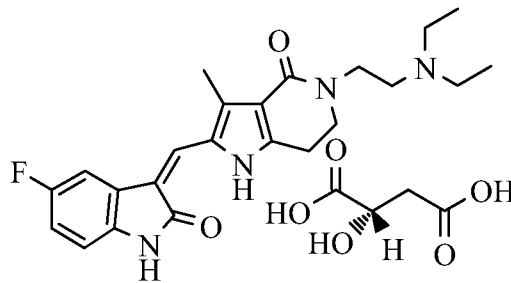
背景技术

近年来，随着分子生物学技术的进展和从细胞受体与增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制认识的进一步深入，针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗开始进入临床，人们称之为“分子靶向治疗”。这些领域包括具有靶向性的表皮生长因子受体（EGFR）阻滞剂、针对某些特定细胞标志物的单克隆抗体、针对某些癌基因和癌细胞的遗传学标志的药物、抗肿瘤血管生成的药物、抗肿瘤疫苗和基因治疗等。

首先进入临床的酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）的抗肿瘤作用机制可能通过以下途径实现：抑制肿瘤细胞的损伤修复、使细胞分裂阻滞在 G1 期、诱导和维持细胞凋亡、抗新生血管形成等。EGFR 过度表达常预示病人预后差、转移快、对化疗药物抗拒、激素耐药、生存期较短等。TKIs 还可通过下调肿瘤细胞的血管生成因子以及抑制 EGFR 对肿瘤血管内皮细胞的信号传导，EGFR 和血管内皮生长因子受体（VEGFR）两种信号传导通路的“交叉对话”，为临床同时抑制这两种传导通路提供了合理的依据。临床试验结果显示，多靶点抑制剂在治疗方面优于单靶点抑制剂，多靶点联合阻断信号传导是肿瘤治疗和药物开发新的发展方向。

到目前为止，美国 FDA 批准 3 种多靶点 TKIs 上市，如：索拉非尼（sorafenib）、凡德他尼（vandetanib）和 Sunitinib（Sutent, SU-11248），其中 Sunitinib 于 2006 年 1 月份批准上市，治疗 GIST 和晚期肾癌。由于目前临床上除了伊马替尼外，没有治疗晚期 GIST 的药物，治疗肾癌的药物也很少，所以 Sunitinib 的结果令人鼓舞。WO2007085188 公开了一种与 Sunitinib 类似的化合物，如下式（I）所示，其可能更好地应

用于上述肿瘤的治疗。

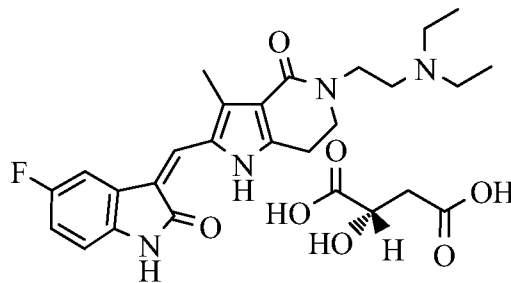


(I)

本领域技术人员知道，药用的活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学稳定性，结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定型的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有其它缺陷，比如产物稳定性较差，析晶较细，过滤较难，易结块，流动性差等。因此，改善上述产物的各方面性质是很有必要的，我们需要深入研究找到晶型纯度较高并且具备良好化学稳定的新晶型。

发明内容

本发明提供了 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡咯-3-亚基-甲基)-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮 L-苹果酸盐（如式 (I) 所示）的新的结晶形式。



(I)

式 (I) 所示化合物在不同结晶条件下得到的一系列结晶产物，对所得结晶产物进行了 X-衍射及 DSC 检测，发现式 (I) 所示化合物在本发明特定的结晶条件下，可以得到一种新晶型，我们称其为 I 型结晶。本申请中的 I 型结晶的 DSC 图谱显示在 240.64℃ 附近有熔融吸热峰，X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角度和晶面间距 (d 值) 表示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在 7.34 (12.02)，10.09

