

(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
2017年8月3日 (03.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/128042 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/4745 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/072179
- (22) 国际申请日: 2016年1月26日 (26.01.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 北京富龙康泰生物技术有限公司 (FORE-LAND PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。
- (72) 发明人: 季奇 (JI, Qi); 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。 杜镇建 (DU, Zhenjian); 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。 张兴民 (ZHANG, Xingmin); 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。 王磊 (WANG, Lei); 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。 高聪敏 (GAO, Congmin); 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。 巩龙龙 (GONG, Longlong); 中国北京市北京经济技术开发区科创6街88号院3号楼1609室, Beijing 101111 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座705室刘元霞, Beijing 100085 (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: CRYSTAL FORM OF IMIDAZOLONE TYPE COMPOUNDS, AND PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 咪唑酮类化合物的晶型、其制备方法、药物组合物和用途

(57) Abstract: The present invention relates to the crystal form of imidazolone type compounds, and a preparation method, pharmaceutical composition and use thereof, and falls within the field of pharmaceutical compound crystals. The crystal form provided by the present invention has a good stability, comprising good stability under the three extreme conditions of high temperature, high humidity and strong illumination, and can also maintain a good stability during the tablet compressing process. The crystal form provided by the present invention has good absorption and metabolism properties *in vivo*, comprising the drug concentration of blood, the drug concentration-time curve AUC, the half-life period, etc. In addition, the dissolving rate of the crystal form of the present invention is improved, wherein same is beneficial for the applications thereof in preparations.

(57) 摘要: 本发明涉及咪唑酮类化合物的晶型、其制备方法、药物组合物和用途, 属于药物化合物晶体领域。本发明提供的晶型具有良好的稳定性, 包括在高温、高湿和强光照等三种极端条件下具有良好的稳定性, 并且在压片过程中也保持良好的稳定性。本发明提供的晶型具有良好的体内吸收代谢性质, 包括血药浓度、药时曲线 AUC、半衰期等。而且, 本发明的晶型溶解速度得到改善, 有利于制剂上的应用。



WO 2017/128042 A1

咪唑酮类化合物的晶型、其制备方法、药物组合物和用途

技术领域

本发明涉及具有 PI3K/mTOR 双重抑制活性的咪唑酮类化合物的晶型、其制备方法、药物组合物和用途，属于药物化合物晶体领域。

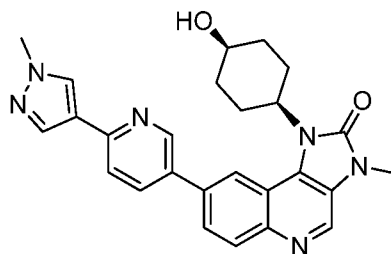
背景技术：

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphoinositide3-kinase, PI3K）相关激酶家族成员，是细胞内合成和分解代谢等细胞功能的主要信号传递分子。mTOR 信号通路与营养、能量状态和生长因子有着密切的关系。它调节包括自体吞噬、蛋白、脂类、溶酶体合成和能量代谢、细胞骨架组建、细胞存活等多个细胞过程。在哺乳动物细胞外周营养条件不断变化下，mTOR 调控着合成和降解代谢的转换，从而使得细胞在不同的营养条件下能够生长和存活。由于 mTOR 在细胞中的重要作用，异常或失调的 mTOR 信号传递能导致人类疾病的发生（例如癌症等疾病）。因此 mTOR 信号通路逐渐成为设计抗癌药物的一个重要靶点。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路活化与多种肿瘤发生密切相关，在脑胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌中 mTOR 能够加速细胞周期，减少细胞凋亡，并促进肿瘤细胞的迁移。mTOR 的活化起始于一些被配体激活的细胞表面上的生长因子受体，例如表皮生长因子受体和类胰岛素生长因子-1 和-2(IGF-1 和-2)。受体的激活导致 PI3K 激酶的激活，从而导致下游效应 Akt 蛋白的激活。Akt 是一个能在多层次上调控细胞存活的调控因子。Akt 磷酸化后抑制下游 TSC1/2 复合物，从而导致 mTOR 被 Rheb 所激活。在 PI3K/Akt 及 PEN/Akt 和 Ras/Erk1/2 的信号通路的下游，TSC1/2 复合物为调节 mTOR 的激活起着关键性的作用。

现已发现细胞内存在两种不同的 mTOR 蛋白质复合体，mTORC1 和 mTORC2。这两种蛋白质复合体包含独特的与 mTOR 相互作用的蛋白质，而且各自受不同的机制调控。mTOR 抑制剂药物的研发已取得重大进展。雷帕霉素是第一个被发现的 mTOR 抑制剂，在多种癌症模型中表现出较好的抑癌效果。虽然具有更好药理学特性的雷帕霉素类似物已被开发出来，然而，临床上能应用的雷帕霉素类似物却仅局限在少数几种癌症上。Akt 是癌细胞存活的一个重要激酶，而 mTORC2 可直接磷酸化 Akt，这一重要发现为 mTORC2 在抗癌方面的研究提供了新的思路，同时也促进了同时作用于 mTORC1 和 mTORC2 两个靶点的第二代抗癌药物的研发。在癌细胞中同时抑制两个 mTOR 复合体（mTORC1 和 mTORC2）的活性有更广泛和更有效的抗癌作用。

化合物 1，化学名为 1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-3-甲基-8-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮，为蛋白激酶 PI3K/mTOR 双重抑制剂，具有下式所示的结构：

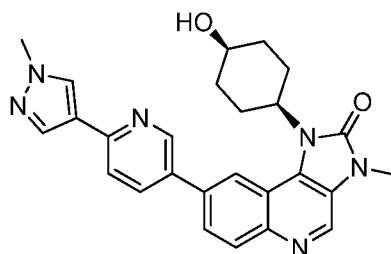


化合物 1

化合物 1 及其药学上可接受的盐已公开于 WO 2015074516A1, 据报道, 其在细胞和动物模型中显示出了良好的药物活性。为此, 开发更稳定、更适于制剂以及吸收代谢较好的化合物 1 的晶型对其临床应用具有重要意义。

发明内容

本发明提供下式所示化合物 1 的可药用盐 (如盐酸盐) 或其水合物的晶体:



化合物 1。

化合物 1 的命名为 1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-3-甲基-8-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮。所述化合物 1 及其盐酸盐的制备方法记载于例如 WO2015074516A1 实施例 18。所述 WO2015074516A1 公开文本的全部内容以引用的方式并入本文。

本发明提供化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括: 9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2。

根据本发明, 所述晶型 I 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括: 9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、15.406 $\pm$ 0.2、16.380 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、18.066 $\pm$ 0.2、18.739 $\pm$ 0.2、20.894 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2、22.955 $\pm$ 0.2。

优选地, 所述晶型 I 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括: 9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、15.406 $\pm$ 0.2、16.380 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、18.066 $\pm$ 0.2、18.739 $\pm$ 0.2、20.894 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2、22.955 $\pm$ 0.2、26.312 $\pm$ 0.2、26.918 $\pm$ 0.2、27.556 $\pm$ 0.2、35.168 $\pm$ 0.2。

更优选地, 所述晶型 I 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括: 9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、12.200 $\pm$ 0.2、15.406 $\pm$ 0.2、16.380 $\pm$ 0.2、16.828 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、18.066 $\pm$ 0.2、18.739 $\pm$ 0.2、20.036 $\pm$ 0.2、20.894 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2、22.955 $\pm$ 0.2、

24.973±0.2、25.505±0.2、26.312±0.2、26.918±0.2、27.556±0.2、28.403±0.2、29.176±0.2、31.586±0.2、35.168±0.2。

优选地，晶型 I 具有基本上如图 1 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I 的制备方法 A，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐溶于水中；
- 2) 向步骤 1) 的溶液中加入氯化钠；
- 3) 降温，析晶，过滤，干燥，得到晶型 I。

根据本发明，优选地，

步骤 1) 中，可以在加入化合物 1 盐酸盐之前或之后将水加热，以使化合物 1 盐酸盐溶解；其中，水的用量可以为化合物 1 盐酸盐重量的 2~80 倍，例如 4~70 倍、6~60 倍、8~50 倍或 10~25 倍；可将水加热至例如 70-100 °C，如 75 °C、80 °C、85 °C、90 °C 或 95 °C；

步骤 2) 中，可以在保持步骤 1) 溶液的温度下，加入氯化钠；作为实例，可以控制所述氯化钠的用量以使其占溶液总重量的 0.1~26%，例如 0.5~20%、0.8~15% 或 1~10%，例如 3~5%；

所述氯化钠可以为合适的形式，例如可以使用氯化钠溶液或氯化钠固体。优选地，加入氯化钠后搅拌使其溶解；所述氯化钠溶液优选为氯化钠水溶液，其中氯化钠的重量百分含量可以为 10% 至饱和浓度，例如 12%、15%、16%、17%、18%、20%、22%、24%、25%、26%；

步骤 3) 中，可以在搅拌下缓慢降温至 60 °C 以下（如 20~50 °C）析晶，抽滤，淋洗，15~35 °C（例如 20°C、25°C、30°C）真空干燥，得到化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I 的制备方法 B，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐溶于乙醇水溶液中；
- 2) 降温，析晶，过滤，干燥，得到晶型 I。

根据本发明，优选地，

步骤 1) 中，可以在加入化合物 1 盐酸盐之前或之后将乙醇水溶液加热，以使化合物 1 盐酸盐溶解；其中，乙醇水溶液的用量可以为化合物 1 盐酸盐重量的 5~80 倍，例如 10~70 倍、20~60 倍或 30~50 倍；可将乙醇水溶液加热至例如 50-100 °C，如 55 °C、60 °C、65 °C、70 °C、75 °C、80 °C、85 °C、90 °C 或 95 °C；

乙醇水溶液中乙醇的质量百分比可以为例如 30~99%，如 40~98%、45~95%、46~85%、48~80%、50~75% 或 60~70%；

步骤 2) 中，可以在搅拌下缓慢降温至 40 °C 以下（如 20~30 °C）析晶，抽滤，15~35 °C（例如室温 25°C）真空干燥，得到化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 II，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：8.934 $\pm$ 0.2、11.126 $\pm$ 0.2、15.367 $\pm$ 0.2、22.437 $\pm$ 0.2。

根据本发明，所述晶型 II 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括：8.934 $\pm$ 0.2、11.126 $\pm$ 0.2、12.161 $\pm$ 0.2、15.367 $\pm$ 0.2、16.289 $\pm$ 0.2、17.369 $\pm$ 0.2、18.037 $\pm$ 0.2、18.667 $\pm$ 0.2、20.896 $\pm$ 0.2、22.437 $\pm$ 0.2、22.928 $\pm$ 0.2、24.995 $\pm$ 0.2、26.269 $\pm$ 0.2、26.890 $\pm$ 0.2、27.574 $\pm$ 0.2。

优选地，所述晶型 II 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括：8.486 $\pm$ 0.2、8.934 $\pm$ 0.2、11.126 $\pm$ 0.2、12.161 $\pm$ 0.2、13.317 $\pm$ 0.2、15.367 $\pm$ 0.2、16.289 $\pm$ 0.2、16.742 $\pm$ 0.2、17.369 $\pm$ 0.2、18.037 $\pm$ 0.2、18.667 $\pm$ 0.2、19.966 $\pm$ 0.2、20.896 $\pm$ 0.2、22.437 $\pm$ 0.2、22.928 $\pm$ 0.2、24.995 $\pm$ 0.2、25.467 $\pm$ 0.2、26.269 $\pm$ 0.2、26.890 $\pm$ 0.2、27.213 $\pm$ 0.2、27.574 $\pm$ 0.2、28.366 $\pm$ 0.2、29.075 $\pm$ 0.2、35.001 $\pm$ 0.2。

优选地，晶型 II 具有基本上如图 8 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 II 的制备方法，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐在两种不同溶剂中的饱和溶液混合；
- 2) 使步骤 1) 的混合物挥发溶剂，得到晶型 II。

根据本发明的制备方法，优选地，

步骤 1) 中，可以在 10~35 $^{\circ}\text{C}$ ，优选 20~25 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下，将两种饱和溶液混合；所述溶剂选自有机溶剂，例如选自下列中的一种或多种：酯类溶剂（如乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸甲酯）、酮类溶剂（如丙酮、2-丁酮）、醚类溶剂（如四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基叔丁基醚、甲基异丙基醚、甲基乙基醚、乙醚）、腈类溶剂（如乙腈、丙腈）；优选地，所述两种饱和溶液各自的总体积之比为 2:1~1:2，例如 1:1；例如，可将两种饱和溶液在 96 孔板内混合；

步骤 2) 中，可以将步骤 1) 的混合物置于大气环境下缓慢挥发溶剂；作为实例，可通过用扎过洞的封口膜覆盖 96 孔板，置于通风橱中，大气环境下自然挥干，得到晶型 II。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐的晶型 III，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.396 $\pm$ 0.2、7.115 $\pm$ 0.2、8.972 $\pm$ 0.2、10.803 $\pm$ 0.2、11.870 $\pm$ 0.2、18.542 $\pm$ 0.2、23.071 $\pm$ 0.2。

根据本发明，所述晶型 III 以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.396 $\pm$ 0.2、7.115 $\pm$ 0.2、8.972 $\pm$ 0.2、10.803 $\pm$ 0.2、11.147 $\pm$ 0.2、11.870 $\pm$ 0.2、12.139 $\pm$ 0.2、15.417 $\pm$ 0.2、16.297 $\pm$ 0.2、16.559 $\pm$ 0.2、17.374 $\pm$ 0.2、18.074 $\pm$ 0.2、18.542 $\pm$ 0.2、19.310 $\pm$ 0.2、22.464 $\pm$ 0.2、23.071 $\pm$ 0.2、24.550 $\pm$ 0.2、25.843 $\pm$ 0.2、26.903 $\pm$ 0.2、28.737 $\pm$ 0.2、29.664 $\pm$ 0.2、

