

# (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  
2019年1月17日 (17.01.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/011337 A1**

(51) 国际专利分类号:  
**C07D 471/04** (2006.01) **C07D 213/74** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/095694

(22) 国际申请日: 2018年7月13日 (13.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710577126.9 2017年7月14日 (14.07.2017) CN

(71) 申请人: 苏州科睿思制药有限公司(CRYSTAL PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 陈敏华(CHEN, Minhua); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。张炎锋(ZHANG, Yanfeng); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。王金秋(WANG, Jinqiu); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。钱佳乐(QIAN, Jiale); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。张晓宇(ZHANG, Xiaoyu); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

(54) Title: CRYSTAL FORM OF QAW-039, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: QAW-039的晶型及其制备方法和用途

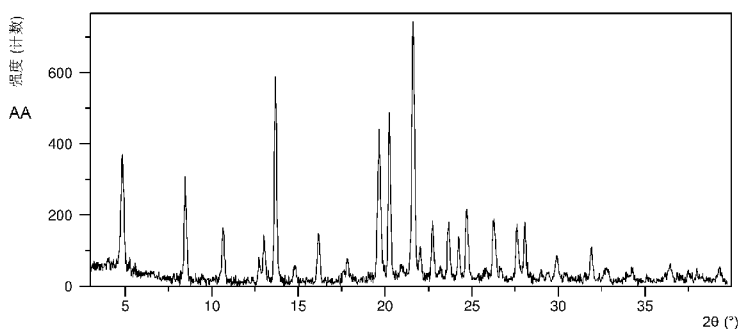
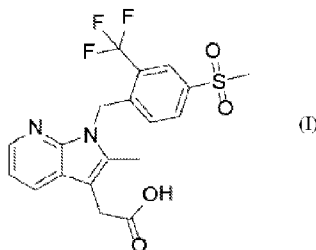


图 1

AA strength (calcul)



(57) Abstract: The invention relates to a crystal form of a compound (I), a preparation method and use thereof, a pharmaceutical composition containing said crystal form, and the use of the crystal form in preparing the prostaglandin D2 receptor 2 antagonist and a drug preparation for treating asthma, allergic dermatitis or allergic rhinitis. Said crystal form has a low hygroscopicity, good stability and high dissolution rate, and the formulation thereof is exploitable and may provide new options for developing a drug containing a compound (I).



WO 2019/011337 A1

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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))。

---

**(57) 摘要:** 涉及化合物(I)的晶型及其制备方法和用途, 含有该晶型的药物组合物, 以及该晶型在制备前列腺素D2受体2拮抗剂和治疗哮喘或过敏性皮炎或过敏性鼻炎药物制剂中的用途。所述晶型引湿性低、稳定性好、溶出度高、制剂可开发性强, 为含化合物(I)的药物开发提供了新的更好的选择。

## QAW-039 的晶型及其制备方法和用途

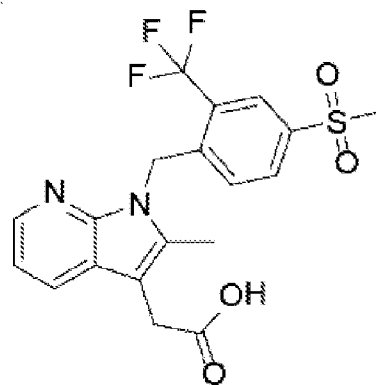
### 技术领域

本发明涉及药物晶体技术领域。具体而言，涉及 QAW-039 的晶型及其制备方法和用途。

### 背景技术

5 QAW-039 (Fevipiprant) 是一种潜在的治疗哮喘、过敏性皮炎和过敏性鼻炎的前列腺素 D2 受体 2 (DP2/CRTh2)拮抗剂，由诺华研发。QAW-039 在临床试验中取得了积极的效果，减少在气道炎症中起作用的嗜酸性粒细胞，可以安全有效地降低中度或重度哮喘患者的嗜酸性粒细胞气道炎症反应，改善患者的肺功能和生活质量，有望成为近几十年来的创新型哮喘药物。

10 QAW-039 的化学名称为：[1-(4-((甲烷)磺酰基)-2-三氟甲基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙酸（以下称为“化合物(I)”，其结构式如下：



化合物(I)

15 目前无化合物(I)的晶型信息公开，因此，需要开发化合物(I)的晶型，寻找适合药用的优势晶型，以适于药物的工业化生产要求。本发明人发现了性质优良的化合物(I)的晶型CS5和CS6。本发明的晶型在稳定性、熔点、溶解度、体内外溶出、引湿性、生物有效性、黏附性、可压性、流动性以及加工性能、提纯作用、制剂生产等方面中的至少一方面上存在优势，特别是引湿性低、稳定性好、溶出度高、制剂可开发性强，为含QAW-039的药物开发提供了新的更好的选择，具有非常重要的意义。

### 20 发明内容

本发明的主要目的是提供化合物(I)的新晶型及其制备方法和用途。

根据本发明的目的，本发明还提化合物(I)的晶型 CS5（以下称作“晶型 CS5”）。

一方面，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，所述晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射在衍射角  $2\theta$  值为  $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、

19.6°±0.2°、21.5°±0.2°处有特征峰。

进一步地，所述晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 4.7°±0.2°、20.2°±0.2°、22.7°±0.2°中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰。优选的，所述晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 4.7°±0.2°、20.2°±0.2°、22.7°±0.2°处均有特征峰。

5 更进一步地，所述晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 8.4°±0.2°、10.6°±0.2°、24.6°±0.2°中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰。优选的，所述晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 8.4°±0.2°、10.6°±0.2°、24.6°±0.2°处均有特征峰。

另一方面，所述晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 13.6°±0.2°、19.6°±0.2°、21.5°±0.2°、4.7°±0.2°、20.2°±0.2°、22.7°±0.2°、8.4°±0.2°、10.6°±0.2°、24.6°±0.2°、16.1°±0.2°、10 23.5°±0.2°、26.2°±0.2°、27.5°±0.2°中的任意 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处、或 9 处、或 10 处、或 11 处、或 12 处、或 13 处有特征峰。

非限制性的，在本发明的另一个具体实施方案中，晶型 CS5 的 X 射线粉末衍射谱图如附图 1 所示。

根据本发明的目的，本发明还提供晶型 CS5 的制备方法，其特征在于，所述方法包括：  
15 将化合物(I)原料溶解在醇类溶剂体系中，搅拌析晶后，分离、干燥而获得。

进一步地，所述醇类溶剂优选为甲醇、或乙醇、或丙醇、或它们的任意混合，所述析晶时间优选为 1-15 天；

更进一步地，所述醇类溶剂优选为甲醇和乙醇的混合溶剂，所述析晶时间优选为 5 天；

更进一步地，所述甲醇和乙醇的体积比(v:v)优选为 1:3-3:1，更优选为 1:1。

20 本发明提供的晶型 CS5 具有以下有益效果：

1) 本发明提供的晶型 CS5 在模拟生物介质和纯水中具有较高的溶解度，为制剂中晶型的良好溶出提供保障，有利于制剂中活性成分在人体内的有效吸收，达到理想的药物生物利用度和药效。

2) 本发明的晶型 CS5 具有均一的粒径分布。其均匀的粒径有助于简化制剂过程的后处理工艺，如可减少对晶体的研磨，节约成本，也减小研磨中晶型结晶度变化和转晶的风险，  
25 提高质量控制。

根据本发明的目的，本发明还提供化合物(I)的晶型 CS6（以下称作“晶型 CS6”）。

一方面，使用 Cu-Kα 辐射，所述晶型 CS6 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 10.1°±0.2°、15.5°±0.2°、20.1°±0.2°处有特征峰。

30 进一步地，所述晶型 CS6 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 12.2°±0.2°、27.3°±0.2°、30.3°±0.2°中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰。优选的，所述晶型 CS6 的 X 射线粉末衍射

在衍射角  $2\theta$  值为  $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.3^\circ \pm 0.2^\circ$  处均有特征峰。

另一方面，所述晶型 CS6 的 X 射线粉末衍射在衍射角  $2\theta$  值为  $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.3^\circ \pm 0.2^\circ$  中的任意 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处有特征峰。

5 非限制性地，在本发明的一个具体实施方案中，晶型 CS6 的 X 射线粉末衍射谱图如附图 5 所示。

根据本发明的目的，本发明还提晶型 CS6 的制备方法，其特征在于，所述方法包括：将化合物(I)原料溶于酮类和醇类溶剂的混合体系中，并加入高聚物，后挥发得到。

10 进一步地，所述酮类溶剂优选为丙酮、或甲基乙基酮、或它们的混合，所述醇类溶剂优选为甲醇、或乙醇、或异丙醇、或它们的任意混合，所述酮类溶剂与醇类溶剂的体积比(v:v)优选为 1:15-15:1，所述析晶时间优选为 1-15 天，所述高聚物由等质量的聚己内酯，聚氧乙烯，聚甲基丙烯酸甲酯，羟乙基纤维素和海藻酸钠组成；