(8.76), 11.06 (7.99), 12.25 (7.22), 13.03 (6.79), 14.69 (6.02), 15.11 (5.86), 15.42 (5.74), 16.00 (5.54), 17.17 (5.16), 17.72 (5.00), 19.86 (4.47), 20.35 (4.36), 21.96 (4.04), 22.77 (3.90), 23.37 (3.80), 25.33 (3.51), 25.96 (3.43), 26.52 (3.36), 28.77 (3.10), 30.17 (2.96) 和 31.65 (2.83) 有特征峰。

本发明还提供了制备 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基-甲基)-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮 L-苹果酸的 I 型结晶的方法。该方法包括如下步骤:

(1) 将 L-苹果酸和 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基-甲基)-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮, 或者将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物溶解于有机溶剂和水的混合溶剂中析晶, 所述有机溶剂选自碳原子数小于等于 3 的醇类、酮类、腈类、醚类或四氢呋喃中的一种或几种;

(2) 过滤结晶并洗涤, 干燥。

在本发明优选的实施方案中, 步骤 (1) 中, 有机溶剂为醇类, 优选甲醇、乙醇、异丙醇。

重结晶的方法没有特别限定, 可以用通常的重结晶操作方法进行。例如, 可以用原料式 (I) 所示化合物在溶剂中加热溶解后慢慢冷却析晶, 结晶完成后, 经过滤干燥, 即可得到所需要的结晶。需特别说明的是, 所滤取的结晶体通常在减压下, 在 30~100℃左右, 优选 40~60℃的加热条件下进行真空干燥, 就能达到去除重结晶溶剂的效果。

通过差示扫描热分析 (DSC)、X-衍射图谱测定, 对得到的式 (I) 所示化合物结晶体进行了晶型研究, 同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

按照本发明的方法制备的式 (I) 所示化合物 I 型结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂, 符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求, 因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

经研究表明, 本发明制备的式 (I) 所示化合物 I 型结晶在高温、高湿的条件下稳定性良好, 且在研磨、压力和受热等条件下, 晶型稳定性良好, 能够满足生产运输储存的药用要求, 生产工艺稳定可重复可控, 能够适应于工业化生产。

附图说明

图 1 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 DSC 谱图。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

实验所用的测试仪器

1、DSC 谱

仪器型号：Mettler Toledo DSC 1 Stare[®] System

吹扫气：氮气

升温速率：10.0 °C/min

温度范围：40-300°C

2、X-射线衍射谱

仪器型号：Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5406$)

扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围：2-40°

电压：40KV，电流：40mA

实施例 1

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物 (按 WO2007085188 中公开方法制备) 加入到 250ml 单口瓶中，加入 50ml 乙醇，50ml 水，加热溶解，再冷却至室温，静置析晶，抽滤，真空干燥，得到固体 0.64g，收率 64.0%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图见图 1，该 X-射线衍射谱图的峰值列表如表 1。该结晶在约 7.34 (12.02)，10.09 (8.76)，11.06 (7.99)，12.25 (7.22)，13.03 (6.79)，14.69 (6.02)，15.11 (5.86)，15.42 (5.74)，16.00 (5.54)，17.17 (5.16)，17.72 (5.00)，19.86 (4.47)，20.35 (4.36)，21.96 (4.04)，22.77 (3.90)，23.37 (3.80)，25.33 (3.51)，25.96 (3.43)，26.52 (3.36)，28.77 (3.10)，30.17 (2.96) 和 31.65 (2.83) 处有特征峰。DSC 谱图见图 2，有尖锐。