35.016±0.2。

优选地，晶型 III 具有基本上如图 10 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐晶型 III 的制备方法，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐在两种不同溶剂中的饱和溶液混合；
- 2) 使步骤 1) 的混合物挥发溶剂，得到晶型 III。

根据本发明的制备方法，优选地，

步骤 1) 中，可以在 35 °C 以下，优选 20~25 °C 下，将两种饱和溶液混合；所述溶剂选自有机溶剂，例如选自下列中的一种或多种：醇类溶剂（如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇）、醚类溶剂（如四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基叔丁基醚、甲基异丙基醚、甲基乙基醚、乙醚）；优选地，所述两种饱和溶液各自的总体积之比为 2:1~1:2，例如 1:1；例如，可将两种饱和溶液在 96 孔板内混合；

步骤 2) 中，可以将步骤 1) 的混合物置于大气环境下缓慢挥发溶剂；作为实例，可通过用扎过洞的封口膜覆盖 96 孔板，置于通风橱中，大气环境下自然挥干，得到晶型 III。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐的晶型 IV，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.178±0.2、8.996±0.2、11.170±0.2、15.393±0.2、16.343±0.2、17.349±0.2、18.064±0.2、18.708±0.2、19.479±0.2、19.994±0.2、20.901±0.2、22.470±0.2、22.935±0.2、24.964±0.2、25.504±0.2、26.287±0.2、26.920±0.2、27.545±0.2。

根据本发明，所述晶型 IV 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.178±0.2、6.614±0.2、7.181±0.2、7.470±0.2、8.996±0.2、11.170±0.2、11.723±0.2、12.183±0.2、13.323±0.2、14.412±0.2、15.393±0.2、16.343±0.2、16.777±0.2、17.349±0.2、18.064±0.2、18.708±0.2、19.479±0.2、19.994±0.2、20.901±0.2、22.470±0.2、22.935±0.2、24.964±0.2、25.504±0.2、26.287±0.2、26.920±0.2、27.545±0.2、28.363±0.2、28.841±0.2、29.152±0.2、31.487±0.2、33.970±0.2、35.136±0.2。

优选地，晶型 IV 具有基本上如图 11 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐的晶型 IV 的制备方法，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐在两种不同溶剂中的饱和溶液混合；
- 2) 使步骤 1) 的混合物挥发溶剂，得到晶型 IV。

根据本发明的制备方法，优选地，

步骤 1) 中，可以在 35 °C 以下，优选 20~25 °C 下，将两种饱和溶液混合；所述溶剂选自有机溶剂，例如选自下列中的一种或多种：芳烃类溶剂（如苯、甲苯、二甲苯、氯苯）、酯类溶剂（如乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸甲酯）；优选地，所述两

种饱和溶液各自的总体积之比为 2:1~1:2, 例如 1:1; 例如, 可将两种饱和溶液在 96 孔板内混合;

步骤 2) 中, 可以将步骤 1) 的混合物置于大气环境下缓慢挥发溶剂; 作为实例, 可通过用扎过洞的封口膜覆盖 96 孔板, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶型 IV。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 V, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括: 6.181 $\pm$ 0.2、8.318 $\pm$ 0.2、18.223 $\pm$ 0.2、31.778 $\pm$ 0.2。

根据本发明, 所述晶型 V 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括: 6.181 $\pm$ 0.2、7.226 $\pm$ 0.2、8.318 $\pm$ 0.2、9.524 $\pm$ 0.2、10.496 $\pm$ 0.2、12.037 $\pm$ 0.2、18.223 $\pm$ 0.2、27.421 $\pm$ 0.2、31.778 $\pm$ 0.2。

优选地, 晶型 V 具有基本上如图 13 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 V 的制备方法, 包括:

- 1) 制备化合物 1 盐酸盐的盐水饱和溶液;
- 2) 将步骤 1) 的溶液放置, 析晶, 抽滤, 得到晶型 V。

根据本发明的制备方法, 优选地,

步骤 1) 中, 所述化合物 1 盐酸盐的盐水饱和溶液为化合物 1 盐酸盐的氯化钠水饱和溶液; 所述饱和溶液中氯化钠的重量百分含量可以为 1%至饱和浓度, 例如 1%、5%、10%、12%、15%、16%、17%、18%、20%、22%、24%、25%、26%;

优选地, 步骤 1) 的饱和溶液来自于上述晶型 I 制备方法 A 步骤 3) 过滤后的母液;

步骤 2) 中, 所述溶液可以在 40 $^{\circ}$ C 以下, 例如 30 $^{\circ}$ C 以下, 如 20~25 $^{\circ}$ C 放置 8h 以上, 例如放置过夜, 或者放置 24h 以上, 例如 36h 以上、48h 以上或七天以上。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VI, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括: 7.489 $\pm$ 0.2、8.897 $\pm$ 0.2、11.140 $\pm$ 0.2、11.638 $\pm$ 0.2、13.348 $\pm$ 0.2、13.755 $\pm$ 0.2、16.110 $\pm$ 0.2、17.152 $\pm$ 0.2、18.782 $\pm$ 0.2、19.865 $\pm$ 0.2、20.891 $\pm$ 0.2、21.477 $\pm$ 0.2、25.245 $\pm$ 0.2、26.184 $\pm$ 0.2、26.431 $\pm$ 0.2、27.242 $\pm$ 0.2、28.489 $\pm$ 0.2。

根据本发明, 所述晶型 VI 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括: 7.489 $\pm$ 0.2、8.153 $\pm$ 0.2、8.897 $\pm$ 0.2、11.140 $\pm$ 0.2、11.638 $\pm$ 0.2、13.348 $\pm$ 0.2、13.755 $\pm$ 0.2、14.985 $\pm$ 0.2、15.467 $\pm$ 0.2、16.110 $\pm$ 0.2、17.152 $\pm$ 0.2、18.240 $\pm$ 0.2、18.782 $\pm$ 0.2、19.865 $\pm$ 0.2、20.891 $\pm$ 0.2、21.477 $\pm$ 0.2、22.333 $\pm$ 0.2、22.888 $\pm$ 0.2、25.245 $\pm$ 0.2、26.184 $\pm$ 0.2、26.431 $\pm$ 0.2、27.242 $\pm$ 0.2、28.489 $\pm$ 0.2、29.710 $\pm$ 0.2。

优选地, 晶型 VI 具有基本上如图 15 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VI 的制备方法，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐溶于水和乙腈的混合液中；
- 2) 搅拌，析出晶体，过滤，干燥，得晶型 VI。

根据本发明，优选地，

步骤 1) 中，可以在 40 °C 以下，例如 30 °C 以下，如 20~25 °C，将化合物 1 盐酸盐溶于水和乙腈的混合液中；水和乙腈的混合液中乙腈的体积百分比可以为例如 5~99%，如 10~95%、15~75%、20~60% 或 25~50%；

步骤 2) 中，可以在 40 °C 以下，例如 30 °C 以下，如 20~25 °C，搅拌 20 小时，析出大量白色晶体，抽滤，所得固体在 25 °C 真空干燥，得到晶型 VI。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.264 $\pm$ 0.2、6.760 $\pm$ 0.2、7.556 $\pm$ 0.2、14.455 $\pm$ 0.2、20.123 $\pm$ 0.2、26.373 $\pm$ 0.2。

根据本发明，所述晶型 VII 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.264 $\pm$ 0.2、6.760 $\pm$ 0.2、7.556 $\pm$ 0.2、11.414 $\pm$ 0.2、11.743 $\pm$ 0.2、12.488 $\pm$ 0.2、13.419 $\pm$ 0.2、14.455 $\pm$ 0.2、17.246 $\pm$ 0.2、18.099 $\pm$ 0.2、20.123 $\pm$ 0.2、21.082 $\pm$ 0.2、25.370 $\pm$ 0.2、26.373 $\pm$ 0.2、27.294 $\pm$ 0.2。

优选地，晶型 VII 具有基本上如图 17 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII 的制备方法 A，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐溶于水中；

2a) 将步骤 1) 的水溶液冷却析晶；或 2b) 向步骤 1) 的水溶液中加入氯化钠，搅拌析晶；

- 3) 过滤，干燥，得晶型 VII。

根据本发明的方法，优选地，

步骤 1) 中，水的用量为化合物 1 盐酸盐重量的 10~500 倍，例如 20~200 倍，如 60 或 180 倍；优选地，在加入化合物 1 盐酸盐之前或之后将水加热；优选地，还包括热过滤除去不溶物的步骤；可将水加热至例如 70-100 °C，如 75 °C、80 °C、85 °C、90 °C 或 95 °C；

步骤 2a) 中，将步骤 1) 的水溶液冷却到 40 °C 以下，例如 30 °C 以下，如 20~25 °C 析晶；

步骤 2b) 中，在 40 °C 以下，例如 30 °C 以下，如 20~25 °C 搅拌析晶；氯化钠可以为其合适的形式，例如可以使用氯化钠溶液或氯化钠固体。优选地，加入氯化钠后搅拌使其溶解；例如，氯化钠的用量可以为化合物 1 盐酸盐的 1~15 倍，例如 4~8 倍；

其中步骤 2a) 和 2b) 为择一进行；

步骤 3) 中, 所述过滤可以为抽滤, 所述干燥可以为真空干燥。

本发明还提供化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII 的制备方法 B, 包括:

将上述晶型 I-VI 中的一种或多种, 使用水进行混旋打浆 3 天, 得到晶型 VII。

优选地, 所述方法中混旋打浆在 40 °C 以下, 例如 30 °C 以下, 如 20~25 °C 下进行; 混旋打浆中水的用量为晶型 I-VI 总重量的 20~200 倍, 例如 100 倍。

本发明还提供一种药物组合物, 包含上述晶体或晶型中的一种或多种。

根据本发明, 所述药物组合物还可包含药学上可接受的载体。

药学上可接受的载体优选是这样的载体, 其在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害, 以致于由所述载体引起的任何副作用不会破坏所述活性成分的有益作用。化合物或其药学上可接受的盐的药学有效量优选是对正在治疗的具体病况产生结果或者产生影响的量。可使用包括速释、缓释和定时释放制剂在内的任意有效的常规剂量单位形式, 将本发明的化合物与本领域公知的药学上可接受的载体一起以如下方式给药: 口服、肠胃外、局部、鼻腔、眼部、舌下、直肠、阴道给药等。

对于口服给药, 可将所述化合物或其药学上可接受的盐配制成固体或液体制剂, 例如胶囊剂、丸剂、片剂、含锭剂 (troche)、锭剂 (lozenge)、熔胶剂 (melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂, 并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂, 其可为普通的硬胶囊型或软胶囊型, 包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂 (例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉)。

在另一实施方案中, 可将本发明的化合物或其药学上可接受的盐和常规片剂基质 (例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉) 一起并与如下物质组合压制成片剂: 粘合剂 (例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)、用于辅助给药后片剂的分解和溶出的崩解剂 (例如土豆淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄蓍树胶、阿拉伯胶)、用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料与片剂模具和冲头的表面粘附的润滑剂 (例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌)、染料、着色剂, 以及用于改善片剂的感官性质并使它们更容易被患者接受的调味剂 (例如薄荷油、冬青油或樱桃香精)。用于口服液体剂型的适合的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂, 例如水和醇 (例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇), 所述稀释剂添加或不添加有药学上可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。可以存在各种其它物质作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

还可将本发明的化合物以所述化合物的注射剂进行肠胃外给药, 即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌肉或腹膜内给药, 所述注射剂优选在含有药物载体的生理学可接受的稀释剂中, 所述药物载体可为无菌液体或液体的混合物, 所述液体例如水, 盐水, 葡萄糖水溶液和相关的糖溶液, 醇例如乙醇、异丙醇或十六醇, 二醇例如丙二醇或聚乙二醇, 甘油缩酮例如 2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇, 醚例如聚乙二醇 400 (PEG400),

油，脂肪酸，脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯，所述稀释剂添加或不添加有药学上可接受的表面活性剂，例如肥皂或洗涤剂，助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素，或乳化剂和其它药学辅剂。

用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类，例如脱水山梨糖醇单油酸酯，以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物，所述疏水性基质由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

还可将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此可在直肠中溶化而释放所述药物的适合的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物。此类物质是例如可可脂和聚乙二醇。

用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体微球、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

可能需要或必须通过机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药剂的机械递送装置的构造和用途是本领域公知的。例如将药物直接给药至脑的直接技术通常涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。

可将本发明的化合物作为单一药剂给药或者与一种或多种其它药剂组合给药，其中所述组合不会引起不可接受的不良反应。本发明还涉及此类组合。例如，可将本发明的化合物与已知的化疗剂或抗癌剂（例如抗过度增殖性疾病或其它适应症的药剂等）以及与其混合物和组合进行组合。其它适应症药剂包括但不限于抗血管生成剂、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、DNA-嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂或抗激素。

本发明还提供所述晶型中的一种或多种，其用于治疗或预防与蛋白激酶活性相关的疾病。

本发明还提供调节（如下调）蛋白激酶活性的方法，其中包括将所述蛋白激酶与有效量的上述晶型中的一种或多种接触。该方法可以用于体内，也可以用于体外。优选地，所述蛋白激酶选自 mTOR 和 PI3K 中至少之一。

根据本申请的另一个方面，本申请提供了一种治疗与蛋白激酶活性相关的疾病的方法，所述方法包括将有效量的上述晶型中的一种或多种施用于有此需求的个体。所述个体可以为哺乳动物，如人类。

