

(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  
2024年12月12日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/251230 A1**

(51) 国际专利分类号:

**C07D 487/04** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)

(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, ME, 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)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/097937

(22) 国际申请日: 2024年6月7日 (07.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(30) 优先权:  
202310684327.4 2023年6月8日 (08.06.2023) CN

(71) 申请人: 山东绿叶制药有限公司 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省烟台市高新区创业路15号, Shandong 264670 (CN)。

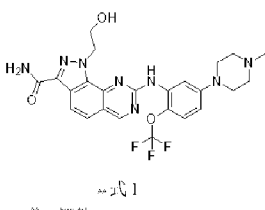
(72) 发明人: 孙久常 (SUN, Jiuchang); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号, Shandong 264670 (CN)。王光辉 (WANG, Guanghui); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号, Shandong 264670 (CN)。阮征 (RUAN, Zheng); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号, Shandong 264670 (CN)。

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚

(54) **Title:** SALT FORM AND CRYSTAL FORM OF PLK1 KINASE INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种PLK1激酶抑制剂的盐型、晶型及其制备方法和应用



(57) **Abstract:** Provided are a salt form and a crystal form of a PLK1 kinase inhibitor, and a preparation method therefor and the use thereof. Specifically, provided are a salt form and a crystal form of a compound of formula I, a preparation method therefor, and the use thereof in the preparation of a drug for diseases caused by and/or related to PLK1 kinase activity disorders.

(57) 摘要: 提供一种PLK1激酶抑制剂的盐型、晶型及其制备方法和应用。具体而言, 提供了式I化合物的盐型、晶型、制备方法, 以及在制备因PLK1激酶活性失调导致和/或与之相关的疾病的药物中的应用。

WO 2024/251230 A1

## 一种 PLK1 激酶抑制剂的盐型、晶型及其制备方法和应用

## 技术领域

本公开属于药物化学领域，具体涉及一种 PLK1 激酶抑制剂的盐型、晶型及其制备方法和应用。

## 背景技术

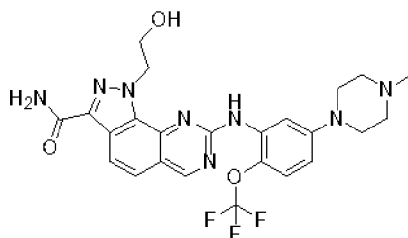
PLK1 是一类广泛存在于真核细胞中的丝氨酸/苏氨酸激酶。PLK1 参与到了细胞分裂的大多数过程中，其中主要包括细胞分裂的进入、核膜的破裂、中心粒的复制、染色体的完整排列、有丝分裂检查点的启动以及胞质分裂等生物学过程。

在 G2 期，PLK1 通过至少两种机制在细胞周期蛋白 B-CDK1 复合物的激活中发挥重要作用。首先，它激活 CDC25C 磷酸酶，进而消除 CDK1 的抑制性磷酸化，由此激活 CDK1。其次，PLK1 诱导 WEE1 的磷酸化依赖性降解，从而阻止 CDK1 进一步磷酸化，使细胞进入 M 期。此外，PLK1 还参与了 G2 和 M 期 DNA 损伤检查点的调节。

研究证实，PLK1 在多种肿瘤组织中过度表达，过度活跃的 PLK1 的表达可以使细胞越过 DNA 损伤诱导的 G2 阻滞检查点。此外，PLK1 与肿瘤的发生发展密切相关，且 PLK1 的表达水平与临床患者的预后不良相关。因此，PLK1 抑制剂有望成为有效的抗肿瘤药物靶点。

Volasertib 和 Onvansertib 是目前临床试验进展较快的 ATP 竞争性 PLK1 小分子抑制剂，不论是单药还是联合应用，在多种临床前模型或临床研究中表现出明显的抗肿瘤作用。Volasertib 为注射剂，在临床试验中观察到较高等级不良事件发生率的增高。Onvansertib 是口服制剂，在临床前研究中显示生物利用度偏低，在临床试验中安全范围较小。因此，该领域仍需要选择性高、活性高、安全性更好的化合物，以满足临床需要。

PCT/CN2022/137824 提供了一种结构式如下所示的 PLK1 激酶抑制剂。试验结果显示该化合物对 PLK1 激酶抑制具有明显的抑制作用，可显著抑制肿瘤体积生长。该申请的全部内容并入本文。



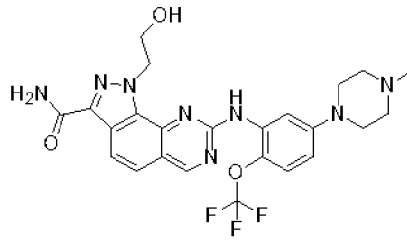
式 I

化合物的药用形式（如晶型、盐）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，无定形的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有产物稳定性较差，析晶较细，过滤较难，易结块，流动性差等缺陷。鉴于固体药物盐型、晶型及其稳定性在临床治疗中的重要性，深入研究式 I 化合物的盐型、晶型，对开发适合工业生产且生物活性良好的药物具有重要意义。

## 发明内容

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：4.807 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.532 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，11.645 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.160 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.514 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

2



式 I

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：4.807 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.532 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，11.645 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.160 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.768 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.000 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.247 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.514 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述式 I 化合物的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 1-1 所示。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物的可药用盐，其中所述可药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、L-天冬氨酸、L-酒石酸盐、磷酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙醇酸盐、L-苹果酸盐、马尿酸盐、琥珀酸盐、己二酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐或氢溴酸盐。

在一些实施方案中，所述可药用盐为马来酸盐、富马酸盐或琥珀酸盐。

在一些实施方案中，所述可药用盐中酸分子与式 I 化合物的摩尔比约为 1:2~2:1；优选约为 1:1 或 1:2。

在一些实施方案中，所述可药用盐中马来酸与式 I 化合物的摩尔比约为 1:1。

在一些实施方案中，所述可药用盐中富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 1:1 或 1:2。

在一些实施方案中，所述可药用盐中琥珀酸与式 I 化合物的摩尔比约为 1:1。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物药用盐的制备方法，包括将式 I 化合物与酸及溶剂混合的步骤。所述溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、丙酮、水、二氯甲烷、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、正庚烷中的一种或几种。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物药用盐的制备方法中，式 I 化合物与酸的投料量的摩尔比选自 5:1~1:5，优选为 1:0.5~1:1.5，更优选为 1:1。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物马来酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.455 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.802 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.894 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.029 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.917 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.383 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物马来酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.455 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.313 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.802 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.894 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.051 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.713 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.029 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.917 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.383 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.787 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物马来酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.883 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.455 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.313 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.802 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.894 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.640 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.051 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.369 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.713 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.029 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.917 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.383 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.818 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.787 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.823 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物马来酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 2-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物马来酸盐的晶型 A 中，马来酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.9~1.1:1，优选为 1.0:1。

在可选实施方案中，本公开提供了式 I 化合物马来酸盐晶型 A 的制备方法，包括将式 I 化合物、马来酸及溶剂混合，析晶步骤。可选的实施方案中，所述溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、丙酮/水。所述析晶方法包括添加反溶剂、气固扩散、气液扩散、室温搅拌、温度循环搅拌、缓慢挥发或研磨。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：7.931 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.752 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.012 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.426 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.636 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.902 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.234 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：7.931 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.635 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.761 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.752 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.012 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.972 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.481 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.426 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.636 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.285 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.641 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.902 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.597 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.234 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.948 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.329 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 3-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐的晶型 A 中，富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.9~1.1:1，优选为 1.0:1。

在可选实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的制备方法，包括将式 I 化合物、富马酸及溶剂 (I) 混合，析晶步骤。可选的实施方案中，所述溶剂 (I) 选自乙醇、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、丙酮/水、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃/水。所述析晶方法包括添加反溶剂、气固扩散、气液扩散、室温搅拌、温度循环搅拌、缓慢挥发或研磨。所述反溶剂选自甲醇、异丙醇、甲基异丁基酮、醋酸异丙酯、甲苯、2-丁醇、丁酮、乙酸乙酯或三氯甲烷。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物琥珀酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：7.771 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.539 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.519 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.105 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.552 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物琥珀酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.655 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，7.771 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.539 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.519 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.781 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.709 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.105 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.552 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.887 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物琥珀酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 4-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物琥珀酸盐的晶型 A 中，琥珀酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.9~1.1:1，优选为 1.0:1。

在可选实施方案中，本公开提供了式 I 化合物琥珀酸盐晶型 A 的制备方法，包括将式 I 化合物、琥珀酸及溶剂混合，析晶步骤。可选的实施方案中，所述溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、丙酮/水。所述析晶方法包括添加反溶剂、气固扩散、气液扩散、室温搅拌、温度循环搅拌、缓慢挥发或研磨。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 B，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：15.084 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.501 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.311 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.838 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.132 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.736 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 B，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.570 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.545 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.084 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.501 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.311 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.838 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.132 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.736 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 B，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 5-1 所示。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 B 中,富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5~0.7:1, 优选为 0.6~0.7:1。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 B 为 NMP 溶剂合物; 优选 NMP (即 N-甲基吡咯烷酮) 与式 I 化合物的摩尔比约为 0.9~2.0:1, 或 NMP 与式 I 化合物的摩尔比约为 1.1:1 或 2:1。

在可选实施方案中,本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐晶型 B 的制备方法,包括将式 I 化合物、富马酸及溶剂 (I) 混合,搅拌条件下加入反溶剂。可选的实施方案中,所述溶剂 (I) 为 N-甲基吡咯烷酮,反溶剂为甲基叔丁基醚。所述析晶方法包括添加反溶剂、气固扩散、气液扩散、室温搅拌、温度循环搅拌、缓慢挥发或研磨。

在一个方面中,本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 C,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中,其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰: 7.553 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 12.716 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 13.547 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 15.313 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 19.089 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 22.755 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 C,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中,其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰: 6.637 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 7.553 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 12.716 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 13.547 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 15.313 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 19.089 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 20.121 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 20.609 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 22.755 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 C,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 6-1 所示。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 C 中,富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5 ~ 0.7:1; 优选为 0.5:1。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 C 为水合物。

在一些实施方案中,本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐晶型 C 的制备方法,包括将式 I 化合物、富马酸及溶剂 (I) 混合,析晶的步骤。可选的实施方案中,所述溶剂 (I) 选自 N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮/水、甲醇/水、四氢呋喃/水、异丙醇/水、乙腈/水。所述析晶方法包括添加反溶剂、气固扩散、气液扩散、室温搅拌、温度循环搅拌、缓慢挥发或研磨。

在一些实施方案中,本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐晶型 C 的制备方法,包括将式 I 化合物、富马酸及溶剂 (I) 混合,所述溶剂 (I) 选自 N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺; 加入反溶剂,所述反溶剂选自水或丙酮。

在一些实施方案中,本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐晶型 C 的制备方法,包括将式 I 化合物富马酸盐晶型 A 加入溶剂,然后加入 PVP/ PVC 高聚物,室温条件下缓慢挥发。所述溶剂选自丙酮/水、甲醇/水、四氢呋喃/水。

在一个方面中,本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中,其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰: 6.881 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 8.103 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 12.572 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 13.831 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中,其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰: 6.881 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 8.103 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 12.572 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 13.831 $\pm$ 0.2, 19.569 $\pm$ 0.2, 20.533 $\pm$ 0.2, 24.021 $\pm$ 0.2。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 7-1 所示。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D 中,富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5 ~ 0.7:1; 优选为 0.5:1。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D 为管道水合物或无水物。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D 的制备方法，包括将式 I 化合物半富马酸盐晶型 C 加热到 140 °C 后得到。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D 的制备方法，包括将式 I 化合物、富马酸、四氢呋喃/水混合，加入反溶剂丙酮，降温至 5 °C 后得到。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 E，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.188 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.492 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.473 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.729 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.017 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.603 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 E，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.188 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.492 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.473 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.729 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.017 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.275 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.603 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，31.795 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 E，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 8-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 E 中，富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5 ~ 0.7 : 1；优选为 0.7 : 1。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 E 为 DMAc/CHCl<sub>3</sub> 共溶剂合物，其中，DMAc（即 N,N-二甲基乙酰胺）与式 I 化合物的摩尔比约为 0.4 : 1，CHCl<sub>3</sub> 与式 I 化合物的摩尔比约为 0.3 : 1。

本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐晶型 E 的制备方法，包括将式 I 化合物富马酸盐晶型 A 加入 N,N-二甲基乙酰胺溶解澄清，加入反溶剂三氯甲烷，密封，放置在室温条件下，直至有固体析出。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 F，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.866 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.651 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.199 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.157 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 F，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.185 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.866 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.449 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.651 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.841 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.199 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.157 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 F，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 9-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 F 中，富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5 ~ 0.7 : 1；优选为 0.5 : 1 或 0.6 : 1。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐晶型 F 为 DMAc（即 N,N-二甲基乙酰胺）溶剂合物，其中 DMAc 与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5 : 1。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐晶型 F 的制备方法，包括将式 I 化合物富马酸盐晶型 A 加入 N,N-二甲基乙酰胺溶解澄清，添加反溶剂，所述反溶剂选自甲醇、丁酮、甲基叔丁基醚，密封，放置在室温条件下，直至有固体析出。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物半富马酸盐的晶型 G，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.925 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.025 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.948 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.525 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.763 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.793 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.133 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.547 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.164 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.101 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 G，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.707 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，7.294 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.925 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.025 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.948 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.525 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.510 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.763 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.417 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.793 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.923 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.133 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.547 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.164 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.101 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 G,使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 10-1 所示。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐的晶型 G 中,富马酸与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5~0.7:1;优选为 0.6:1。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐晶型 G 为 NMP 溶剂合物,其中,NMP 与式 I 化合物的摩尔比约为 0.5:1。

在一些实施方案中,所述式 I 化合物半富马酸盐晶型 G 的制备方法,包括将 I 化合物半富马酸盐晶型 B 加热至约 140 °C。

可选的实施方案中,上述任意一种晶型的制备方法中,所述析晶方法选自室温析晶、气液扩散析晶、气固扩散析晶、高聚物诱导析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶、添加反溶剂析晶、加入晶种诱导析晶中的一种或多种。

本公开还提供了一种药物组合物,包括式 I 化合物晶型 A、前述任意一种可药用盐或其晶型和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以制备成药学上可接受的各种剂型,如片剂、胶囊剂、口服液剂、颗粒剂、注射剂或各种缓控释制剂等。所述药物组合物可通过口服或胃肠外方式(如静脉内、皮下或局部等)给药。给药剂量可根据患者的年龄、性别和疾病类型进行适当调整,一般每日剂量约为 1~200mg。

在一个方面中,本公开还提供了式 I 化合物晶型 A、前述任意一种可药用盐、晶型或药物组合物在制备因 PLK 1 激酶活性失调导致和/或与之相关的疾病的药物中的应用。

在一个方面中,本公开还提供了式 I 化合物晶型 A、前述任意一种可药用盐、晶型或药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防和/或治疗因蛋白激酶活性失调导致和/或与之相关的疾病。所述疾病包括癌症、细胞增殖性疾病、病毒感染、自身免疫性和神经变性疾病。

所述的癌症包括但不限于:癌瘤例如膀胱、乳腺、结肠、肾、肝、肺(包括小细胞肺癌)、食道、胆囊、卵巢、胰腺、胃、子宫颈、甲状腺、前列腺和皮肤(包括鳞状细胞癌);淋巴系的造血性肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非-霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)、毛细胞淋巴瘤和 Burkett 氏淋巴瘤;骨髓系的造血性肿瘤,包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病;间质来源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;中枢和外周神经系统的肿瘤,包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;其他肿瘤,包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西氏肉瘤。

所述细胞增殖性疾病,例如良性前列腺增生、家族性腺瘤、息肉病、神经纤维瘤、牛皮癣、与动脉粥样硬化有关的血管平滑细胞增殖、肺纤维化、关节炎、肾小球性肾炎以及手术后狭窄和再狭窄。

#### 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具有下列含义。一个特定的术语或短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。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

本公开所说的“药学上可接受的”,是针对化合物、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

本公开的化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本公开的范围之内。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本公开有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体，包括但不限于：粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、润湿剂、分散剂、增溶剂、助悬剂等。

本公开意欲包括存在于本公开化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例且非限制性地，氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括  $^{13}\text{C}$  和  $^{14}\text{C}$ 。本公开的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法，使用适当同位素标记试剂代替另外使用的非标记试剂来制备。

#### 附图说明

图 1-1、1-2、1-3：分别为式 I 化合物晶型 A 的 XRPD 图、TGA/DSC 图和  $^1\text{H}$  NMR 图

图 2-1、2-2、2-3：分别为式 I 化合物马来酸盐晶型 A 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 3-1、3-2、3-3：分别为式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 4-1、4-2、4-3：分别为式 I 化合物琥珀酸盐晶型 A 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 5-1、5-2、5-3：分别为式 I 化合物半富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 6-1、6-2、6-3：分别为式 I 化合物半富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 7-1、7-2、7-3：分别为式 I 化合物半富马酸盐晶型 D 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 8-1、8-2、8-3：分别为式 I 化合物半富马酸盐晶型 E 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 8-4：式 I 化合物半富马酸盐晶型 E 加热前后的 XRPD 图

图 9-1、9-2、9-3：分别为式 I 化合物半富马酸盐晶型 F 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 10-1、10-2、10-3：分别为式 I 化合物半富马酸盐晶型 G 的 XRPD 图、 $^1\text{H}$  NMR 图和 TGA/DSC 图

图 11：式 I 化合物小鼠体内药效学研究-动物肿瘤生长曲线

图 12：式 I 化合物小鼠体内药效学研究-动物试验期间体重

#### 具体实施方式

下面结合具体实施例和试验例，进一步阐述本公开，但不以任何形式限制本公开的范围。

实验所用仪器的测试条件：

#### X-射线粉末衍射 (XRPD)

(1) 除式 I 化合物半富马酸盐晶型 D，其他晶型均使用布鲁克 D2 型号 X-射线粉末衍射仪，在环境条件下收集样品的 X-射线粉末衍射数据。取~2 mg 样品，平铺在高纯硅样品台上，隔称量纸用载玻片压平，进样进行检测。X-射线管采用 Cu 靶( $K\alpha$ )， $K\alpha_2/K\alpha_1$  强度比为 0.50 (1.54439 Å/1.5406 Å)，X-射线发射器功率为 300 W，电压为 30 kV，电流为 10 mA。发散狭缝为 0.6 mm，索拉狭缝为 4.0°。步速为 0.15 s/步，步长为 0.02° (2 $\theta$ )，总步数为 1837 步。

(2) Rigaku Smart SE：理学 Rigaku 型号 X-射线粉末衍射仪，电压为 40 kV，电流为 40 mA。X-射线管采用 Cu 靶 ( $K\alpha$ )， $K\alpha_2/K\alpha_1$  强度比为 0.50 (1.544414 Å /1.540593 Å)。入射狭缝为 0.5°，接收狭缝 20.0 mm。环境条件下收集 1~2 mg 样品，在无背景信号的样品台上压平制样，在环境条件下收集样品的 X-射线粉末衍射数据。测试范围 3~40° (2 $\theta$ )，步速为 8 °/min，步长为 0.01°/步。

### 热重分析仪 (TGA)

使用 TA Discovery 系列的热重仪 TGA550 收集样品的热重数据。取几毫克样品放入 Tzero 铝盘中 (测试时仪器自动称量), 在 N<sub>2</sub> 保护下从室温加热到目标温度, N<sub>2</sub> 流速为 60 mL/min, 加热速率为 10 °C/min。