表 1、X-射线衍射谱图的峰值列表

No.	2- θ (deg)	d(ang.)	强度(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps/deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	7.343(5)	12.028(8)	219718(1914)	0.287(5)	88734(958)	0.404(8)	2.4(2)
2	10.09(4)	8.78(4)	7597(356)	0.34(4)	3170(386)	0.42(7)	1.8(12)
3	11.062(9)	7.992(7)	12883(466)	0.23(3)	3132(480)	0.25(5)	1.2(8)
4	12.246(18)	7.222(11)	20930(591)	0.296(18)	6587(338)	0.31(3)	1.5(4)
5	13.026(14)	6.791(7)	33524(747)	0.308(12)	10919(472)	0.33(2)	1.2(2)
6	14.692(4)	6.0245(18)	94248(1253)	0.280(5)	28270(896)	0.311(14)	2.2(2)
7	15.11(3)	5.860(11)	47477(890)	0.38(4)	18923(4522)	0.40(10)	1.7(6)
8	15.426(7)	5.742(2)	91134(1232)	0.27(4)	27420(4488)	0.30(5)	1.4(3)
9	15.995(7)	5.536(2)	61827(1015)	0.317(8)	22100(398)	0.357(12)	1.39(11)
10	17.165(5)	5.1615(16)	37020(785)	0.291(5)	12548(189)	0.339(12)	1.15(9)
11	17.719(12)	5.001(3)	12911(464)	0.268(13)	4087(182)	0.32(2)	1.7(3)
12	19.861(8)	4.4688(19)	82096(1170)	0.389(10)	41135(2395)	0.50(4)	2.0(3)
13	20.35(2)	4.361(5)	26458(688)	0.41(7)	15082(2354)	0.53(10)	2.2(8)
14	21.961(18)	4.044(3)	21377(597)	0.282(16)	6415(339)	0.30(2)	0.81(19)
15	22.766(18)	3.903(3)	24820(643)	0.30(2)	7886(523)	0.32(3)	0.8(2)
16	23.37(3)	3.803(5)	16596(528)	0.34(4)	6010(482)	0.36(4)	1.6(6)
17	23.94(10)	3.714(16)	4311(288)	0.50(16)	2272(795)	0.5(2)	0.3(4)
18	25.328(8)	3.5135(11)	82394(1172)	0.372(11)	32582(2247)	0.40(3)	2.9(3)
19	25.964(11)	3.4289(15)	39434(611)	0.89(7)	37374(2318)	0.95(8)	3.7(9)
20	26.52(3)	3.358(4)	16841(530)	0.41(4)	7351(558)	0.44(5)	0.7(3)
21	26.17(6)	3.165(6)	6226(322)	0.25(8)	1653(567)	0.27(10)	0.5(5)
22	28.77(5)	3.101(5)	10273(414)	0.42(7)	4571(754)	0.44(9)	1.5(8)
23	30.168(14)	2.9600(13)	19720(573)	0.355(12)	7892(298)	0.40(3)	0.92(15)
24	31.85(4)	2.825(3)	13415(473)	0.56(4)	10178(2847)	0.8(2)	0.43(16)
25	31.98(3)	2.796(2)	10738(423)	0.23(10)	3773(2926)	0.4(3)	0.9(10)
26	37.59(7)	2.391(4)	4542(275)	0.35(5)	1684(320)	0.37(9)	1.0(2)
27	42.27(6)	2.136(3)	4967(285)	0.43(7)	2969(290)	0.61(10)	1.5(10)

实施例 2

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物加入到 250ml 单口瓶中, 加入 74ml 乙醇, 37ml 水, 加热溶解, 再冷却至室温, 静置析晶, 抽滤, 真空干燥, 得到固体 0.33g, 收率 33.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

实施例 3

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物加入到 250ml 单口瓶中, 加入 50ml 甲醇, 50ml 水, 加热溶解, 再冷却至室温, 静置析晶, 抽滤, 真空干燥, 得到固体 0.42g, 收率 42.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

实施例 4

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物加入到 250ml 单口瓶中, 加入 60ml 异丙醇, 60ml 水, 加热溶解, 再冷却至室温, 静置析晶, 抽滤, 真空干燥, 得到固体 0.31g, 收率 31.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

实施例 5

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物加入到 250ml 单口瓶中, 加入 50ml 丙酮, 50ml 水, 加热溶解, 再冷却至室温, 静置析晶, 抽滤, 真空干燥, 得到固体 0.35g, 收率 35.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

实施例 6

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物加入到 250ml 单口瓶中, 加入 60ml 乙腈, 60ml 水, 加热溶解, 再冷却至室温, 静置析晶, 抽滤, 真空干燥, 得到固体 0.37g, 收率 37.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

