



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120187722 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 20

(21) 申请号 202380078800.2

(22) 申请日 2023.11.21

(66) 本国优先权数据

202211451933.3 2022.11.21 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.05.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/132860 2023.11.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/109727 ZH 2024.05.30

(71) 申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

申请人 上海恒瑞医药有限公司

(72) 发明人 姚佳琪 杨俊然 杜振兴 王捷

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 高晓莉 徐婕超

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

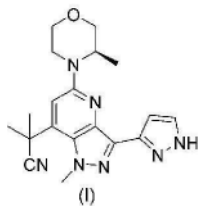
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 发明名称

一种吡唑并杂芳基类衍生物的可药用盐的
结晶形式

(57) 摘要

本公开涉及一种吡唑并杂芳基类衍生物的可药用盐的结晶形式。具体而言,本公开涉及式(I)所示化合物的可药用盐的结晶形式。本公开的新晶型具备良好的理化性质。



(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 5 月 30 日 (30.05.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/109727 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/132860

(22) 国际申请日: 2023 年 11 月 21 日 (21.11.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202211451933.3 2022 年 11 月 21 日 (21.11.2022) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 姚佳琪 (YAO, Jiaqi); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。杨俊然(YANG, Junran); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。杜振兴(DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王捷(WANG, Jie); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市徐汇区小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (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 (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)。

根据细则 4.17 的声明:

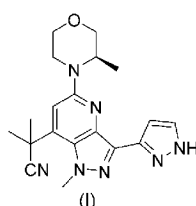
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT OF PYRAZOLO HETEROARYL DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种吡唑并杂芳基类衍生物的可药用盐的结晶形式



(57) Abstract: The present disclosure relates to a crystalline form of a pharmaceutically acceptable salt of a pyrazolo heteroaryl derivative. Specifically, the present disclosure relates to a crystalline form of a pharmaceutically acceptable salt of a compound represented by formula (I). The new crystal form of the present disclosure has good physicochemical properties.

(57) 摘要: 本公开涉及一种吡唑并杂芳基类衍生物的可药用盐的结晶形式。具体而言, 本公开涉及式 (I) 所示化合物的可药用盐的结晶形式。本公开的新晶型具备良好的理化性质。

WO 2024/109727 A1

一种吡唑并杂芳基类衍生物的可药用盐的结晶形式

本申请要求申请日为 2022/11/21 的中国专利申请 2022114519333 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开涉及一种吡唑并杂芳基类衍生物的可药用盐的结晶形式，具体地涉及式(I)所示化合物的可药用盐的结晶形式。

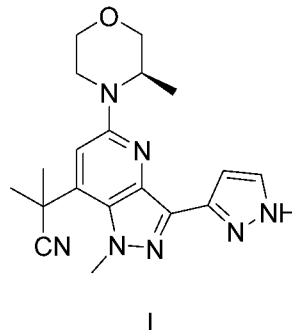
背景技术

无论是正常细胞还是肿瘤细胞中，每天都会出现成千上万次 DNA 的损伤。这使得 DNA 损伤修复在维持基因组的稳定性和细胞存活方面起到至关重要的作用。相比较于正常细胞，肿瘤细胞承受了更大的复制压力，携带更多的内源性 DNA 损伤，并且经常出现一个或多个 DNA 损伤修复通路的缺失。这使得肿瘤细胞的存活更加依赖于 DNA 损伤修复的顺利进行。

同源重组修复是 DNA 双链断裂的主要修复方式，以未受损的姐妹染色单体的同源序列作为其修复的模板复制受损处的 DNA 序列，精确修复 DNA。这种修复方式主要发生在细胞的 G2 期和 S 期。ATR 是同源重组修复通路中的关键酶，属于 PIKK 家族。当 ATR/ATRIP 复合物与覆盖了复制蛋白 A(RPA) 的受损 DNA 结合后，ATR 被激活并通过磷酸化下游蛋白 Chk1 和 SMARCAL 等，调节细胞周期各个检查点，引起细胞周期阻滞；保证受损 DNA 的稳定性；提高 dNTP 浓度，促使 DNA 损伤得以修复。细胞周期 S 期中出现的 DNA 损伤修复主要由 ATR 通路完成，说明 ATR 对于保证细胞增殖非常重要。对于临床肿瘤样品的分析结果表明在多种肿瘤组织中，例如胃癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌等，均观察到 ATR 表达水平升高。并且在卵巢癌、胰腺癌病人中，高水平的 ATR 往往伴随着较低的存活率。由此可见 ATR 是一

个重要的肿瘤治疗的靶标。

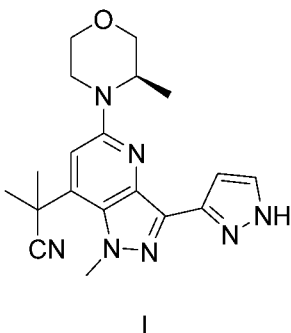
WO2021098811A 公开了一系列新的 ATR 抑制剂，其中式(I)所示化合物具有良好的 ATR 抑制活性，其结构如下所示：



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

发明内容

本公开提供了一种式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ ，其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 角为 8.9、16.4、18.0、20.7 和 21.6 处有特征峰，



在某些的实施方案中，所述甲磺酸盐晶型 γ 的 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 角为 8.9、12.7、16.4、18.0、18.5、19.7、20.7、21.6、26.4 和 27.1 处有特征峰。