### 差示扫描量热仪 (DSC)

使用 TA Discovery 系列的差式扫描量热仪 DSC2500 收集样品的热数据。称量几毫克样品在 Tzero 铝盘中, 用 Tzero 密封盖密封。在 N<sub>2</sub> 保护下加热至目标温度 (分解温度前), N<sub>2</sub> 流速为 50 mL/min, 加热速率为 10 °C/min。

### 核磁共振氢谱 (<sup>1</sup>H NMR)

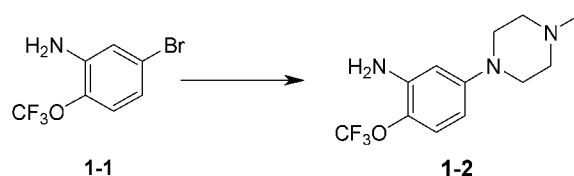
样品使用 DMSO-*d*<sub>6</sub> 溶解, 配置为浓度约为 2~10 mg/mL 的溶液, 使用 Bruker AVANCE NEO 400 MHZ 收集样品的核磁共振氢谱数据。

### 高效液相色谱 (HPLC)

使用安捷伦 1260 型号高效液相色谱仪 (配有 DAD 探测器), 色谱柱: Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6×250 mm, 5 μm, 测定样品的纯度数据。

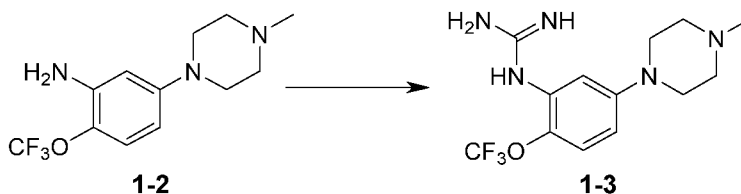
## 实施例 1 式 I 化合物的合成和表征

### 1.1、中间体 1-2 的合成



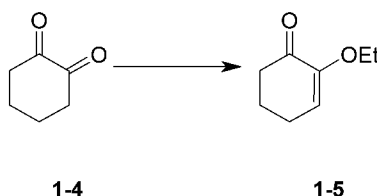
将中间体 1-1 (20.0 g, 78.1 mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯 (0.715 g, 0.78 mmol)、2-二环己膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯 (0.615 g, 1.56 mmol) 溶于四氢呋喃 (32 mL), 0 °C 下加入 N-甲基哌嗪 (12.5 g, 125 mmol) 与双三甲基硅基胺基锂 (1.00 M, 187 mL)。70 °C 下反应 3 h。加水 (200 mL) 淬灭, 加二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。剩余物硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷=1%~10%), 得中间体 1-2 (15.5 g, 收率 72.2%, 棕色固体)。MS (ESI)  $m/z = 276.0 [M+H]^+$ 。

### 1.2、中间体 1-3 的合成



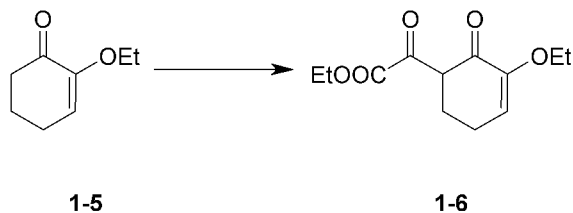
将中间体 1-2 (0.372 g, 1.35 mmol) 溶于 6 N HCl (2 mL), 加入氨基胍 (0.455 g, 10.8 mmol)。80 °C 反应 12 h。反应液减压浓缩, 剩余物柱层析 (C18, 乙腈/水 = 0%~10%)。得中间体 1-3 (0.19 g, 收率 45%, 棕色固体)。MS (ESI)  $m/z = 318.1 [M+H]^+$ 。

### 1.3、中间体 1-5 的合成



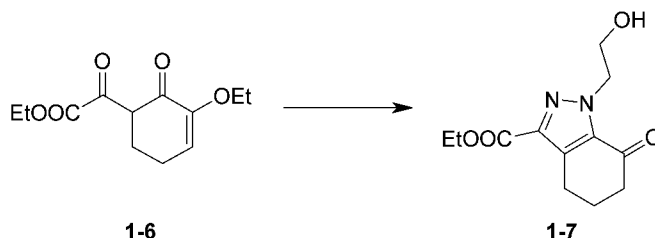
将中间体 **1-4** (100 g, 892 mmol) 溶于甲苯 (1000 mL) 与乙醇 (123 g, 2680 mmol), 加入 PTSA (15.4 g, 89.2 mmol), 120 °C 反应 12 h。加水 (1000 mL×2) 萃取。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。剩余物硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0%~50%), 得中间体 **1-5** (57.9 g, 收率 46.4%, 油状物)。

#### 1.4、中间体 **1-6** 的合成



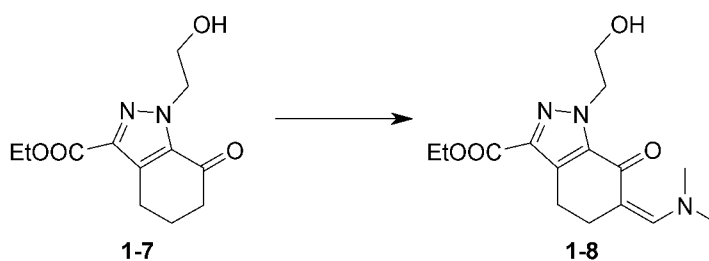
将中间体 **1-5** (30.0 g, 214 mmol) 溶于四氢呋喃 (450 mL), -50.0 °C 下滴加 LiHMDS (1 M, 256 mL), 搅拌 30 min。加入草酸二乙酯 (37.8 g, 258 mmol), 室温反应 16 h。加饱和氯化铵 (500 mL) 淬灭, 加乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。剩余物硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0%~20%), 得中间体 **1-6** (25.0 g, 收率 48.6%, 油状物)。MS (ESI)  $m/z = 241.1 [M+H]^+$ 。

#### 1.5、中间体 **1-7** 的合成



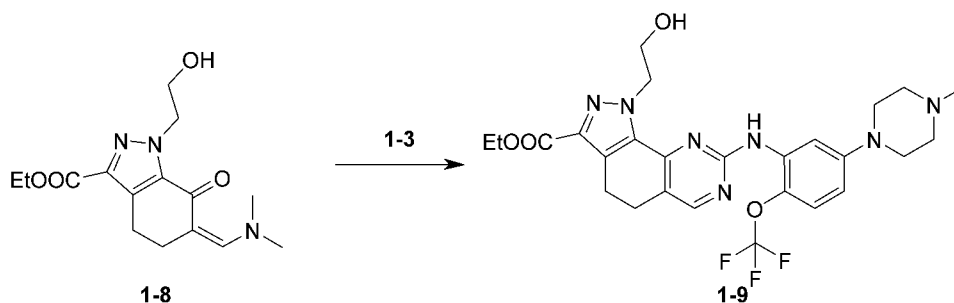
将中间体 **1-6** (25.0 g, 104 mmol) 溶于醋酸 (120 mL), 加入羟乙基胍 (8.16 g, 107 mmol), 室温反应 15 h。加水 (500 mL) 淬灭, 加入饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (800 mL), 加入二氯甲烷 (800 mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。剩余物硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0%~5%), 得中间体 **1-7** (19.9 g, 收率 76%, 黄色固体)。MS (ESI)  $m/z = 253.0 [M+H]^+$ 。

#### 1.6、中间体 **1-8** 的合成



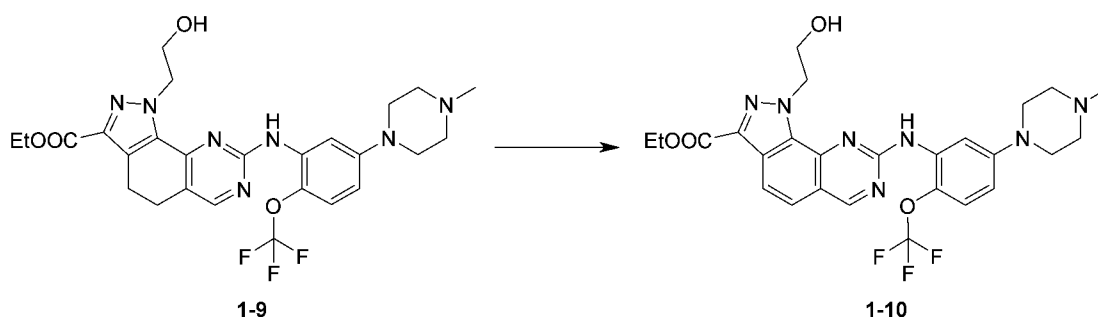
将中间体 **1-7** (10.0 g, 39.6 mmol) 溶于 DMF-DMA (100 mL), 110 °C 反应 12 h。反应液减压浓缩, 剩余物溶于甲叔醚, 搅拌 3 h。过滤, 收集滤饼, 干燥, 得中间体 **1-8** (6.0 g, 粗品)。直接用于下一步。

#### 1.7、中间体 **1-9** 的合成



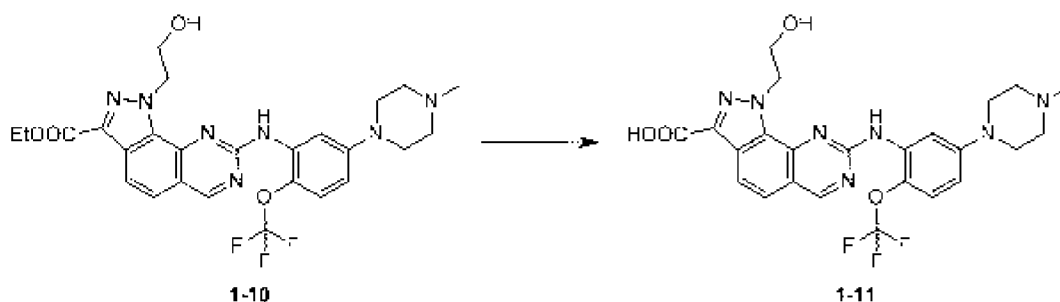
将中间体 **1-8** (1.95 g, 6.34 mmol) 与中间体 **1-3** (2.03 g, 6.41 mmol) 溶于 DMF (20 mL), 110 °C 反应 12 h。反应液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0%~5%), 得中间体 **1-9** (1.90 g, 收率 53.3%, 黄色固体)。MS (ESI)  $m/z = 562.2 [M+H]^+$ 。

#### 1.8、中间体 **1-10** 的合成



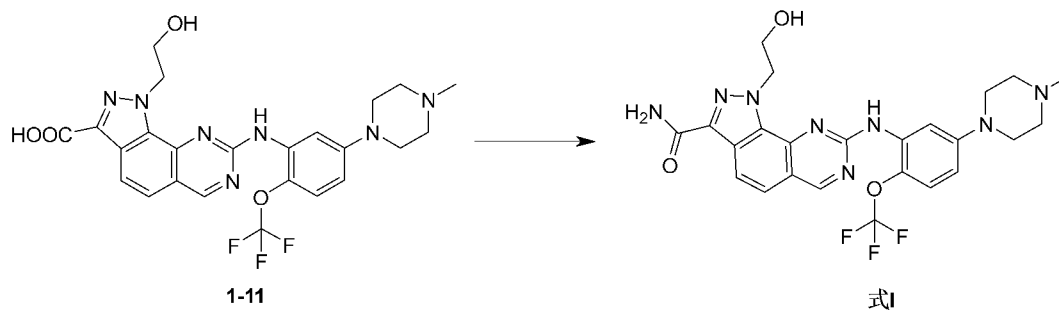
将中间体 **1-9** (100 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ) 与 DDQ (100 mg, 440  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (20 mL), 100 °C 反应 12 h。加饱和  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。剩余物经制备液相纯化 (C18 150\*40 mm\*10  $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (TFA)-乙腈]; B%: 25%-55%, 10 min)。得中间体 **1-10** (10 mg, 收率 10%, 褐色固体)。MS (ESI)  $m/z = 560.1 [M+H]^+$ 。

#### 1.9、中间体 **1-11** 的合成



取中间体 **1-10** (74g, 132.25mmol), 加入乙腈 (740mL), 随后加入 1mol/L 的盐酸水溶 (264mL, 22mL 盐酸溶于 242mL 水中制得), 升温至 60°C 反应 1h, 降温至室温搅拌 1.5h, 抽滤, 适量 95%乙醇-水洗涤, 滤饼置于 55°C 烘箱中减压烘干, 得 **1-10** 的盐酸盐 (37g, 产率 50%, 类白色固体)。取中间体 **1-10** 的盐酸盐 (102g, 171.14mmol), 加入甲醇 (1.15L), 随后加入 1mol/L 的氢氧化锂水溶液 (856mL, 35.9g 氢氧化锂一水合物溶于 856mL 水中制得), 升温至 60°C 反应 3h, 降温至室温, 加入 1mol/L 的盐酸水溶液 (740mL, 61.7ml 浓盐酸溶于 678.7mL 水中制得), 搅拌 0.5h; 减压浓缩除去大部分甲醇溶剂, 抽滤, 100ml 水洗涤, 滤饼置于 40°C 烘箱中减压烘干, 得中间体 **1-11** (90g, 产率 98.9%, 白色固体)。

#### 1.10、式 I 化合物的合成和表征



取中间体 1-11 (80g, 154.28mmol), 加入氯化铵 (24.76g, 462.84mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (59.8g, 462.84mmol), 冰浴下加入 HATU (64.5g, 169.7mmol), 室温搅拌 0.5h, 加入氢氧化钠水溶液 (3.28L, 30.9g 氢氧化钠溶于 3.28L 水中制得), 加毕, 室温搅拌 1.5h; 抽滤, 依次用 80mL 水、80mL 甲叔醚洗涤滤饼, 滤饼置于 50℃ 烘箱中减压烘干, 得式 I 化合物粗品 (76.6g, 收率 93.6%, 白色固体)。取式 I 化合物粗品 (12g, 22.6mmol), 加入 95% 乙醇 (120mL), 升温至 60℃ 搅拌 1h, 降温至室温搅拌 3h, 抽滤, 适量 95% 乙醇-水洗涤, 滤饼置于 55℃ 烘箱中减压烘干, 得式 I 化合物 (9.87g, 收率 82.3%, 白色固体)。MS (ESI)  $m/z = 531.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.56 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 6.88 - 6.91 (m, 1H), 4.91 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 3H), 3.10 - 3.09 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 - 1.36 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 1H)。

式 I 化合物的 XRPD 图谱显示 (图 1-1), 其为晶体, 结晶度较高, 命名为晶型 A, 特征峰如表 1 所示, 纯度为 98.33area%。TGA/DCS 结果 (图 1-2) 显示, 样品在 226.5℃ (起始温度) 有一个尖锐的吸热峰, 从室温加热至 200℃, 失重 0.2%。<sup>1</sup>H NMR 谱图 (图 1-3, DMSO-d<sub>6</sub>) 与式 I 化合物结构一致, 且无明显溶剂残留信号。结合 TGA 失重小, 且 DSC 只有一个熔融峰, 可知晶型 A 为无水晶型。

表 1 式 I 化合物晶型 A 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2 $\theta$ ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2 $\theta$ ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	4.807	34.60	14	19.000	18.60
2	6.660	4.10	15	19.247	18.70
3	8.532	28.20	16	19.780	9.30
4	9.072	10.40	17	20.555	6.30
5	10.337	6.80	18	21.436	10.90
6	10.640	8.80	19	22.238	12.10
7	11.645	13.70	20	24.851	5.90
8	13.272	10.90	21	25.514	23.60
9	13.973	7.10	22	25.866	15.90
10	15.160	100.00	23	26.765	5.00
11	16.768	15.10	24	29.128	2.00
12	17.520	14.80	25	30.559	4.40
13	18.347	18.30			

### 实施例 2 式 I 化合物马来酸盐晶型 A

称取 91.82 mg 马来酸与 399.55 mg 式 I 化合物 (马来酸与式 I 化合物投料摩尔比为 1.05) 于 20 mL 玻璃瓶中, 加入 5 mL 乙酸乙酯, 于室温悬浮搅拌约 2 天后, 抽滤并用乙酸乙酯润洗, 滤饼在 40℃ 下真空干

燥 3 h 后得到 464.11 mg 式 I 化合物马来酸盐晶型 A，化学纯度为 98.38 area%。XRPD 图谱（图 2-1）显示结晶度较高，特征峰位置如表 2 所示。TGA/DSC 结果（图 2-2）显示样品从室温加热至 150 °C，失重 1.0%（半水对应失重 1.4%），并在 214.4 °C（峰值温度）有一吸热信号。<sup>1</sup>H NMR 结果（图 2-3）表明，样品中马来酸与式 I 化合物的摩尔比为 1.0:1，残留溶剂乙酸乙酯与式 I 化合物摩尔比为 0.04（约 0.5 wt%）。根据以上表征结果，可知马来酸盐晶型 A 为单马来酸盐的无水晶型。

表2 式 I 化合物马来酸盐晶型A的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	6.883	22.30	21	21.790	14.50
2	7.431	10.30	22	22.330	6.60
3	8.455	78.90	23	23.052	16.40
4	8.798	8.60	24	23.818	20.10
5	10.366	11.70	25	24.127	18.70
6	12.313	32.70	26	24.787	39.20
7	12.802	59.20	27	25.243	5.60
8	13.239	8.40	28	25.493	18.00
9	13.894	64.50	29	25.823	24.00
10	14.640	22.80	30	26.760	14.10
11	14.908	14.40	31	27.185	4.10
12	15.691	5.60	32	27.571	6.40
13	17.051	46.90	33	28.060	6.50
14	17.369	26.60	34	28.303	20.00
15	17.713	44.20	35	29.653	8.10
16	18.025	7.60	36	29.824	16.70
17	19.029	47.40	37	30.373	8.10
18	19.592	17.70	38	31.810	3.60
19	20.917	98.50	39	32.690	3.50
20	21.383	100.00	40	36.571	4.70

### 实施例 3 式 I 化合物富马酸盐晶型 A

称取 92.94 mg 富马酸与 404.63 mg 式 I 化合物（富马酸与式 I 化合物投料摩尔比为 1.05）于 20 mL 玻璃瓶中；加入 5 mL 2-甲基四氢呋喃，于室温悬浮搅拌约 2 天后，抽滤并用 2-甲基四氢呋喃润洗，滤饼在 40 °C 下真空干燥 3 h；得到 448.02 mg 式 I 化合物富马酸盐晶型 A，化学纯度为 98.36 area%。XRPD 图谱（图 3-1）显示结晶度高，特征峰如表 3 所示。TGA/DSC 结果（图 3-2）显示样品从室温加热至 180 °C，失重 0.3%（半水对应失重 1.4%）；并且在 266.6 °C（峰值温度）有一个吸热信号。<sup>1</sup>H NMR 结果（图 3-3）表明，样品中富马酸与式 I 化合物摩尔比为 1.0 : 1，残留溶剂 2-甲基四氢呋喃与式 I 化合物摩尔比为 0.15（约 2.0 wt%）。根据以上表征结果，可知富马酸盐晶型 A 为单富马酸盐的无水晶型。

表3 式 I 化合物富马酸盐晶型A的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	6.813	13.50	17	20.768	27.10