实施例 7

取 (1.0g, 1.84mmol) 式 (I) 所示化合物加入到 250ml 单口瓶中, 加入 50ml 四氢呋喃, 50ml 水, 加热溶解, 再冷却至室温, 静置析晶, 抽滤, 真空干燥, 得到固体 0.34g, 收率 34.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

实施例 8

将实施例 1 所得的 I 型结晶产物样品分别敞口平摊放置, 考察在加热 (40℃, 60℃), 高湿 (RH75%, RH90%) 条件下样品的稳定性。考察取样时间为 5 天和 10 天, HPLC 检测纯度见表 2。

表 2、式 (I) 所示化合物 I 型结晶样品的稳定性

批号	时间(天)	40℃	60℃	RH75%	RH90%
I 型结晶 20140510	0	99.67%	99.67%	99.67%	99.67%
	5	99.52%	99.45%	99.56%	99.52%
	10	99.60%	99.56%	99.48%	99.43%

稳定性考察结果表明, 式 (I) 所示化合物 I 型结晶样品在敞口放置的条件下, 经高温和高湿条件下的稳定性比较发现, 高湿、高温对产品的质量影响不大, 说明其具有较好的稳定性。

实施例 9

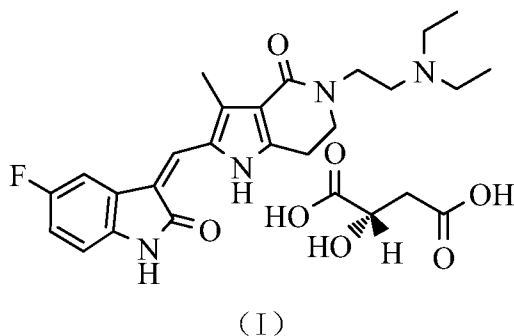
将按实施例 1 方法制得的式 (I) 所示化合物 I 型结晶进行研磨、加热及压片处理, 研究结果表明晶型稳定, 详细的实验数据参见下表 3。

表 3. 式 (I) 所示化合物 I 晶型特殊稳定性研究

批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
20140611G	研磨处理 10min	取式 (I) 所示化合物 I 晶型 样品 1g, 在氮气保护下, 在 研钵中研磨 10min。	I 晶型	DSC 峰值 240.22℃
20140611H	80℃ 加热 处理 3h	取式 (I) 所示化合物 I 晶型 样品 1g, 平铺, 在 80℃ 加热 3h。	I 晶型	DSC 峰值 240.85℃
20140611P	压片处理	将式 (I) 所示化合物 I 晶型 样品压制成片。	I 晶型	DSC 峰值 240.56℃

权利要求书:

1. 如式 (I) 所示化合物的 I 型结晶, 其特征在于: 使用 Cu-K α 辐射, 得到以 2θ 角度和晶面间距表示的 X-射线粉末衍射图谱, 所述结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱, 其中在约 7.34 (12.02), 10.09 (8.76), 11.06 (7.99), 12.25 (7.22), 13.03 (6.79), 14.69 (6.02), 15.11 (5.86), 15.42 (5.74), 16.00 (5.54), 17.17 (5.16), 17.72 (5.00), 19.86 (4.47), 20.35 (4.36), 21.96 (4.04), 22.77 (3.90), 23.37 (3.80), 25.33 (3.51), 25.96 (3.43), 26.52 (3.36), 28.77 (3.10), 30.17 (2.96) 和 31.65 (2.83) 有特征峰,



2. 一种制备如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示化合物的 I 型结晶的方法, 所述方法包括下述步骤:

1) 将 L-苹果酸和 5-(2-二乙氨基-乙基)-2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基-甲基)-1,5,6,7-四氢-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮, 或者将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物在有机溶剂和水的混合溶剂中析晶, 所述有机溶剂选自碳原子数小于等于 3 的醇类、酮类、腈类、醚类或四氢呋喃中的一种或几种;

2) 过滤结晶并洗涤, 干燥。

3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于在步骤 1) 中所述的有机溶剂优选为醇类, 进一步优选甲醇、乙醇、异丙醇。