在某些的实施方案中，所述甲磺酸盐晶型 γ 的 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 角为 8.4、8.9、9.6、11.4、11.8、12.7、16.4、18.0、18.5、19.7、20.7、21.6、22.4、23.1、23.8、24.7、25.6、26.4、27.1、27.8、30.3、31.9、36.5 和 38.4 处有特征峰。

在某些的实施方案中，所述甲磺酸盐晶型 γ 的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

在某些的实施方案中，所述甲磺酸盐晶型 γ 中式(I)所示化合物与甲磺酸的摩尔比为 3:1-1:3，优选 1:1 或 1:2，更优选 1:1。

本公开进一步提供一种制备式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 的方法，所述方法包括：将包含式(I)所示化合物与、溶剂 I 以及甲磺酸混合，其中溶剂 I 选自丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮、异丙醚、丙二醇单甲醚、乙腈、甲基叔丁基醚、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、正庚烷中的一种或多种，打浆析晶。

通过 X-射线粉末衍射图谱(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)对本公开所得到晶型进行结构测定、晶型研究。

本公开中晶型的析晶方法是常规的，例如挥发析晶、降温析晶或室温下析晶。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式的式(I)所示化合物，具体形式包括但不限于：无定形、任意晶型、水合物、溶剂合物等。

本公开进一步提供一种药物组合物，包含式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ ，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本公开进一步提供一种制备药物组合物的方法，包括将式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的步骤。

本公开进一步提供本公开所述的式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 或药物组合物在制备用于抑制 ATR 激酶的药物中的用途。

本公开进一步提供本公开所述的式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 或药物组合物在制备用于治疗过度增殖性疾病的药物中的用途。

本公开进一步提供本公开所述的式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 或药物组合物在制备用于治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

本公开中所述的肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、肉瘤、骨癌、子宫癌、子宫内膜癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、B-细胞淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、膀胱癌和胆囊癌。

在本申请的说明书和权利要求书中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本公开，下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外，当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时，以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

本公开所述的“打浆”是指利用物质在溶剂中溶解性差，但杂质在溶剂中溶解性好的特性进行纯化的方法，打浆提纯可以去色、改变晶型或去除少量杂质。

本公开所述的“X-射线粉末衍射图谱或 XRPD”是指根据布拉格公式 $2d \sin \theta = n\lambda$ (式中， λ 为 X 射线的波长，衍射的级数 n 为任何正整数，一般取一级衍射峰， $n=1$)，当 X 射线以掠角 θ (入射角的余角，又称为布拉格角) 入射到晶体或部分晶体样品的某一具有 d 点阵平面间距的原子面上时，就能满足布拉格方程，从而测得了这组 X 射线粉末衍射图。

本公开所述的“X-射线粉末衍射图谱或 XRPD”是通过在 X-射线粉末衍射仪中使用 $\text{Cu-K}\alpha$ 辐射得到的图谱。

本公开所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本公开所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角， θ 为布拉格角，单位为 $^\circ$ 或度，

20 的误差范围为 ± 0.3 或 ± 0.2 或 ± 0.1 。

本公开所述的“晶面间距或晶面间距(d 值)”是指空间点阵选择 3 个不平行的连结相邻两个点阵点的单位矢量 a , b , c , 它们将点阵划分成并置的平行六面体单位, 称为晶面间距。空间点阵按照确定的平行六面体单位连线划分, 获得一套直线网格, 称为空间格子或晶格。点阵和晶格是分别用几何的点和线反映晶体结构的周期性, 不同的晶面, 其面间距(即相邻的两个平行晶面之间的距离)各不相同; 单位为 Å 或埃。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生, 该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如, “任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在, 该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

术语“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物, 以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药, 利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

术语“溶剂化物”或“溶剂化合物”指本公开的药物与一种或多种溶剂分子形成可药用的溶剂化物, 溶剂分子的非限制性实例包括水、乙醇、甲基叔丁基甲醚、丙酮、正庚烷、乙腈、异丙醇、DMSO、乙酸乙酯。

术语“载体”用于本公开的药物, 是指能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系。药物载体释放和靶向系统能够减少药物降解及损失, 降低副作用, 提高生物利用度。如可作为载体的高分子表面活性剂由于其独特的两亲性结构, 可以进行自组装, 形成各种形式的聚集体, 优选的实例如胶束、微乳液、凝胶、液晶、囊泡等。这些聚集体具有包载药物分子的能力, 同时又对膜有良好的渗透性, 可以作为优良的药物载体。

附图说明

- 图 1 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 α 的 XRPD 图谱。
- 图 2 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 β 的 XRPD 图谱。
- 图 3 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 的 XRPD 图谱。
- 图 4 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 α 的 DSC 图谱。
- 图 5 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 β 的 DSC 图谱。
- 图 6 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 的 DSC 图谱。
- 图 7 为式(I)所示化合物的盐酸盐晶型 a 的 XRPD 图谱。
- 图 8 为式(I)所示化合物的硫酸盐晶型 α 的 XRPD 图谱。
- 图 9 为式(I)所示化合物的对甲苯磺酸盐晶型 a 的 XRPD 图谱。
- 图 10 为式(I)所示化合物的草酸盐晶型 a 的 XRPD 图谱。
- 图 11 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐 γ 晶型研磨前后 XRPD 图。
- 图 12 为式(I)所示化合物的甲磺酸盐 α 晶型研磨前后 XRPD 图。
- 图 13 为式(I)所示化合物的草酸盐晶型 a 研磨前后 XRPD 图。

具体实施方式

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

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商:

THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1260DAD、Agilent HPLC 1260VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品公司等公司。

实施例若无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开

剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，C：石油醚/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

THP 为四氢吡喃基。

试验所用仪器的测试条件：

1、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号：Mettler Toledo DSC 3+

吹扫气：氮气

升温速率：10.0 °C/min

温度范围：25-300°C

2、X-射线衍射谱(X-ray Powder Diffraction,XRPD)

仪器型号：BRUKER D8 DiscoverX-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线($\lambda=1.5418\text{\AA}$)

扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围(2θ 范围)：3~50°

电压：40kV，电流：40mA

3、离子色谱

仪器型号：美国 DIONEX INTEGRION HPIC 离子色谱仪

检测方式：电导；分离柱：DionexIonPacTM-AS11-HC

淋洗液：EGC-500-KOH

流速：1.4ml/min

实施例 1

将含有约 10 mg 式(I)所示化合物的甲基叔丁基醚溶液 0.25ml 与 17.7 μ L、1.5mol/L 甲磺酸乙醇溶液混合并打浆，离心分离固体，真空干燥得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为甲磺酸盐晶型 α ，离子色谱检测其甲磺酸根离子含量为 20.0%，XRPD 谱图如图 1 所示，其特征峰位置如表 1

所示。

表 1

峰序号	2θ[°]	d[Å]	相对强度
1	7.688	11.49034	12.1%
2	10.04	8.80284	100.0%
3	12.864	6.87629	13.8%
4	13.76	6.43046	6.8%
5	14.285	6.19512	4.3%
6	15.073	5.87296	5.9%
7	16.765	5.28391	21.0%
8	17.241	5.13914	20.5%
9	17.827	4.97153	68.4%
10	18.443	4.80693	25.3%
11	20.303	4.37052	18.0%
12	20.586	4.311	41.1%
13	21.859	4.06267	5.7%
14	23.067	3.85259	30.2%
15	24.224	3.67125	3.0%
16	25.294	3.51829	52.9%
17	26.084	3.41347	13.6%
18	26.706	3.3353	12.0%
19	28.251	3.15632	4.8%
20	28.977	3.07891	7.1%
21	30.669	2.91282	14.2%
22	35.037	2.55899	2.7%

23	43.137	2.09541	4.4%
----	--------	---------	------

实施例 2

将含有约 10mg 式(I)所示化合物的甲基叔丁基醚溶液 0.25ml 与 35.4 μ L、1.5mol/L 甲磺酸乙醇溶液混合并打浆，离心分离固体，真空干燥得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为甲磺酸盐晶型 β ，XRPD 谱图如图 2 所示，其特征峰位置如表 2 所示。

表 2

峰序号	2 θ [°]	d[Å]	相对强度
1	5.879	15.02053	97.2%
2	5.969	14.79482	97.3%
3	8.444	10.46268	66.1%
4	13.628	6.49225	15.4%
5	14.49	6.10822	36.8%
6	16.838	5.26112	30.1%
7	18.531	4.78422	26.7%
8	19.844	4.4706	100.0%
9	20.879	4.25125	18.0%
10	21.569	4.11669	10.4%
11	23.33	3.80982	3.2%
12	25.982	3.42664	83.6%
13	26.681	3.33848	42.3%
14	27.404	3.25198	16.2%

实施例 3

将含有约 20 mg 式(I)所示化合物的丙酮溶液 1.0ml 与 36 μ L 1.5mol/L 甲磺酸乙酸乙酯溶液混合，加入 2ml 正庚烷后析出固体，离心分离固体，真空

干燥得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为甲磺酸盐晶型 γ ，离子色谱检测其甲磺酸根离子含量为 22.1%，XRPD 谱图如图 3 所示，其特征峰位置如表 3 所示。

表 3

峰序号	$2\theta[^\circ]$	$d[\text{\AA}]$	相对强度
1	8.361	10.56655	8.3%
2	8.905	9.92202	71.2%
3	9.644	9.16408	6.9%
4	11.42	7.74191	10.6%
5	11.797	7.49547	6.1%
6	12.681	6.97511	14.0%
7	16.359	5.41433	18.7%
8	18.042	4.91275	44.2%
9	18.549	4.77946	18.6%
10	19.711	4.5004	15.5%
11	20.694	4.28866	28.2%
12	21.648	4.10194	100.0%
13	22.421	3.96209	7.9%
14	23.11	3.84554	4.9%
15	23.82	3.7325	13.0%
16	24.69	3.6029	3.0%
17	25.552	3.4833	3.5%
18	26.368	3.37736	14.1%
19	27.107	3.28688	19.4%
20	27.847	3.20129	9.4%

21	30.291	2.94827	6.4%
22	31.879	2.8049	5.1%
23	36.469	2.46175	3.1%
24	38.408	2.3418	2.7%

实施例 4

将含有约 20 mg 式(I)所示化合物的醋酸异丙酯溶液 1.0ml 与 0.5mL 0.11mol/L 甲磺酸醋酸异丙酯溶液混合析出固体，离心分离固体，真空干燥得到式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 。

实施例 5

将含有约 10 mg 式(I)所示化合物的甲基叔丁基醚溶液 0.25ml 与 22.5 μ L1.2mol/L 盐酸乙醇溶液混合并打浆，离心分离固体，真空干燥后得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐晶型 a，XRPD 谱图如图 7 所示，其特征峰位置如表 4 所示。