本说明书所述的与蛋白激酶活性相关的疾病（例如通过抑制 mTOR 和 PI3K 中一种或两种激酶来治疗或预防的疾病）可以为肿瘤，例如白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道间质瘤、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、阴道癌、绒毛膜癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、神经胶质细胞瘤、肥大细胞肿瘤、脑瘤、生殖细胞肿瘤、黑色素瘤、肉瘤，包括隆突性皮肤纤维肉瘤、骨肉瘤。

本申请中所述的与蛋白激酶活性相关的疾病还可以为代谢性疾病（例如糖尿病、肥胖症）和心血管疾病（例如动脉粥样硬化）。

本发明还提供所述晶型中的一种或多种用于制备治疗或预防疾病或病症的药物的用途，所述疾病或病症可以是与蛋白激酶活性相关的疾病或病症，例如包括可通过抑制 **mTOR** 和 **PI3K** 中一种或两种激酶来治疗或预防的疾病。

本发明还提供所述晶型中的一种或多种用于制备抑制 **mTOR** 和 **PI3K** 激酶中一种或两种的药物中的用途。

所述疾病包括由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病，或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病，特别地，所述疾病为例如血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移，如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头部和颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。

本发明还提供本发明的化合物及其组合物在制备治疗哺乳动物的过度增殖性病症的药物中的用途。可利用化合物来抑制、阻断、降低、减少等细胞增殖和/或细胞分裂和/或引起凋亡。过度增殖性病症包括但不限于银屑病、瘢痕疙瘩和其它影响皮肤的增生、良性前列腺增生（**BpH**）、实体瘤例如乳腺癌、呼吸道癌、肺癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌以及它们的远端转移。所述病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

本文所用的“代谢性疾病”是指因代谢问题引起的疾病，包括代谢障碍和代谢旺盛等原因，主要包括以下这些疾病：糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、低血糖症、痛风、蛋白质-能量营养不良症、维生素 A 缺乏病、坏血病、维生素 D 缺乏病、骨质疏松症等。

本文所用的“心血管疾病”又称为循环系统疾病，是一系列涉及循环系统的疾病，循环系统指人体内运送血液的器官和组织，主要包括心脏、血管(动脉、静脉、微血管)，可以细分为急性和慢性，一般都是与动脉硬化有关。心血管疾病包括：心脏病、低血压、高血压、高血糖症、中风、心肌梗塞、血栓、动脉硬化等。

这些病症已在人类中得到良好的表征，但是还以相似的病因学存在于其它哺乳动物中，并且可通过给药本发明的药物组合物进行治疗。

在一些实施方式中，所述药物组合物可以是口服的片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释制剂、溶液和悬浮液，用于胃肠外注射的无菌溶液、悬浮液或乳液，用于外用的软膏或乳膏，或者用于直肠给药的栓剂。在其它实施方式中，所述药物组合物为适合单次施予

精确剂量的单位剂型。在其它实施方式中，所述化合物的量在约 0.001mg/kg 体重/天-约 1000mg/kg 体重/天的范围内。在其它实施方式中，所述化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重/天-约 50mg/kg 体重/天。在一些实施方式中，所述化合物的量为约 0.001g/天-约 7g/天。在其它实施方式中，所述化合物的量为约 0.002g/天-约 6g/天。在其它实施方式中，所述化合物的量为约 0.005g/天-约 5g/天。在其它实施方式中，所述化合物的量为约 0.01g/天-约 5g/天。在其它实施方式中，所述化合物的量为约 0.02g/天-约 5g/天。在其它实施方式中，所述化合物的量为约 0.05g/天-约 2.5g/天。在其它实施方式中，所述化合物的量为约 0.1g/天-约 1g/天。在其它实施方式中，低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中，可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在一些实施方式中，以单剂量施用所述化合物，每天一次。在其它实施方式中，以多剂量施用所述化合物，每天不只一次。在一些实施方式中，每天施用两次所述化合物。在其它实施方式中，每天施用三次所述化合物。在其它实施方式中，每天施用四次所述化合物。在其它实施方式中，每天施用四次以上的所述化合物。在一些实施方式中，所述药物组合物施用于的个体为哺乳动物。在其它实施方式中，所述哺乳动物是人。在其它实施方式中，所述药物组合物还包含至少一种治疗剂(即制成一种剂型)。在一些实施方式中，所述药物组合物和至少一种治疗剂分别以独立的剂型组合成组合产品，如套装药品(kit of part)。

本发明提供的晶型具有良好的稳定性，包括在高温、高湿和强光照等三种极端条件下具有良好的稳定性，并且在压片过程中也保持良好的稳定性。本发明提供的晶型具有良好的体内吸收代谢性质，包括血药浓度、药时曲线 AUC、半衰期等。而且，本发明的晶型溶解速度得到改善，有利于制剂上的应用。

药学术语

某些药学术语本文所用的有关术语“受试者”、“患者”或“个体”是指患有疾病、病症或病况等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实施例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴)；家畜，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实施例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方式中，所述哺乳动物为人。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状，预防其它症状，改善或预防导致症状的潜在代谢原因，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的发展，缓解疾病或病症，使疾病或病症好转，缓解由疾病或病症导致的症状，或者中止疾病或病症的症状，此外，该术语包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和/或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外，对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果，例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响，但观察到患者情况改善。就预防效果而言，可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物，或者即便尚未做出疾病诊断，但向出现该疾病的一个或多个生

理症状的患者施用所述组合物。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、外用和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方式中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文针对制剂、组合物或成分所用术语“可接受的”是指对接受治疗的受试者的一般健康情况没有长期的有害影响。

附图说明

图 1 为实施例 I-1 中晶型 I 使用 Cu-K α 辐射的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 谱图。

图 2 为实施例 I-1 中晶型 I 的热失重分析 (TGA) 谱图。

图 3 为实施例 I-1 中晶型 I 的差示扫描量热 (DSC) 谱图。

图 4 为实施例 I-4 中晶型 I 在 60 °C 条件下固体的 XRPD 谱图。

图 5 为实施例 I-4 中晶型 I 在 25 °C/90%RH 条件下固体的 XRPD 谱图。

图 6 为实施例 I-4 中晶型 I 在光照条件下固体的 XRPD 谱图。

图 7 为实施例 I-5 中晶型 I 压片前后的 XRPD 对比图。

图 8 为实施例 II-1 中晶型 II 的 XRPD 谱图。

图 9 为实施例 II-1 中晶型 II 的 TGA 谱图。

图 10 为实施例 III-1 中晶型 III 的 XRPD 谱图。

图 11 为实施例 IV-1 中晶型 IV 的 XRPD 谱图。

图 12 为实施例 IV-1 中晶型 IV 的 TGA 谱图。

图 13 为实施例 V-1 中晶型 V 的 XRPD 谱图。

图 14 为实施例 V-1 中晶型 V 的 TGA 谱图。

图 15 为实施例 VI-1 中晶型 VI 的 XRPD 谱图。

图 16 为实施例 VI-1 中晶型 VI 的 TGA 谱图。

图 17 为实施例 VII-1 中晶型 VII 的 XRPD 谱图。

图 18 为实施例 VII-1 中晶型 VII 的 TGA 谱图。

图 19 为实施例 VII-1 中晶型 VII 的差示扫描量热 (DSC) 谱图。

具体实施方式

以下通过实施例对本发明的技术方案进行详细说明，以便更好的理解本发明的技术方案和实质。所述实施例仅为示例性的描述，不应当理解为对本发明保护范围的限制。本领域技术人员根据发明内容及以下实施例所作出的变型或改变均涵盖在本发明要求保护的范围内。

以下实施例中 X-射线粉末衍射是由 Bruker D8 advance 型 X-射线粉末衍射仪测定的，该仪器配备了 LynxEye 检测器。样品的 2 θ 扫描角度是从 3°到 40°，扫描步长是 0.02°，管电压和管电流分别为 40 KV 和 40 mA。样品测量采用的样品盘为零背景样品盘。

以下实施例中的差示扫描量热 (DSC) 分析使用 TA DSC Q200 进行，其校正使用的标准样品是铟。2-3 mg 样品精确称重后置于 TA DSC 样品盘中，并记录下样品的准确质量。样品在 50 mL/min 的氮气流中以 10 °C/min 的升温速率加热至 200-250 °C。以下实施例中的热重分析使用 TA TGA Q500 进行。2-3 mg 样品置于已平衡的铝制样品盘中，样品质量在 TGA 加热炉内自动称量。样品以 10 °C/min 的速率加热至 200-300 °C。测试过程中，氮气对天平室和样品室的氮气流分别是 40 mL/min 和 60 mL/min。

除非另有说明，如下实施例中的原料、底物或试剂均为市售可得的商品（例如所用无水乙醇为市售的分析纯无水乙醇），其也可通过本领域已知的方法制备获得。

实施例 I-1 晶型 I 制备

将化合物 1 盐酸盐 96 g 溶于浴温 100 °C 的 860 ml 水中，趁热加入 43 g 氯化钠固体，搅拌下使其溶解，缓慢降温至 30 °C 析晶，抽滤并用 100 ml 水淋洗，所得固体在 25 °C 真空干燥，得到 86 g 黄绿色结晶，经测试为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I。

实施例 I-2 晶型 I 制备

将化合物 1 的盐酸盐 110 g 溶于浴温 100 °C 的 2 L 水中，趁热加入 100 g 氯化钠在 500 ml 水中的溶液，搅拌下缓慢降温至 20 °C 析晶，抽滤并用 100 ml 水淋洗，所得固体在 30 °C 真空干燥，得到 97 g 黄绿色结晶，经测试为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I。

实施例 I-3 晶型 I 制备

将化合物 1 的盐酸盐 0.5 g 溶于浴温 85 °C 的 10 ml 乙醇和 5.5ml 水的混合液中，搅拌下自然冷却至 25 °C 析晶，抽滤，所得固体在 25 °C 真空干燥，得到 0.36 g 黄绿色结晶，经测试为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I。

实施例 I-4 晶型 I 稳定性实验

取少量实施例 I-1 中化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I，分别放入药品稳定性实验箱中，控制表 1 所列的条件进行稳定性实验，纯度和含量所得结果列于表 I-1 中，晶型测

试结果如图 4 到 6 所示。

如表 I-1 所示, 在高温、高湿和强光照等三种极端条件下, 晶型 I 的化合物纯度和含量均无明显变化(纯度浮动在 0.2% 以内, 含量浮动在 1% 以内), 证明了晶型 I 的稳定性较好。

如图 4 至图 6 所示, 在高温、高湿和强光照等三种极端条件下, 晶型 I 均保持晶型未变, 证明了晶型 I 的稳定性较好。

表 I-1 晶型 I 固体稳定性实验结果

条件	时间	纯度%	杂质%	含量%
原料药	初始	99.26	0.74	100.41
60 °C	5 天	99.27	0.73	99.62
	10 天	99.21	0.79	99.51
25 °C/95%RH	5 天	99.28	0.72	100.86
	10 天	99.26	0.74	99.61
光照 (4500Lx±500Lx)	5 天	99.07	0.93	99.84
	10 天	99.13	0.87	99.50

实施例 I-5 晶型 I 压片稳定性实验

取少量实施例 1 中化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I, 手动压成直径为 8 mm 的药片, 然后将药片轻轻碾碎, 粉末进行 XRPD 分析, 并将结果与压片前的 XRPD 结果进行对比, 如图 7 所示, 用以考察压片过程否对晶型产生影响。对晶型 I 压片前后粉末的 XRPD 图谱进行了对比, 结果表明, 压片过程对晶型 I 无改变, 压片前后粉末的 XRPD 图谱相同。

实施例 I-6 晶型 I 的 SD 大鼠口服给药代谢实验

将 11.392 mg 晶型 I 的化合物 1 盐酸盐的悬浮于 5.274 mL 0.5% 的羧甲基纤维素钠中, 涡旋, 形成均一混悬液, 之后超声 2 min 最终制成浓度为 2 mg/mL 的均一混悬溶液(给药当天现用现配, 存放不超过 4 小时)。对三只 SD 大鼠按 10 mg/kg 体重剂量灌胃给药, 按设定的时间点取血分析, 所得结果列于下表 I-2:

表 I-2: 晶型 I 大鼠灌胃药物代谢实验数据

受试组	pts for t1/2	t1/2 (h)	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC last (h*ng/mL)	AUCInf (h*ng/mL)	AUC Extr (%)	MRT (h)	AUC/D (h*ng*kg/mg*mL)
大鼠 1	3	5.28	2.8	19000	235164	246808	4.72	6.74	11758
大鼠 2	3	5.40	4	12100	183423	192466	4.70	7.13	9171
大鼠 3	3	5.81	2.5	12700	153500	163230	5.96	6.65	7675
均值	3	5.50	3.1	14600	190696	200835	5.13	6.84	9535

从表 I-2 可以得知, 晶型 I 的药物给药后, 最高血药浓度 (Cmax) 可达 14600 ng/ml, AUC last 可达 190696 h*ng/mL, 这在药物代谢中是非常高的数值, 同时 5.5 h 的半衰期也是药物代谢中比较理想的数值, 这些都证明了晶型 I 的药物在动物体内的吸收代谢性质良好。

实施例 II-1 晶型 II 制备

室温下, 将化合物 1 盐酸盐的乙酸乙酯饱和溶液和 2-丁酮饱和溶液各 100 微升, 于 96 孔板内混合, 用扎过洞的封口膜覆盖, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 II。

实施例 II-2 晶型 II 制备

室温下, 将化合物 1 盐酸盐的四氢呋喃饱和溶液和乙腈饱和溶液各 100 微升, 于 96 孔板内混合, 用扎过洞的封口膜覆盖, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 II。