2	7.931	46.40	18	21.636	89.30
3	11.204	13.40	19	22.285	40.20
4	11.937	3.80	20	22.641	69.40
5	12.635	34.70	21	22.902	75.60
6	12.970	16.40	22	23.597	42.60
7	13.761	34.50	23	23.963	19.00
8	14.265	4.50	24	24.234	50.30
9	15.752	100.00	25	25.033	17.50
10	16.012	53.20	26	25.576	20.80
11	16.972	34.60	27	27.332	7.60
12	17.545	10.50	28	27.948	49.30
13	17.983	26.40	29	29.020	29.30
14	19.481	36.20	30	29.329	40.70
15	19.719	31.00	31	35.562	4.40
16	20.426	71.40			

#### 实施例 4 式 I 化合物琥珀酸盐晶型 A

称取 406.28 mg 式 I 化合物与 94.92 mg 琥珀酸(琥珀酸与式 I 化合物投料摩尔比为 1.05)于 20 mL 玻璃瓶中; 加入 5 mL 2-MeTHF, 于室温悬浮搅拌约 2 天后, 抽滤并用 2-甲基四氢呋喃润洗, 滤饼在 40 °C 下真空干燥 3 h; 得到 441.58 mg 式 I 化合物琥珀酸盐晶型 A, 化学纯度为 98.39 area%。XRPD 图谱(图 4-1)显示结晶度较高, 特征峰如表 4 所示。TGA/DSC 结果(图 4-2)显示, 该样品从室温加热至 150 °C, 失重 0.4% (半水对应失重 1.4%); 并且在 223.3 °C (峰值温度)有一个吸热信号。<sup>1</sup>H NMR 结果(图 4-3)显示样品中琥珀酸与式 I 化合物的摩尔比为 1.0:1, 残留溶剂 2-甲基四氢呋喃与式 I 化合物的摩尔比为 0.08 (约 1.1 wt%)。根据以上表征结果, 可知琥珀酸盐晶型 A 是单琥珀酸盐的无水晶型。

表4 式 I 化合物琥珀酸盐晶型A的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	6.655	29.70	15	20.105	55.90
2	7.771	51.30	16	20.452	19.60
3	11.073	9.60	17	21.347	78.90
4	12.486	22.50	18	21.933	24.70
5	12.757	16.40	19	22.552	100.00
6	13.539	39.50	20	23.251	24.70
7	14.099	6.00	21	23.887	38.80
8	15.519	98.60	22	24.834	10.00
9	15.781	33.80	23	25.266	15.80
10	16.835	16.20	24	26.122	6.50
11	17.260	15.90	25	27.583	25.20
12	17.709	30.70	26	28.647	8.50
13	19.077	22.30	27	28.930	26.20
14	19.391	27.20			

### 实施例 5 式 I 化合物半富马酸盐晶型 B

称取适量单富马酸盐晶型 A，加入 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 溶解澄清，用滤膜(尼龙膜，膜孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ) 过滤得到储备液。将储备液分装在 20 mL 玻璃瓶中(每个玻璃瓶含有 20 mg 样品)，在磁力搅拌条件下，向玻璃瓶中逐步加入甲基叔丁基醚直至出现固体或溶剂总体积达到 9 mL，抽滤，滤饼在室温下晾干，得到式 I 化合物半富马酸盐晶型 B。

XRPD 图谱 (图 5-1) 显示结晶度较高，且样品在室温干燥后晶型不变，特征峰如表 5 所示。TGA/DSC 结果 (图 5-2) 显示样品从室温加热至 140  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 23.3%，继续加热至 240  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 8.0%；并且在 92.5  $^{\circ}\text{C}$ 、105.1  $^{\circ}\text{C}$ 、170.5  $^{\circ}\text{C}$ 、263.5  $^{\circ}\text{C}$  (峰值温度) 有四个吸热信号。 $^1\text{H}$ NMR 谱图 (图 5-3) 显示样品中富马酸与式 I 化合物的摩尔比为 0.6:1，N-甲基吡咯烷酮与式 I 化合物的摩尔比为 2.0:1 (约 24.7 wt%)，甲基叔丁基醚与式 I 化合物摩尔比为 0.03 (约 0.3 wt%)。对半富马酸盐晶型 B 加热后测试 XRPD，样品加热至 140  $^{\circ}\text{C}$  后转变为半富马酸盐晶型 G (表征详见实施例 10)，加热至 200  $^{\circ}\text{C}$  后转变为单富马酸盐晶型 A。根据表征结果，可知半富马酸盐晶型 B 为半富马酸盐的 NMP 溶剂合物。

重复制备半富马酸盐晶型 B：称取适量单富马酸盐晶型 A，加入 NMP 溶解澄清，用滤膜(尼龙膜，膜孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ) 过滤得到储备液。将储备液分装在 4 mL 玻璃瓶中(每个玻璃瓶含有 20 mg 样品)，并将其放入装有 4 mL 反溶剂丙酮或醋酸异丙酯的 20 mL 玻璃瓶中。将 20 mL 玻璃瓶盖紧，放置在室温条件下，直至有固体析出，然后抽滤，滤饼在室温下真空干燥，得到半富马酸盐晶型 B。反溶剂为丙酮得到的半富马酸盐晶型 B 中富马酸与式 I 化合物的摩尔比均为 0.7:1，NMP 与式 I 化合物的摩尔比为 0.9:1。反溶剂为醋酸异丙酯得到的半富马酸盐晶型 B 中富马酸与式 I 化合物的摩尔比均为 0.7:1，NMP 与式 I 化合物的摩尔比为 1.1:1。

表 5 式 I 化合物半富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2 $\theta$ ±0.2 ( $^{\circ}$ )	相对强度(%)	序号	2 $\theta$ ±0.2 ( $^{\circ}$ )	相对强度(%)
1	6.260	2.90	11	19.796	4.60
2	6.927	1.70	12	21.119	2.20
3	8.570	6.40	13	23.390	2.00
4	12.256	3.80	14	24.838	100.00
5	12.545	6.20	15	26.132	14.20
6	13.561	1.00	16	26.736	31.90
7	15.084	12.80	17	27.529	4.60
8	15.501	10.30	18	33.127	1.10
9	17.311	9.30	19	33.944	2.10
10	17.965	3.00			

### 实施例 6 式 I 化合物半富马酸盐晶型 C

称取适量单富马酸盐晶型 A，加入 NMP 溶解澄清，用滤膜(尼龙膜，膜孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ) 过滤得到储备液。将储备液分装在 20-mL 玻璃瓶中(每个玻璃瓶含有~20 mg 样品)，在磁力搅拌条件下，向玻璃瓶中逐步加入水，直至出现固体或溶剂总体积达到 9 mL，抽滤，滤饼在室温下晾干，得到式 I 化合物半富马酸盐晶型 C。

XRPD 图谱 (图 6-1) 显示结晶度较高，且在室温干燥后晶型不变，特征峰如表 6 所示。TGA/DSC 结果 (图 6-2) 显示，该样品从室温加热至 80  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 5.8% (一摩尔水对应失重 2.9%)，继续加热至 140  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 1.3%；并且在 68.7  $^{\circ}\text{C}$ 、115.6  $^{\circ}\text{C}$ 、226.0  $^{\circ}\text{C}$ 、262.3  $^{\circ}\text{C}$  (峰值温度) 有四个吸热信号，在 177.1  $^{\circ}\text{C}$  (峰值温度) 有一个放热信号。 $^1\text{H}$  NMR 谱图 (图 6-3) 显示该样品中富马酸与式 I 化合物的摩尔比为 0.5:1，未观察到

NMP 残留。根据表征结果, 可知半富马酸盐晶型 C 为半富马酸盐的水合物晶型。

重复制备半富马酸盐晶型 C: 称取适量单富马酸盐晶型 A, 加入四氢呋喃/水 (1:1) 溶解澄清, 用滤膜 (尼龙膜, 膜孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ) 过滤得到储备液。将储备液分装在 20 mL 玻璃瓶中 (每个玻璃瓶含有 20 mg 样品), 在磁力搅拌条件下, 向玻璃瓶中逐步加入反溶剂  $\text{H}_2\text{O}$  直至出现固体或溶剂总体积达到 9 mL, 抽滤, 滤饼在室温下真空干燥得到半富马酸盐晶型 C。使用 Rigaku Smart SE 进行 XRPD 测试, 半富马酸盐晶型 C 加热至 90  $^{\circ}\text{C}$  和 140  $^{\circ}\text{C}$  后转变为半富马酸盐晶型 D, 加热至 200  $^{\circ}\text{C}$  后转变为富马酸盐晶型 A 和式 I 化合物晶型 A。

表6 式 I 化合物半富马酸盐晶型C的XRPD图谱解析数据

序号	$2\theta \pm 0.2 (^{\circ})$	相对强度(%)	序号	$2\theta \pm 0.2 (^{\circ})$	相对强度(%)
1	6.637	26.70	17	20.121	19.00
2	7.553	100.00	18	20.609	22.00
3	9.346	5.20	19	20.966	16.20
4	11.403	4.60	20	21.533	10.80
5	12.329	7.40	21	22.303	7.70
6	12.716	61.10	22	22.755	29.40
7	13.066	4.90	23	23.415	16.80
8	13.547	51.60	24	23.756	9.50
9	14.492	8.30	25	24.061	10.50
10	15.313	51.40	26	26.380	6.00
11	15.628	6.20	27	26.830	6.20
12	16.305	14.20	28	27.775	5.40
13	17.548	6.30	29	29.047	6.40
14	17.880	6.30	30	31.020	4.10
15	19.089	42.90	31	32.695	6.30
16	19.576	17.80			

#### 实施例 7 式 I 化合物半富马酸盐晶型 D

将半富马酸盐晶型 C 样品加热至 140  $^{\circ}\text{C}$  得到半富马酸盐晶型 D, 使用 Rigaku Smart SE 进行 XRPD 测试, 其 XRPD 如图 7-1 所示, 特征峰如表 7 所示。 $^1\text{H}$  NMR 谱图(图 7-2)显示该样品中富马酸与式 I 化合物的摩尔比为 0.5 : 1, 且无其他溶剂残留。TGA/DSC 结果(图 7-3)显示样品从室温加热至 150  $^{\circ}\text{C}$ , 失重 0.8 % (半摩尔水对应失重 1.5%); 并且在 62.5  $^{\circ}\text{C}$ 、227.6  $^{\circ}\text{C}$  和 263.6  $^{\circ}\text{C}$  (峰值温度)有三个吸热信号, 在 170.8  $^{\circ}\text{C}$  (峰值温度)有一个放热信号。将半富马酸盐晶型 D 加热至 100  $^{\circ}\text{C}$  后, 其晶型未发生改变。根据上述表征结果, 可知半富马酸盐晶型 D 为半富马酸盐的无水晶型或管道水合物。

表7 式 I 化合物半富马酸盐晶型D的XRPD图谱解析数据

序号	$2\theta \pm 0.2 (^{\circ})$	相对强度(%)	序号	$2\theta \pm 0.2 (^{\circ})$	相对强度(%)
1	6.881	100.00	5	13.831	50.80
2	8.103	31.30	6	19.569	24.30
3	12.572	31.20	7	20.533	24.70
4	13.357	13.30	8	24.021	28.90

### 实施例 8 式 I 化合物半富马酸盐晶型 E

称取适量单富马酸盐晶型 A，加入 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc) 溶解澄清，用滤膜（尼龙膜，膜孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ）过滤得到储备液。将储备液分装在 4-mL 玻璃瓶中（每个玻璃瓶含有 20 mg 样品），并将其放入装有 4 mL  $\text{CHCl}_3$  的 20-mL 玻璃瓶中。将 20 mL 玻璃瓶盖紧，放置在室温条件下，直至有固体析出。

对所得固体进行 XRPD 表征，其结果如图 8-1 所示，样品在室温干燥后晶型不变，特征峰如表 8 所示。TGA/DSC 结果(图 8-2)显示样品从室温加热至 100  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 3.5%，继续加热至 200  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 11.5%；并且在 62.6  $^{\circ}\text{C}$ 、154.9  $^{\circ}\text{C}$ 、185.7  $^{\circ}\text{C}$ 、226.6  $^{\circ}\text{C}$ 、235.5  $^{\circ}\text{C}$ 、264.5  $^{\circ}\text{C}$ （峰值温度）有六个吸热信号。

$^1\text{H}$ NMR 谱图(图 8-3)显示样品中富马酸与式 I 化合物的摩尔比为 0.7 : 1，DMAc 与式 I 化合物的摩尔比为 0.4 : 1 (约 5.1 wt%)， $\text{CHCl}_3$  与式 I 化合物摩尔比为 0.3 : 1 (约 5.2 wt%)。将半富马酸盐晶型 E 加热至 120  $^{\circ}\text{C}$  后出现多峰，加热至 200  $^{\circ}\text{C}$  后转变为单富马酸盐晶型 A+多峰（多峰均以星形标注），加热至 240  $^{\circ}\text{C}$  后转变为单富马酸盐晶型 A（图 8-4）。结合上述表征结果，可知半富马酸盐晶型 E 为半富马酸盐的 DMAc/ $\text{CHCl}_3$  共溶剂合物。

表8 式 I 化合物半富马酸盐晶型E的XRPD图谱解析数据

序号	20 $\pm$ 0.2 ( $^{\circ}$ )	相对强度(%)	序号	20 $\pm$ 0.2 ( $^{\circ}$ )	相对强度(%)
1	6.188	7.90	17	23.726	0.80
2	8.708	1.90	18	23.970	0.70
3	11.249	0.80	19	25.017	25.40
4	12.226	1.40	20	25.275	10.40
5	12.492	100.00	21	26.603	16.60
6	13.568	0.70	22	26.948	0.80
7	15.054	0.70	23	27.465	0.40
8	15.473	5.70	24	28.099	0.40
9	15.965	0.50	25	28.569	0.40
10	17.729	10.20	26	30.394	0.30
11	18.851	0.70	27	31.795	4.80
12	19.596	1.20	28	32.271	0.40
13	20.002	1.70	29	33.456	0.40
14	20.773	1.20	30	33.974	0.50
15	21.645	0.80	31	35.720	0.40
16	22.726	0.70	32	38.395	3.40

### 实施例 9 式 I 化合物半富马酸盐晶型 F

称取适量单富马酸盐晶型 A，加入 DMAc 溶解澄清，用滤膜（尼龙膜，膜孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ）过滤得到储备液。将储备液分装在 4-mL 玻璃瓶中（每个玻璃瓶含有 20 mg 样品），并将其放入装有 4 mL 反溶剂甲基叔丁基醚的 20 mL 玻璃瓶中。将 20 mL 玻璃瓶盖紧，放置在室温条件下，直至有固体析出。

对所得固体进行 XRPD 表征，其结果如图 9-1 所示，样品在室温干燥后晶型不变，特征峰如表 9 所示。TGA/DSC 结果(图 9-2)显示，该样品从室温加热至 100  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 4.2%，继续加热至 200  $^{\circ}\text{C}$ ，失重 7.7%；并且在 58.8  $^{\circ}\text{C}$ 、199.0  $^{\circ}\text{C}$ 、227.3  $^{\circ}\text{C}$  和 263.2  $^{\circ}\text{C}$  (峰值温度)有四个吸热信号。 $^1\text{H}$ NMR 谱图(图 9-3)显示该样品中富马酸与式 I 化合物的摩尔比为 0.5:1，DMAc 与式 I 化合物的摩尔比为 0.5:1 (约 6.9 wt%)。对半富马酸盐

晶型 F 加热后 120 °C 后晶型不变, 加热至 210 °C 后转变为单富马酸盐晶型 A 和式 I 化合物晶型 A, 加热至 240 °C 后转变为单富马酸盐晶型 A。对加热至 120 °C 后的样品测试 <sup>1</sup>H NMR, 样品中 DMAc 与式 I 化合物的摩尔比仍为 0.5。由于半富马酸盐晶型 F 加热至 210 °C 后发生转晶, 且在加热至 120 °C 后仍观察到 DMAc, 可知所得到的半富马酸盐晶型 F 为半富马酸盐的 DMAc 溶剂合物。

重复制备半富马酸盐晶型 F 的 DMAc 溶剂合物: 称取适量单富马酸盐晶型 A, 加入 DMAc 溶解澄清, 用滤膜 (尼龙膜, 膜孔径 0.22 μm) 过滤得到储备液。将储备液分装在 4 mL 玻璃瓶中 (每个玻璃瓶含有 20 mg 样品), 并将其放入装有 4 mL 反溶剂乙醇的 20 mL 玻璃瓶中。将 20 mL 玻璃瓶盖紧, 放置在室温条件下, 析出固体即半富马酸盐晶型 F 的 DMAc 溶剂合物。经检测, 富马酸与式 I 化合物的摩尔比均为 0.6:1。

表9 式 I 化合物半富马酸盐晶型F的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	6.634	1.80	15	20.347	1.30
2	8.185	7.10	16	20.898	2.40
3	8.866	15.50	17	21.589	3.20
4	11.990	2.00	18	22.679	0.60
5	12.423	1.50	19	23.550	1.00
6	12.914	0.90	20	24.784	3.70
7	13.449	5.70	21	25.199	100.00
8	14.456	1.90	22	26.157	56.50
9	15.810	4.80	23	27.140	1.00
10	16.651	25.00	24	28.782	3.10
11	16.841	5.80	25	34.095	3.70
12	18.058	1.80	26	35.497	2.00
13	18.910	4.10	27	38.478	1.00
14	19.618	1.70			

#### 实施例 10 式 I 化合物半富马酸盐晶型 G

将实施例 5 制备的半富马酸盐晶型 B 加热至 140 °C, 得到半富马酸盐晶型 G。样品的 XRPD 如图 10-1 所示, 特征峰如表 10 所示。TGA/DSC 结果(图 10-2)显示, 该样品从室温加热至 220 °C, 失重 6.4 %; 并且在 196.5 °C、225.9 °C 和 263.3 °C (峰值温度)有三个吸热信号。<sup>1</sup>H NMR 谱图(图 10-3)显示该样品中富马酸与式 I 化合物的摩尔比为 0.6:1, NMP 与式 I 化合物的摩尔比为 0.5:1 (约 6.2 wt%)。结合 TGA 失重、NMR 中溶剂、半富马酸盐晶型 B 加热至 140 °C 转变为半富马酸盐晶型 G、且加热至 200 °C 转变为单富马酸盐晶型 A (见实施例 5), 可知该半富马酸盐晶型 G 为半富马酸盐的 NMP 溶剂合物。

表10 式 I 化合物半富马酸盐晶型G的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	6.707	28.80	19	18.923	36.70
2	7.294	31.30	20	19.440	16.20
3	7.954	14.80	21	19.720	15.20
4	8.293	10.10	22	20.442	34.10
5	8.925	41.60	23	21.133	73.90
6	9.845	7.10	24	21.632	33.50

7	12.025	58.20	25	22.261	17.60
8	12.948	93.30	26	22.637	17.60
9	13.525	75.40	27	22.914	26.50
10	13.792	19.80	28	23.547	82.00
11	14.437	15.90	29	24.270	17.80
12	15.510	38.20	30	24.544	35.40
13	15.763	100.00	31	25.164	86.30
14	16.016	30.20	32	26.101	90.50
15	16.417	38.40	33	27.908	16.60
16	16.793	70.30	34	28.747	14.90
17	17.497	11.40	35	29.349	12.30
18	18.129	15.90			