表 4

峰序号	2 θ [°]	d[Å]	相对强度
1	6.046	14.60688	100.0%
2	8.275	10.67578	70.3%
3	9.061	9.75196	11.5%
4	12.086	7.31702	24.4%
5	14.302	6.18784	16.6%
6	14.896	5.94233	12.7%
7	16.727	5.29583	18.0%
8	18.327	4.83701	25.1%
9	19.449	4.56045	7.2%
10	23.476	3.7864	26.6%

11	24.291	3.66122	6.5%
12	26.291	3.38703	23.0%
13	26.704	3.33559	46.3%

实施例 6

将含有约 10 mg 式(I)所示化合物的甲基叔丁基醚溶液 0.25ml 与 14.7μL1.8mol/L 硫酸乙醇溶液混合并打浆，离心分离固体，真空干燥得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为硫酸盐晶型 α，离子色谱检测其硫酸根离子含量为 17.9%，XRPD 谱图如图 8 所示，其特征峰位置如表 5 所示。

表 5

峰序号	2θ[°]	d[Å]	相对强度
1	5.817	15.18018	100.0%
2	7.586	11.64367	67.3%
3	13.667	6.47401	11.7%
4	15.378	5.75717	17.3%
5	16.440	5.38755	7.0%
6	16.920	5.23576	5.7%
7	18.011	4.92121	4.9%
8	18.534	4.78342	8.1%
9	19.168	4.62657	8.3%
10	20.393	4.3514	25.2%
11	22.982	3.86666	5.9%
12	23.942	3.71384	2.5%
13	25.876	3.44038	11.2%

实施例 7

将含有约 10 mg 式(I)所示化合物的 MTBE 溶液 0.4ml 与 30μL、1mol/L 对甲苯磺酸乙醇溶液混合并打浆，离心分离固体，真空干燥得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为对甲苯磺酸盐晶型 a，离子色谱检测其对甲苯磺酸根离子含量为 34.6%，XRPD 谱图如图 9 所示，其特征峰位置如表 6 所示。

表 6

峰序号	2θ[°]	d[Å]	相对强度
1	6.493	13.60161	100.0%
2	8.561	10.32026	31.4%
3	9.856	8.96724	18.0%
4	12.047	7.34038	50.7%
5	13.050	6.77846	17.8%
6	14.466	6.11801	29.9%
7	16.711	5.30076	5.7%
8	18.901	4.69136	0.3%
9	19.729	4.49621	27.8%
10	21.214	4.18488	44.4%
11	22.234	3.99500	33.9%
12	24.224	3.67124	24.4%
13	26.259	3.39108	12.3%
14	27.623	3.22665	6.5%

实施例 8

将含有约 10 mg 式(I)所示化合物的甲基叔丁基醚溶液 0.4ml 与 30μL 1mol/L 草酸乙醇溶液混合并打浆，离心分离固体，真空干燥得到产物。经 X-

射线粉末衍射检测，将该产物定义为草酸盐晶型 a，离子色谱检测其草酸根离子含量为 10.9%，XRPD 谱图如图 10 所示，其特征峰位置如表 7 所示。

表 7

峰序号	2θ[°]	d[Å]	相对强度
1	5.466	16.15426	100.0%
2	9.103	9.70699	13.9%
3	10.963	8.06377	11.9%
4	13.015	6.79671	20.2%
5	15.477	5.72065	18.8%
6	16.091	5.50378	6.7%
7	16.504	5.36689	46.1%
8	17.357	5.10511	3.1%
9	18.722	4.73592	2.5%
10	20.239	4.38422	10.5%
11	21.999	4.03715	3.9%
12	22.516	3.94572	7.1%
13	23.077	3.85101	3.8%
14	23.851	3.72768	2.2%
15	24.916	3.57072	8.0%
16	26.24	3.39354	6.7%
17	27.751	3.21207	3.0%
18	30.756	2.90474	3.4%

实施例 9

将甲磺酸盐晶型α、γ、硫酸盐晶型 α、对甲苯磺酸盐晶型 a 用铝箔袋密封，分别放置-20℃、4℃、25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 条件考察稳定性，

结果如下。

表 8

甲磺酸盐晶型	放置条件			纯度%			晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	6 月	
α	-20°C	98.72	98.73	98.69	98.61	98.58	不变
	4°C		98.66	98.65	98.64	98.66	不变
	25°C/60%RH	98.49	98.53	98.54	98.62	98.50	不变
	40°C/75%RH		97.00	97.56	95.66	93.92	不变
甲磺酸盐晶型	放置条件			纯度%			晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	6 月	
γ	-20°C	98.76	98.80	98.81	98.82	98.76	不变
	4°C		98.83	98.77	98.79	98.72	不变
	25°C/60%RH	98.88	99.06	99.07	99.05	99.04	不变
	40°C/75%RH		99.08	99.09	98.98	99.00	不变

表 9

硫酸盐晶型	放置条件			纯度%			晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	6 月	
α	25°C/60%RH	97.70	93.00	92.90	-	-	不变
	40°C/75%RH		89.37	83.97	-	-	不变
对甲苯磺酸盐晶型	放置条件			纯度%			晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	6 月	
a	25°C/60%RH	98.69	98.41	98.07	98.18	98.03	不变
	40°C/75%RH		97.31	96.90	95.57	74.98	不变