实施例 II-3 晶型 II 制备

室温下, 将化合物 1 盐酸盐的四氢呋喃饱和溶液和丙酮饱和溶液各 100 微升, 于 96 孔板内混合, 用扎过洞的封口膜覆盖, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 II。

实施例 III-1 晶型 III 制备

室温下, 将化合物 1 盐酸盐的乙醇饱和溶液和异丙醇饱和溶液各 100 微升, 于 96 孔板内混合, 用扎过洞的封口膜覆盖, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐的晶型 III。

实施例 III-2 晶型 III 制备

室温下, 将化合物 1 盐酸盐的异丙醇饱和溶液和甲基叔丁基醚饱和溶液各 100 微升, 于 96 孔板内混合, 用扎过洞的封口膜覆盖, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐的晶型 III。

实施例 IV-1 晶型 IV 制备

室温下, 将化合物 1 盐酸盐的甲苯饱和溶液和乙酸异丁酯饱和溶液各 100 微升, 于 96 孔板内混合, 用扎过洞的封口膜覆盖, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐的晶型 IV。

实施例 V-1 晶型 V 制备

将实例 I-1 的母液在 20~25 °C 长时间放置 48 小时以上, 析出白色结晶, 抽滤, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 V。

实施例 V-2 晶型 V 制备

将实例 I-2 的母液在 20~25 °C 长时间放置, 析出白色结晶, 抽滤, 得到晶体, 经测试为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 V。

实施例 VI-1 晶型 VI 制备

将化合物 1 的盐酸盐 0.5 g 于 20~25 °C 溶于 50 ml 水和 20 ml 乙腈的混合液中, 室温搅拌 20 小时, 析出大量白色晶体, 抽滤, 所得固体在 25 °C 真空干燥, 得到 0.27 g 白色结晶, 经测试为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VI。

实施例 VII-1 晶型 VII 制备

将化合物 1 的盐酸盐 0.5 g 溶于加热至 90 °C 的 90 ml 水, 冷却到室温(20~25 °C), 搅拌下加入 3 g 氯化钠, 室温搅拌 20 小时, 析出大量黄白色固体, 抽滤, 所得固体在 25 °C 真空干燥, 得到 0.46 g 白色结晶, 经测试为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII。

实施例 VII-2 晶型 VII 制备

将化合物 1 的盐酸盐 0.5 g 大部分溶于加热至 100 °C 的 12 ml 水, 热过滤除掉少量不溶物, 母液搅拌下自然冷却到室温(20~25 °C), 抽滤, 所得固体在 25 °C 真空干燥, 得到 0.21 g 白色结晶, 经测试为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII。

实施例 VII-3 晶型 VII 制备

将上述晶型 I, 取 10 mg, 加入 1 ml 水, 20~25 °C 混旋打浆 3 天, 得到白色结晶,

经测试为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII。

实施例 VII-4 晶型 VII 制备

按照实施例 VII-3，但将晶型 I 替换为上述晶型 II、III、IV、V、VI 中的一种，均获得晶型 VII。

实施例 VII-5 晶型 VII 的溶解速度测试

分别称取晶型 VII、晶型 I、晶型 VI 各 3 mg，分别放入 3 个 1 ml 的塑料离心管中，每管加 1 ml 蒸馏水，于 20~25 °C 晃动 5 秒钟后放置，观察溶解现象：

晶型 VII 在 10 秒内全部溶清；

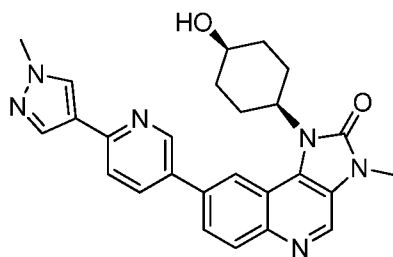
晶型 I 在 2 小时内基本溶清，5 小时内全部溶清；

晶型 VI 在 5 小时后未溶清。

由此可见，晶型 VII 是速溶晶型，在制作速溶剂型方面有很好的应用价值。

权 利 要 求

1. 下式所示化合物 1 的可药用盐（如盐酸盐）或其水合物的晶体：



化合物 1。

2. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2；

例如，所述晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、15.406 $\pm$ 0.2、16.380 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、18.066 $\pm$ 0.2、18.739 $\pm$ 0.2、20.894 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2、22.955 $\pm$ 0.2；

优选地，所述晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括：9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、15.406 $\pm$ 0.2、16.380 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、18.066 $\pm$ 0.2、18.739 $\pm$ 0.2、20.894 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2、22.955 $\pm$ 0.2、26.312 $\pm$ 0.2、26.918 $\pm$ 0.2、27.556 $\pm$ 0.2、35.168 $\pm$ 0.2；

更优选地，所述晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括：9.028 $\pm$ 0.2、11.196 $\pm$ 0.2、12.200 $\pm$ 0.2、15.406 $\pm$ 0.2、16.380 $\pm$ 0.2、16.828 $\pm$ 0.2、17.393 $\pm$ 0.2、18.066 $\pm$ 0.2、18.739 $\pm$ 0.2、20.036 $\pm$ 0.2、20.894 $\pm$ 0.2、22.504 $\pm$ 0.2、22.955 $\pm$ 0.2、24.973 $\pm$ 0.2、25.505 $\pm$ 0.2、26.312 $\pm$ 0.2、26.918 $\pm$ 0.2、27.556 $\pm$ 0.2、28.403 $\pm$ 0.2、29.176 $\pm$ 0.2、31.586 $\pm$ 0.2、35.168 $\pm$ 0.2；

优选地，晶型 I 具有基本上如图 1 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

3. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 II，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：8.934 $\pm$ 0.2、11.126 $\pm$ 0.2、15.367 $\pm$ 0.2、22.437 $\pm$ 0.2；

优选地，所述晶型 II 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括：8.934 $\pm$ 0.2、11.126 $\pm$ 0.2、12.161 $\pm$ 0.2、15.367 $\pm$ 0.2、16.289 $\pm$ 0.2、17.369 $\pm$ 0.2、18.037 $\pm$ 0.2、18.667 $\pm$ 0.2、20.896 $\pm$ 0.2、22.437 $\pm$ 0.2、22.928 $\pm$ 0.2、24.995 $\pm$ 0.2、26.269 $\pm$ 0.2、26.890 $\pm$ 0.2、27.574 $\pm$ 0.2；

优选地，所述晶型 II 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 ($^{\circ}$) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰包括：8.486 $\pm$ 0.2、8.934 $\pm$ 0.2、11.126 $\pm$ 0.2、12.161 $\pm$ 0.2、13.317 $\pm$ 0.2、15.367 $\pm$ 0.2、16.289 $\pm$ 0.2、16.742 $\pm$ 0.2、17.369 $\pm$ 0.2、18.037 $\pm$ 0.2、18.667 $\pm$ 0.2、19.966 $\pm$ 0.2、20.896 $\pm$ 0.2、22.437 $\pm$ 0.2、

22.928±0.2、24.995±0.2、25.467±0.2、26.269±0.2、26.890±0.2、27.213±0.2、27.574±0.2、28.366±0.2、29.075±0.2、35.001±0.2；

优选地，晶型 II 具有基本上如图 8 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

4. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐的晶型 III，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.396±0.2、7.115±0.2、8.972±0.2、10.803±0.2、11.870±0.2、18.542±0.2、23.071±0.2；

优选地，所述晶型 III 以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.396±0.2、7.115±0.2、8.972±0.2、10.803±0.2、11.147±0.2、11.870±0.2、12.139±0.2、15.417±0.2、16.297±0.2、16.559±0.2、17.374±0.2、18.074±0.2、18.542±0.2、19.310±0.2、22.464±0.2、23.071±0.2、24.550±0.2、25.843±0.2、26.903±0.2、28.737±0.2、29.664±0.2、35.016±0.2；

优选地，晶型 III 具有基本上如图 10 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

5. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐的晶型 IV，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.178±0.2、8.996±0.2、11.170±0.2、15.393±0.2、16.343±0.2、17.349±0.2、18.064±0.2、18.708±0.2、19.479±0.2、19.994±0.2、20.901±0.2、22.470±0.2、22.935±0.2、24.964±0.2、25.504±0.2、26.287±0.2、26.920±0.2、27.545±0.2；

优选地，所述晶型 IV 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.178±0.2、6.614±0.2、7.181±0.2、7.470±0.2、8.996±0.2、11.170±0.2、11.723±0.2、12.183±0.2、13.323±0.2、14.412±0.2、15.393±0.2、16.343±0.2、16.777±0.2、17.349±0.2、18.064±0.2、18.708±0.2、19.479±0.2、19.994±0.2、20.901±0.2、22.470±0.2、22.935±0.2、24.964±0.2、25.504±0.2、26.287±0.2、26.920±0.2、27.545±0.2、28.363±0.2、28.841±0.2、29.152±0.2、31.487±0.2、33.970±0.2、35.136±0.2；

优选地，晶型 IV 具有基本上如图 11 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

6. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 V，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.181±0.2、8.318±0.2、18.223±0.2、31.778±0.2；

根据本发明，所述晶型 V 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.181±0.2、7.226±0.2、8.318±0.2、9.524±0.2、10.496±0.2、12.037±0.2、18.223±0.2、27.421±0.2、31.778±0.2；

优选地，晶型 V 具有基本上如图 13 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

7. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VI，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度(°)表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：7.489±0.2、8.897±0.2、

11.140±0.2、11.638±0.2、13.348±0.2、13.755±0.2、16.110±0.2、17.152±0.2、18.782±0.2、19.865±0.2、20.891±0.2、21.477±0.2、25.245±0.2、26.184±0.2、26.431±0.2、27.242±0.2、28.489±0.2；

根据本发明，所述晶型 VI 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：7.489±0.2、8.153±0.2、8.897±0.2、11.140±0.2、11.638±0.2、13.348±0.2、13.755±0.2、14.985±0.2、15.467±0.2、16.110±0.2、17.152±0.2、18.240±0.2、18.782±0.2、19.865±0.2、20.891±0.2、21.477±0.2、22.333±0.2、22.888±0.2、25.245±0.2、26.184±0.2、26.431±0.2、27.242±0.2、28.489±0.2、29.710±0.2；

优选地，晶型 VI 具有基本上如图 15 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

8. 权利要求 1 所述的晶体，其为化合物 1 盐酸盐二水合物的晶型 VII，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.264±0.2、6.760±0.2、7.556±0.2、14.455±0.2、20.123±0.2、26.373±0.2；

根据本发明，所述晶型 VII 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度 (°) 表示的 X-射线粉末衍射特征峰可以包括：6.264±0.2、6.760±0.2、7.556±0.2、11.414±0.2、11.743±0.2、12.488±0.2、13.419±0.2、14.455±0.2、17.246±0.2、18.099±0.2、20.123±0.2、21.082±0.2、25.370±0.2、26.373±0.2、27.294±0.2；

优选地，晶型 VII 具有基本上如图 17 所示的 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射图。

9. 权利要求 2 所述晶体的制备方法，选自下列制备方法 A 或制备方法 B 中的一种：

制备方法 A，包括：

- 1) 将化合物 1 盐酸盐溶于水中；
- 2) 向步骤 1) 的溶液中加入氯化钠；
- 3) 降温，析晶，过滤，干燥，得到晶型 I；

优选地，

步骤 1) 中，可以在加入化合物 1 盐酸盐之前或之后将水加热，以使化合物 1 盐酸盐溶解；其中，水的用量可以为化合物 1 盐酸盐重量的 2~80 倍，例如 4~70 倍、6~60 倍、8~50 倍或 10~25 倍；可将水加热至例如 70-100 °C，如 75 °C、80 °C、85 °C、90 °C 或 95 °C；

步骤 2) 中，可以在保持步骤 1) 溶液的温度下，加入氯化钠；作为实例，可以控制所述氯化钠的用量以使其占溶液总重量的 0.1~26%，例如 0.5~20%、0.8~15% 或 1~10%，例如 3~5%；

所述氯化钠可以为合适的形式，例如可以使用氯化钠溶液或氯化钠固体。优选地，加入氯化钠后搅拌使其溶解；所述氯化钠溶液优选为氯化钠水溶液，其中氯化钠的重量百分含量可以为 10% 至饱和浓度，例如 12%、15%、16%、17%、18%、20%、22%、24%、25%、26%；

步骤 3) 中, 可以在搅拌下缓慢降温至 60 °C 以下 (如 20~50 °C) 析晶, 抽滤, 淋洗, 15~35 °C (例如 20°C、25°C、30°C) 真空干燥, 得到化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I;

或者,

制备方法 B, 包括:

1) 将化合物 1 盐酸盐溶于乙醇水溶液中;

2) 降温, 析晶, 过滤, 干燥, 得到晶型 I;

优选地,

步骤 1) 中, 可以在加入化合物 1 盐酸盐之前或之后将乙醇水溶液加热, 以使化合物 1 盐酸盐溶解; 其中, 乙醇水溶液的用量可以为化合物 1 盐酸盐重量的 5~80 倍, 例如 10~70 倍、20~60 倍或 30~50 倍; 可将乙醇水溶液加热至例如 50-100 °C, 如 55 °C、60 °C、65 °C、70 °C、75 °C、80 °C、85 °C、90 °C 或 95 °C;

乙醇水溶液中乙醇的质量百分比可以为例如 30~99%, 如 40~98%、45~95%、46~85%、48~80%、50~75% 或 60~70%;

步骤 2) 中, 可以在搅拌下缓慢降温至 40 °C 以下 (如 20~30 °C) 析晶, 抽滤, 15~35 °C (例如室温 25°C) 真空干燥, 得到化合物 1 盐酸盐一水合物的晶型 I。

10. 权利要求 8 所述晶体的制备方法, 选自下列制备方法 A 或制备方法 B 中的一种:

制备方法 A, 包括:

1) 将化合物 1 盐酸盐溶于水中;

2a) 将步骤 1) 的水溶液冷却析晶; 或 2b) 向步骤 1) 的水溶液中加入氯化钠, 搅拌析晶;

3) 过滤, 干燥, 得晶型 VII;

优选地,

步骤 1) 中, 水的用量为化合物 1 盐酸盐重量的 10~500 倍, 例如 20~200 倍, 如 60 或 180 倍; 优选地, 在加入化合物 1 盐酸盐之前或之后将水加热; 优选地, 还包括热过滤除去不溶物的步骤; 可将水加热至例如 70-100 °C, 如 75 °C、80 °C、85 °C、90 °C 或 95 °C;

步骤 2a) 中, 将步骤 1) 的水溶液冷却到 40 °C 以下, 例如 30 °C 以下, 如 20~25 °C 析晶;

步骤 2b) 中, 在 40 °C 以下, 例如 30 °C 以下, 如 20~25 °C 搅拌析晶; 氯化钠可以为合适的形式, 例如可以使用氯化钠溶液或氯化钠固体。优选地, 加入氯化钠后搅拌使其溶解; 例如, 氯化钠的用量可以为化合物 1 盐酸盐的 1~15 倍, 例如 4~8 倍;

步骤 3) 中, 所述过滤可以为抽滤, 所述干燥可以为真空干燥;

或者,

制备方法 B, 包括:

将上述晶型 I-VI 中的一种或多种, 使用水进行混旋打浆 3 天, 得到晶型 VII。

优选地，所述方法中混旋打浆在 40 °C 以下，例如 30 °C 以下，如 20~25 °C 下进行；混旋打浆中水的用量为晶型 I-VI 总重量的 20~200 倍，例如 100 倍。

11. 药物组合物，包含权利要求 1-8 任一项所述晶体中的一种或多种。

12. 权利要求 1-8 任一项所述晶体用于制备治疗或预防疾病的药物的用途，特别是用于制备抑制 mTOR 和 PI3K 激酶中一种或两种的药物中的用途。

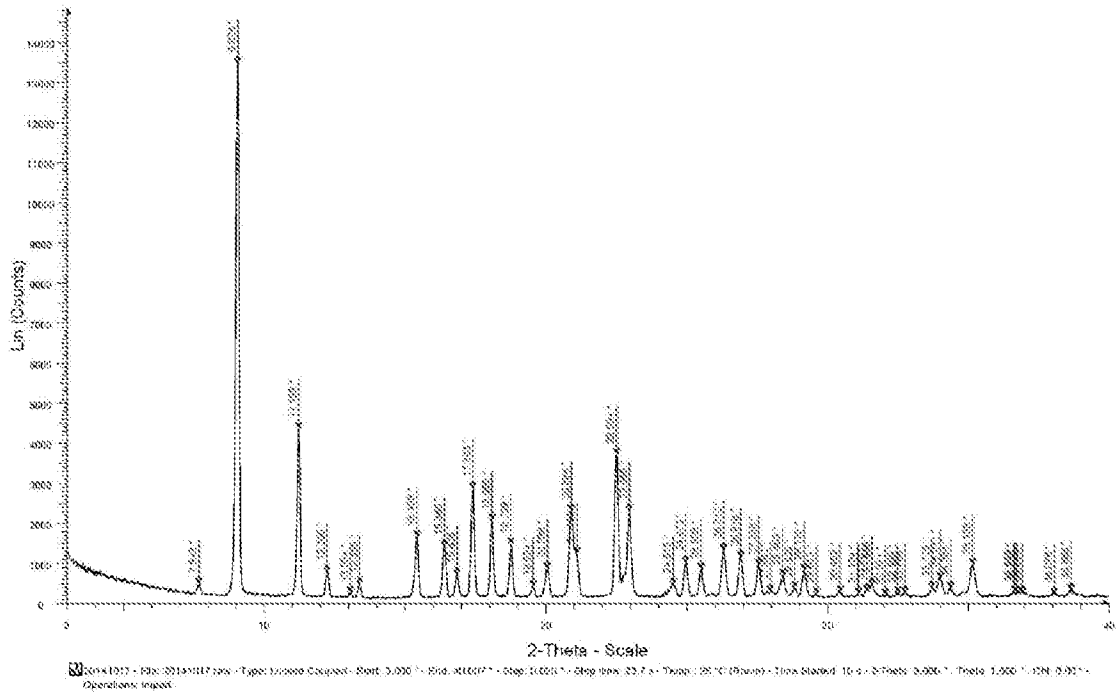


图 1

Sample: 20141917
Size: 2.6580 mg

TGA

File: D:\TGA\2014\PP-208\Initial\20141017.001
Run Date: 21-Nov-2014 16:49
Instrument: TGA Q500 V20.10 Build 36