### 试验例 1. PLK1 激酶抑制活性

#### 1. 试验材料：PLK1 激酶（Carnabio #05-157）

检测溶液 PerkinElmer #TRF0218-M

检测仪器 PerkinElmer EnVision

#### 2. 试验方法：

- 使用 Echo 机器，在 384 孔板上将待测试的化合物进行 1: 3 倍比稀释，最高浓度为 1  $\mu$ M，总计 10 个浓度点，每个浓度做复孔测试。
- 向测定板(含对照品)中加入 5  $\mu$ L/孔的 PLK1 激酶和肽底物混合物。每块测试板都设置了 GSK461364 作为阳性对照，以 DMSO 溶剂组作为阴性对照。
- 以 1000 rpm 离心试验板约 15 秒，并在 23  $^{\circ}$ C 下孵育 15 min；
- 加入 5  $\mu$ L/孔的 ATP 溶液启动反应；
- 以 1000 rpm 转速离心试验板约 15 秒，并在试验板上密封薄膜，在 23  $^{\circ}$ C 下孵育一段时间；
- 向测定板的所有孔中加入检测溶液；
- 以 1000 rpm 离心约 15 秒，并在测定板上密封薄膜，在 23  $^{\circ}$ C 下孵育 60 min。
- 在 EnVision 上读取试验平板。使用 XLFIT5 软件对试验结果进行分析。

#### 3. 试验结果：

本公开化合物对 PLK1 激酶的抑制活性  $IC_{50}$  和  $I_{max}$  (%) 见表 11,  $I_{max}$  为化合物在测试浓度下引起的最大效应 (S/B 8.52, Z factor 0.94)。

表 11 PLK1 激酶抑制性测试结果

化合物编号	$IC_{50}$ (nM)	$I_{max}$ (%)
式 I	1.81	99.35

结论：式 I 化合物对 PLK1 激酶有明显的抑制作用。

### 试验例 2. HCT116 细胞增殖抑制活性

#### 1. 试验材料：

细胞系：HCT116 细胞

细胞培养基：RPMI1640 + 10% FBS (GBICO)

细胞培养板：96孔板（上海晶安生物科技有限公司）

检测试剂盒：ATPlite 1step Luminescence（PerkinElmer）

检测仪器：BioTek 多功能酶标仪

## 2. 试验方法：

将对数生长期的 HCT116 细胞，以每孔 720 个细胞的密度接种于白壁透底 96 孔板中，37℃，5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养过夜，第二天，将待测化合物加入细胞中，测试化合物浓度为 10 μM，3 倍浓度梯度稀释 9 个浓度，每个浓度设双复孔。以空白培养基为阴性对照，以相同浓度的 Onvansertib 为阳性对照。加入药物后，37℃，5% CO<sub>2</sub> 培养箱继续培养 72 h 后，将与细胞液等体积的 ATPlite 1step Luminescence 试剂加入细胞中，室温避光孵育 3 min，微量振荡器 500 r 震荡 2 min，酶标仪检测发光强度，计算细胞抑制率。

细胞抑制率(%)=[100- (Lum<sub>待测样品</sub>-Lum<sub>培养基</sub>)/(Lum<sub>阴性对照</sub>-Lum<sub>培养基</sub>)×100]%。

用 GraphPad Prism 7.0 处理数据，得出细胞抑制率曲线并计算 IC<sub>50</sub>。

## 3. 试验结果：

式 I 化合物对 HCT116 细胞增殖的半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 为 0.051 μM，能很好地抑制 HCT116 细胞增殖。

### 试验例 3. 待测物渗透性及转运体底物评价

#### 1. 试验材料：

采用 Caco-2 细胞接种于 Transwell-96 孔板里，接种密度为 1×10<sup>5</sup> 细胞/cm<sup>2</sup>。细胞置于二氧化碳培养箱中培养 21-28 天后用于转运实验，期间每隔四到五天更换一次培养基。

#### 2. 试验方法：

采用含 10 mM HEPES 的 Hank's 平衡盐缓冲液（pH 7.40±0.05）为转运缓冲液。去除培养板中培养基，用已预热的转运缓冲液将细胞润洗两遍（每个顶端孔和底端接收板每次分别使用约 75 μL 和 40 mL 转运缓冲液）。将给药液和接收液分别加入到对应的细胞板孔位（每个顶端和基底端孔分别加样 75 和 250 μL），开始启动双向转运实验（顶端到基底端（A-B）和基底端到顶端（B-A））。

供试品的测试浓度为 5.00 μM，每个给药浓度做两个复孔。Digoxin 的测试浓度为 10.0 μM，双向给药；nadolol 和 metoprolol 测试浓度均为 2.00 μM，单向（A-B 方向）给药，三个对照化合物也均做两个复孔。加样后，将细胞板置于 37±1℃，5% CO<sub>2</sub> 及饱和湿度条件下孵育 120 分钟。

起始给药液即为 T<sub>0</sub> 样品，加样后，取其与转运缓冲液和终止液按一定比例混合。孵育 120 分钟后，从给药端和接收端收集最终样品，同样与转运缓冲液和终止液按一定比例混合。

所有的样品漩涡震荡后，于 3220×g，20℃ 离心 20 分钟，转移适量体积的上清液到样品分析板，封板后样品若不立即分析则储存于 2-8℃，采用 LC MS/MS 的方法进行分析。

采用荧光黄检测实验（the Lucifer Yellow Rejection Assay）来测试 Caco-2 细胞层的完整性。

#### (1) 数据分析：

采用如下公式计算表观渗透系数（P<sub>app</sub>, cm/s），外排率（efflux ratio, ER），溶液回收率（%）（%Solution Recovery）。

$$P_{app} = \frac{V_R}{Area \times Time} \times \frac{[drug]_{receiving}}{[drug]_{initial, donor}} = \frac{V_R}{Area \times Time} \times \frac{C_R}{C_0}$$

$$ER = \frac{P_{app}(B-A)}{P_{app}(A-B)}$$

$$\%Solution\ Recovery = \frac{C_R \times V_R + C_D \times V_D}{C_0 \times V_D} \times 100$$

$V_R$  是接收端溶液的体积（A 面为 0.075 mL，B 面为 0.25 mL）；Area 是细胞单层的相对表面积（0.0804 cm<sup>2</sup>）；Time 是孵育时间（7200 s）； $C_0$  是给药端供试品的起始浓度（nM）或对照化合物的峰面积比值； $V_D$  是给药端的体积（A 面为 0.075 mL，B 面为 0.25 mL）； $C_D$  和  $C_R$  分别为给药端和接收端供试品的终浓度（nM）或对照化合物的峰面积比值；

荧光黄透过率（%Lucifer Yellow）用以下公式计算：

$$\%Lucifer\ Yellow = \frac{V_{Basolateral} \times RFU_{Basolateral}}{V_{Apical} \times RFU_{Apical} + V_{Basolateral} \times RFU_{Basolateral}} \times 100$$

$RFU_{Apical}$  和  $RFU_{Basolateral}$  分别是荧光黄在顶端和基底端的相对荧光强度。 $V_{Apical}$  与  $V_{Basolateral}$  分别是顶端和基底端的上样体积（分别为 0.075 和 0.25 mL）。

(2) 分类标准：

参数	分类	标准
渗透性	低	$P_{app}(A-B) \leq 0.500 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$
	中	$0.500 < P_{app}(A-B) < 2.50 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$
	高	$P_{app}(A-B) \geq 2.50 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$
外排转运体底物	可能是	$ER_a \geq 2.00$
	是的可能性小或不是	$ER_a < 2.00$

3. 试验结果：式 I 化合物在 Caco-2 细胞中的渗透性结果见表 12。

表 12 Caco-2 细胞中的渗透性结果

化合物编号	平均 $P_{app}$ ( $10^{-6}$ cm/s)		外排率	分类	
	A-B	B-A		渗透性	外排转运体底物
式 I	0.965	20.8	21.5	中	可能是

#### 试验例 4. 肝微粒体代谢稳定性评价

1. 试剂：

名称	含量	批号	来源
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸四钠盐 (NADPH)	98%	50650124	Rocheroche Diagnostics GmbH
磷酸缓冲盐	/	SLBX1022	SIGMA
六水合氯化镁 (MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O)	≥99.0%	BCBW0417	SIGMA-ALDRICH
甲酸 (FA)	≥96.0%	SHBJ0951	SIGMA-ALDRICH
乙腈	/	JA104130	Merck KGaA
甲醇	/	I10099407026	Merck KGaA
超纯水	/	/	MilliQ 制水机制备

2. 设备

名称	型号	制造商
色谱柱 Agilent XDB C18	2.1×150 mm, 3.5 micro	Agilent
四级杆高分辨质谱仪	Q Exactive	ThermoScientific
超高效液相色谱仪	HClass	Waters

电热恒温振荡水槽	DKZ	上海一恒科技有限公司
高速台式离心机	XIR	Thermo
离心机	Legend Micro 21R	Thermo
超纯水仪	Advantage A10	Millipore
电子天平	XS105	METTLER TOLEDO

### 3. 试验方法

- 磷酸缓冲液的制备：将磷酸缓冲盐粉末溶于 100 mL 纯水中，制得 pH 为 7.4，浓度为 100 mM 的磷酸盐缓冲溶液，保存于 4°C 冰箱中备用。
- 所有样品以及对照品睾酮用 DMSO 溶解至 10 mM 的储备液。用乙腈将 10 mM 的储备液稀释至 100  $\mu$ M，作为工作液，备用。
- 肝微粒体工作液的制备：各取小鼠、大鼠和人肝微粒体储备液（浓度 20 mg/mL），用 100 mM 磷酸盐缓冲溶液稀释至 0.56 mg/mL，作为肝微粒体工作液。
- 溶液的制备：称取适量的  $MgCl_2$  用 100 mM 磷酸盐缓冲溶液配成浓度为 60 mM  $MgCl_2$  溶液。称取适量 NADPH 用 100 mM 磷酸盐缓冲溶液配成浓度为 20 mM NADPH 溶液，加入等体积的 60 mM 的  $MgCl_2$  溶液，制备含有 10 mM NADPH 和 30 mM  $MgCl_2$  的 NADPH 工作液。配制含有 20 ng/mL 的甲苯磺丁脲的乙腈溶液作为终止液。
- 肝微粒体孵育：将 2  $\mu$ L 的各化合物及阳性药睾酮工作液加入到 178  $\mu$ L 肝微粒体工作液 (0.56 mg/mL) 中轻轻混匀，放入 37°C 的振动恒温水浴锅中预孵育 10 分钟。再加入 20  $\mu$ L NADPH 工作液后，放入 37°C 的振动恒温水浴锅中，开始计时孵育 5、10、20、30、60 分钟。
- 终止反应：相应时间孵育结束后，加入 400  $\mu$ L 终止液终止反应，然后立即将样品震荡 1 分钟。10°C，以 13500 rpm 离心 10 分钟。离心后，移取上清液，根据各化合物需要加入水稀释，进行 LC-MS 分析。对于 0 分钟的样品，先加入终止液与肝微粒体混匀，再加入 NADPH 工作液。对于阴性对照样品，加入 20  $\mu$ L 的 30 mM  $MgCl_2$  的溶液代替 NADPH 工作液。

### 4. 数据分析：

通过下面公式中计算  $T_{1/2}$  和  $CL_{int(mic)}$

$$C_t = C_0 * e^{-k_e * t}$$

当  $C_t = 1/2 C_0$ ,  $T_{1/2} = \ln 2 / k_e = 0.693 / k_e$

$$CL_{int(mic)} = 0.693 / T_{1/2} / \text{孵育时肝微粒体蛋白浓度 (mg/mL)}$$

$$CL_{int(liver)} = CL_{int(mic)} * \text{肝微粒体蛋白(mg)/肝重(g)} * \text{肝重体重比}$$

肝微粒体蛋白(mg)/肝重(g):动物和人物种中数值均为 45。

肝重体重比：小鼠、大鼠及人中参数分别为 88、40 和 20 g/kg。

- 试验结果：本公开化合物在小鼠、大鼠和人肝微粒体中的代谢稳定性结果见表 13。

表 13 小鼠、大鼠和人的肝微粒体代谢稳定性结果

化合物	种属	60min 剩余量	$T_{1/2}$	$CL_{int(mic)}$	$CL_{int(liver)}$	清除率
		%	min	$\mu$ L/min/mg protein	mL/min/kg	
式 I	小鼠	19.2	26.7	52.0	206	中
	大鼠	3.06	12.2	113	204	高
	人	26.0	30.8	45.0	40.5	中

**试验例 5. 式 I 化合物在小鼠体内药效学研究**

## 1. 试验材料:

Balb/C Nude 小鼠, SPF 级, 雄性, 体重 18-20 g, 购于江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

HCT116 细胞, 购于 ATCC。

Matrigel Matrix, 货号 354248, 购于 Becton, Dickinson and Company。

Kolliphor® HS 15, 货号 42966, 购于 Sigma-Aldrich。

## 2. 试验方法:

a. 荷瘤小鼠模型建立: 取对数生长期 HCT116 细胞培养, 收集细胞计数, 以  $1 \times 10^6$  只皮下接种于 Balb/C Nude 小鼠。定期测量小鼠瘤体积和体重。接种 7 天后选择瘤体积  $150 \text{ mm}^3$  大小的小鼠随机分组, 进行相应的药物处理。

b. 动物分组及给药: 对所有小鼠随机分组, 阴性对照组 6 只 (sham 组, 20% Solutol HS15), 单独 onvansertib 给药组 6 只 (ONV-20 mg/kg 组), 单独式 I 化合物给药组 6 只 (T1-20 mg/kg 组)。每天灌胃一次给药, 连续给药 21 天, 定期测量小鼠瘤体积和体重。

3. 数据处理: 所有数据以 EXCEL 进行整理, 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行 One-way ANOVA 分析和绘图。当  $p < 0.05$  时, 具有统计学意义。

$$\text{瘤体积}(V) = 0.5 \times \text{长径} \times \text{短径}^2$$

$$\text{抑瘤率(TGI, \%)} = \frac{\text{阴性对照组平均瘤体积} - \text{药物处理组平均瘤体积}}{\text{阴性对照组平均瘤体积}} \times 100\%$$

## 4. 试验结果:

如图 11 所示, 小鼠经药物处理 11 天时, 和 sham 组相比, T1-20 mg/kg 组肿瘤抑制率达 82.0% ( $p < 0.0001$ ), ONV-20 mg/kg 组肿瘤抑制率为 54.9% ( $p < 0.05$ )。连续给药 16 天, 和 sham 组相比, T1-20 mg/kg 组肿瘤抑制率达 86.5% ( $p < 0.001$ ), ONV-20 mg/kg 组肿瘤抑制率为 39.6% ( $p < 0.05$ ), 且 T1-20 mg/kg 和 ONV-20 mg/kg 两组数据具有显著性差异 ( $p < 0.01$ )。连续给药 21 天, 和 sham 组相比, T1-20 mg/kg 组肿瘤抑制率达 88.3% ( $p < 0.0001$ ), ONV-20 mg/kg 组肿瘤抑制率为 37.0% ( $p < 0.05$ ), 且 T1-20 mg/kg 和 ONV-20 mg/kg 两组数据具有显著性差异 ( $p < 0.01$ )。

如图 12 所示, 试验期间, 各组动物每次测量体重无显著差异。

5. 试验结论: 本公开式 I 化合物对结直肠肿瘤体积生长具有显著抑制作用, 且同剂量药效优于对照药 onvansertib。

**试验例 6 引湿性研究**

采用 DVS 在  $25^\circ\text{C}$  下对式 I 化合物晶型 A、马来酸盐晶型 A、富马酸盐晶型 A 和琥珀酸盐晶型 A 进行引湿性评估。四个样品均为无水晶型, 测试前, 样品均在 0%RH 条件下平衡以脱去吸附在表面的水或溶剂。

式 I 化合物晶型 A、马来酸盐晶型 A、富马酸盐晶型 A 和琥珀酸盐晶型 A 在  $25^\circ\text{C}/80\%RH$  时的水分吸附分别为 0.78%、1.43%、0.86% 和 1.04%, 表明样品略有引湿性, DVS 测试后均未发生晶型转变。

**试验例 7 固态稳定性研究**

在  $25^\circ\text{C}/60\%RH$ 、 $40^\circ\text{C}/75\%RH$  和  $60^\circ\text{C}$  三种条件下评估式 I 化合物晶型 A、马来酸盐晶型 A、富马酸盐晶型 A 和琥珀酸盐晶型 A 的固态稳定性。称取约 5 mg 样品到 HPLC 小瓶中, 敞口置于稳定性条件下, 分别在放置一周和放置两周时取样采用 HPLC 进行晶型化学纯度测试和采用 XRPD 进行晶型检测。固态稳定性结果如表 14 所示, 在稳定性条件下放置两周后, 式 I 化合物晶型 A、马来酸盐晶型 A、富马酸盐晶型

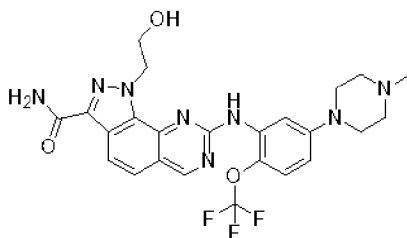
A 和琥珀酸盐晶型 A 的晶型均不变，且样品纯度无明显降低。

表 14 各晶型的稳定性数据

晶型	初始纯度 (area%)	条件	1 周		2 周	
			纯度 (area%)	晶型变化	纯度 (area%)	晶型变化
式 I 化合物 晶型 A	98.33	25 °C/60%RH	98.21	否	98.29	否
		40 °C/75%RH	98.26	否	98.27	否
		60 °C	98.18	否	98.30	否
式 I 化合物 马来酸盐晶型 A	98.38	25 °C/60%RH	98.38	否	98.39	否
		40 °C/75%RH	98.38	否	98.37	否
		60 °C	98.34	否	98.39	否
式 I 化合物 富马酸盐晶型 A	98.36	25 °C/60%RH	98.36	否	98.36	否
		40 °C/75%RH	98.35	否	98.38	否
		60 °C	98.35	否	98.33	否
式 I 化合物 琥珀酸盐晶型 A	98.39	25 °C/60%RH	98.39	否	98.39	否
		40 °C/75%RH	98.39	否	98.39	否
		60 °C	98.39	否	98.25	否

## 权利要求书

1. 式 I 化合物的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：4.807 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.532 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，11.645 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.160 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.514 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；优选在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：4.807 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.532 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，11.645 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.160 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.768 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，18.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.000 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.247 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.514 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；更优选使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 1-1 所示，



式 I

2. 式 I 化合物的可药用盐，所述可药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、L-天冬氨酸、L-酒石酸盐、磷酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙醇酸盐、L-苹果酸盐、马尿酸盐、琥珀酸盐、己二酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐或氢溴酸盐；优选马来酸盐、富马酸盐或琥珀酸盐。
3. 式 I 化合物马来酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.455 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.802 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.894 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.029 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.917 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.383 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；优选在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.455 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.313 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.802 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.894 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.051 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.713 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.029 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.917 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.383 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.787 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；更优选在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.883 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，8.455 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.313 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.802 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.894 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，14.640 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.051 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.369 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.713 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.029 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.917 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.383 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.818 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.787 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，25.823 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；最优选使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 2-1 所示。
4. 式 I 化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：7.931 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.752 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.012 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.426 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.636 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.902 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.234 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；优选在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：7.931 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.635 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.761 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.752 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.012 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，16.972 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，19.481 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.426 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.636 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.285 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.641 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.902 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.597 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.234 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，27.948 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，29.329 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；更优选使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 3-1 所示。
5. 式 I 化合物琥珀酸盐的晶型 A，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：7.771 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.539 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.519 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.105 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.552 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；优选在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：6.655 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，7.771 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，13.539 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.519 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.781 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.709 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，20.105 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，21.347 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，22.552 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，23.887 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；更优选使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 4-1 所示。
6. 式 I 化合物半富马酸盐的晶型 B，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：15.084 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.501 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.311 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.838 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.132 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.736 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；优选在下列 2 $\theta$  角处有特征衍射峰：8.570 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，12.545 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.084 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，15.501 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，17.311 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，24.838 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.132 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ，26.736 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；更优选使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图如图 5-1 所示。
7. 式 I 化合物半富马酸盐的晶型 C，使用 Cu-K $\alpha$  辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2 $\theta$  角处有特征