更进一步地，所述酮类溶剂优选为丙酮，所述醇类溶剂优选为乙醇，所述酮类溶剂与醇类溶剂的体积比(v:v)优选为 1:3，所述析晶时间优选为 5 天。

15 本发明提供的晶型 CS6 具有以下有益效果：

1) 本发明提供的晶型 CS6 具有良好的稳定性。

本发明提供的晶型原料药具有良好的物理、化学稳定。晶型 CS6 在  $25^\circ\text{C}/60\%$  相对湿度下至少放置 3 个月晶型未发生变化，其化学纯度在 99% 以上，且在放置过程中化学纯度基本保持不变。

20 本发明提供的晶型在制剂中具有良好的物理、化学稳定性。本发明的晶型 CS6 与辅料混合做成药物制剂后，在  $25^\circ\text{C}/60\%$  相对湿度和  $40^\circ\text{C}/75\%$  相对湿度下至少放置 3 个月，制剂中本发明的晶型保持不变。

晶型原料药和制剂具有良好的物理、化学稳定性，在存储和制剂工艺过程中，晶型 CS6 不会转变成其它晶型，且在储存过程中，晶型 CS6 的化学纯度基本保持不变，从而保证原料药和制剂的质量一致可控。

25 2) 本发明提供的晶型 CS6 具有低的引湿性，在 80% 相对湿度下平衡后增重约 1.17%，属于略有引湿性。

引湿性会影响药物的稳定性、加工时的流动性和均匀性等，最终影响药物制剂的质量。引湿性还会影响药物的制备、储存与后处理工艺。低引湿性晶型对储存条件要求不苛刻，降低了物料储存以及质量控制成本，具有很强的经济价值。

3) 本发明提供的晶型 CS6 在模拟生物介质和纯水中具有良好的溶解度, 为制剂中晶型的良好溶出提供保障, 有利于制剂中活性成分在人体内的有效吸收, 达到理想的药物生物利用度和药效。

4) 本发明晶型 CS6 还具有良好的溶出度和溶出速率。本发明晶型 CS6 为活性成分的片剂, 在 pH=6.8 磷酸盐缓冲溶液介质中, 60 分钟时的溶出度达到 89.6%, 有利于其在体内的良好吸收, 达到理想的生物利用度。

溶出是吸收的前提条件, 良好的体外溶出度使得药物的吸收程度较高, 在体内暴露特性更好, 从而提高生物利用度, 提高药物的疗效; 良好的体外溶出速率使得药物在给药后药物在血浆中能够很快达到最高浓度值, 进而确保药物快速起效。

10 根据本发明的目的, 本发明还提供一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗量的本发明的晶型 CS5、CS6 或它们的任意混合, 以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

进一步地, 本发明提供的晶型 CS5、CS6 或它们的任意混合在制备前列腺素 D2 受体拮抗剂药物制剂中的用途。

15 更进一步地, 本发明提供的晶型 CS5 和 CS6 或它们的任意混合在制备治疗哮喘和/或过敏性皮炎和/或过敏性鼻炎药物制剂中的用途。

根据本发明, 作为原料的所述化合物(I)指其固体(晶型或无定形)、半固体、蜡或油形式。优选地, 作为原料的所述式(I)化合物为固体粉末形式。

20 本发明中, “晶体”或“多晶型”指的是被所示的 X 射线衍射图表征所证实的。本领域技术人员能够理解, 这里所讨论的理化性质可以被表征, 其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是, 本领域技术人员公知, X 射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变。特别需要指出的是, X 射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化, 所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。事实上, XRPD 图谱中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关, 本文所示的峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外, 峰角度的实验误差通常在 5% 或更少, 这些角度的误差也应该被考虑进去, 通常允许有  $\pm 0.2^\circ$  的误差。另外, 由于样品高度等实验因素的影响, 会造成峰角度的整体偏移, 通常允许一定的偏移。因而, 本领域技术人员可以理解的是, 本发明中一个晶型的 X 射线衍射图不必和这里所指的例子中的 X 射线衍射图完全一致, 本文所述“XRPD 图相同”并非指绝对相同, 相同峰位置可相差  $\pm 0.2^\circ$  且峰强度允许一定可变性。任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的图谱和一个未知晶型的图谱相比较, 以证实这两组图谱反映的是相同还是不同的晶型。

25

30

在一些实施方案中，本发明的晶型 CS5 和 CS6 是纯的、单一的，基本没有混合任何其他晶型。本发明中，“基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于 20%（重量）的其他晶型，尤其指少于 10%（重量）的其他晶型，更指少于 5%（重量）的其他晶型，更指少于 1%（重量）的其他晶型。

- 5 需要说明的是，本发明中提及的数值及数值范围不应被狭隘地理解为数值或数值范围本身，本领域技术人员应当理解其可以根据具体技术环境的不同，在不背离本发明精神和原则的基础上围绕具体数值有所浮动，本发明中，这种本领域技术人员可预见的浮动范围多以术语“约”来表示。

### **附图说明**

- 10 图 1 为根据本发明实施例 1 所得晶型 CS5 的 XRPD 图。  
图 2 为根据本发明实施例 1 所得晶型 CS5 的 DSC 图。  
图 3 为根据本发明实施例 1 所得晶型 CS5 的 TGA 图。  
图 4 为根据本发明实施例 2 所得晶型 CS5 的 XRPD 图。  
图 5 为本发明晶型 CS5 的 PSD 图。
- 15 图 6 为根据本发明实施例 3 所得晶型 CS6 的 XRPD 图。  
图 7 为根据本发明实施例 3 所得晶型 CS6 的 <sup>1</sup>HNMR 图。  
图 8 为根据本发明实施例 3 所得晶型 CS6 的 DSC 图。  
图 9 为根据本发明实施例 3 所得晶型 CS6 的 TGA 图。  
图 10 为本发明晶型 CS6 的 DVS 图。
- 20 图 11 为本发明晶型 CS6 在 25°C/60%相对湿度条件下放置 6 个月前后的 XRPD 图（上图为放置前，下图为放置后）。  
图 12 为本发明晶型 CS6 片剂的体外溶出曲线。

### **具体实施方式**

- 25 本发明进一步参考以下实施例限定，所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD: X 射线粉末衍射

DSC: 差示扫描量热分析

TGA: 热重分析

- 30 DVS: 动态水分吸附

HPLC: 高效液相色谱

<sup>1</sup>HNMR: 核磁共振氢谱

PSD: 粒径分布

采集数据所用的仪器及方法:

本发明所述的 X 射线粉末衍射图在 Panalytical Empyrean X 射线粉末衍射仪上采集。本

5 发明所述的 X 射线粉末衍射的方法参数如下:

X 射线反射参数: Cu, K $\alpha$

K $\alpha$ 1 (Å): 1.540598; K $\alpha$ 2 (Å): 1.544426

K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 强度比例: 0.50

电压: 45 仟伏特 (kV)

10 电流: 40 毫安培 (mA)

扫描范围: 自 3.0 至 40.0 度

本发明所述的差示扫描量热分析 (DSC) 图在 TA Q2000 上采集。本发明所述的差示扫描量热分析 (DSC) 的方法参数如下:

扫描速率: 如无特别说明为 10°C/min

15 保护气体: N<sub>2</sub>

本发明所述的热重分析 (TGA) 图在 TA Q500 上采集。本发明所述的热重分析 (TGA) 的方法参数如下:

扫描速率: 10°C/min

保护气体: N<sub>2</sub>

20 本发明所述动态水分吸附 (DVS) 图在由 SMS 公司 (Surface Measurement Systems Ltd.)