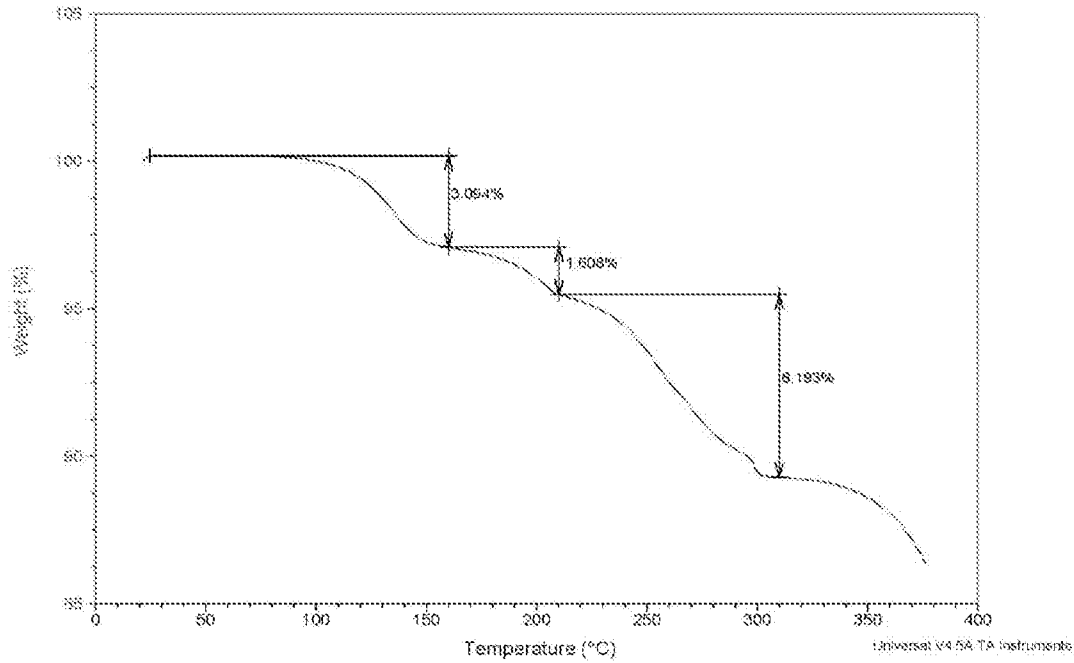


图 2

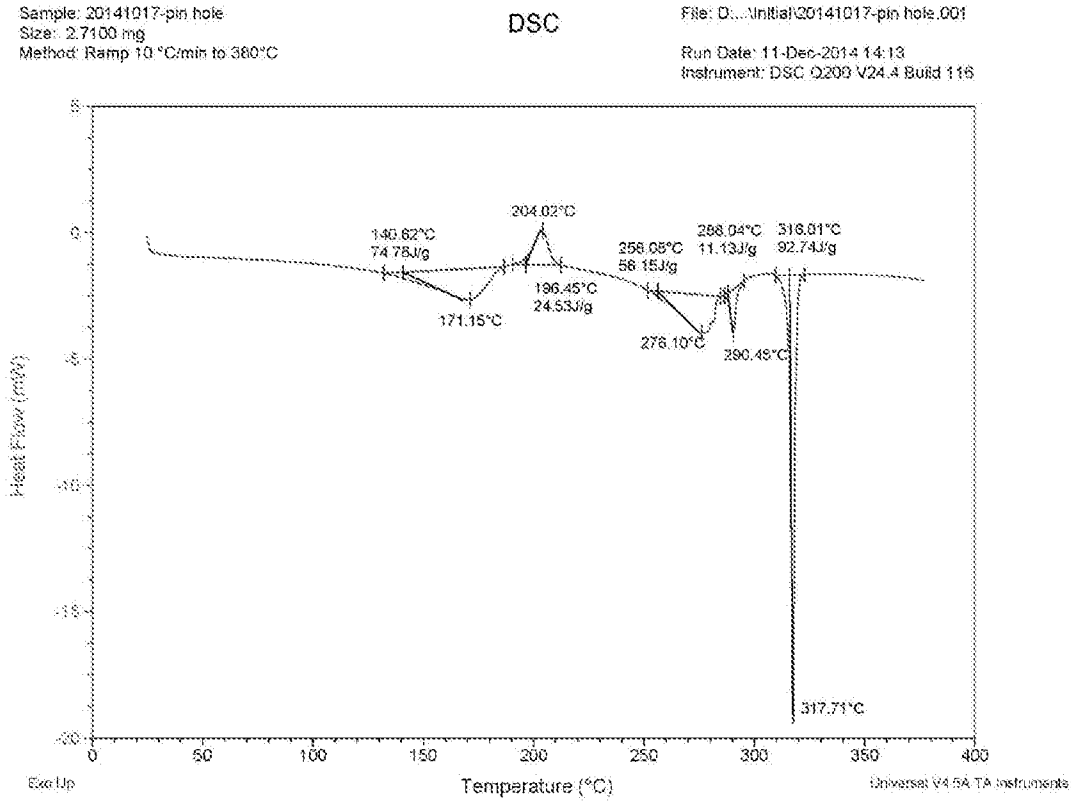


图 3

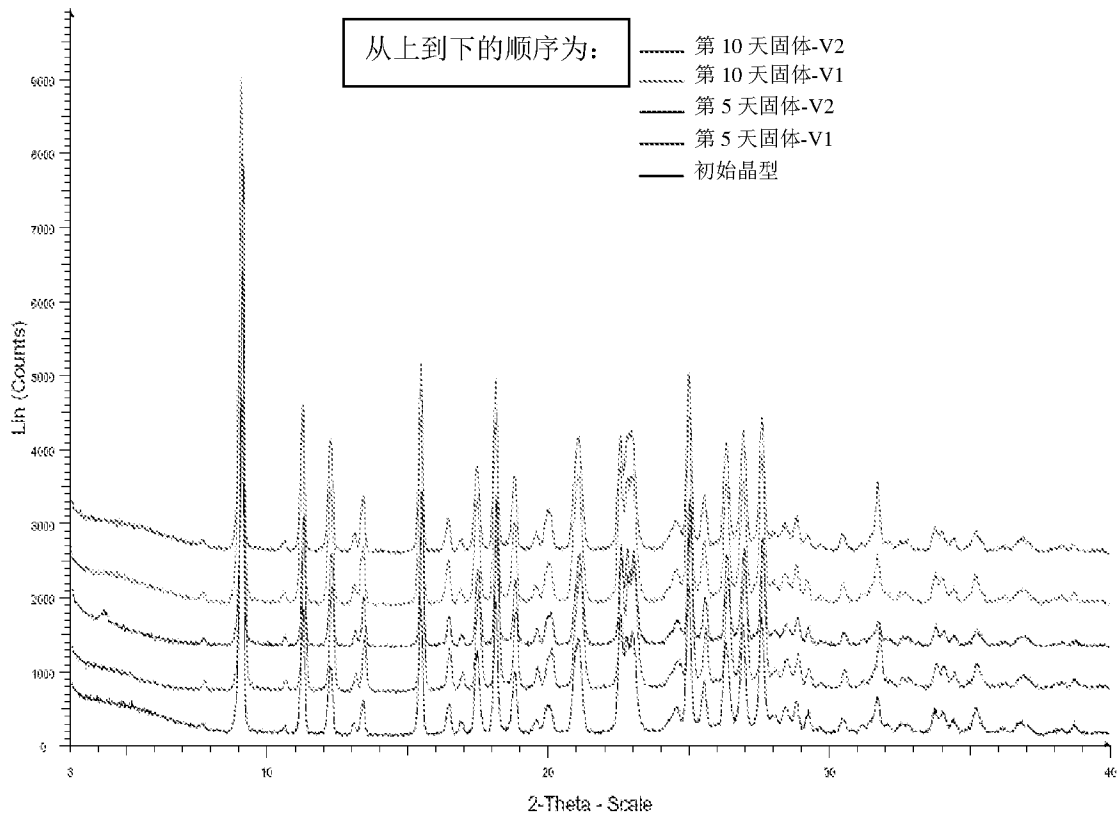


图 4

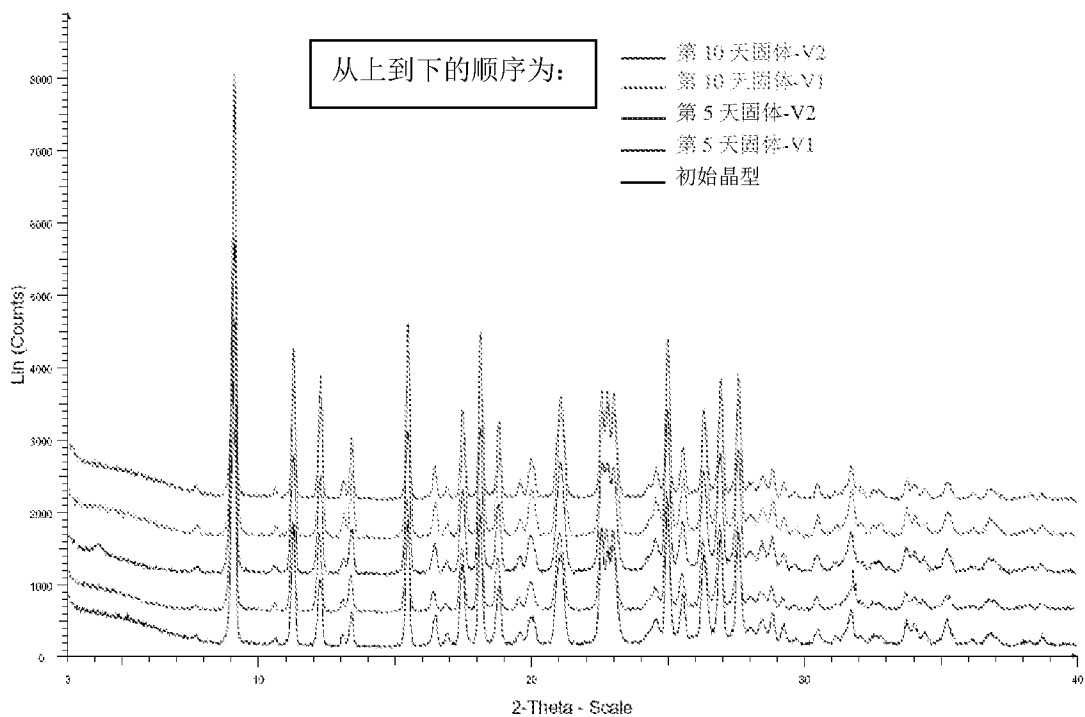


图 5

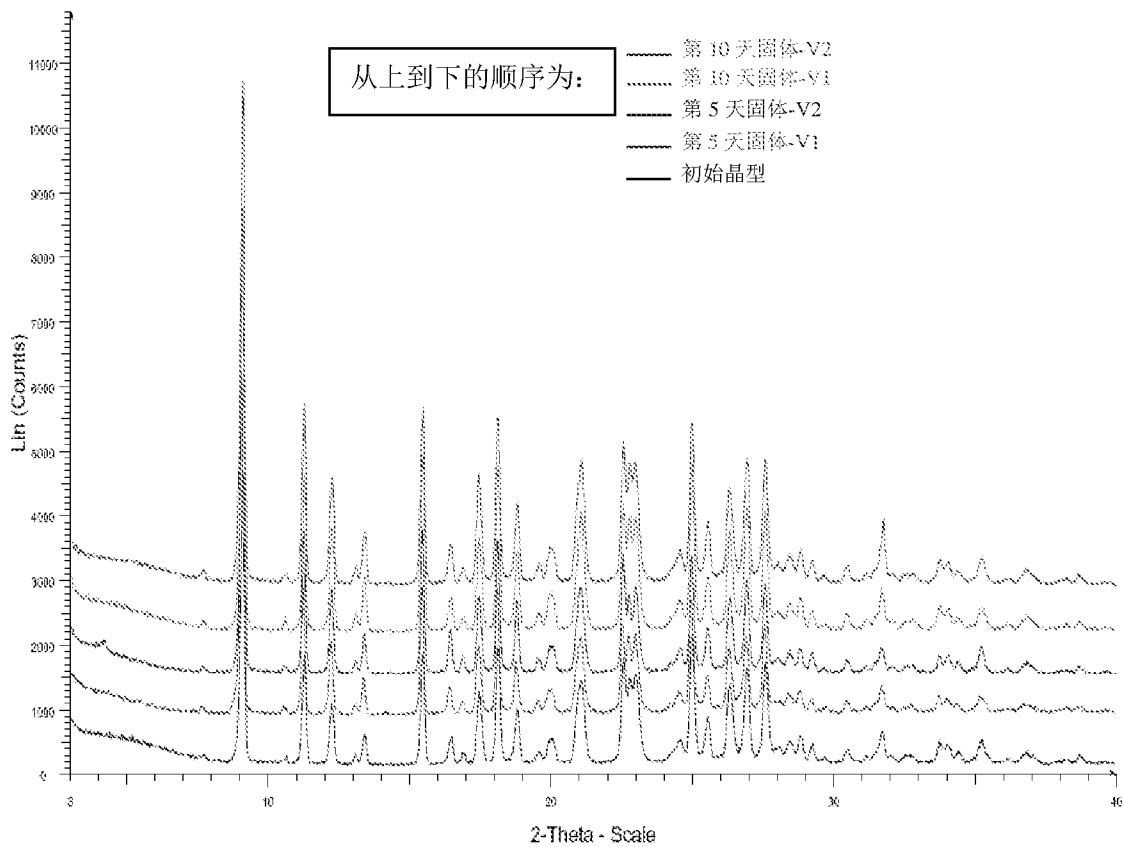


图 6

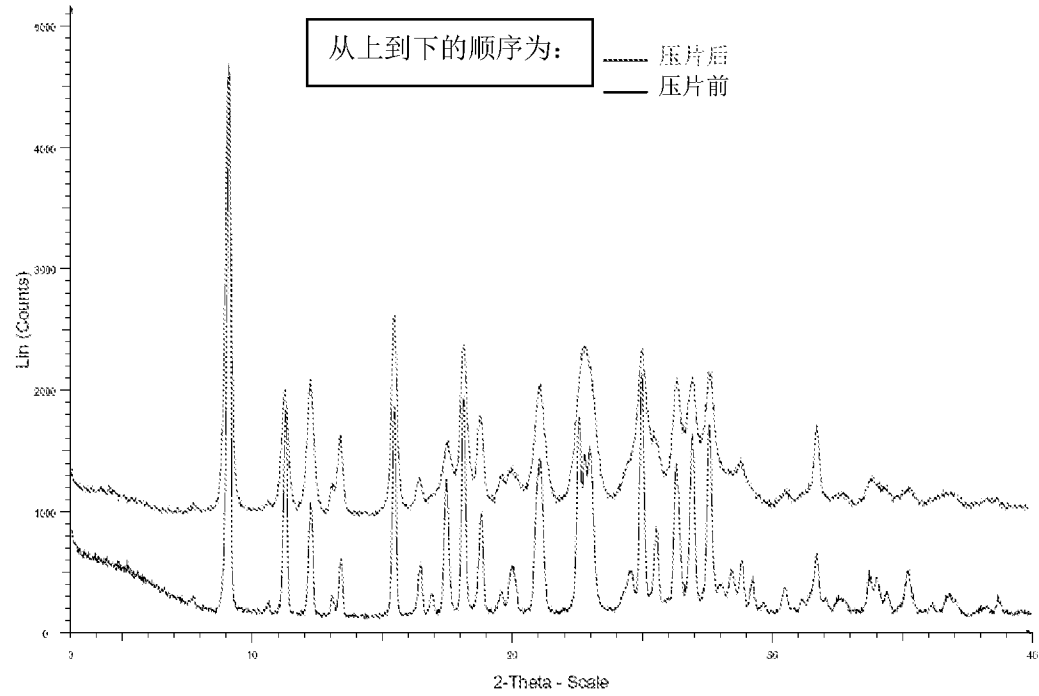


图 7

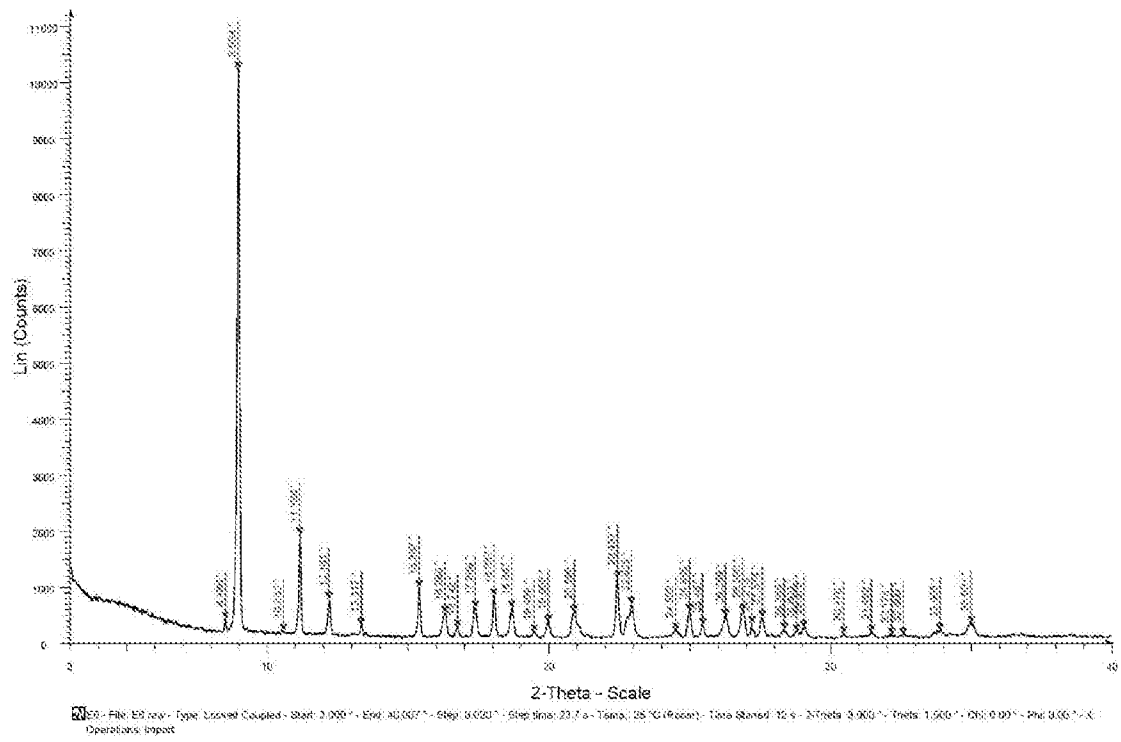


图 8

Sample: Form 2-(D2-D3-D6)
Size: 3.0290 mg

TGA

File: D:\Form 2-(02-03-06).001

Run Date: 15-Dec-2014 14:13

Instrument: TGA Q500 V20.10 Build 36

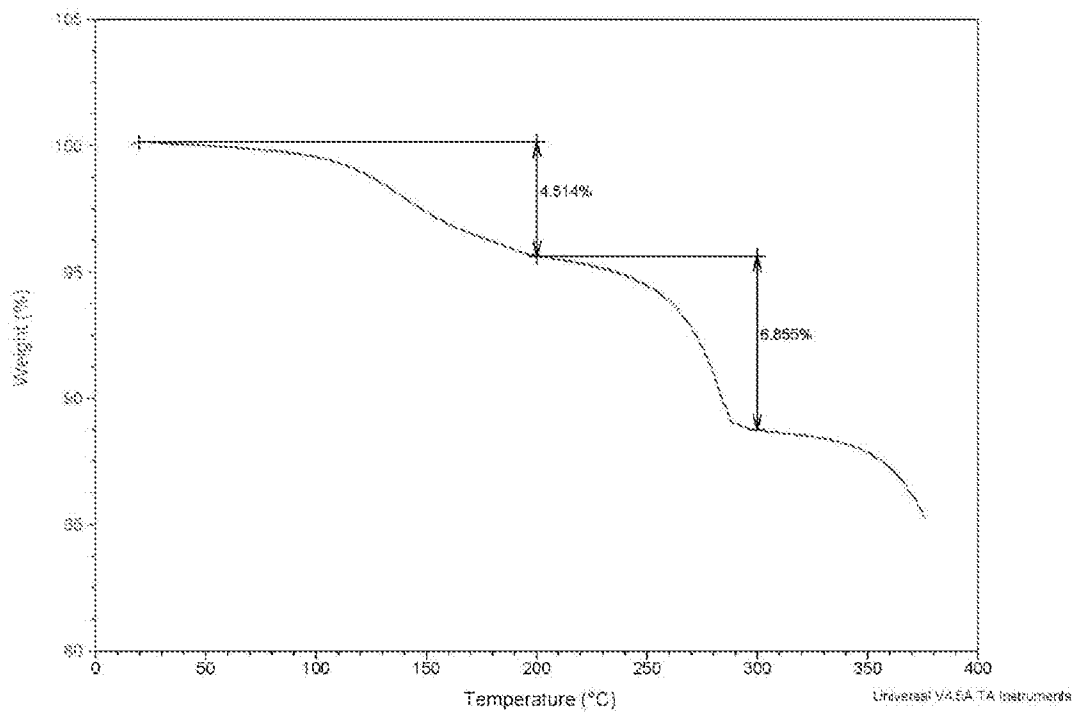


图 9

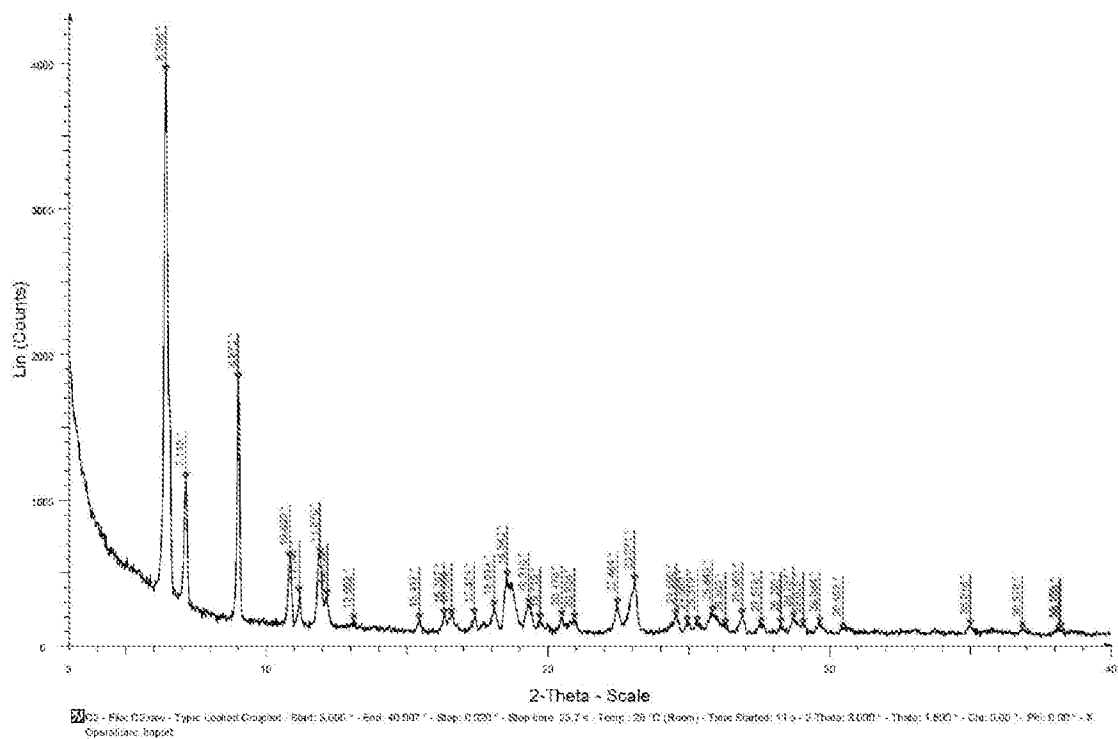


图 10

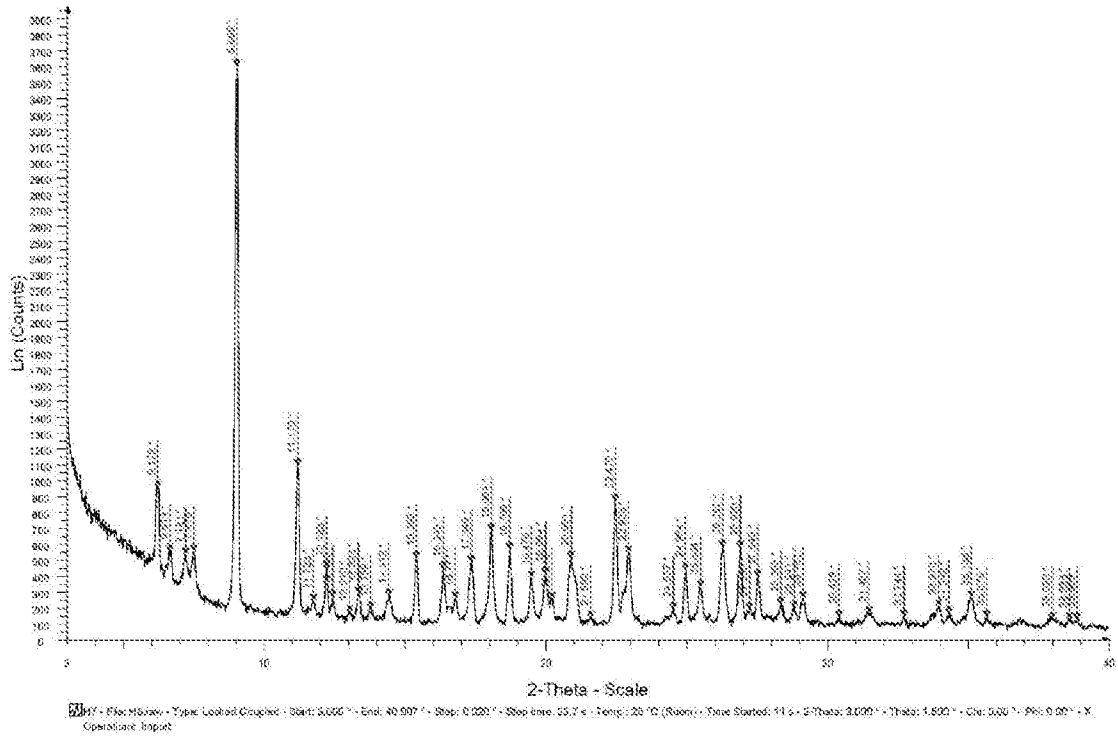


图 11

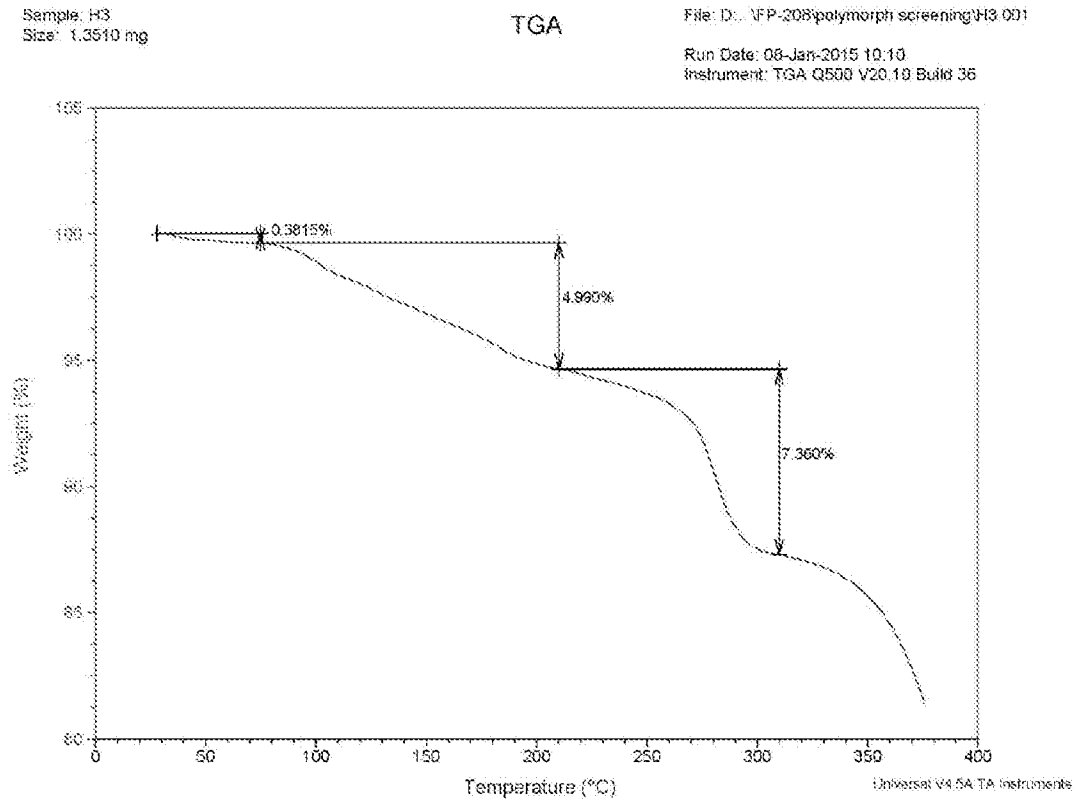


图 12

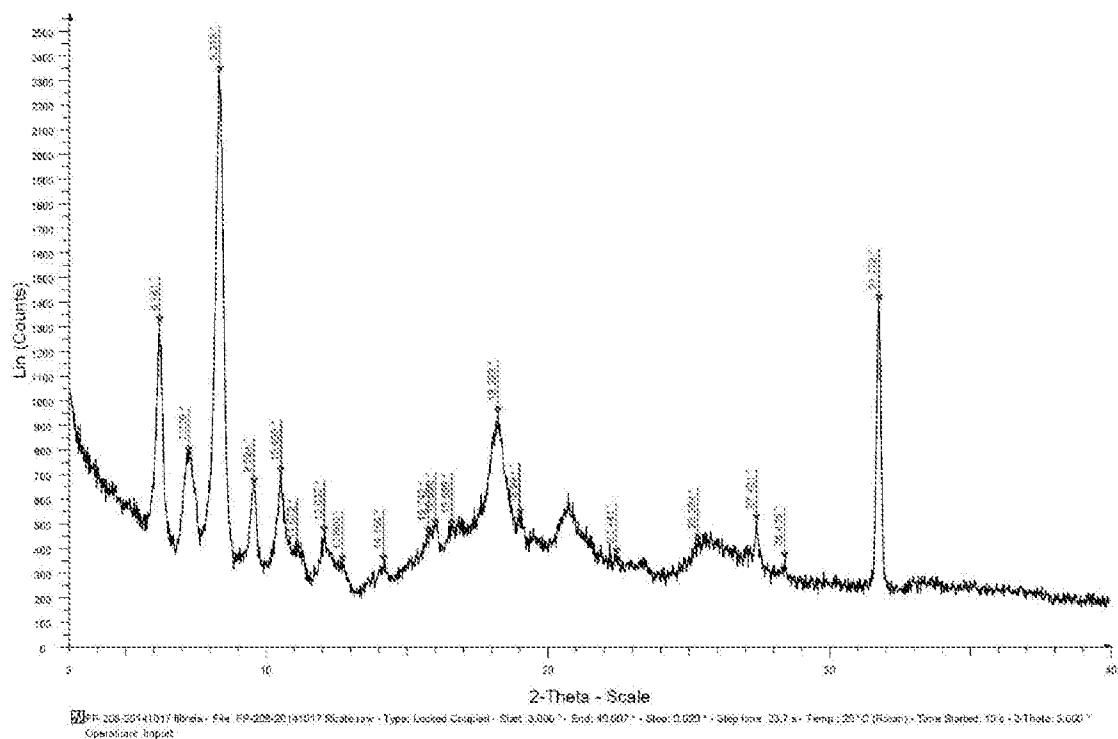


图 13

Sample: FP-208-20141017 filtrate
Size: 3.3960 mg

TGA

File: D:\FP-208-20141017 filtrate 001

Run Date: 16-Dec-2014 09:38

Instrument: TGA Q500 V20.19 Build 36

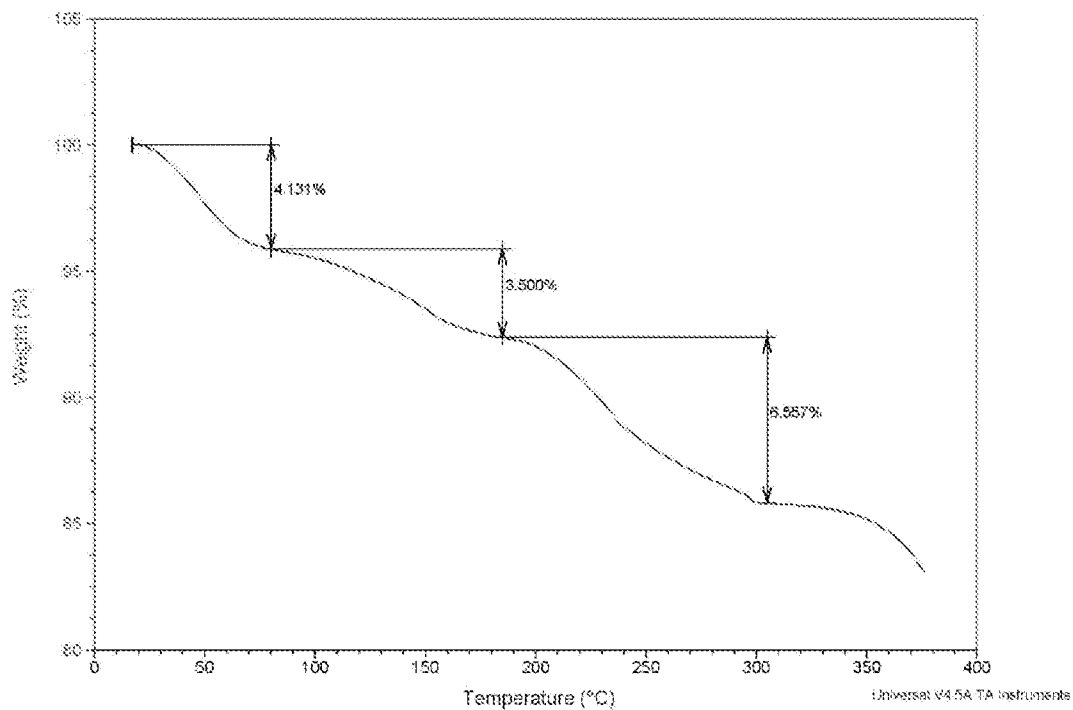


图 14

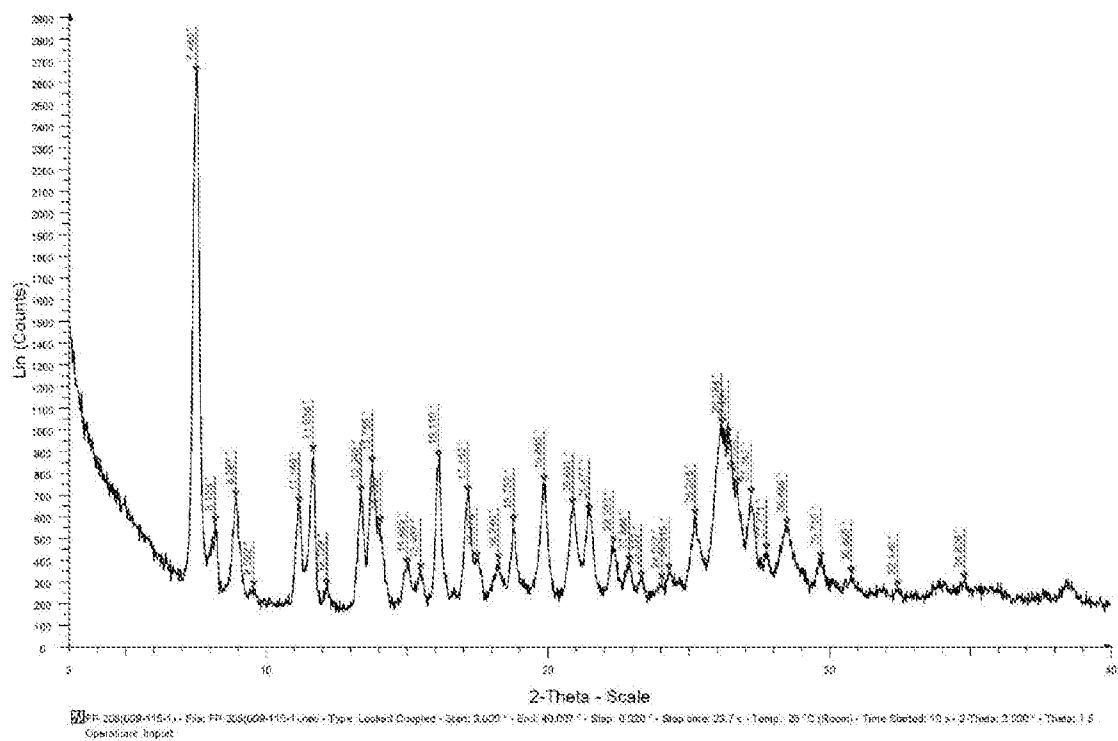


图 15

Sample: FP-208(009-115-1)
Size: 4.9760 mg

TGA

File: D:\20141215\FP-208(009-115-1).001

Run Date: 16-Dec-2014 14:14