长期/加速稳定实验显示：甲磺酸盐晶型 α 、 γ 的物理稳定性良好，化学稳定性方面甲磺酸盐晶型 γ 稳定性好，甲磺酸盐晶型 α 在 40°C/75%RH 条件

下发生降解，硫酸盐晶型 α 和对甲苯磺酸盐晶型 a 在 40°C、75%RH 条件下稳定性差。

实施例 10

甲磺酸盐 γ 晶型与其他盐型的性质对比见表 10，在溶残、熔点、研磨稳定性、引湿性方面，甲磺酸盐 γ 晶型优于其他晶型。

表 10. 甲磺酸盐 γ 晶型与其他盐型的性质对比

晶型/盐型	残留溶剂	溶残	熔点°C	研磨稳定性	引湿性
盐酸盐晶型 a	EtOH	不合格	145	NA	NA
硫酸盐晶型 α	EtOH	不合格	167	NA	NA
甲磺酸盐晶型 α	MTBE	合格	201	好	有引湿性 (6.4%)
	EtOH	不合格			
甲磺酸盐晶型 β	MTBE/ EtOH	不合格	74.4	NA	NA
甲磺酸盐晶型 γ	IPAc	合格	201	好	略有引湿性 (1.4%)
草酸盐晶型 a	MTBE/ EtOH	合格	161	差	略有引湿性 (0.6%)
对甲苯磺酸盐晶型 a	MTBE/ EtOH	合格	178	NA	NA

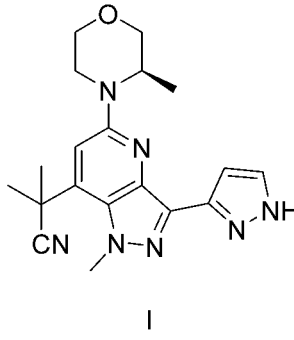
注：NA 表示未测试。

经对比发现，盐酸盐晶型 a、硫酸盐晶型 α 、甲磺酸盐晶型 α 、甲磺酸盐晶型 β 溶剂残留超过了 ICH Q3C-R8 Guideline 规定的各类溶剂限度；甲磺酸盐晶型 α 吸湿严重；甲磺酸盐晶型 γ 研磨稳定性好，未发生转晶（图 11），草酸盐晶型 a 研磨发生转晶（图 13）。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ ，其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 角为 8.9、16.4、18.0、20.7 和 21.6 处有特征峰，



2、根据权利要求 1 所述的晶型，所述甲磺酸盐晶型 γ 的 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 角为 8.9、12.7、16.4、18.0、18.5、19.7、20.7、21.6、26.4 和 27.1 处有特征峰，优选在 2θ 角为 8.4、8.9、9.6、11.4、11.8、12.7、16.4、18.0、18.5、19.7、20.7、21.6、22.4、23.1、23.8、24.7、25.6、26.4、27.1、27.8、30.3、31.9、36.5 和 38.4 处有特征峰，更优选所述甲磺酸盐晶型 γ 的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的晶型，其中所述 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 。

4、一种制备根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 的方法，所述方法包括：将包含式(I)所示化合物、溶剂 I 以及甲磺酸混合，其中溶剂 I 选自丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮、异丙醚、丙二醇单甲醚、乙腈、甲基叔丁基醚、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、正庚烷中的一种或多种，打浆析晶。

5、一种药物组合物，包含根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ ，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

6、一种制备药物组合物的方法，包括将根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的步骤。

7、根据权利要求 1-3 任意一项所述式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 或根据权利要求 5 所述的药物组合物在制备用于抑制 ATR 激酶的药物中的用途。

8、根据权利要求 1-3 任意一项所述式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 或根据权利要求 5 所述的药物组合物在制备用于治疗过度增殖性疾病的药物中的用途。

9、根据权利要求 1-3 任意一项所述式(I)所示化合物的甲磺酸盐晶型 γ 或根据权利要求 5 所述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤疾病的药物中的用途；优选地，所述肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、肉瘤、骨癌、子宫癌、子宫内膜癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、B-细胞淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、膀胱癌和胆囊癌。