生产的 Intrinsic 动态水分吸附仪上采集。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下:

温度: 25 °C

载气, 流速: N<sub>2</sub>, 200 毫升/分钟

单位时间质量变化: 0.002%/分钟

25 相对湿度范围: 0%RH-95%RH

测试晶型化学纯度的 HPLC 仪器参数:

高效液相色谱 (HPLC) 数据采集来自于安捷伦 1260, 所用检测器为紫外可变波长检测器 (VWD)。本发明所述的 HPLC 方法参数如下:

色谱柱: Xbridge C8, 150×4.6 mm, 3.5 μm

30 流动相: A: 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O

B: 0.1% TFA in acetonitrile

洗脱梯度:

Time (min)	%B
0.0	15
20.0	80
25.0	80
26.0	15
32.0	15

流速: 1.0 mL/min

进样量: 5 $\mu$ L

5 柱温: 40 °C

稀释剂: ACN : H<sub>2</sub>O=1:1

测试溶解度的 HPLC 仪器参数:

高效液相色谱 (HPLC) 数据采集来自于安捷伦 1260, 所用检测器为紫外可变波长检测器 (VWD)。本发明所述的 HPLC 方法参数如下:

10 色谱柱: Xbridge C18, 150 $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m

流动相: A: 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O

B: 0.1% TFA in acetonitrile

洗脱梯度:

Time (min)	%B
0.0	40
8.0	40

流速: 1.0 mL/min

15 进样量: 5 $\mu$ L

柱温: 40 °C

稀释剂: ACN : H<sub>2</sub>O=1:1

本发明中所述的粒径分布结果是在 Microtrac 公司的 S3500 型激光粒度分析仪上采集。Microtrac S3500 配备 SDC (Sample Delivery Controller) 进样系统。本测试采用湿法, 测试

分散介质为 Isopar G。所述的激光粒度分析仪的方法参数如下：

粒度分布：体积分布	采集时间：10 秒
分散介质：Isopar G	粒度坐标：标准
采集次数：3 次	分散介质折射率：1.42
透明度：透明	残留：启用
颗粒折射率：1.5	流速：60*
颗粒形状：不规则	过滤：启用
超声功率：30 瓦	超声时间：超声 30 秒

\*：流速 60%为 65 毫升/秒的 60% 。

核磁共振氢谱数据 ( $^1\text{H NMR}$ ) 采自于 Bruker Avance II DMX 400M HZ 核磁共振波谱仪。称量 1-5mg 样品，用 0.5mL 氘代二甲亚砜溶解，配成 2-10 mg/mL 的溶液。

- 5 除非特殊说明，以下实施例均在室温条件下操作。所述“室温”不是精确的温度值，是指 10-30°C 温度范围。

以下实施例中所使用到的 QAW-039 是根据现有技术制备得到，例如根据 WO2005123731A1 中公开的制备方法得到。

#### **实施例 1：晶型 CS5 的制备方法**

- 10 将 108.1 mg 的化合物(I)加至 2.0mL 体积比为 1:1 的甲醇和乙醇的混合溶剂中，室温下搅拌 5 天，分离所得固体并真空干燥得到本发明的晶型 CS5。其 XRPD 数据如图 1、表 1 所示。

本实施例所得晶型 CS5 的 DSC 如图 2 所示，加热至 95°C 附近开始出现一个吸热峰，该吸热峰为晶型 CS5 的脱水吸热峰。

- 15 本实施例所得晶型 CS5 的 TGA 如附图 3 所示，加热至 140°C 附近时具有约 10.2% 的失重。

表 1

衍射角 $2\theta$	d 值	强度%
4.74	18.63	48.83
8.37	10.56	41.65
10.59	8.35	22.19
12.65	7.00	9.64
12.92	6.85	20.64
13.60	6.51	90.28

14.71	6.02	6.36
16.09	5.51	21.23
17.73	5.00	8.30
19.58	4.53	63.93
20.16	4.40	73.91
21.50	4.13	100.00
21.95	4.05	14.18
22.67	3.92	26.01
23.53	3.78	22.98
24.17	3.68	19.70
24.58	3.62	27.23
26.19	3.40	24.95
27.52	3.24	24.18
27.99	3.19	25.82
29.82	3.00	10.38
31.83	2.81	14.89
32.76	2.73	4.55
34.07	2.63	3.37
36.37	2.47	5.86

### 实施例 2: 晶型 CS5 的制备方法

将 39.4 mg 的化合物(I)加至 0.4 mL 体积比为 1:1 的甲醇和乙醇的混合溶剂中, 5°C下搅拌 16 小时, 分离所得固体并干燥得到本发明的晶型 CS5。其 XRPD 数据如图 4、表 2 所示。

表 2

衍射角 2 $\theta$	d 值	强度%
4.76	18.57	33.01
8.38	10.55	36.29
10.60	8.35	20.10
12.68	6.98	11.37
12.91	6.86	21.07
13.61	6.51	87.99
14.69	6.03	5.71
16.08	5.51	20.59
17.70	5.01	6.87
19.54	4.54	46.22

19.72	4.50	25.61
20.16	4.40	55.81
21.50	4.13	100.00
21.92	4.05	12.57
22.62	3.93	19.56
23.17	3.84	6.24
23.57	3.78	20.46
24.23	3.67	12.58
24.61	3.62	27.92
25.74	3.46	6.54
26.21	3.40	21.82
27.51	3.24	16.35
27.95	3.19	16.13
29.84	2.99	8.80
31.81	2.81	8.50
32.69	2.74	4.07
34.03	2.63	2.15
36.34	2.47	4.18
39.17	2.30	2.40

### 实施例3：晶型 CS5 的动态溶解度

胃肠道液体例如 SGF(模拟胃液)、FaSSIF(模拟禁食状态肠液)、FeSSIF(模拟喂食状态肠液)属于生物相关介质，此类介质能更好地反映胃肠道生理环境对药物释放产生的影响，在此类介质中测试的溶解度与人体环境中的溶解度更加接近。

- 5 取本发明的晶型 CS5，分别溶于 SGF、FaSSIF、FeSSIF 和水配制成的饱和溶液，平衡 1 小时后用高效液相色谱(HPLC)测试饱和溶液中样品的含量(微克/毫升)。晶型 CS5 的溶解度实验结果如表 3 所示。

表 3 晶型 CS5 在 SGF、FeSSIF、FaSSIF 和水中的溶解度

晶型 \ 溶解度(毫克/毫升)	SGF	FeSSIF	FaSSIF	H <sub>2</sub> O
CS5	0.2	0.2	0.5	0.1

结果表明，本发明晶型 CS5 在 SGF，FeSSIF，FaSSIF 和纯水中具有较高的溶解度。

### 10 实施例4：晶型 CS5 的 PSD

取 10-30 mg 本发明的晶型 CS5, 然后加入 10 mL Isopar G(含有 0.2%卵磷脂), 将待测样品充分混合均匀后加入 SDC 进样系统中, 使样品量指示图达到合适位置, 开始实验, 进行粒径分布的测试, 从而得到按照体积计算的平均粒径、粒径分布中(体积分布)占 10% 所对应的粒径、粒径分布中(体积分布)占 50%所对应的粒径。粒径分布中(体积分布)

5 占 90%所对应的粒径以及晶型粒度分布图。

结果如表 4 所示, PSD 图如图 5 所示。结果表明, 晶型 CS5 具有均一的粒径分布。

表 4 晶型 CS5 的 PSD 数据

晶型	MV / $\mu\text{m}$	D(10) / $\mu\text{m}$	D(50) / $\mu\text{m}$	D(90) / $\mu\text{m}$
CS5	17.04	5.48	12.14	27.19

注:

MV: 按照体积计算的平均粒径

10 D10: 表示粒径分布中(体积分布)占 10%所对应的粒径

D50: 表示粒径分布中(体积分布)占 50%所对应的粒径, 又称中位径

D90: 表示粒径分布中(体积分布)占 90%所对应的粒径

### 实施例 5: 晶型 CS6 的制备方法

15 将约 9.0mg 的化合物(I)溶解于 0.6mL 体积比为 1:3 的丙酮和乙醇的混合溶剂中, 过滤后加入等质量的由聚己内酯、聚氧乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、羟乙基纤维素和海藻酸钠组成的高聚物, 于室温下挥发约 5 天析出固体。经检测, 所得固体为晶型 CS6。其 XRPD 数据如图 6、表 5 所示。

20 核磁共振氢谱谱图如图 7 所示, 核磁数据为:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

本实施例所得晶型 CS6 的 DSC 如图 8 所示, 加热至 46°C 附近开始出现一个吸热峰, 该吸热峰为晶型 CS6 的脱水吸热峰。

本实施例所得晶型 CS6 的 TGA 如图 9 所示, 加热至 140°C 附近时具有约 5.5% 的失重。

表 5

衍射角 $2\theta$	d 值	强度%
6.18	14.30	0.79
10.08	8.78	53.86
12.24	7.23	4.12

15.47	5.73	50.31
18.38	4.83	1.41
20.10	4.42	100.00
20.95	4.24	1.49
21.40	4.15	0.87
22.13	4.02	0.92
22.69	3.92	0.96
25.48	3.50	0.42
26.20	3.40	0.53
27.29	3.27	3.92
28.84	3.10	0.51
30.25	2.95	2.87
32.20	2.78	0.39
33.45	2.68	0.76
35.65	2.52	1.06
37.02	2.43	0.67

#### **实施例 6: 晶型 CS6 的引湿性**

称取本发明晶型 CS6 约 10 mg 进行动态水分吸附 (DVS) 测试其引湿性, 结果如表 6 所示, 80%相对湿度下晶型 CS6 增重量仅为 1.17%, 属于略有引湿性, DVS 图如图 10 所示。

表 6

晶型	80%相对湿度下增重量	引湿性
CS6	1.17%	略有引湿性

5 结果表明, 本发明晶型 CS6 具有低的引湿性。

关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定 (中国药典 2015 年版通则 9103 药物引湿性试验指导原则, 实验条件: 25 °C±1 °C, 相对湿度为 80%±2%):