Instrument: TGA Q500 V20.10 Build 36

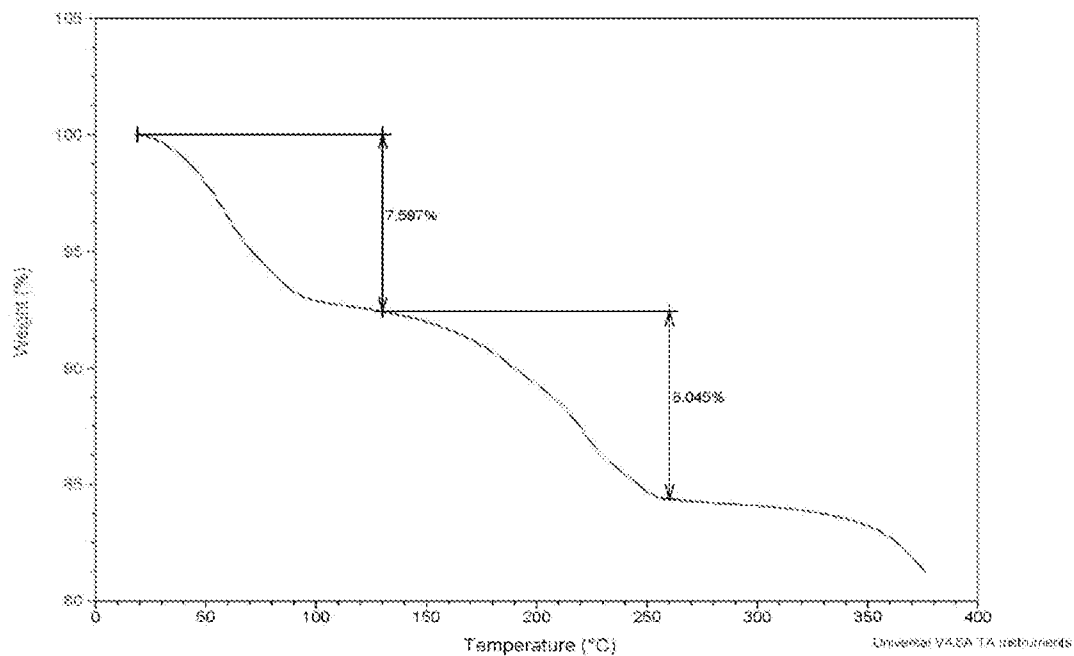


图 16

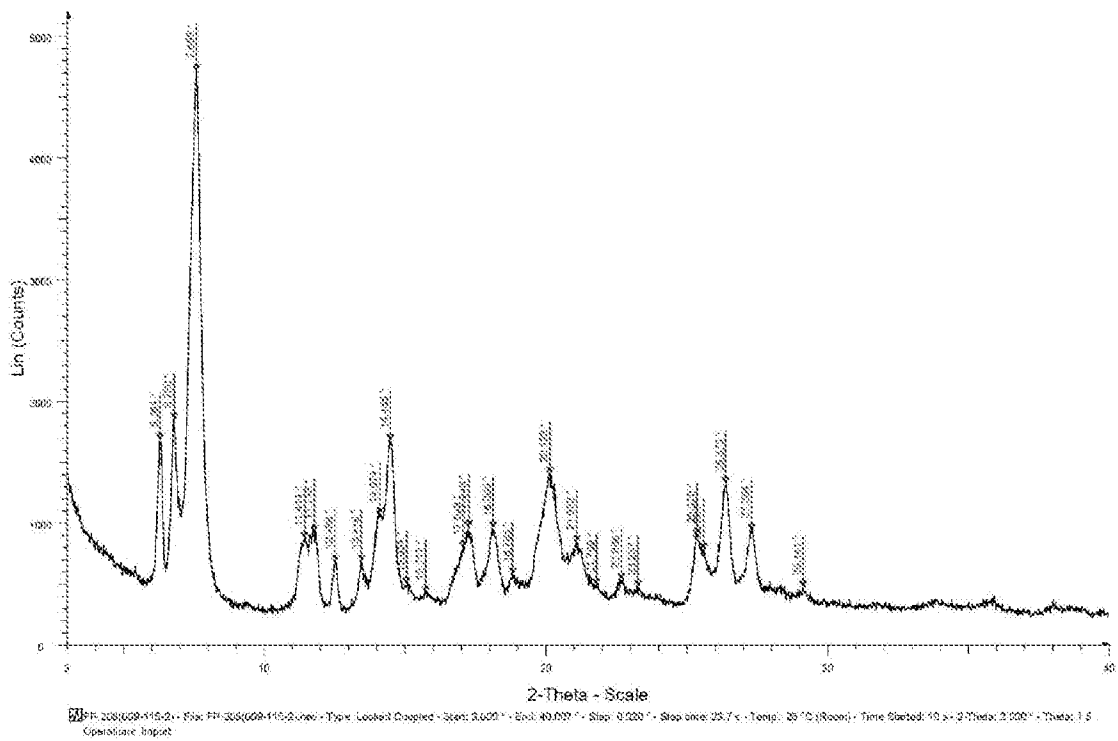


图 17

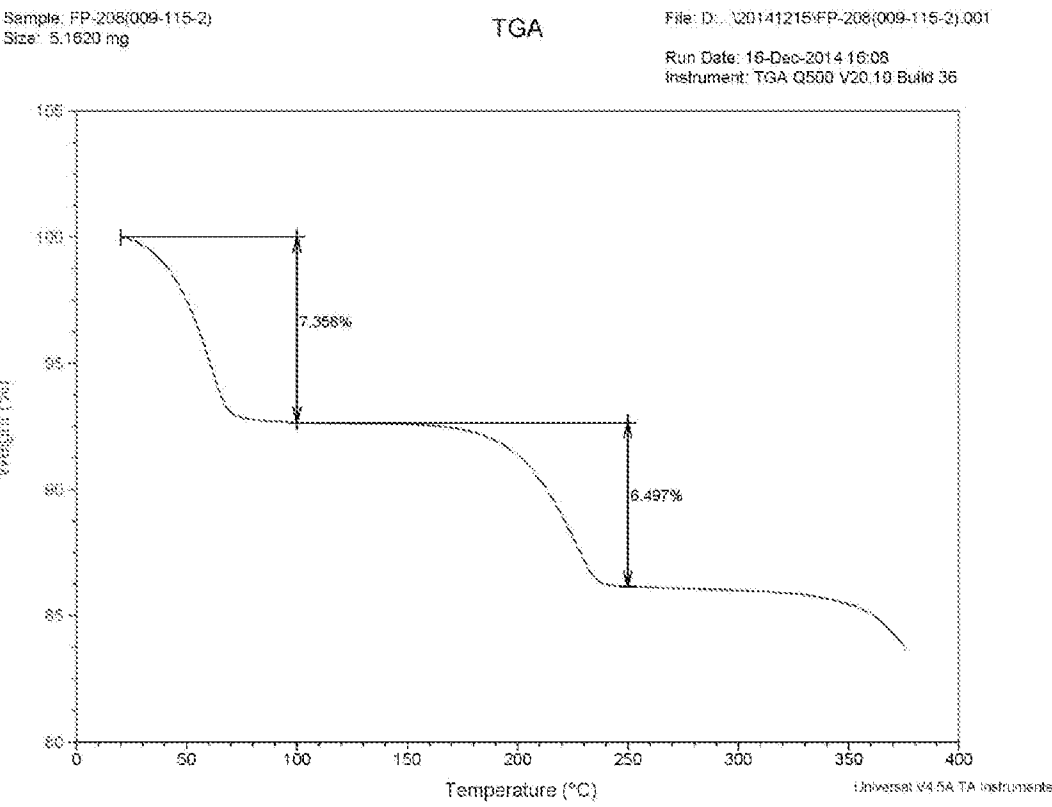


图 18

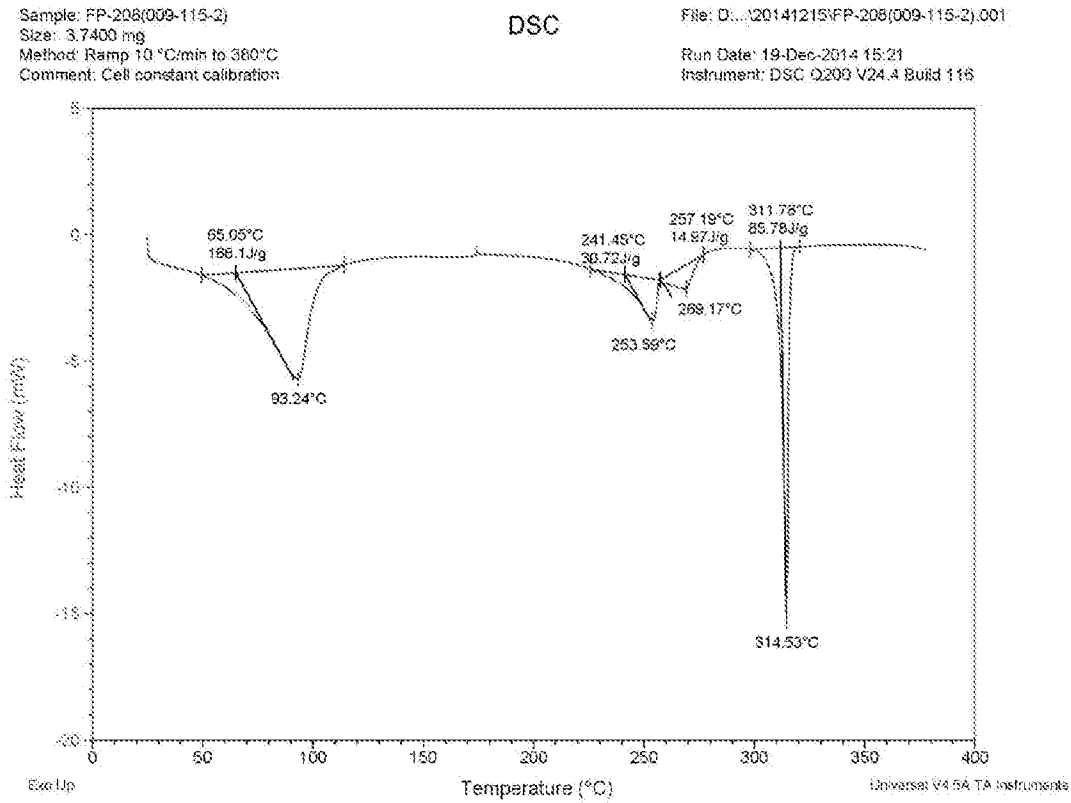


图 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/072179**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 31/4745 (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)

A61K; C07D; A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: imidazo(4,5-c)quinolinone, mTOR, PI3K, imidazo(4,5-c)quinolin-2(3H)-one, 1690369-04-0, crystal, search on the formula of a compound, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015074516 A1 (BEIJING FORELAND PHARMA BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.), 28 May 2015 (28.05.2015), claims 1-11, and description, page 17, the last paragraph to page 18, paragraph 2, embodiment 18	1-12

☐ 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 19 October 2016 (19.10.2016)	Date of mailing of the international search report 31 October 2016 (31.10.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: 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 XIAO, Ying Telephone No.: (86-10) 62089320

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/072179

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015074516 A1	28 May 2015	AU 2014352463 A1	02 June 2016
		HK 1205107 A1	11 December 2015
		CN 104447740 A	25 March 2015
		CA 2931147 A1	28 May 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/072179

A. 主题的分类

A61K 31/4745(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)

A61K; C07D; 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, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 咪唑并喹啉酮, mTOR, PI3K, imidazo (4,5-c)quinolin-2(3H)-one, 1690369-04-0, 晶体, crystal, 化合物结构式检索 等

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	WO 2015074516 A1 (北京富龙康泰生物技术有限公司) 2015年 5月 28日 (2015-05-28) 见权利要求1-11, 说明书第17页最后一段至第18页第2段, 实施例18	1-12

☐ 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 10月 19日

国际检索报告邮寄日期

2016年 10月 31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

传真号 (86-10)62019451

受权官员

尚瑛

电话号码 (86-10)62089320

PCT/CN2016/072179

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)