- 衍射峰：7.553±0.2°，12.716±0.2°，13.547±0.2°，15.313±0.2°，19.089±0.2°，22.755±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：6.637±0.2°，7.553±0.2°，12.716±0.2°，13.547±0.2°，15.313±0.2°，19.089±0.2°，20.121±0.2°，20.609±0.2°，22.755±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 6-1 所示。
8. 式 I 化合物半富马酸盐的晶型 D，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：6.881±0.2°，8.103±0.2°，12.572±0.2°，13.831±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：6.881±0.2°，8.103±0.2°，12.572±0.2°，13.831±0.2°，19.569±0.2°，20.533±0.2°，24.021±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 7-1 所示。
  9. 式 I 化合物半富马酸盐的晶型 E，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：6.188±0.2°，12.492±0.2°，15.473±0.2°，17.729±0.2°，25.017±0.2°，26.603±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：6.188±0.2°，12.492±0.2°，15.473±0.2°，17.729±0.2°，25.017±0.2°，25.275±0.2°，26.603±0.2°，31.795±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 8-1 所示。
  10. 式 I 化合物半富马酸盐的晶型 F，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：8.866±0.2°，16.651±0.2°，25.199±0.2°，26.157±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：8.185±0.2°，8.866±0.2°，13.449±0.2°，16.651±0.2°，16.841±0.2°，25.199±0.2°，26.157±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 9-1 所示。
  11. 式 I 化合物半富马酸盐的晶型 G，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：8.925±0.2°，12.025±0.2°，12.948±0.2°，13.525±0.2°，15.763±0.2°，16.793±0.2°，21.133±0.2°，23.547±0.2°，25.164±0.2°，26.101±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：6.707±0.2°，7.294±0.2°，8.925±0.2°，12.025±0.2°，12.948±0.2°，13.525±0.2°，15.510±0.2°，15.763±0.2°，16.417±0.2°，16.793±0.2°，18.923±0.2°，21.133±0.2°，23.547±0.2°，25.164±0.2°，26.101±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 10-1 所示。
  12. 一种药物组合物，含有权利要求 1、3~11 中任一项所述的晶型或权利要求 2 所述的可药用盐，和药学上可接受的载体。
  13. 权利要求 1、3~11 中任一项所述的晶型、权利要求 2 所述的可药用盐或权利要求 12 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗因蛋白激酶活性失调导致和/或与之相关的疾病的药物中的用途。
  14. 权利要求 1、3~11 中任一项所述的晶型、权利要求 2 所述的可药用盐或权利要求 12 所述的药物组合物在制备预防或治疗因 PLK1 激酶活性失调导致和/或与之相关的疾病的药物中的用途。
  15. 根据权利要求 12 或 14 所述的应用，所述疾病包括：癌症、细胞增殖性疾病、病毒感染、自身免疫性和神经变性疾病。