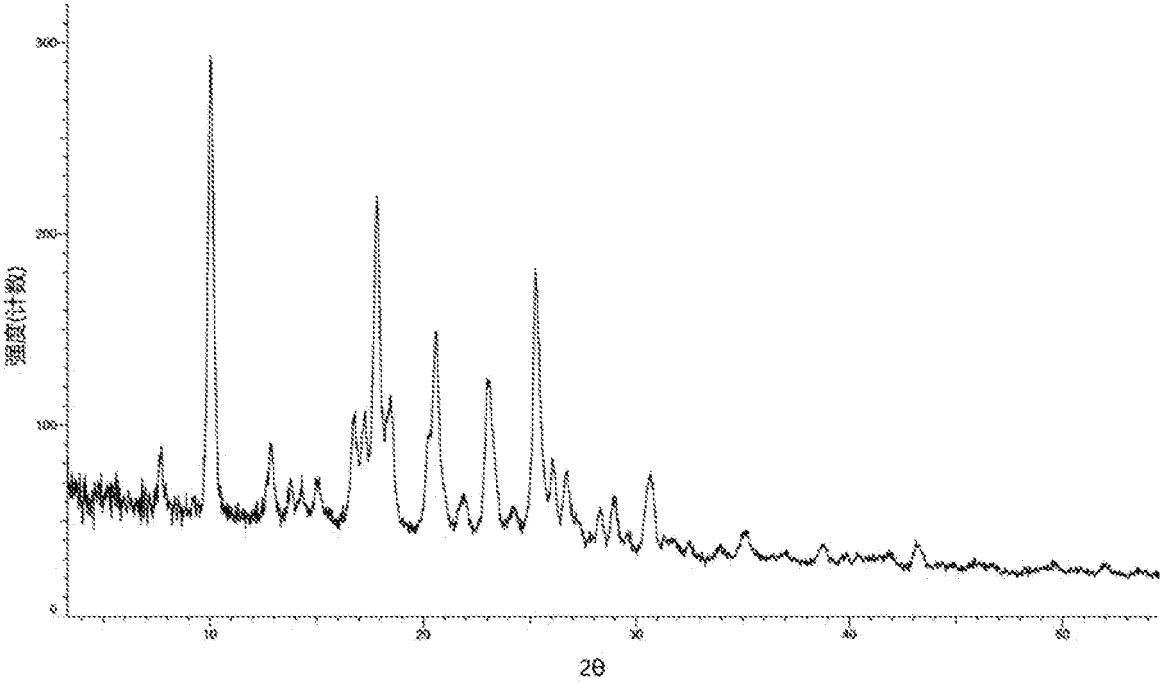


图 1

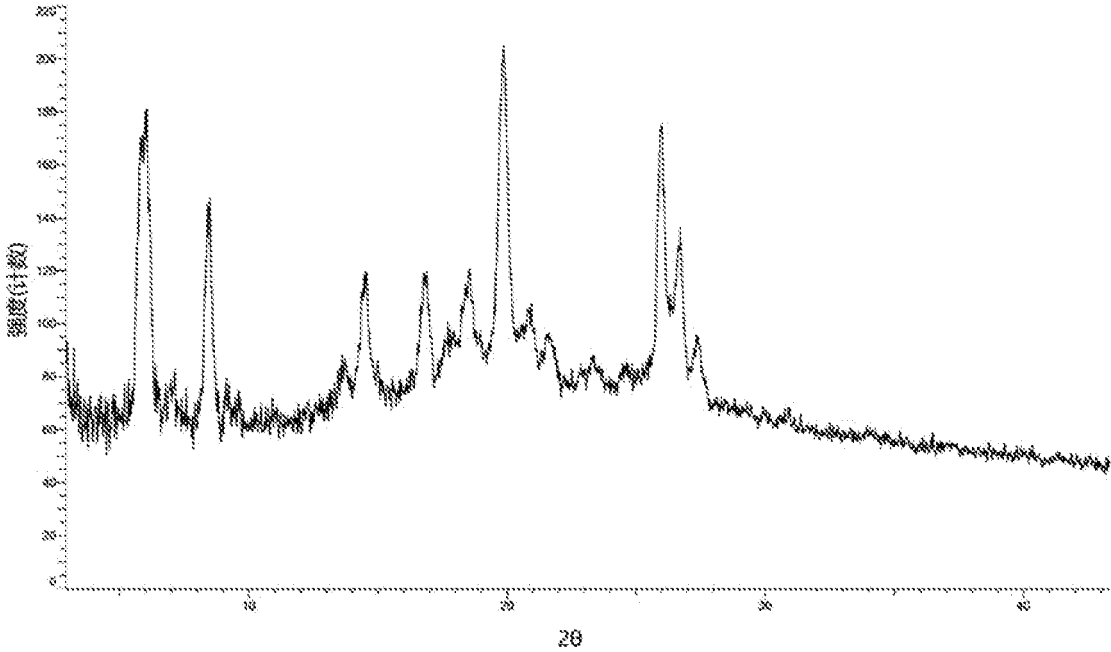


图 2

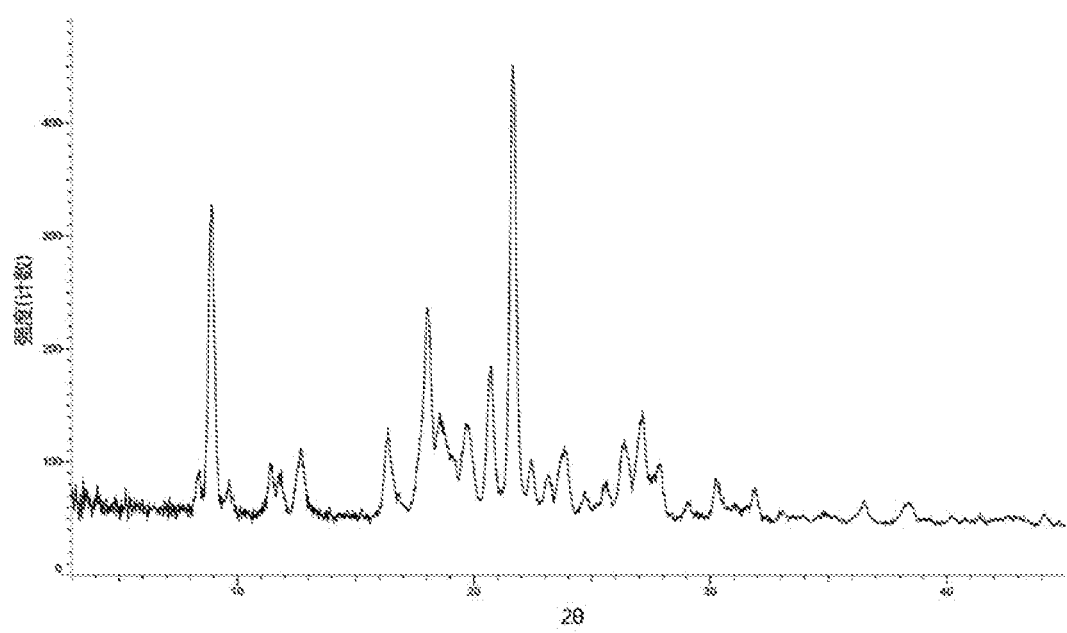