潮解: 吸收足量水分形成液体

极具引湿性: 引湿增重不小于 15.0%

10 有引湿性: 引湿增重小于 15.0%但不小于 2.0%

略有引湿性: 引湿增重小于 2.0%但不小于 0.2%

无或几乎无引湿性: 引湿增重小于 0.2%

#### **实施例 7: 晶型 CS6 的稳定性**

取本发明晶型 CS6 的样品置于 25°C/60%相对湿度下敞口放置, 测试放置前后的晶型和

化学纯度的变化，结果如表 7 所示：

表 7

起始晶型	起始纯度	放置条件	放置时间	放置后晶型	放置后纯度
晶型 CS6 (图 11 上图)	99.15%	25°C/60%相对湿度	3 个月	晶型 CS6 (图 11 下图)	99.14%

本发明晶型 CS6 在 25°C/60%相对湿度条件下，放置 3 个月前后晶型未发生改变且化学纯度基本保持不变，说明本发明晶型 CS2 具有良好的物理、化学稳定性。

### 5 **实施例 8：晶型 CS6 的动态溶解度**

胃肠道液体例如 SGF(模拟胃液)、FaSSIF(模拟禁食状态肠液)、FeSSIF(模拟喂食状态肠液)属于生物相关介质，此类介质能更好地反映胃肠道生理环境对药物释放产生的影响，在此类介质中测试的溶解度与人体环境中的溶解度更加接近。

取本发明的晶型 CS6，分别溶于 SGF、FaSSIF、FeSSIF 和水配制成的饱和溶液，平衡 1 小时后用高效液相色谱(HPLC)测试饱和溶液中样品的含量(微克/毫升)。晶型 CS5 的溶解度实验结果如表 8 所示。

表 8 晶型 CS6 在 SGF、FeSSIF、FaSSIF 和水中的溶解度

晶型 \ 溶解度(微克/毫升)	SGF	FeSSIF	FaSSIF	H <sub>2</sub> O
CS6	59	114	1160	220

结果表明，本发明晶型 CS6 的在 SGF，FeSSIF，FaSSIF 和纯水中具有良好的溶解度，为制剂中晶型的良好溶出提供保障，有利于制剂中活性成分在人体内的有效吸收，达到理想的药物生物利用度和药效。

### **实施例 9：晶型 CS6 的制剂**

#### 1. 化合物(I)片剂的制备：

称取化合物(I)的晶型 CS6、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁(各组分含量如下表 9 所示)，混合 2 分钟。用手动压片机压制成片，直径 6mm 圆形冲模，压力 5KN±1 KN，片重 75mg±1mg。用 35cc HDPE 瓶包装(每瓶一片)，每瓶含有 1g 干燥剂，用封口机封口。经检测，制剂制备前后，活性成分的晶型未发生变化。

表 9

片剂成分	质量(mg/片)	质量比(%)
晶型 CS6	15	20
微晶纤维素	55.5	74
交联羧甲基纤维素钠	3.75	5
硬脂酸镁	0.75	1
合计	75	100

## 2. 晶型 CS6 在制剂中的稳定性:

取上述制备的片剂在 25°C/60%相对湿度和 40°C/75%相对湿度条件下放置 3 个月, 经检测, 在含晶型 CS6 的片剂中, 晶型未发生变化。结果如下表 10 所示, 说明晶型 CS6 在制剂中具有很好的稳定性。

5

表 10 晶型 CS6 在制剂中的稳定性

样品	放置条件	放置时间	放置后 API 晶型
含晶型 CS6 的片剂	25°C/60%相对湿度	3 个月	晶型 CS6
	40°C/75%相对湿度	3 个月	晶型 CS6

## 实施例 10: 晶型 CS6 的体外溶出度与体外溶出速率

对实施例 9 获得的含晶型 CS6 的片剂测试体外溶出情况, 溶出度的测定按照中国药典 2015 年版 0931 溶出度与释放度测定法, 条件如下:

溶出介质: pH=6.8 磷酸盐缓冲溶液

10

溶出方法: 浆法

介质体积: 900 mL

转速: 75 rpm

介质温度: 37 °C

晶型 CS6 的体外溶出情况如下表 11, 图 12 所示, 表明以本发明晶型为活性成分的片剂具有良好的溶出度和溶出速率。

15

表 11

累积溶出度 (%) 时间 (min)	晶型 CS6
0	0.0
5	56.5
10	67.3
20	76.6

30	81.3
45	86.1
60	89.6
90	94.0
120	98.2

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

1. 一种化合物(I)的晶型 CS6, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射在衍射角  $2\theta$  值为  $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$  处有特征峰。
2. 一种化合物(I)晶型 CS6 的制备方法, 其特征在于, 所述方法为: 将化合物(I)溶于酮类和醇类溶剂的混合体系中, 并加入高聚物, 后挥发得到。
- 5 3. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 所述酮类溶剂为丙酮、或甲基乙基酮、或它们的任意混合, 所述醇类溶剂为甲醇、或乙醇、或异丙醇、或它们的任意混合, 所述酮类溶剂与醇类溶剂的体积比(v:v)为 1:15-15:1, 所述析晶时间为 1-15 天, 所述高聚物由等质量的聚己内酯, 聚氧乙烯, 聚甲基丙烯酸甲酯, 羟乙基纤维素和海藻酸钠组成。
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 所述酮类溶剂为丙酮, 所述醇类溶剂为乙醇, 所述酮类  
10 溶剂与醇类溶剂的体积比(v:v)为 1:3, 所述析晶时间为 5 天。
5. 一种化合物(I)的晶型 CS5, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射在衍射角  $2\theta$  值为  $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5^\circ \pm 0.2^\circ$  处有特征峰。
6. 根据权利要求 5 所述的晶型 CS5, 其特征还在于, 其 X 射线粉末衍射在衍射角  $2\theta$  值为  $4.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$  中的一处或多处有特征峰。
- 15 7. 根据权利要求 5 所述的晶型 CS5, 其特征还在于, 其 X 射线粉末衍射在衍射角  $2\theta$  值为  $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$  中的一处或多处有特征峰。
8. 一种化合物(I)晶型 CS5 的制备方法, 其特征在于, 所述方法为: 将化合物(I)溶解在醇类溶剂体系中, 搅拌析晶后, 分离、干燥而获得。
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 所述醇类溶剂为甲醇、或乙醇、或丙醇或它们的任意混  
20 合, 所述析晶时间为 1-15 天。
10. 根据权利要求 9 所述的制备方法, 所述醇类溶剂为甲醇和乙醇的混合溶剂, 所述析晶时间为 5 天。
11. 根据权利要求 10 所述的制备方法, 所述甲醇和乙醇的体积比(v:v)为 1:3-3:1。
12. 根据权利要求 11 所述的制备方法, 所述甲醇和乙醇的体积比(v:v)为 1:1。
- 25 13. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗量的权利要求 1 中所述的晶型 CS6、权利要求 5 中所述的晶型 CS5 或它们的任意混合及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
14. 权利要求 1 中所述的晶型 CS6、权利要求 5 中所述的晶型 CS5 或它们的任意混合在生产用于制备前列腺素 D2 受体 2 拮抗剂药物制剂中的用途。
15. 权利要求 1 中所述的晶型 CS6、权利要求 5 中所述的晶型 CS5 或它们的任意混合在生产