4. 一种药物组合物, 其含有如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示化合物的 I 型结晶以及药学上可接受的载体。

5. 根据权利要求 1 所述的如式 (I) 所示化合物的 I 型结晶或权利要求 4 所述的药物组合物在制备治疗与酪氨酸激酶有关的疾病的药物中的用途；所述疾病优选肿瘤，更优选为非小细胞肺癌、肝癌、胃肠道基质肿瘤或肾癌。

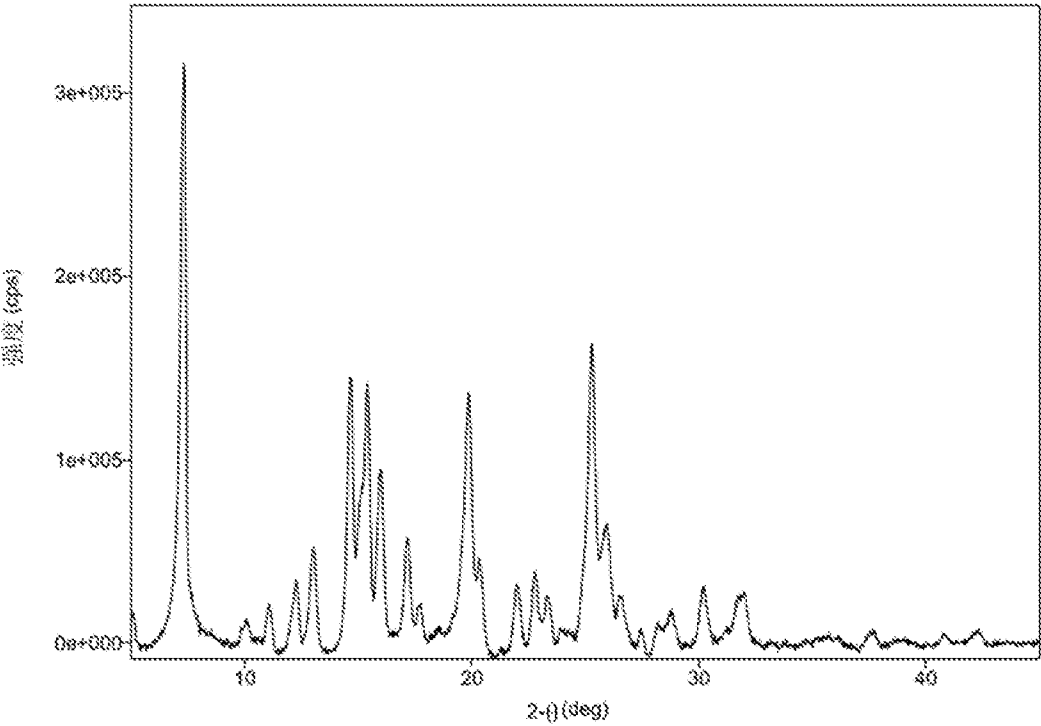


图 1

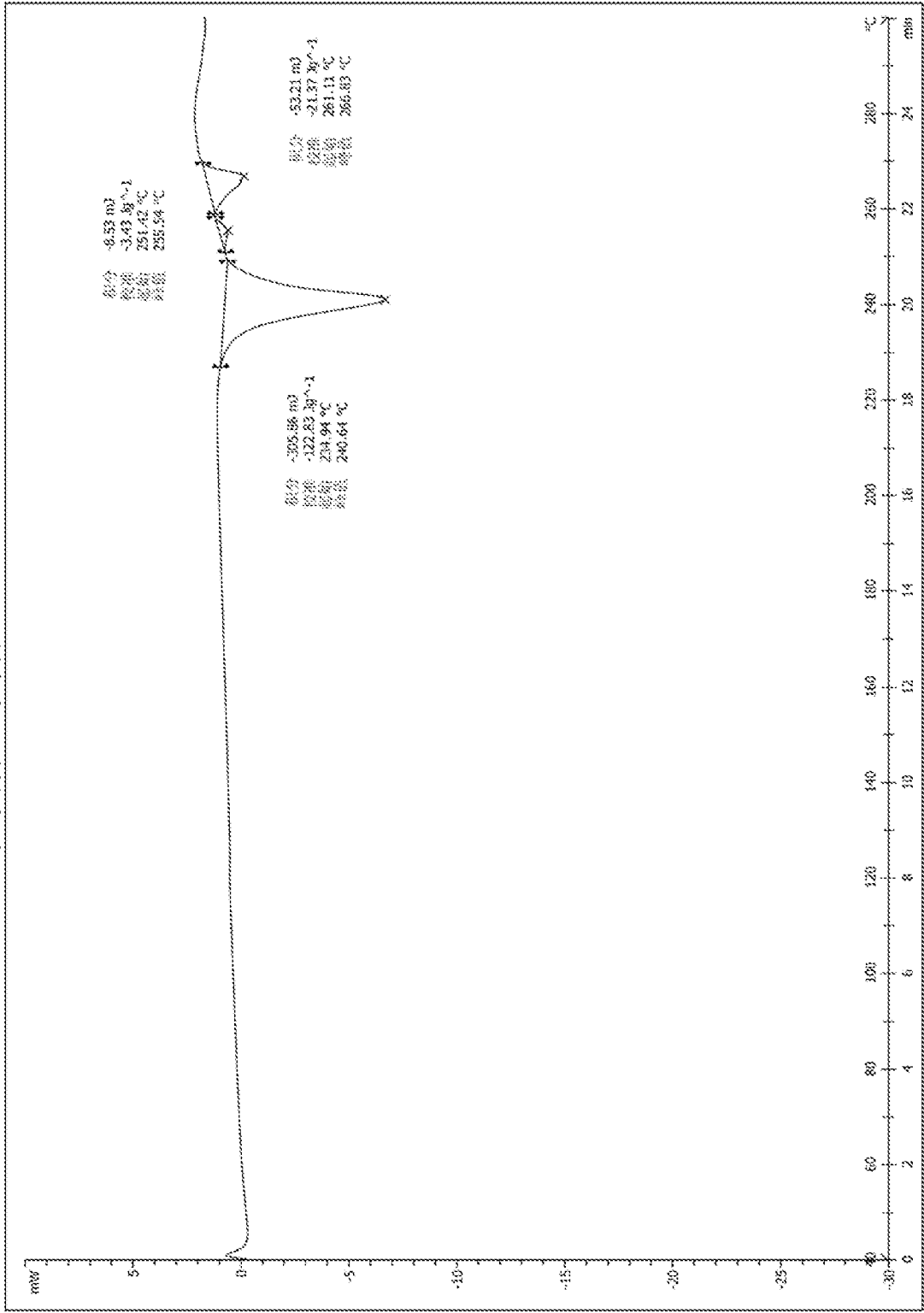


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/070136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/437 (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)

IPC: C07D 471/04

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)

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, REGISTRY, CAPLUS: pyrrolo+, pyridin+, indol+, hydroxy, butanedioic acid, crystal+, CAS RN: 945381-50-0

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101007815 A (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO., LTD.) 01 August 2007 (01.08.2007) description, embodiments 131 and 137, and claims 9 and 10	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 March 2016	Date of mailing of the international search report 08 April 2016
--	---

Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer CHEN, Junxia Telephone No. (86-10) 62086343
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/070136

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101007815 A	01 August 2007	CN 101007815 B	23 June 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/070136

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(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)

C07D471/04

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))

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, REGISTRY, CAPLUS, 吡啶, 吡咯, 吡啶, 苹果酸, 羟基, 丁二酸, 晶, pyrrolo+, pyridin+, indol+, hydroxy, butanedioic acid, crystal+, CAS RN: 945381-50-0

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101007815 A (上海恒瑞医药有限公司) 2007年 8月 1日 (2007 - 08 - 01) 说明书实施例131、137以及权利要求9-10	1-5

☐ 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

2016年 3月 22日

国际检索报告邮寄日期

2016年 4月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

陈俊霞

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)62086343

国际申请号	PCT/CN2016/070136
-------	-------------------

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101007815	A	2007年 8月 1日	CN	101007815	B	2010年 6月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)