图 3

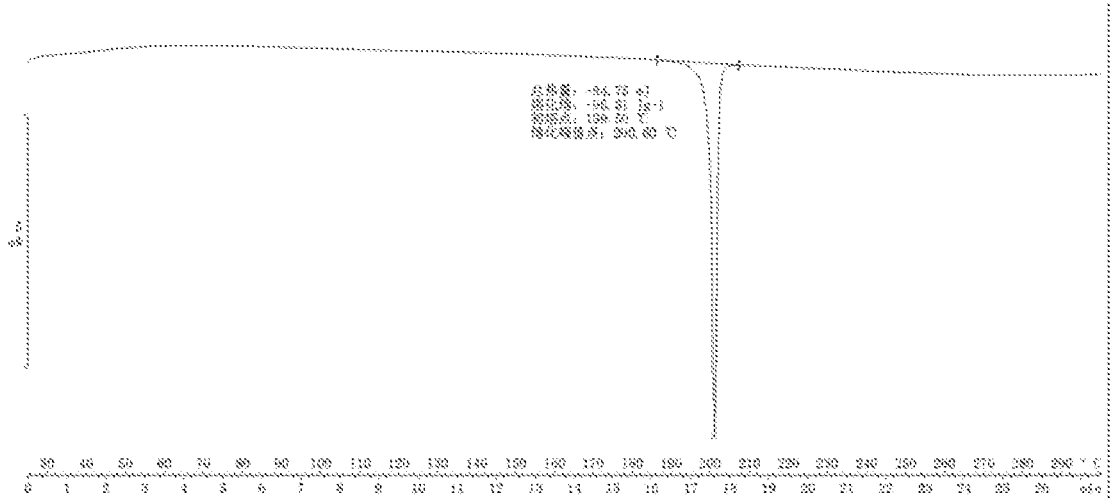


图 4

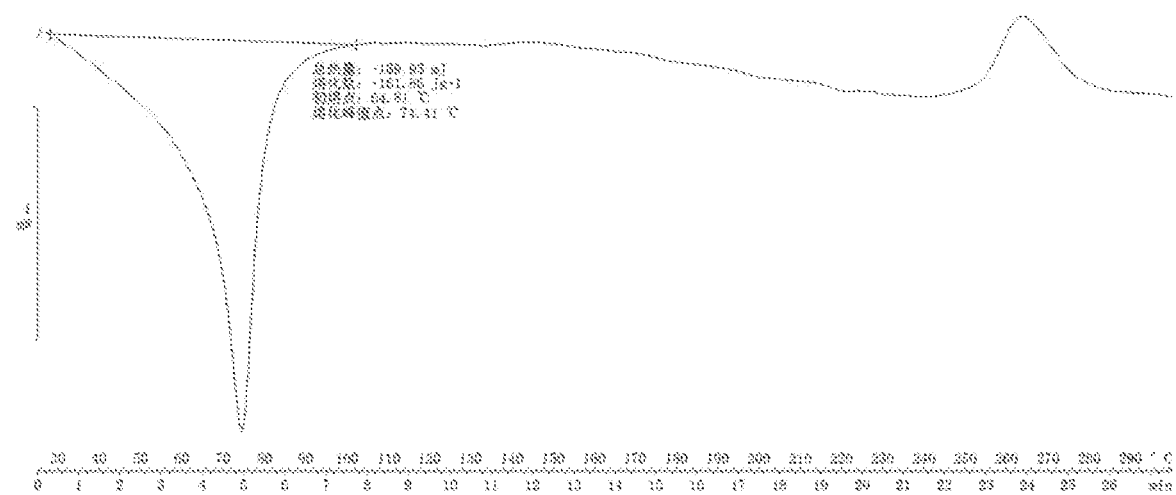


图 5