用于制备治疗哮喘和/或过敏性皮炎和/或过敏性鼻炎药物制剂中的用途。

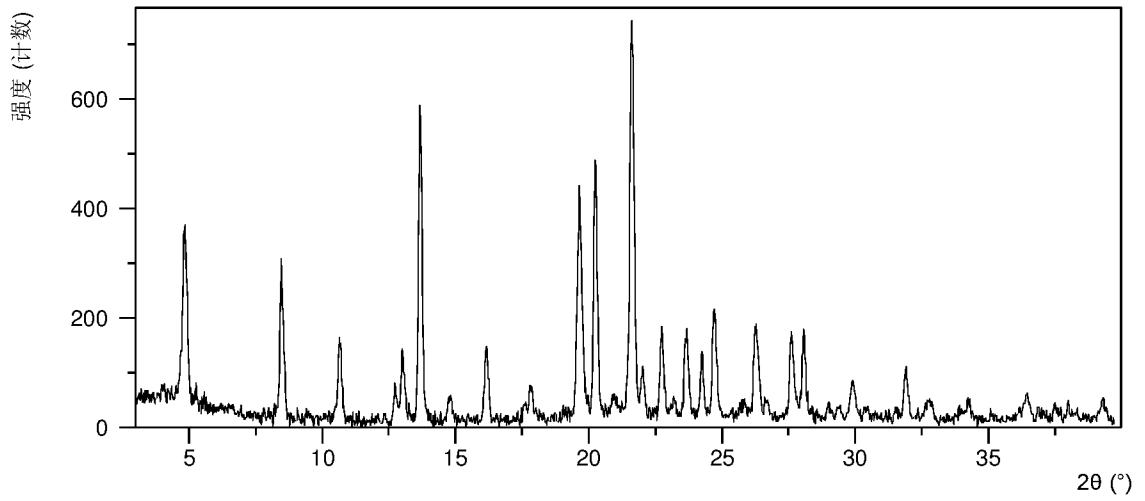


图 1

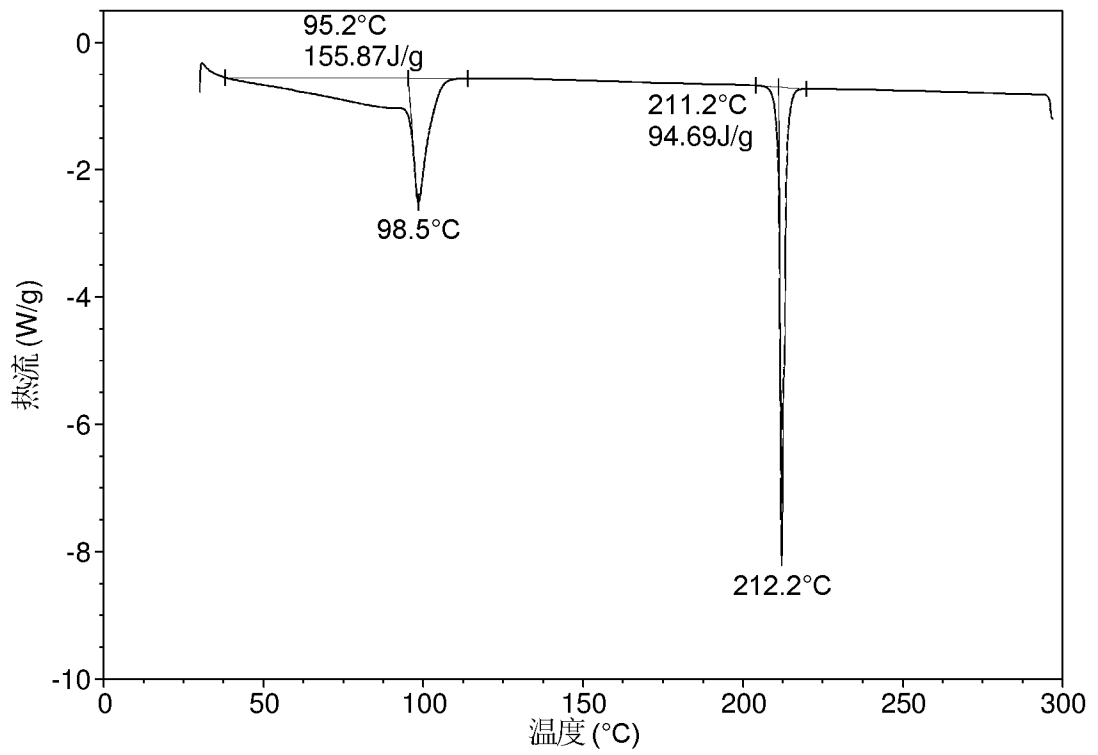


图 2

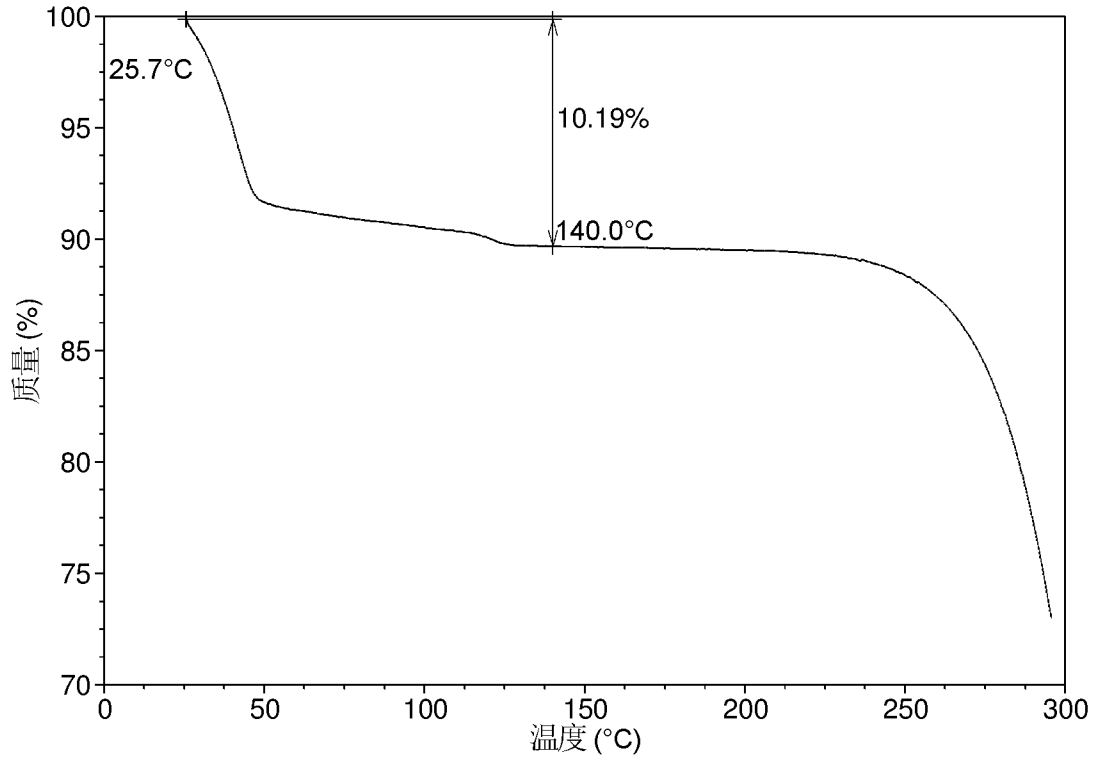


图 3

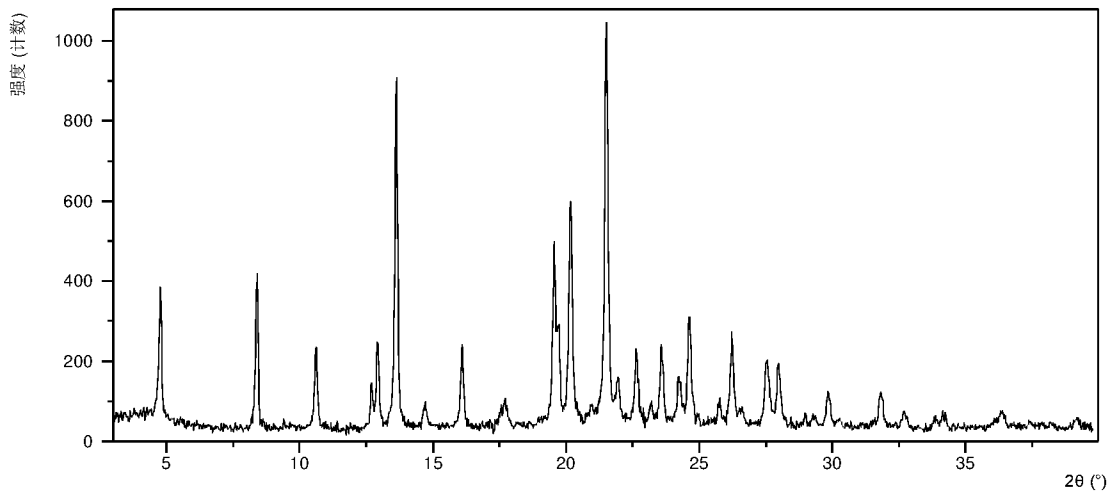


图 4

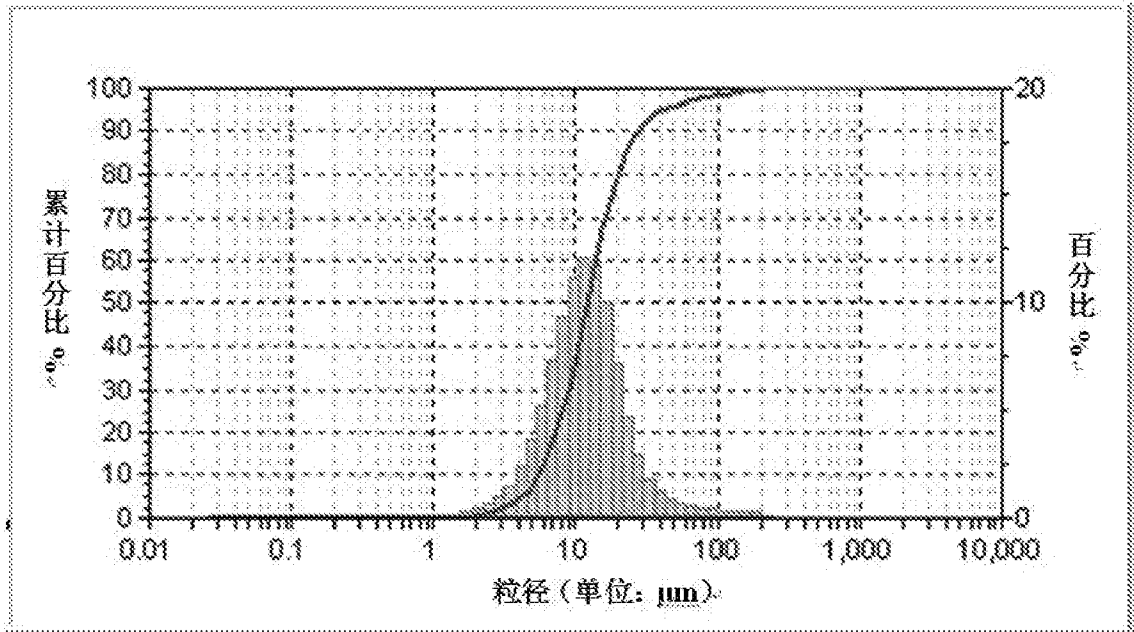


图 5

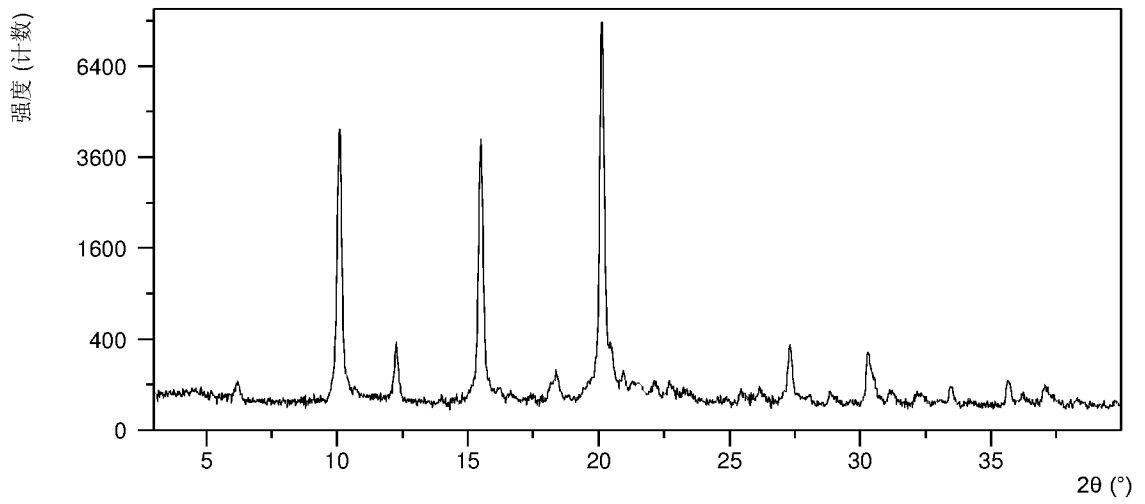


图 6

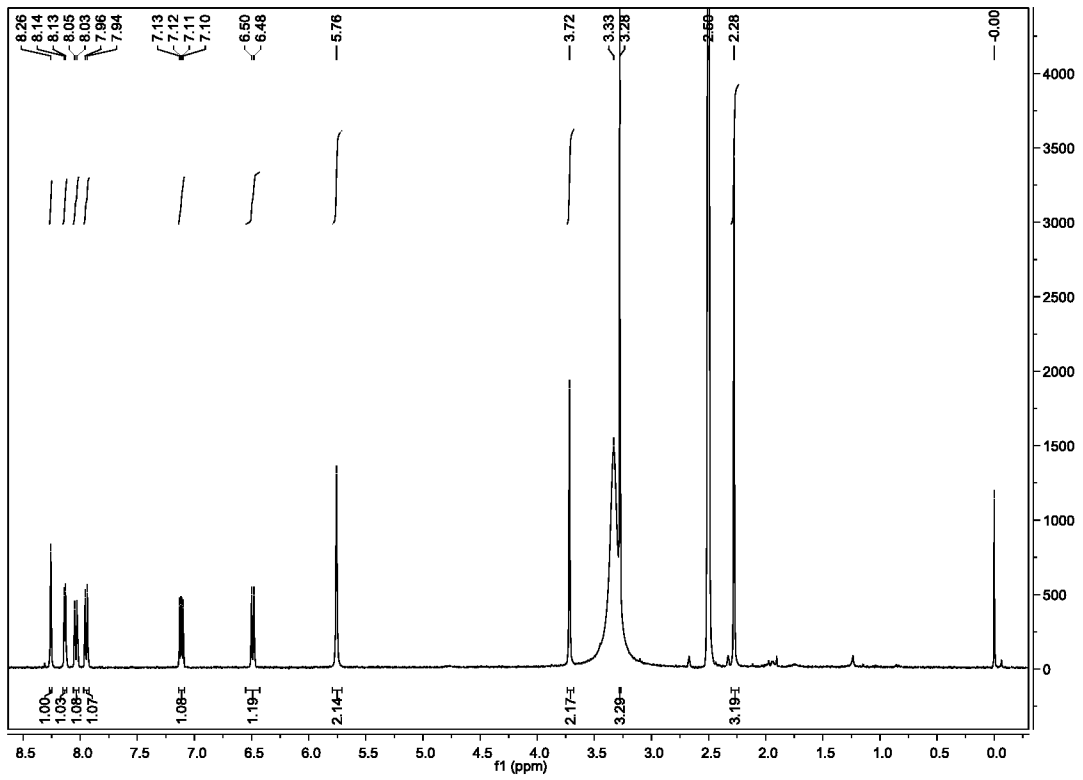


图 7

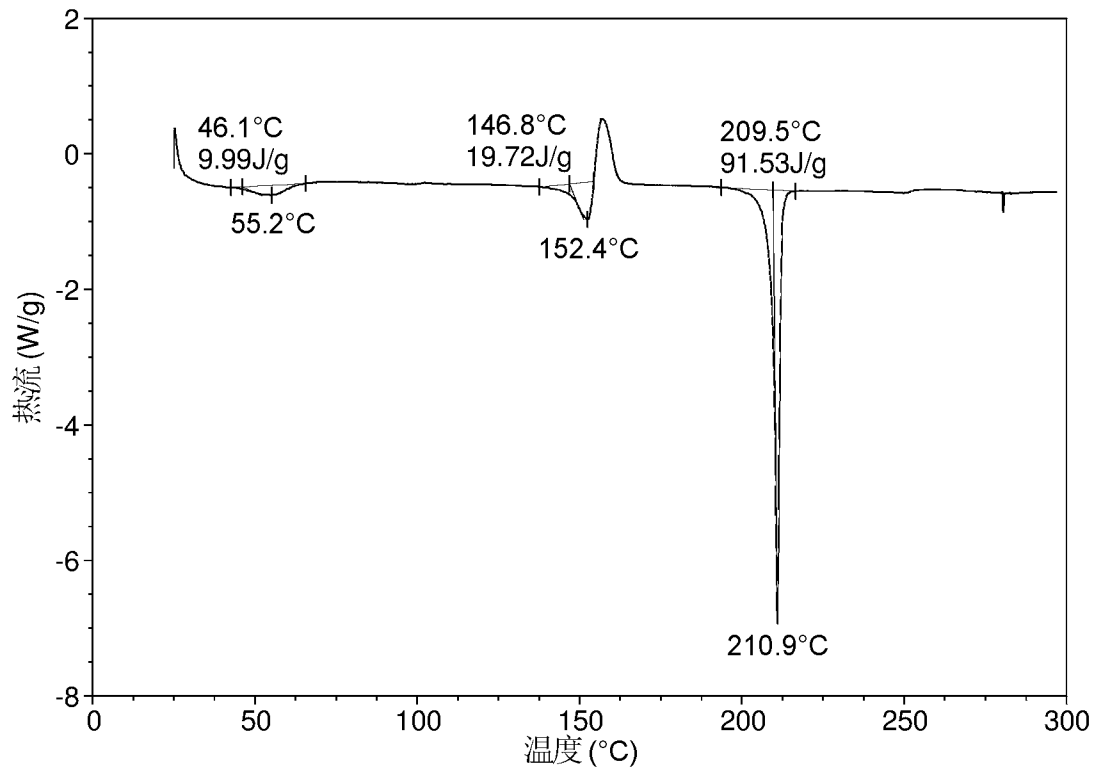


图 8

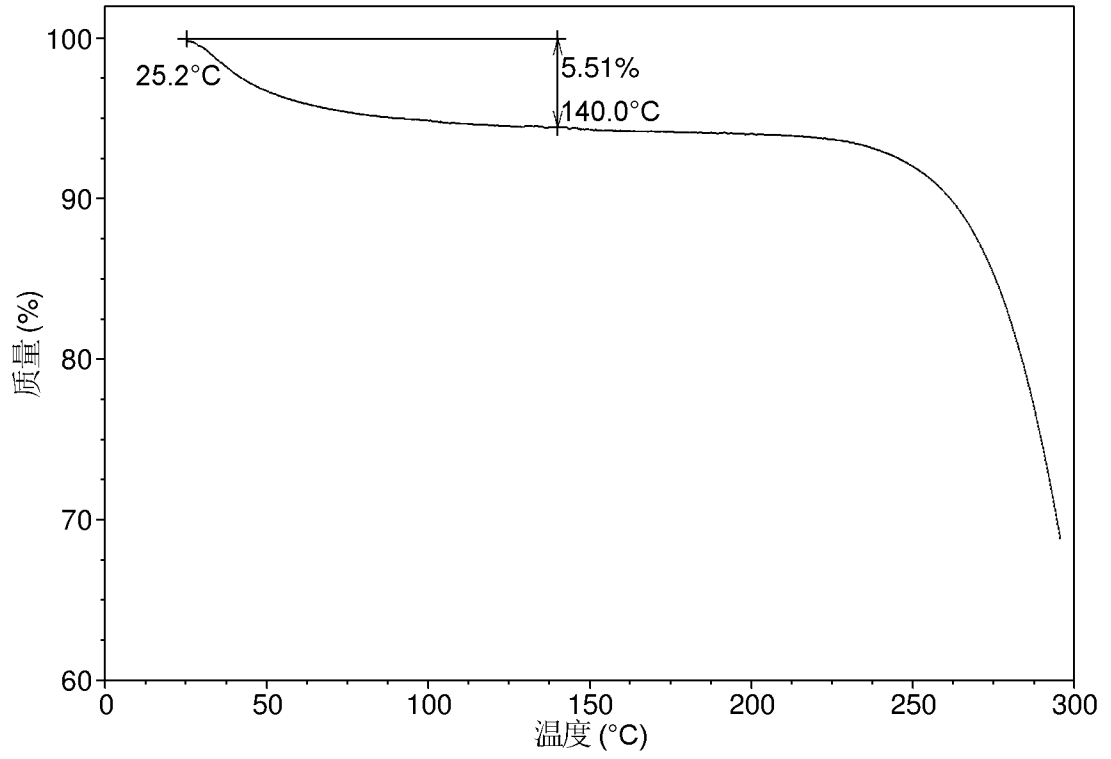


图 9

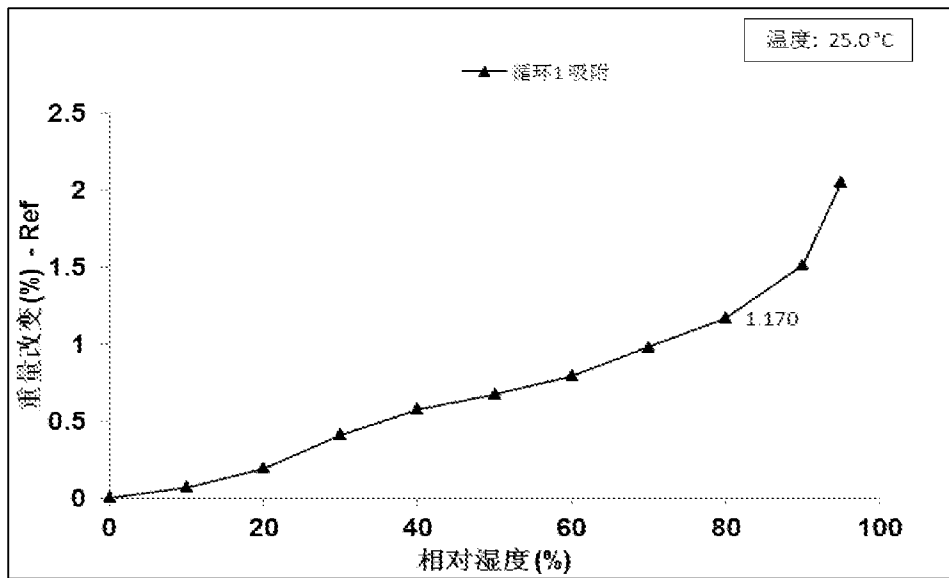


图 10

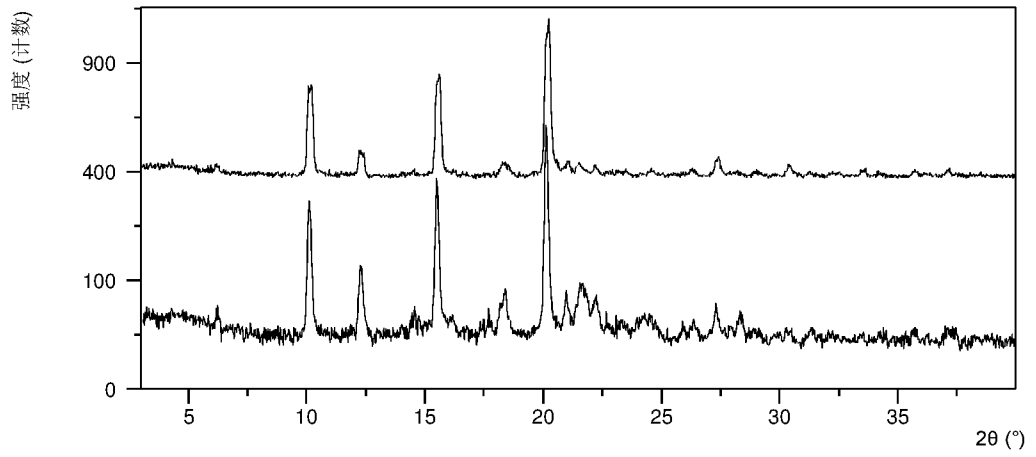


图 11

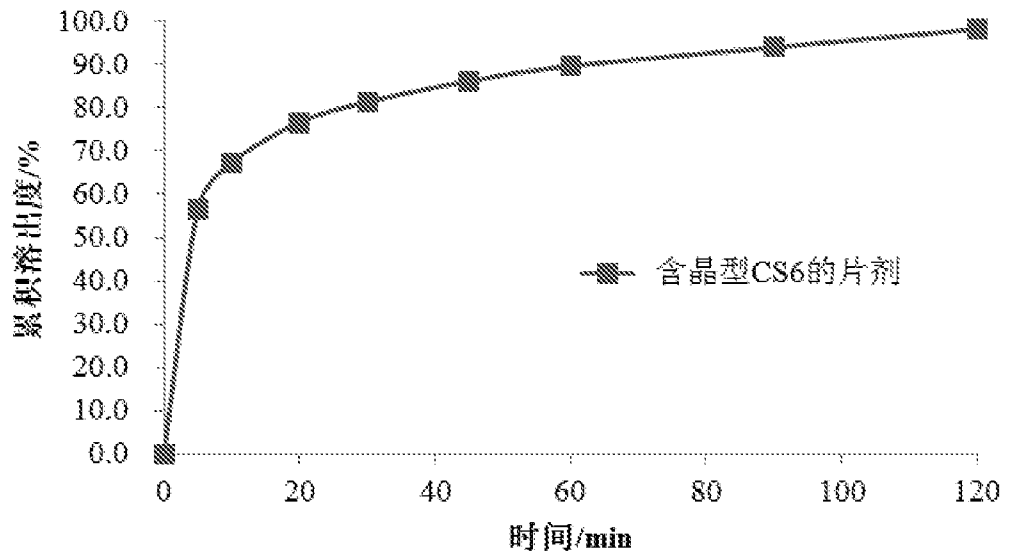


图 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/095694