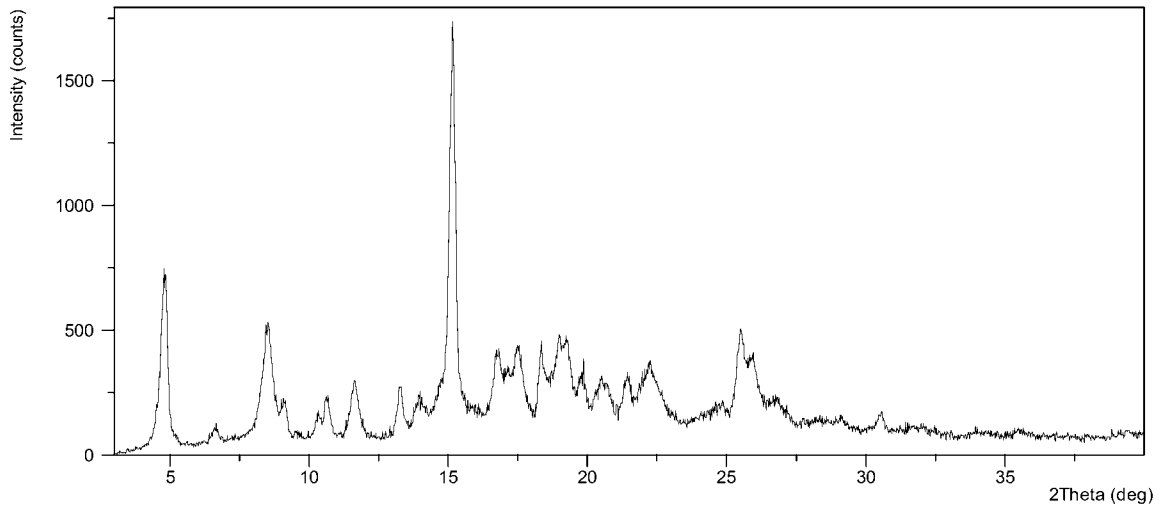


图 1-1

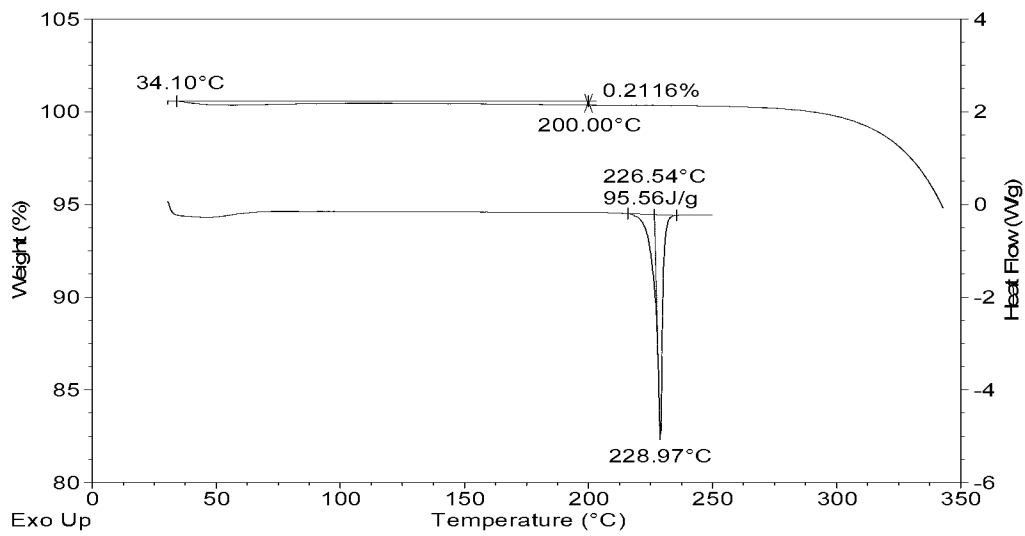


图 1-2

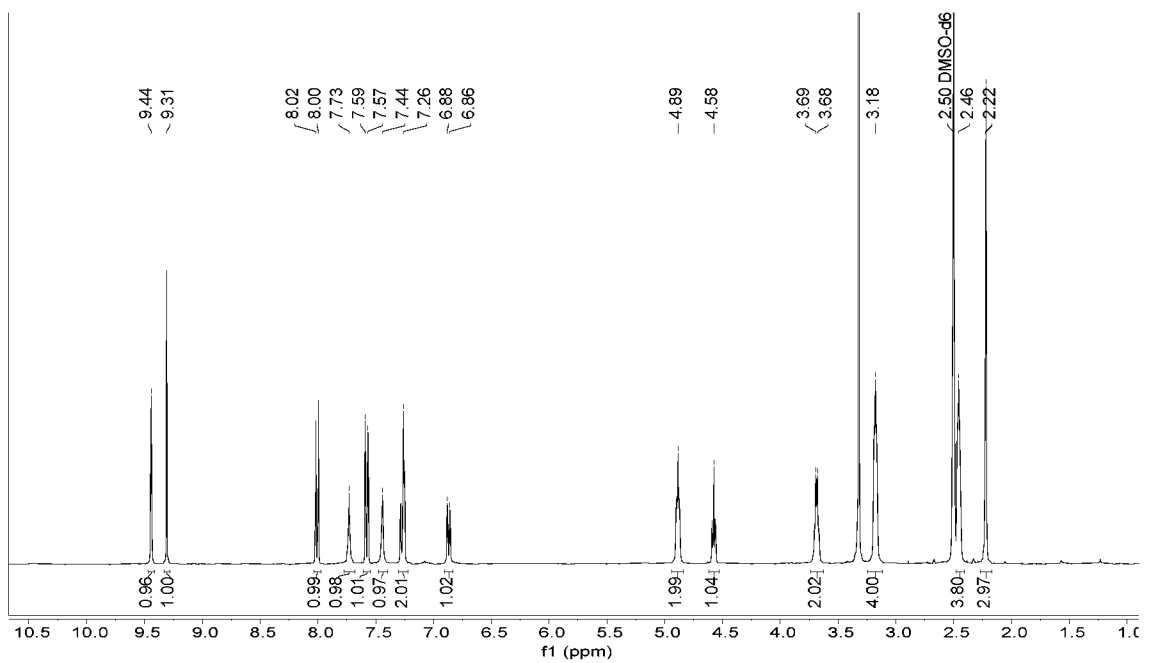


图 1-3

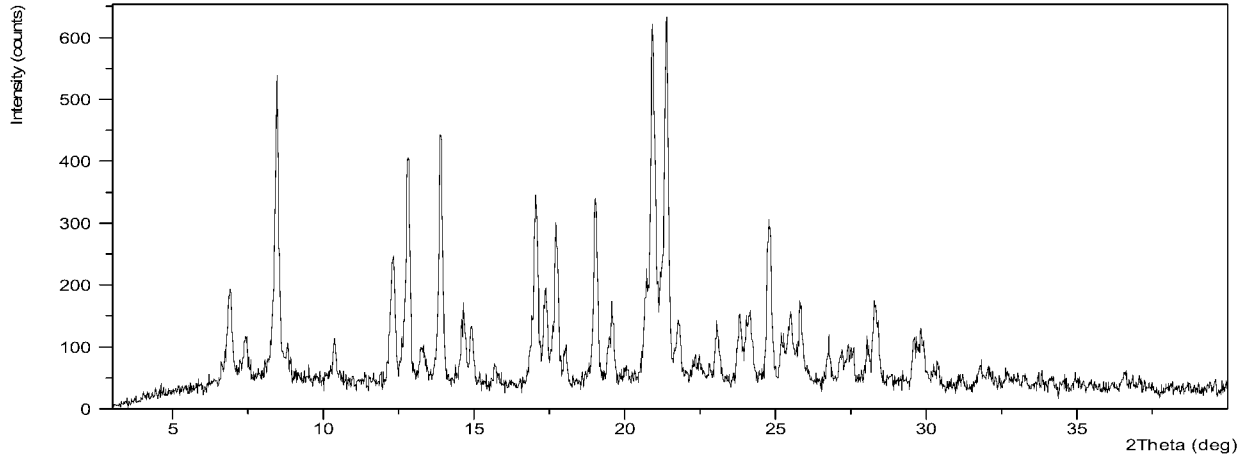


图 2-1

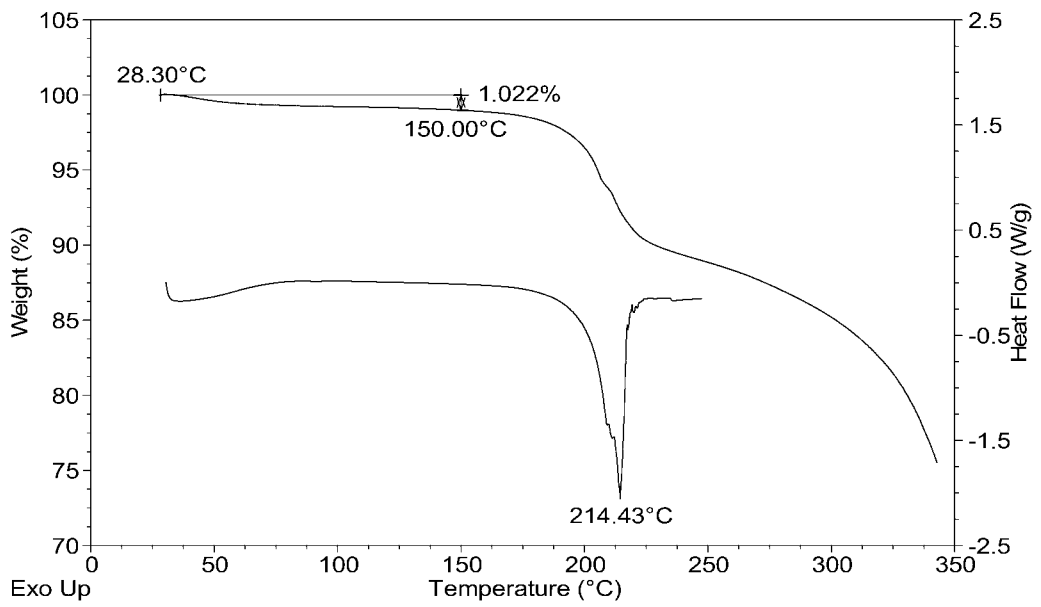


图 2-2

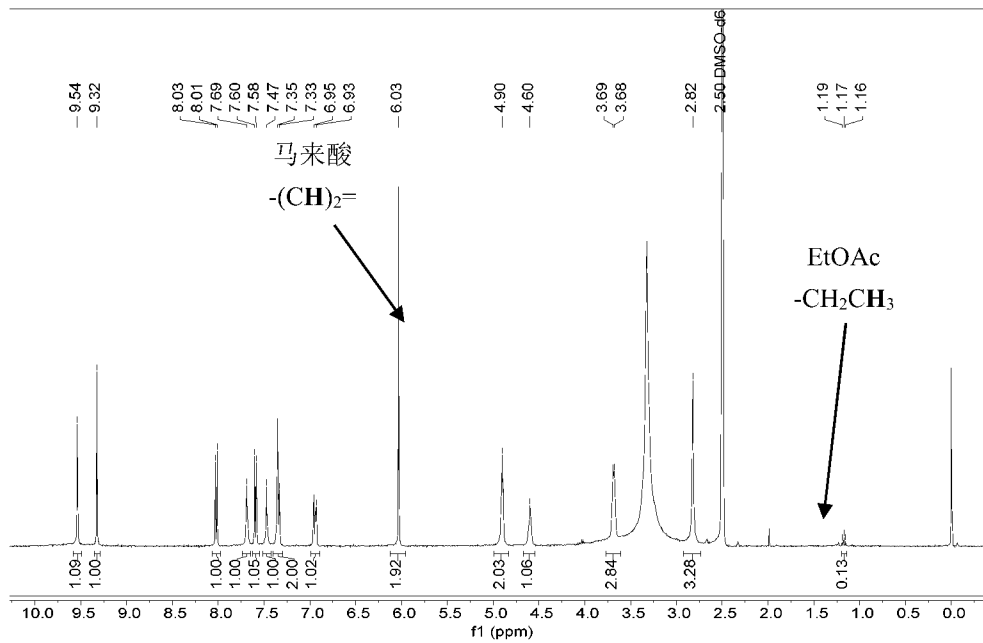


图 2-3

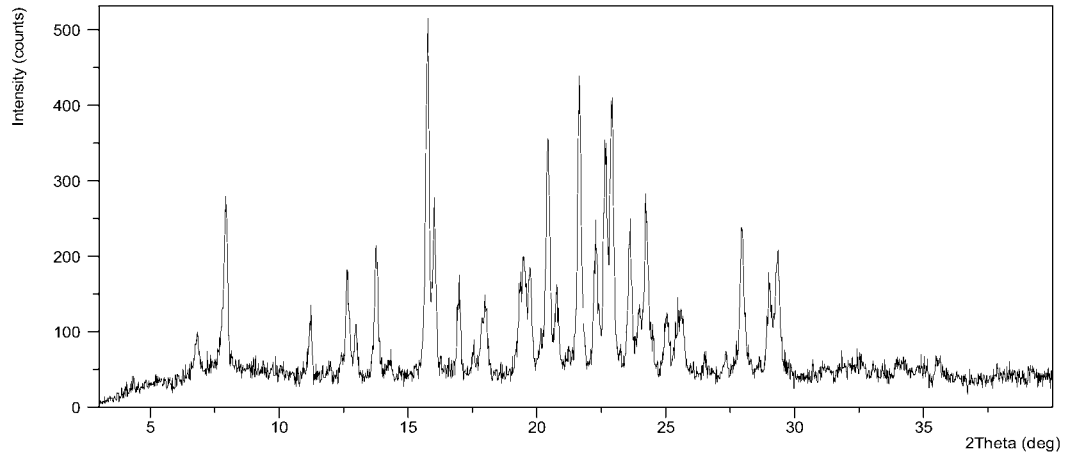


图 3-1

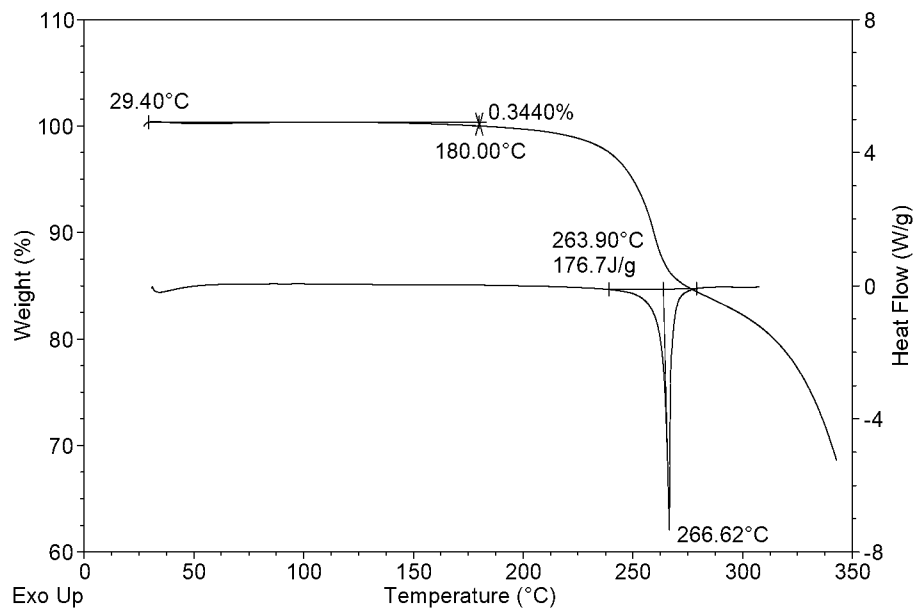


图 3-2

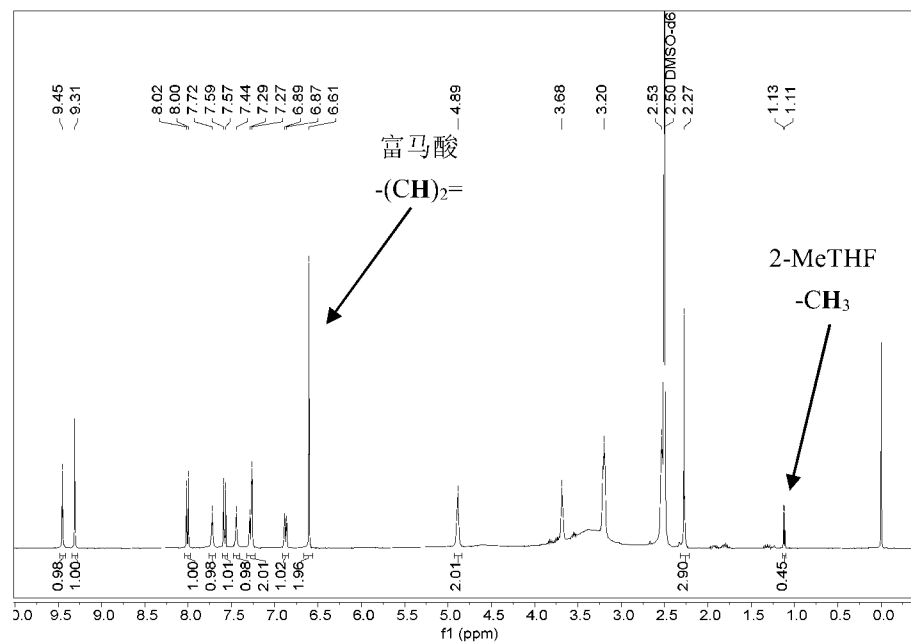


图 3-3

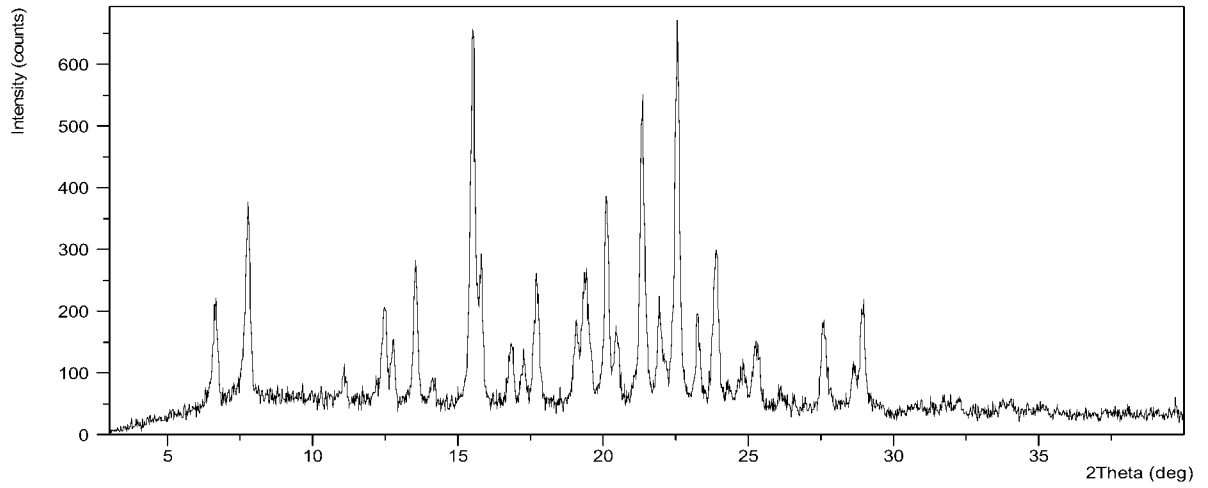


图 4-1

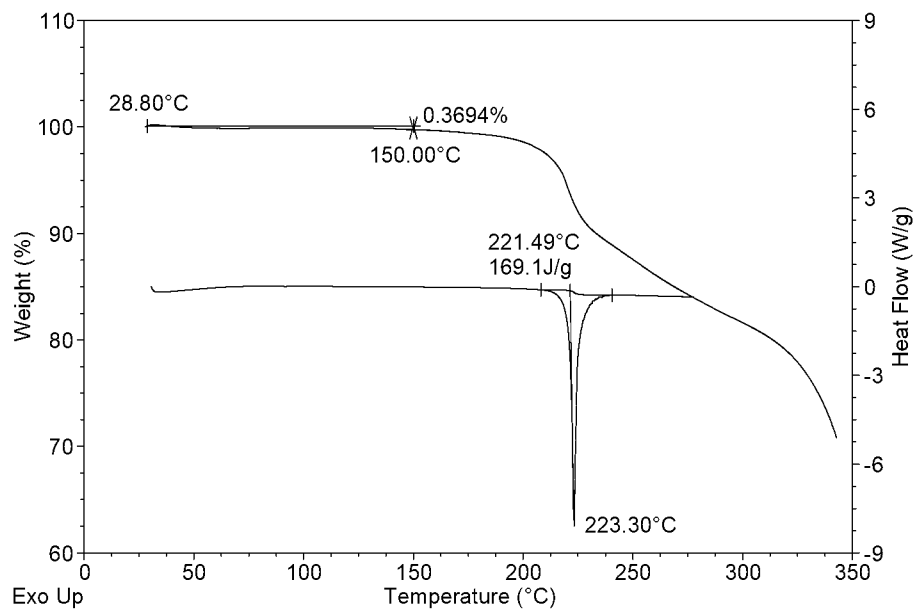


图 4-2

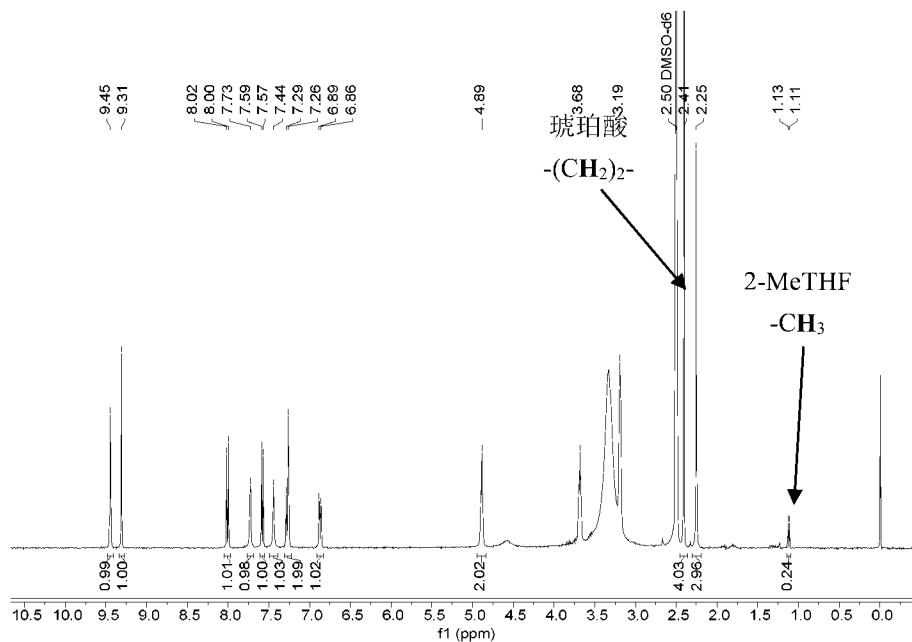


图 4-3

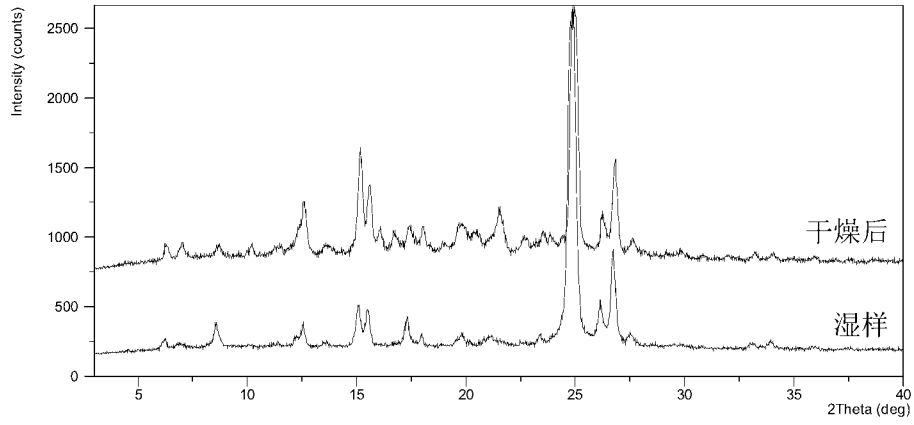


图 5-1

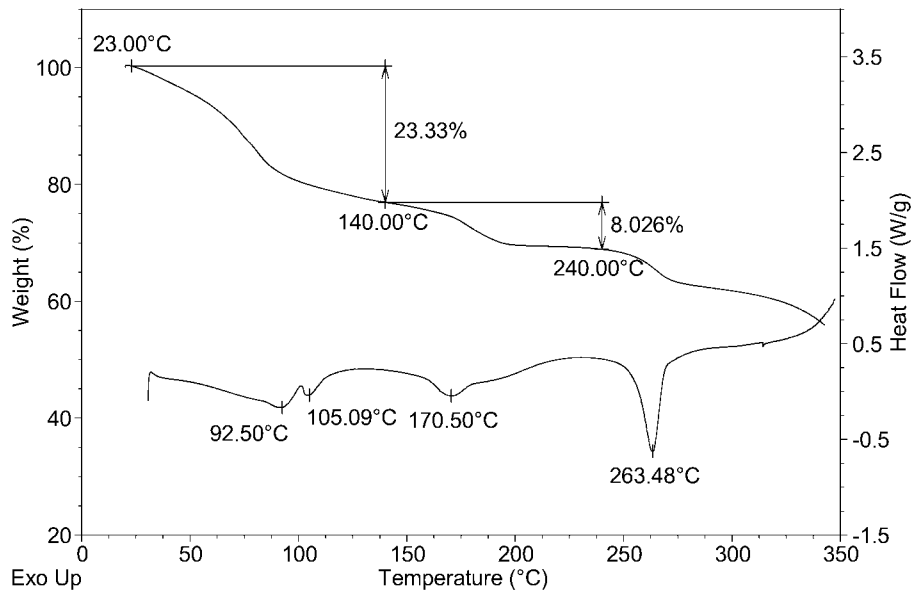


图 5-2

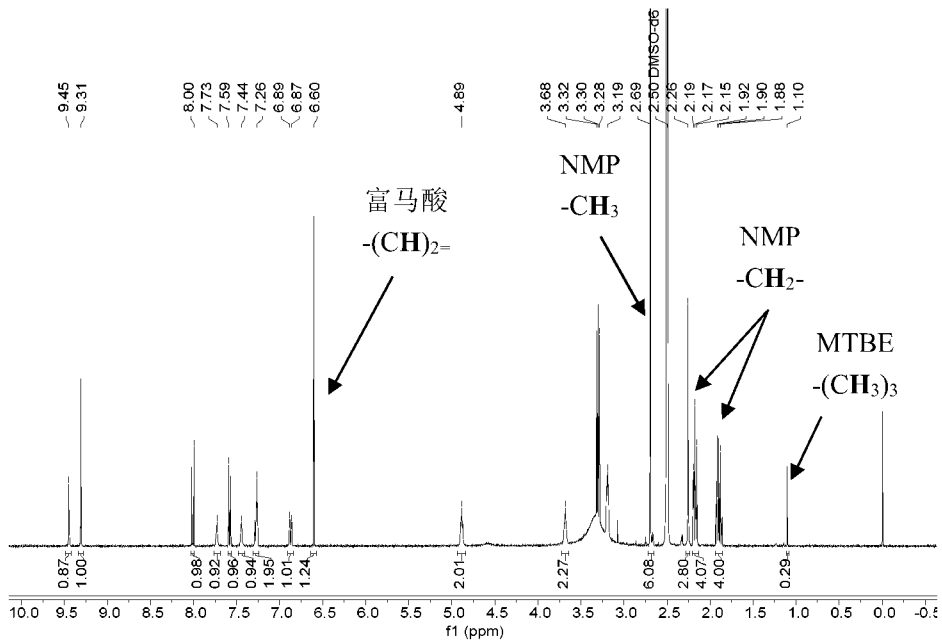


图 5-3

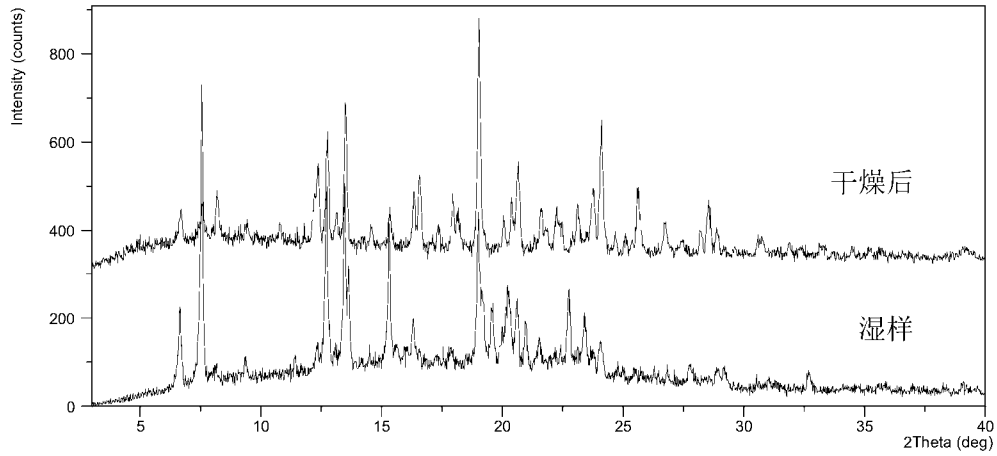


图 6-1

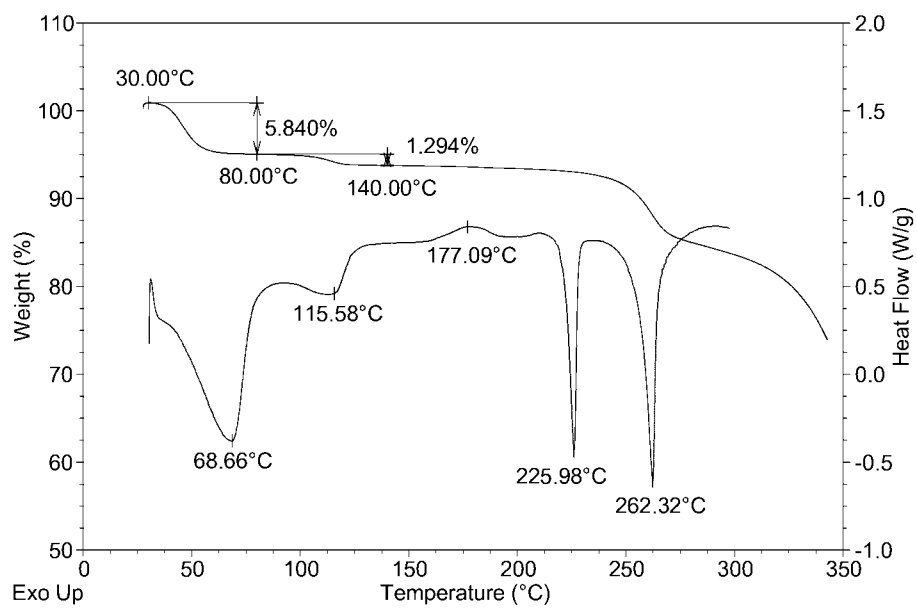


图 6-2

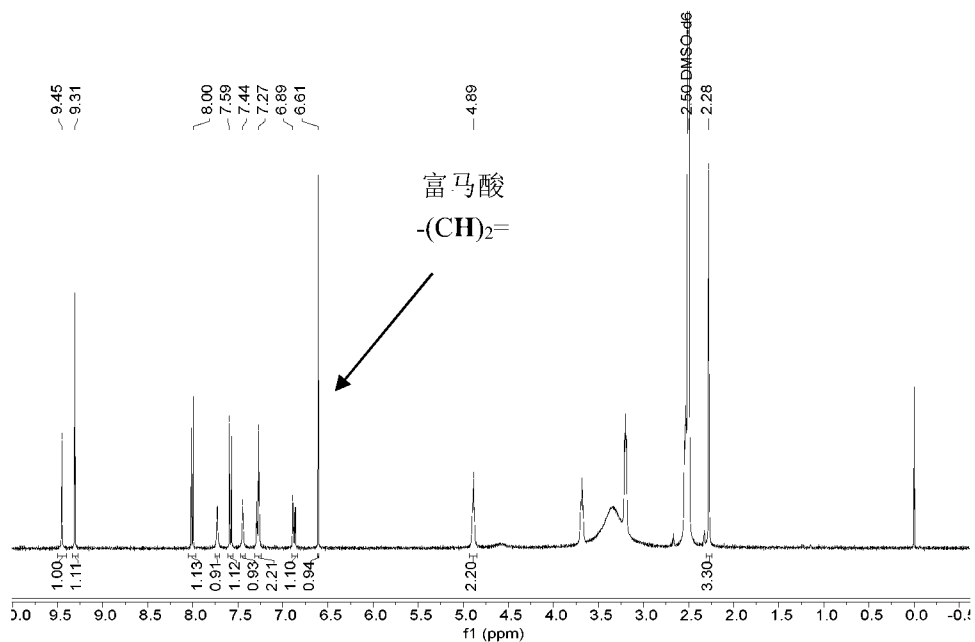


图 6-3

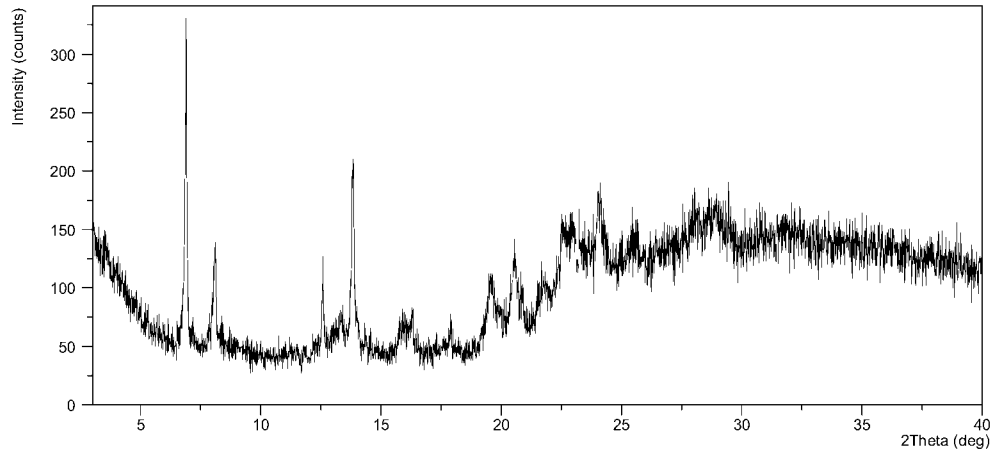


图 7-1

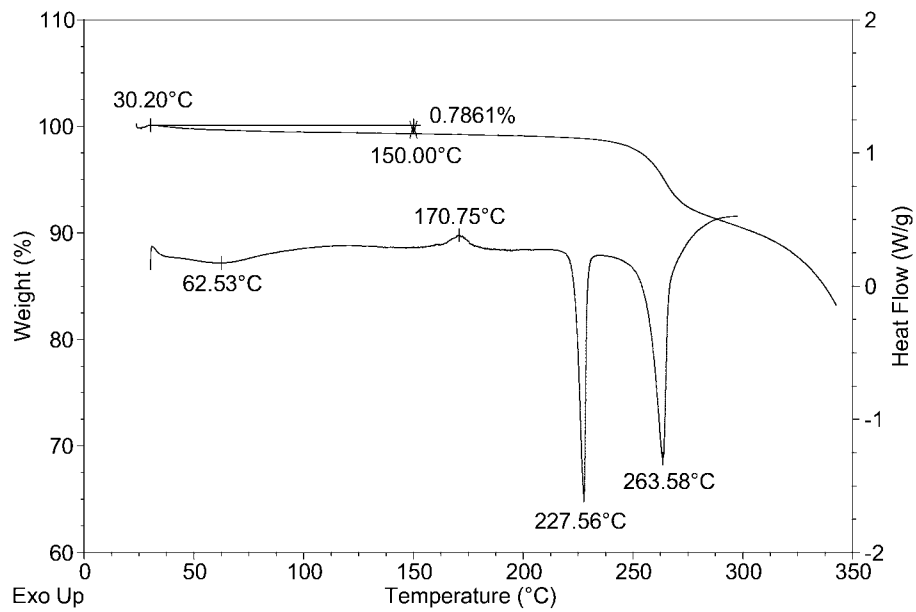


图 7-2

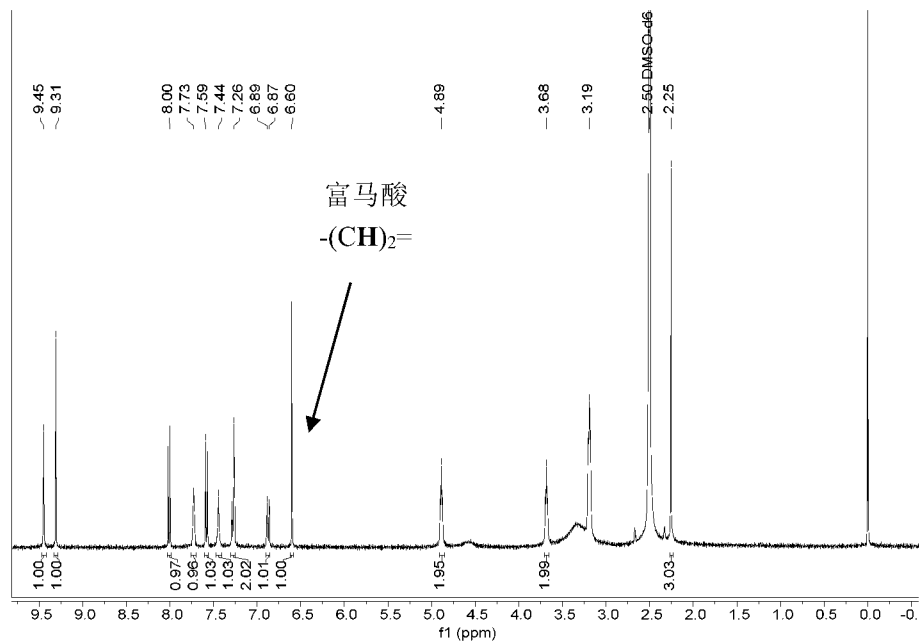


图 7-3

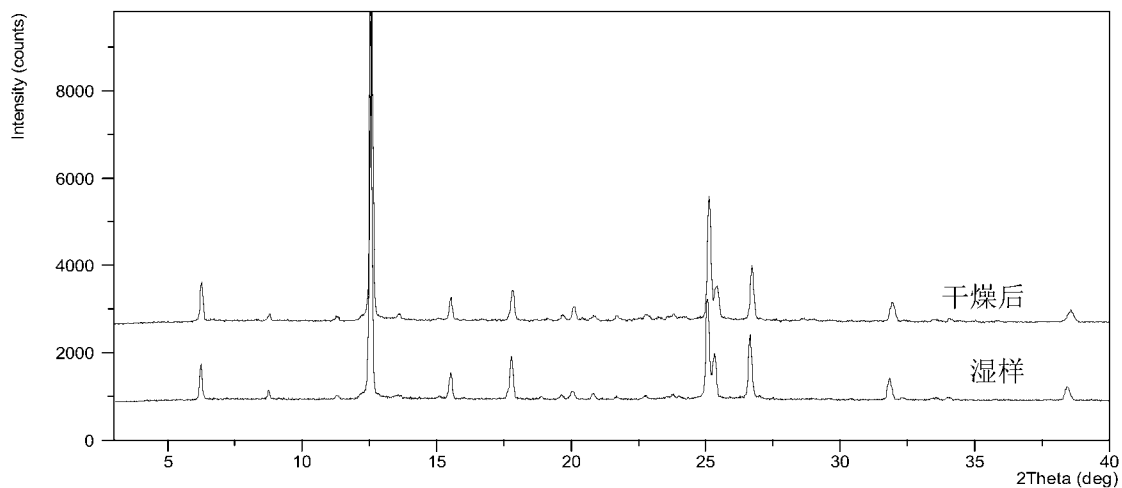


图 8-1

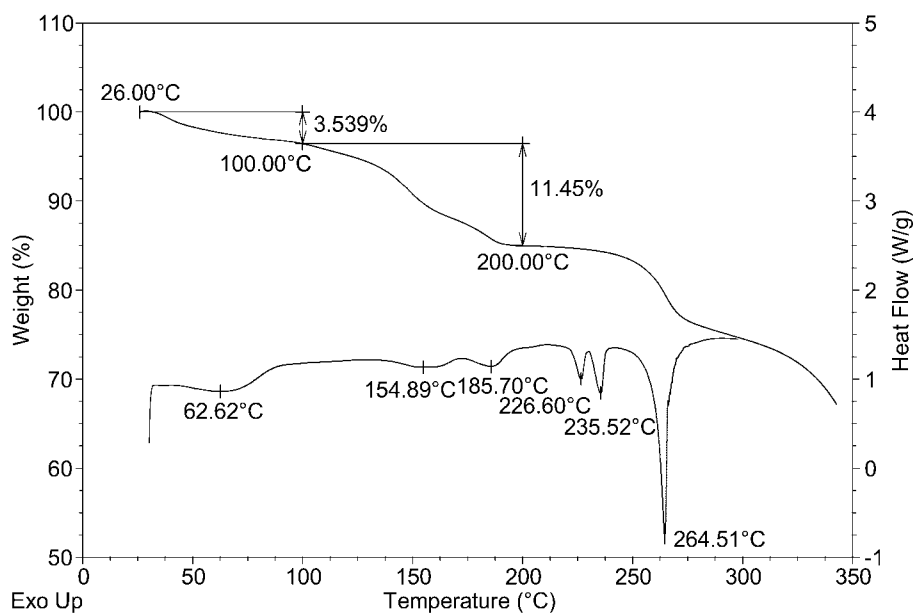


图 8-2

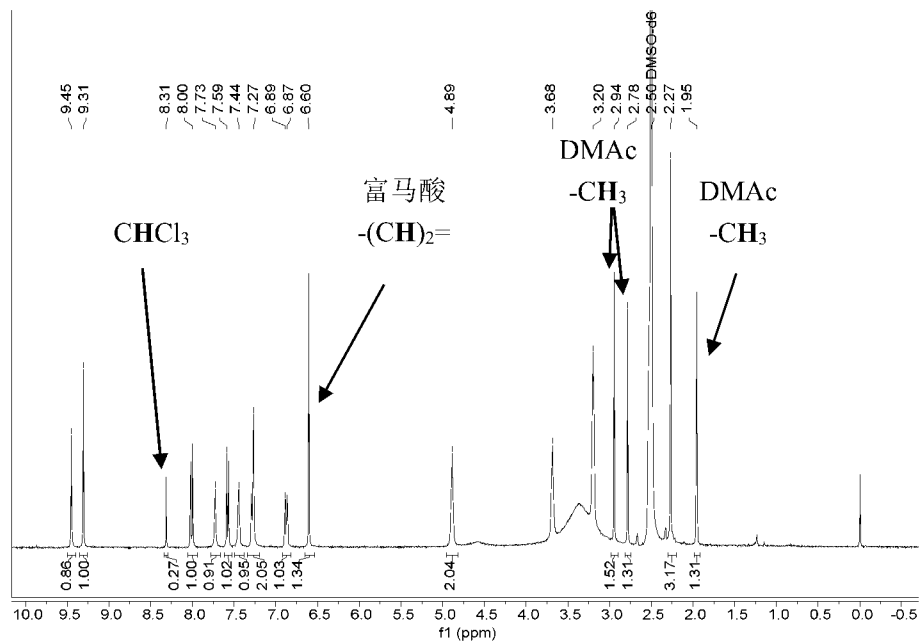


图 8-3

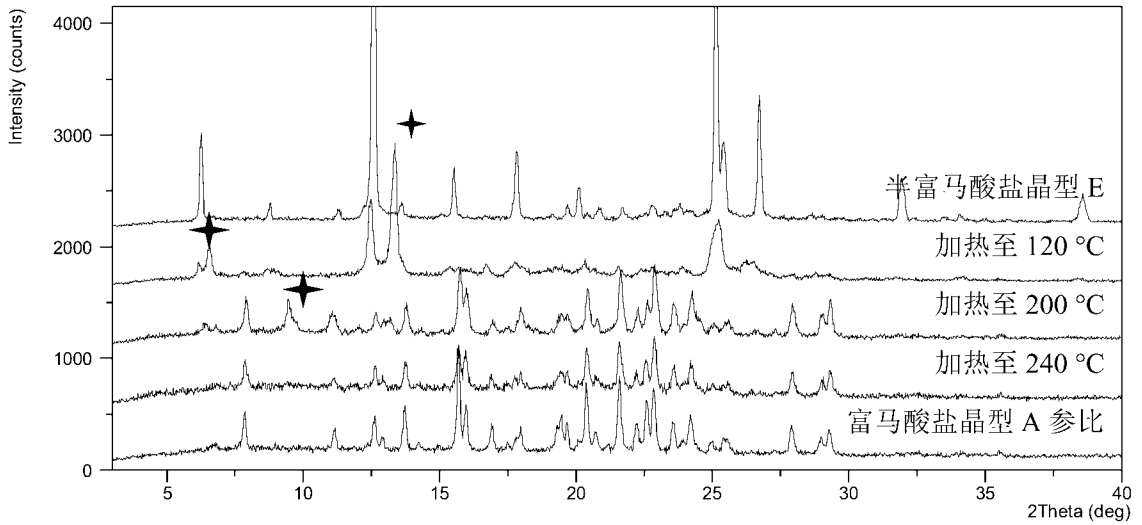


图 8-4

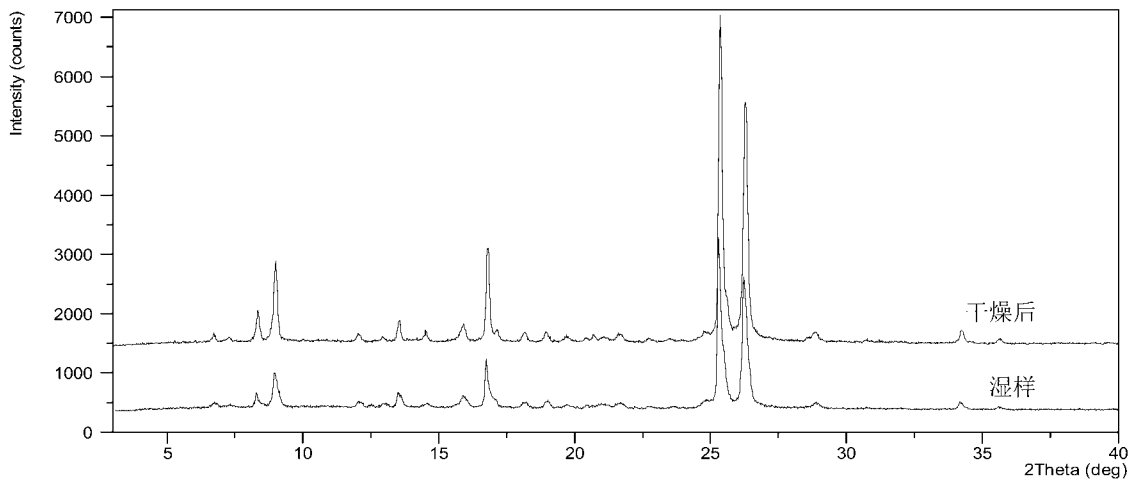


图 9-1

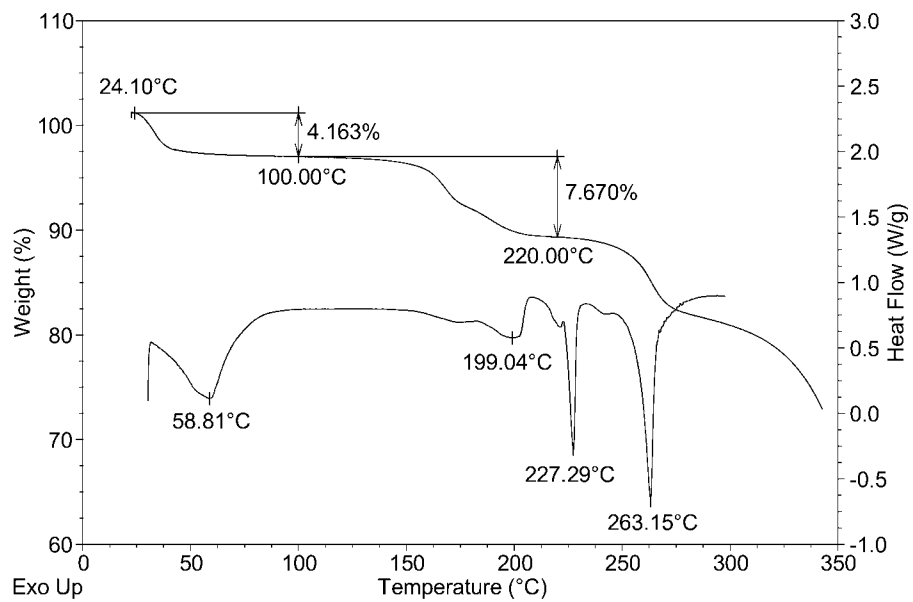


图 9-2

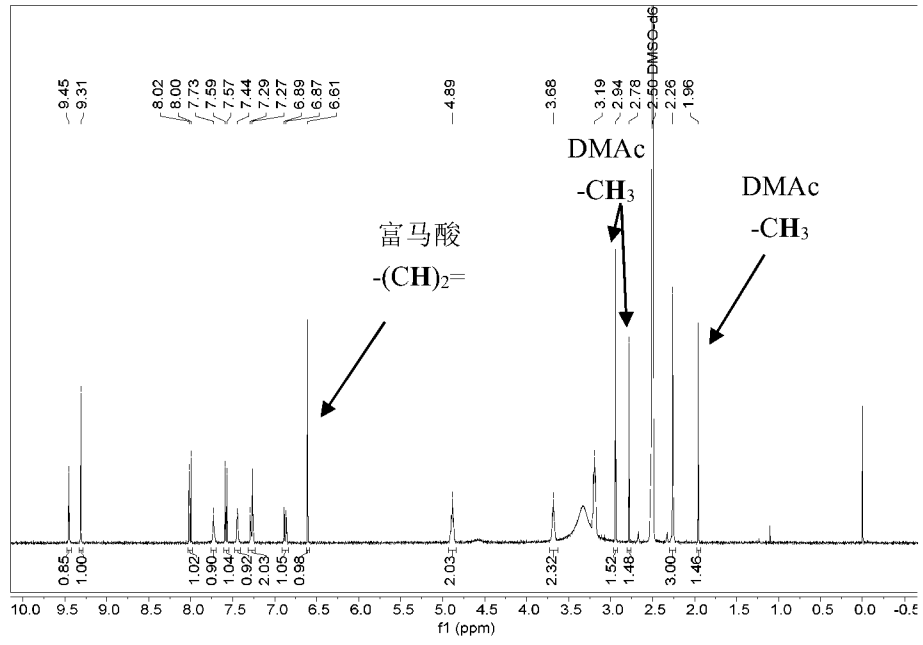


图 9-3

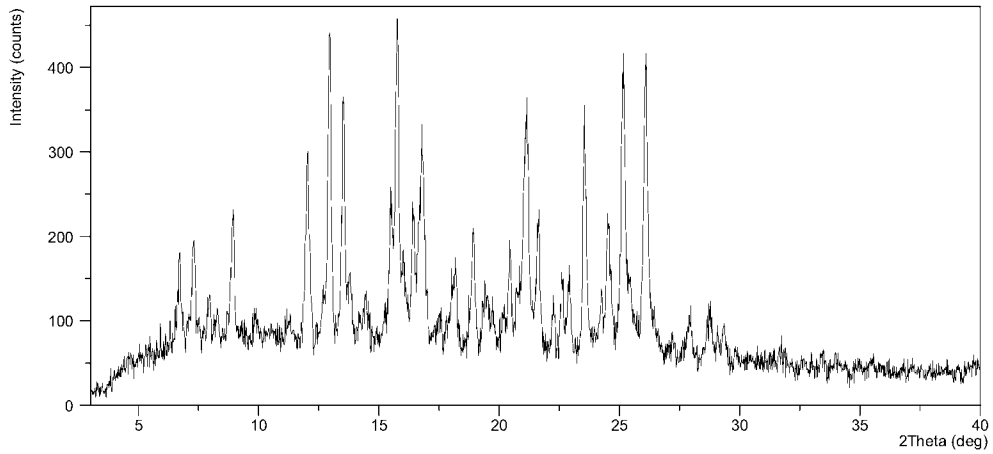


图 10-1

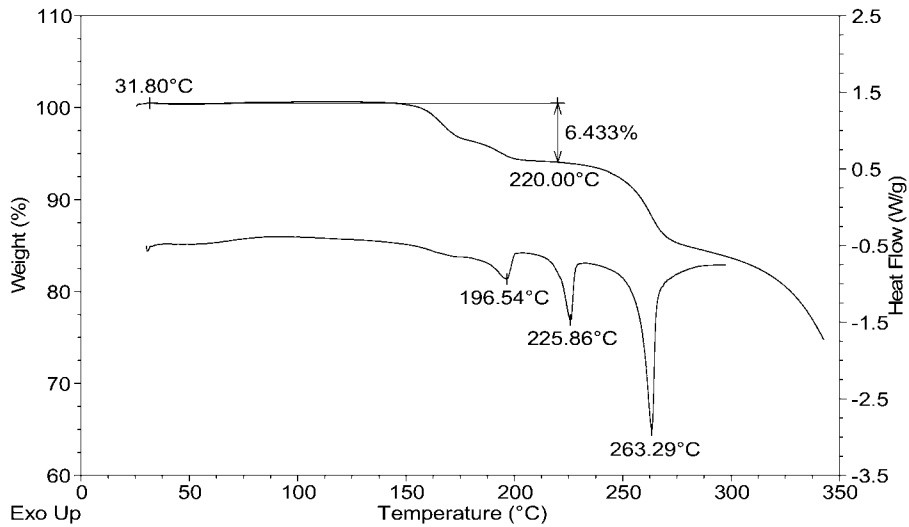


图 10-2

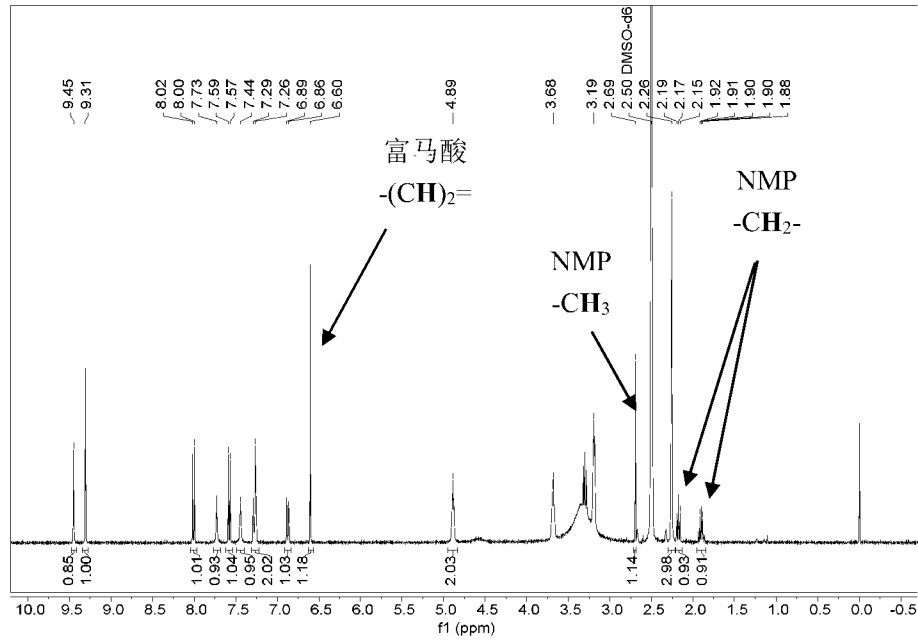


图 10-3

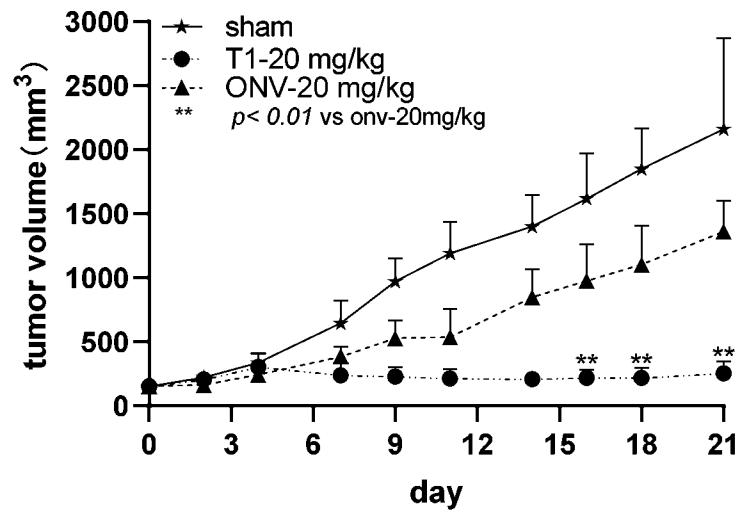


图 11

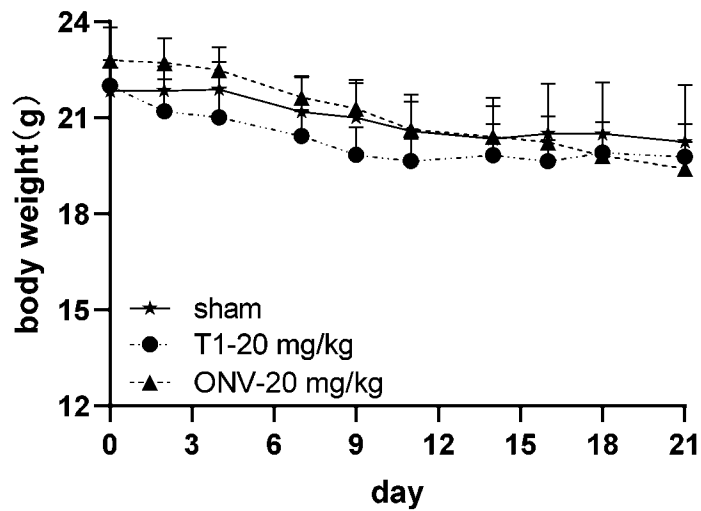


图 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097937

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: 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)		
CNTXT, ENTXTC, DWPI, CNKI, STN(CAPLUS, REGISTRY): 吡唑并喹唑啉, PLK1 激酶抑制剂, 结晶, 晶体, 晶型, 晶形, 晶, pyrazolo-quinazoline, PLK1 kinase inhibitor, crystal, 结构式检索, structural formula search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103626777 A (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.) 12 March 2014 (2014-03-12) claims 1-3	1-15
A	CN 102470136 A (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.) 23 May 2012 (2012-05-23) claims 1-12	1-15
A	CN 102079746 A (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.) 01 June 2011 (2011-06-01) claims 1-32, and description, paragraphs [1212-1216]	1-15
A	WO 2019029663 A1 (SHENGKE PHARMACEUTICALS (JIANGSU) LTD.) 14 February 2019 (2019-02-14) claims 1-10	1-15
A	CN 103298816 A (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.) 11 September 2013 (2013-09-11) claims 1-25, and see description, paragraphs [0583-0590]	1-15
PX	WO 2023104178 A1 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 June 2023 (2023-06-15) embodiment 1, and claims 10-14	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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
02 August 2024		16 August 2024
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/097937**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103626777	A	12 March 2014	WO	2011012534	A1	03 February 2011
				TW	201109334	A	16 March 2011
				CN	102470136	A	23 May 2012
				EP	2459196	A1	06 June 2012
				US	2012157468	A1	21 June 2012
				HK	1166015	A0	19 October 2012
				JP	2013500299	A	07 January 2013
				CN	102470136	B	25 December 2013
				US	8648078	B2	11 February 2014
				HK	1166015	A1	15 August 2014
				HK	1195773	A0	21 November 2014
				EP	2459196	B1	09 September 2015
				CN	103626777	B	21 October 2015
				ES	2553114	T3	04 December 2015
				JP	5851990	B2	03 February 2016
				HK	1195773	A1	14 October 2016
				CN	102470136	A	23 May 2012
JP	5851990	B2	03 February 2016				
TW	201109334	A	16 March 2011				
AR	077422	A1	24 August 2011				
WO	2011012534	A1	03 February 2011				
US	2012157468	A1	21 June 2012				
US	8648078	B2	11 February 2014				
EP	2459196	A1	06 June 2012				
EP	2459196	B1	09 September 2015				
ES	2553114	T3	04 December 2015				
CN	102079746	A	01 June 2011				
				US	9637497	B2	02 May 2017
				RS	52899	B	28 February 2014
				US	2015158876	A1	11 June 2015
				US	9464090	B2	11 October 2016
				BR	122019010200	B1	15 December 2020
				BR	122019010200	B8	27 July 2021
				US	2007185143	A1	09 August 2007
				US	7482354	B2	27 January 2009
				MY	142019	A	16 August 2010
				HRP	20050967	A2	31 May 2007
				HRP	20050967	B1	28 March 2014
				HRP	20050967	B8	25 April 2014
				US	2013338148	A1	19 December 2013
				US	8981089	B2	17 March 2015
				GEP	20094664	B	10 April 2009
				CR	8102	A	09 August 2006
				US	2019194214	A1	27 June 2019
				ECSP	056194	A	19 April 2006
				SI	1636236	T1	31 January 2014
				TW	200505924	A	16 February 2005
				TWI	349672	B	01 October 2011
				EP	1636236	A1	22 March 2006
EP	1636236	B1	09 October 2013				

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/097937**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
		OA 13170 A	13 December 2006	
		JP 2007502851 A	15 February 2007	
		JP 5043432 B2	10 October 2012	
		AU 2004240772 A1	02 December 2004	
		AU 2004240772 B2	28 April 2011	
		BRPI 0410563 A	20 June 2006	
		BRPI 0410563 B1	01 December 2020	
		BRPI 0410563 B8	25 May 2021	
		US 2021300935 A1	30 September 2021	
		TNSN 05298 A1	10 July 2007	
		MXPA 05012573 A	22 February 2006	
		CY 1114708 T1	05 October 2016	
		NZ 543661 A	31 May 2009	
		MEP 25908 A	10 June 2010	
		ME 00142 B	10 October 2010	
		WO 2004104007 A1	02 December 2004	
		RS 20050944 A	05 June 2008	
		ES 2436524 T3	02 January 2014	
		UA 80763 C2	25 October 2007	
		AR 044543 A1	21 September 2005	
		IS 8132 A	18 November 2005	
		IS 2939 B	15 March 2016	
		PT 1636236 E	16 December 2013	
		NO 20055496 D0	21 November 2005	
		NO 20055496 L	14 February 2006	
		NO 334992 B1	18 August 2014	
		ZA 200509486 B	25 September 2008	
		EA 200501849 A1	30 June 2006	
		EA 010904 B1	30 December 2008	
		IL 172046 A	30 March 2017	
		DK 1636236 T3	09 December 2013	
		US 2017190714 A1	06 July 2017	
		US 10280176 B2	07 May 2019	
		PL 1636236 T3	28 February 2014	
		CO 5721006 A2	31 January 2007	
		AR 102722 A2	22 March 2017	
		CA 2526578 A1	02 December 2004	
		CA 2526578 C	24 January 2012	
		AP 200503452 A0	31 December 2005	
		AP 2005003452 A0	30 October 2009	
		US 2009124605 A1	14 May 2009	
		US 8541429 B2	24 September 2013	
		KR 20060015294 A	16 February 2006	
		KR 101084871 B1	21 November 2011	
-----	-----	-----	-----	
WO	2019029663 A1	14 February 2019	US 2021147424 A1	20 May 2021
			US 11319323 B2	03 May 2022
			US 2022227775 A1	21 July 2022
			US 11993604 B2	14 February 2019
			EP 3666774 A1	17 June 2020
			EP 3666774 A4	11 March 2021

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/097937**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	3666774	B1	11 May 2022
				JP	2020530491	A	22 October 2020
				JP	7233743	B2	07 March 2023
				KR	20200038286	A	10 April 2020
				KR	20220088518	A	27 June 2022
				KR	102464677	B1	10 November 2022
				ES	2923415	T3	27 September 2022
CN	103298816	A	11 September 2013	KR	20140027902	A	07 March 2014
				KR	101913441	B1	30 October 2018
				BR	112013008527	A2	12 July 2016
				WO	2012080990	A1	21 June 2012
				JP	2014503531	A	13 February 2014
				JP	5980225	B2	31 August 2016
				RU	2013109776	A	27 January 2015
				RU	2652638	C2	28 April 2018
				EP	2614065	A1	17 July 2013
				EP	2614065	B1	19 April 2017
				MX	2013003328	A	24 June 2013
				MX	342873	B	17 October 2016
				US	2012190678	A1	26 July 2012
				US	8541576	B2	24 September 2013
				CA	2812223	A1	21 June 2012
				CA	2812223	C	12 March 2019
WO	2023104178	A1	15 June 2023	CN	118382626	A	23 July 2024

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNXTX,ENTXTC,DWPI,CNKI,STN(CAPLUS,REGISTRY):吡唑并喹唑啉,PLK1激酶抑制剂,结晶,晶体,晶型,晶形,晶,pyrazolo-quinazoline,PLK1 kinase inhibitor,crystal,结构式检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103626777 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2014年3月12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求1-3</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102470136 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2012年5月23日 (2012 - 05 - 23) 权利要求1-12</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102079746 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2011年6月1日 (2011 - 06 - 01) 权利要求1-32, 说明书第[1212-1216]段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019029663 A1 (晟科药业(江苏)有限公司) 2019年2月14日 (2019 - 02 - 14) 权利要求1-10</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103298816 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2013年9月11日 (2013 - 09 - 11) 权利要求1-25, 参见说明书第[0583-0590]段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2023104178 A1 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 实施例1和权利要求10-14</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103626777 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2014年3月12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求1-3	1-15	A	CN 102470136 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2012年5月23日 (2012 - 05 - 23) 权利要求1-12	1-15	A	CN 102079746 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2011年6月1日 (2011 - 06 - 01) 权利要求1-32, 说明书第[1212-1216]段	1-15	A	WO 2019029663 A1 (晟科药业(江苏)有限公司) 2019年2月14日 (2019 - 02 - 14) 权利要求1-10	1-15	A	CN 103298816 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2013年9月11日 (2013 - 09 - 11) 权利要求1-25, 参见说明书第[0583-0590]段	1-15	PX	WO 2023104178 A1 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 实施例1和权利要求10-14	1-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 103626777 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2014年3月12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求1-3	1-15																					
A	CN 102470136 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2012年5月23日 (2012 - 05 - 23) 权利要求1-12	1-15																					
A	CN 102079746 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2011年6月1日 (2011 - 06 - 01) 权利要求1-32, 说明书第[1212-1216]段	1-15																					
A	WO 2019029663 A1 (晟科药业(江苏)有限公司) 2019年2月14日 (2019 - 02 - 14) 权利要求1-10	1-15																					