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; C07D 213/74(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) C07D; A61K		
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) CNPAT; EPODOC; WPI; CNKI; STN: fevipirant, QAW-039, 晶型, 结晶, 晶体, crystal, structure search in STN.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010210610 A1 (BALA, K.J. ET AL.) 19 August 2010 (2010-08-19) embodiment 95, description, paragraphs 82 and 134, and claim 7	1, 5-15
A	US 2010210610 A1 (BALA, K.J. ET AL.) 19 August 2010 (2010-08-19) embodiment 95, description, paragraphs 82 and 134, and claim 7	2-4
X	SANDHAM, D.A. et al. "Discovery of Fevipirant (NVP-QAW039), a Potent and Selective DP2 Receptor Antagonist for Treatment of Asthma" <i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. vol. 8, 25 April 2017 (2017-04-25), pages 582-586, Supporting Information, pages 19-21	1, 5-15
X	CN 106188040 A (ZHEJIANG HONGXIN DYEING MATERIAL CO., LTD.) 07 December 2016 (2016-12-07) embodiments 5-10	1, 5-15
X	WO 2017056001 A1 (NOVARTIS AG ET AL.) 06 April 2017 (2017-04-06) embodiment 3C	1, 5-15
<input 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 "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 <b>25 September 2018</b>		Date of mailing of the international search report <b>12 October 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

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

International application No.

**PCT/CN2018/095694**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2010210610	A1	19 August 2010	US	2008114022	A1	15 May 2008
				DE	602005003365	T3	30 August 2012
				CA	2569125	A1	29 December 2005
				RU	2379309	C2	20 January 2010
				EC	SP067077	A	26 January 2007
				ES	2294717	T3	01 April 2008
				MA	28666	B1	01 June 2007
				AU	2005254681	A1	29 December 2005
				US	8791256	B2	29 July 2014
				MY	144903	A	30 November 2011
				PT	1761529	E	11 February 2008
				BR	PI0512060	A	06 February 2008
				KR	20070032694	A	22 March 2007
				MX	PA06014694	A	12 February 2007
				AR	049443	A1	02 August 2006
				EP	1761529	B3	15 June 2011
				RS	50552	B	07 May 2010
				US	2014309254	A1	16 October 2014
				RU	2007101277	A	27 July 2008
				US	9169251	B2	27 October 2015
				IL	179604	A	30 April 2014
				EP	1761529	B1	14 November 2007
				US	2013267518	A1	10 October 2013
				JP	4886680	B2	29 February 2012
				DE	602005003365	D1	05 January 2011
				NO	20070323	A	12 March 2007
				AT	378338	T	15 November 2007
				CA	2569125	C	08 January 2013
				PE	03012006	A1	18 May 2006
				HR	P20080022	T4	31 October 2011
				CY	1107851	T1	19 June 2013
				WO	2005123731	A3	04 May 2006
				NZ	551439	A	25 September 2009
				US	7666878	B2	23 February 2010
				ES	2294717	T7	14 June 2012
				NO	338319	B1	08 August 2016
				HR	P20080022	T3	29 February 2008
				WO	2005123731	A2	29 December 2005
				JP	2008502638	A	31 January 2008
				AU	2005254681	B2	29 January 2009
				US	8455645	B2	04 June 2013
				BR	PI0512060	B1	07 August 2018
				KR	101183330	B1	17 September 2012
				US	2010204225	A1	12 August 2010
				IL	179604	D0	15 May 2007
				HK	1103730	A1	08 August 2008
				TW	200617009	A	01 June 2006
				TW	I352702	B	21 November 2011
				EP	1761529	A2	14 March 2007
CN	106188040	A	07 December 2016	CN	106188040	B	23 March 2018

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

International application No.

**PCT/CN2018/095694**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017056001	A1	06 April 2017	AR	106195	A1	20 December 2017
				CA	2998278	A1	06 April 2017
				CN	108137503	A	08 June 2018
				TW	201718502	A	01 June 2017
				KR	20180058724	A	01 June 2018
				AU	2016330264	A1	22 March 2018
				EP	3356329	A1	08 August 2018
-----							

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; C07D 213/74(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>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K</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>CNPAT;EPODOC;WPI;CNKI;STN: fevipiprant, QAW-039, 晶型, 结晶, 晶体, crystal, structure search in STN.</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></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>X</td> <td>US 2010210610 A1 (BALA K. J. 等) 2010年 8月 19日 (2010 - 08 - 19) 实施例95, 说明书第82, 134段, 权利要求7</td> <td>1, 5-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2010210610 A1 (BALA K. J. 等) 2010年 8月 19日 (2010 - 08 - 19) 实施例95, 说明书第82, 134段, 权利要求7</td> <td>2-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Sandham, D. A. et al. "Discovery of Fevipiprant (NVP-QAW039), a Potent and Selective DP2 Receptor Antagonist for Treatment of Asthma" ACS Medicinal Chemistry Letters, 第8卷, 2017年 4月 25日 (2017 - 04 - 25), 第582-586页, Supporting Information第19-21页</td> <td>1, 5-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106188040 A (浙江宏鑫染化材料有限公司) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 实施例5-10</td> <td>1, 5-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017056001 A1 (NOVARTIS AG等) 2017年 4月 6日 (2017 - 04 - 06) 实施例3C</td> <td>1, 5-15</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	X	US 2010210610 A1 (BALA K. J. 等) 2010年 8月 19日 (2010 - 08 - 19) 实施例95, 说明书第82, 134段, 权利要求7	1, 5-15	A	US 2010210610 A1 (BALA K. J. 等) 2010年 8月 19日 (2010 - 08 - 19) 实施例95, 说明书第82, 134段, 权利要求7	2-4	X	Sandham, D. A. et al. "Discovery of Fevipiprant (NVP-QAW039), a Potent and Selective DP2 Receptor Antagonist for Treatment of Asthma" ACS Medicinal Chemistry Letters, 第8卷, 2017年 4月 25日 (2017 - 04 - 25), 第582-586页, Supporting Information第19-21页	1, 5-15	X	CN 106188040 A (浙江宏鑫染化材料有限公司) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 实施例5-10	1, 5-15	X	WO 2017056001 A1 (NOVARTIS AG等) 2017年 4月 6日 (2017 - 04 - 06) 实施例3C	1, 5-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	US 2010210610 A1 (BALA K. J. 等) 2010年 8月 19日 (2010 - 08 - 19) 实施例95, 说明书第82, 134段, 权利要求7	1, 5-15																		
A	US 2010210610 A1 (BALA K. J. 等) 2010年 8月 19日 (2010 - 08 - 19) 实施例95, 说明书第82, 134段, 权利要求7	2-4																		
X	Sandham, D. A. et al. "Discovery of Fevipiprant (NVP-QAW039), a Potent and Selective DP2 Receptor Antagonist for Treatment of Asthma" ACS Medicinal Chemistry Letters, 第8卷, 2017年 4月 25日 (2017 - 04 - 25), 第582-586页, Supporting Information第19-21页	1, 5-15																		
X	CN 106188040 A (浙江宏鑫染化材料有限公司) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 实施例5-10	1, 5-15																		
X	WO 2017056001 A1 (NOVARTIS AG等) 2017年 4月 6日 (2017 - 04 - 06) 实施例3C	1, 5-15																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 9月 25日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 10月 12日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>崔永涛</p> <p>电话号码 (86-10)53962315</p>																		

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/095694

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	2010210610	A1	2010年 8月 19日	US	2008114022	A1	2008年 5月 15日
				DE	602005003365	T3	2012年 8月 30日
				CA	2569125	A1	2005年 12月 29日
				RU	2379309	C2	2010年 1月 20日
				EC	SP067077	A	2007年 1月 26日
				ES	2294717	T3	2008年 4月 1日
				MA	28666	B1	2007年 6月 1日
				AU	2005254681	A1	2005年 12月 29日
				US	8791256	B2	2014年 7月 29日
				MY	144903	A	2011年 11月 30日
				PT	1761529	E	2008年 2月 11日
				BR	PI0512060	A	2008年 2月 6日
				KR	20070032694	A	2007年 3月 22日
				MX	PA06014694	A	2007年 2月 12日
				AR	049443	A1	2006年 8月 2日
				EP	1761529	B3	2011年 6月 15日
				RS	50552	B	2010年 5月 7日
				US	2014309254	A1	2014年 10月 16日
				RU	2007101277	A	2008年 7月 27日
				US	9169251	B2	2015年 10月 27日
				IL	179604	A	2014年 4月 30日
				EP	1761529	B1	2007年 11月 14日
				US	2013267518	A1	2013年 10月 10日
				JP	4886680	B2	2012年 2月 29日
				DE	602005003365	D1	2011年 1月 5日
				NO	20070323	A	2007年 3月 12日
				AT	378338	T	2007年 11月 15日
				CA	2569125	C	2013年 1月 8日
				PE	03012006	A1	2006年 5月 18日
				HR	P20080022	T4	2011年 10月 31日
				CY	1107851	T1	2013年 6月 19日
				WO	2005123731	A3	2006年 5月 4日
				NZ	551439	A	2009年 9月 25日
				US	7666878	B2	2010年 2月 23日
				ES	2294717	T7	2012年 6月 14日
				NO	338319	B1	2016年 8月 8日
				HR	P20080022	T3	2008年 2月 29日
				WO	2005123731	A2	2005年 12月 29日
				JP	2008502638	A	2008年 1月 31日
				AU	2005254681	B2	2009年 1月 29日
				US	8455645	B2	2013年 6月 4日
				BR	PI0512060	B1	2018年 8月 7日
				KR	101183330	B1	2012年 9月 17日
				US	2010204225	A1	2010年 8月 12日
				IL	179604	D0	2007年 5月 15日
				HK	1103730	A1	2008年 8月 8日
				TW	200617009	A	2006年 6月 1日
				TW	I352702	B	2011年 11月 21日
				EP	1761529	A2	2007年 3月 14日
CN	106188040	A	2016年 12月 7日	CN	106188040	B	2018年 3月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2018/095694

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017056001	A1	2017年 4月 6日	AR	106195	A1	2017年 12月 20日
				CA	2998278	A1	2017年 4月 6日
				CN	108137503	A	2018年 6月 8日
				TW	201718502	A	2017年 6月 1日
				KR	20180058724	A	2018年 6月 1日
				AU	2016330264	A1	2018年 3月 22日
				EP	3356329	A1	2018年 8月 8日
-----							