A	CN 103298816 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2013年9月11日 (2013 - 09 - 11) 权利要求1-25, 参见说明书第[0583-0590]段	1-15																					
PX	WO 2023104178 A1 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 实施例1和权利要求10-14	1-15																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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                      “D” 申请人在国际申请中引证的文件                      “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                      “&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年8月2日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年8月16日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>魏真</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962153</p>																					

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	LU, Jing et al. "Design, synthesis, and biological evaluation of novel molecules as potent inhibitors of PLK1" Bioorganic Chemistry, 第139卷, 2023年7月13日 (2023 - 07 - 13), 106711 第8页表4	1-15

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097937

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	103626777	A	2014年3月12日	WO	2011012534	A1	2011年2月3日
				TW	201109334	A	2011年3月16日
				CN	102470136	A	2012年5月23日
				EP	2459196	A1	2012年6月6日
				US	2012157468	A1	2012年6月21日
				HK	1166015	A0	2012年10月19日
				JP	2013500299	A	2013年1月7日
				CN	102470136	B	2013年12月25日
				US	8648078	B2	2014年2月11日
				HK	1166015	A1	2014年8月15日
				HK	1195773	A0	2014年11月21日
				EP	2459196	B1	2015年9月9日
				CN	103626777	B	2015年10月21日
				ES	2553114	T3	2015年12月4日
				JP	5851990	B2	2016年2月3日
				HK	1195773	A1	2016年10月14日
CN	102470136	A	2012年5月23日	JP	2013500299	A	2013年1月7日
				JP	5851990	B2	2016年2月3日
				TW	201109334	A	2011年3月16日
				AR	077422	A1	2011年8月24日
				WO	2011012534	A1	2011年2月3日
				US	2012157468	A1	2012年6月21日
				US	8648078	B2	2014年2月11日
				EP	2459196	A1	2012年6月6日
				EP	2459196	B1	2015年9月9日
				ES	2553114	T3	2015年12月4日
CN	102079746	A	2011年6月1日	US	2017050972	A1	2017年2月23日
				US	9637497	B2	2017年5月2日
				RS	52899	B	2014年2月28日
				US	2015158876	A1	2015年6月11日
				US	9464090	B2	2016年10月11日
				BR	122019010200	B1	2020年12月15日
				BR	122019010200	B8	2021年7月27日
				US	2007185143	A1	2007年8月9日
				US	7482354	B2	2009年1月27日
				MY	142019	A	2010年8月16日
				HRP	20050967	A2	2007年5月31日
				HRP	20050967	B1	2014年3月28日
				HRP	20050967	B8	2014年4月25日
				US	2013338148	A1	2013年12月19日
				US	8981089	B2	2015年3月17日
				GEP	20094664	B	2009年4月10日
				CR	8102	A	2006年8月9日
				US	2019194214	A1	2019年6月27日
				ECSP	056194	A	2006年4月19日
				SI	1636236	T1	2014年1月31日
				TW	200505924	A	2005年2月16日
				TWI	349672	B	2011年10月1日
				EP	1636236	A1	2006年3月22日
EP	1636236	B1	2013年10月9日				

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097937

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)
		OA 13170 A	2006年12月13日
		JP 2007502851 A	2007年2月15日
		JP 5043432 B2	2012年10月10日
		AU 2004240772 A1	2004年12月2日
		AU 2004240772 B2	2011年4月28日
		BR-PI 0410563 A	2006年6月20日
		BR-PI 0410563 B1	2020年12月1日
		BR-PI 0410563 B8	2021年5月25日
		US 2021300935 A1	2021年9月30日
		TNSN 05298 A1	2007年7月10日
		MXPA 05012573 A	2006年2月22日
		CY 1114708 T1	2016年10月5日
		NZ 543661 A	2009年5月31日
		MEP 25908 A	2010年6月10日
		ME 00142 B	2010年10月10日
		WO 2004104007 A1	2004年12月2日
		RS 20050944 A	2008年6月5日
		ES 2436524 T3	2014年1月2日
		UA 80763 C2	2007年10月25日
		AR 044543 A1	2005年9月21日
		IS 8132 A	2005年11月18日
		IS 2939 B	2016年3月15日
		PT 1636236 E	2013年12月16日
		NO 20055496 D0	2005年11月21日
		NO 20055496 L	2006年2月14日
		NO 334992 B1	2014年8月18日
		ZA 200509486 B	2008年9月25日
		EA 200501849 A1	2006年6月30日
		EA 010904 B1	2008年12月30日
		IL 172046 A	2017年3月30日
		DK 1636236 T3	2013年12月9日
		US 2017190714 A1	2017年7月6日
		US 10280176 B2	2019年5月7日
		PL 1636236 T3	2014年2月28日
		CO 5721006 A2	2007年1月31日
		AR 102722 A2	2017年3月22日
		CA 2526578 A1	2004年12月2日
		CA 2526578 C	2012年1月24日
		AP 200503452 A0	2005年12月31日
		AP 2005003452 A0	2009年10月30日
		US 2009124605 A1	2009年5月14日
		US 8541429 B2	2013年9月24日
		KR 20060015294 A	2006年2月16日
		KR 101084871 B1	2011年11月21日
WO 2019029663 A1	2019年2月14日	US 2021147424 A1	2021年5月20日
		US 11319323 B2	2022年5月3日
		US 2022227775 A1	2022年7月21日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097937

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	11993604	B2	2019年2月14日
				EP	3666774	A1	2020年6月17日
				EP	3666774	A4	2021年3月11日
				EP	3666774	B1	2022年5月11日
				JP	2020530491	A	2020年10月22日
				JP	7233743	B2	2023年3月7日
				KR	20200038286	A	2020年4月10日
				KR	20220088518	A	2022年6月27日
				KR	102464677	B1	2022年11月10日
				ES	2923415	T3	2022年9月27日
CN	103298816	A	2013年9月11日	KR	20140027902	A	2014年3月7日
				KR	101913441	B1	2018年10月30日
				BR	112013008527	A2	2016年7月12日
				WO	2012080990	A1	2012年6月21日
				JP	2014503531	A	2014年2月13日
				JP	5980225	B2	2016年8月31日
				RU	2013109776	A	2015年1月27日
				RU	2652638	C2	2018年4月28日
				EP	2614065	A1	2013年7月17日
				EP	2614065	B1	2017年4月19日
				MX	2013003328	A	2013年6月24日
				MX	342873	B	2016年10月17日
				US	2012190678	A1	2012年7月26日
				US	8541576	B2	2013年9月24日
				CA	2812223	A1	2012年6月21日
				CA	2812223	C	2019年3月12日
WO	2023104178	A1	2023年6月15日	CN	118382626	A	2024年7月23日