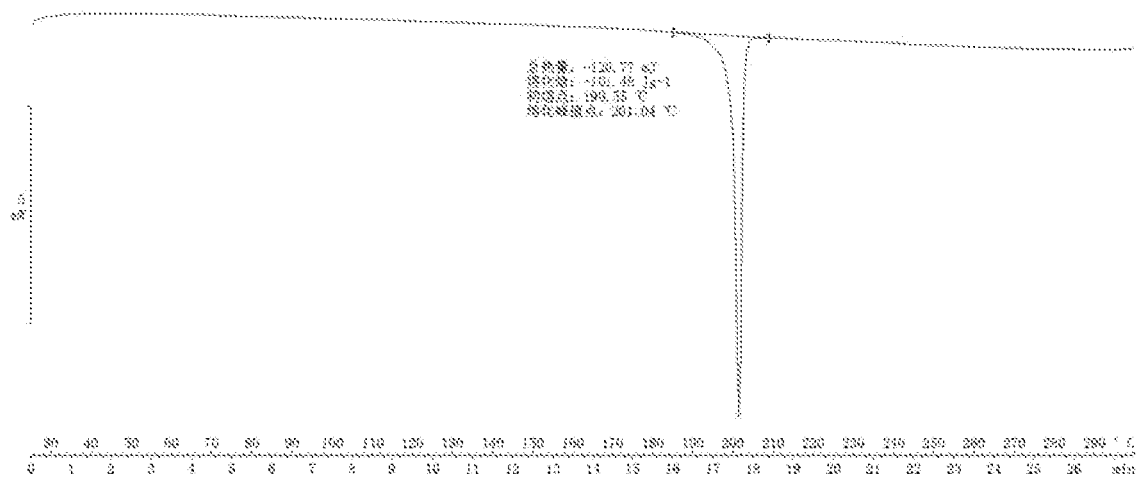


图 6

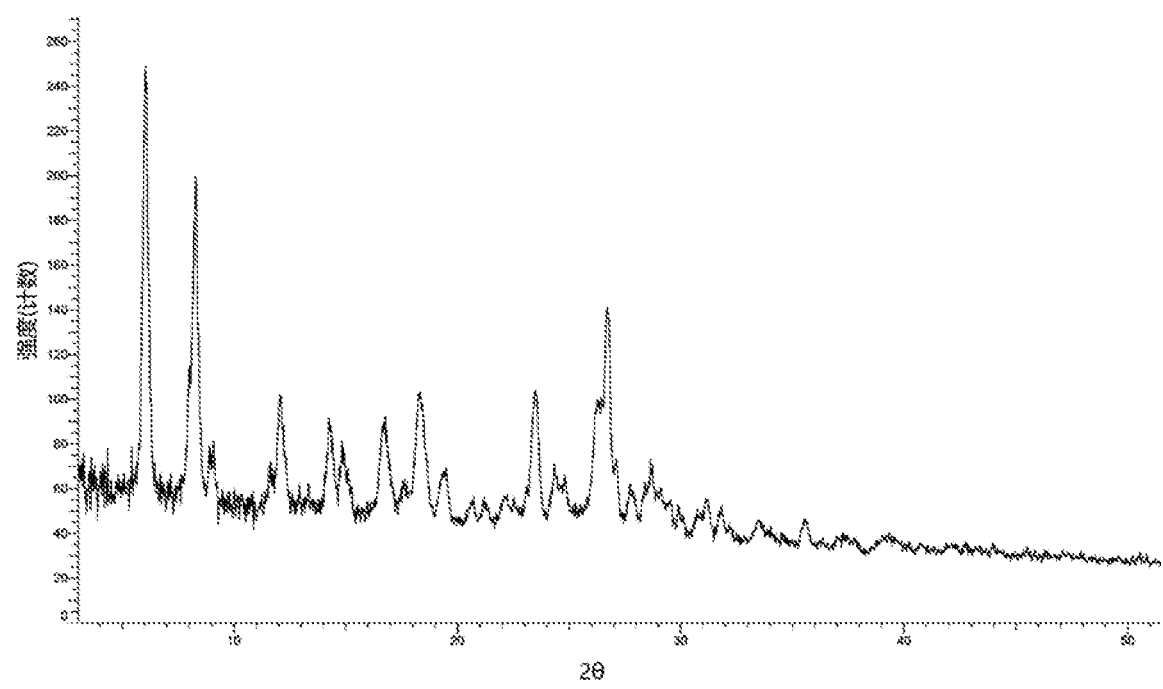


图 7

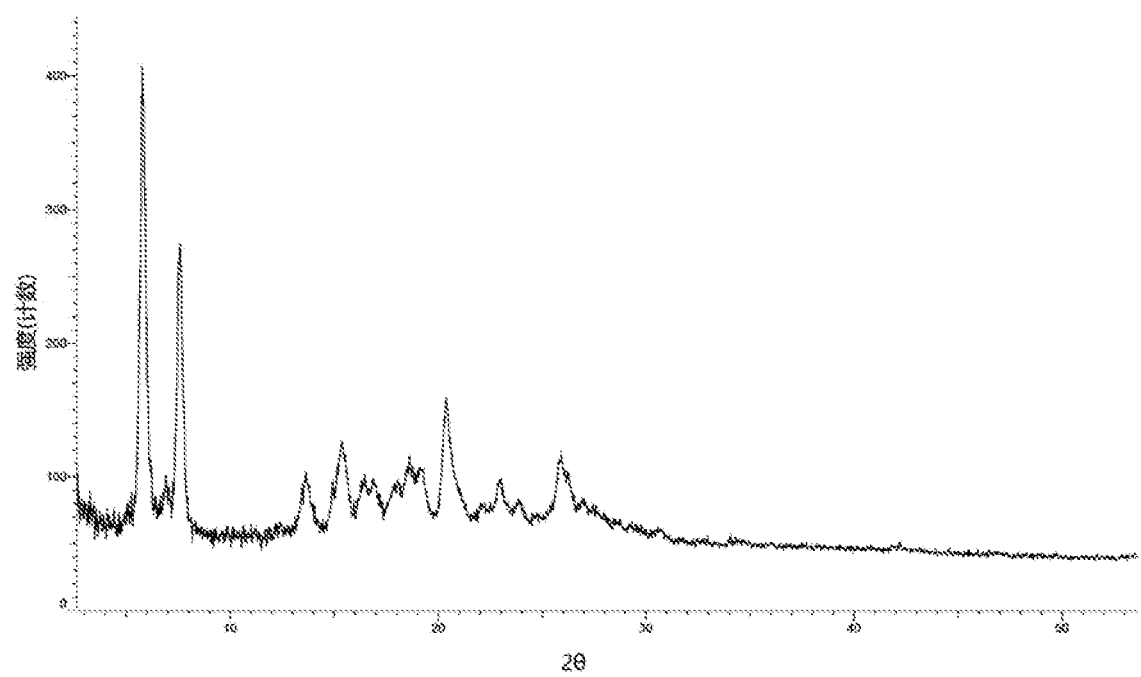


图 8

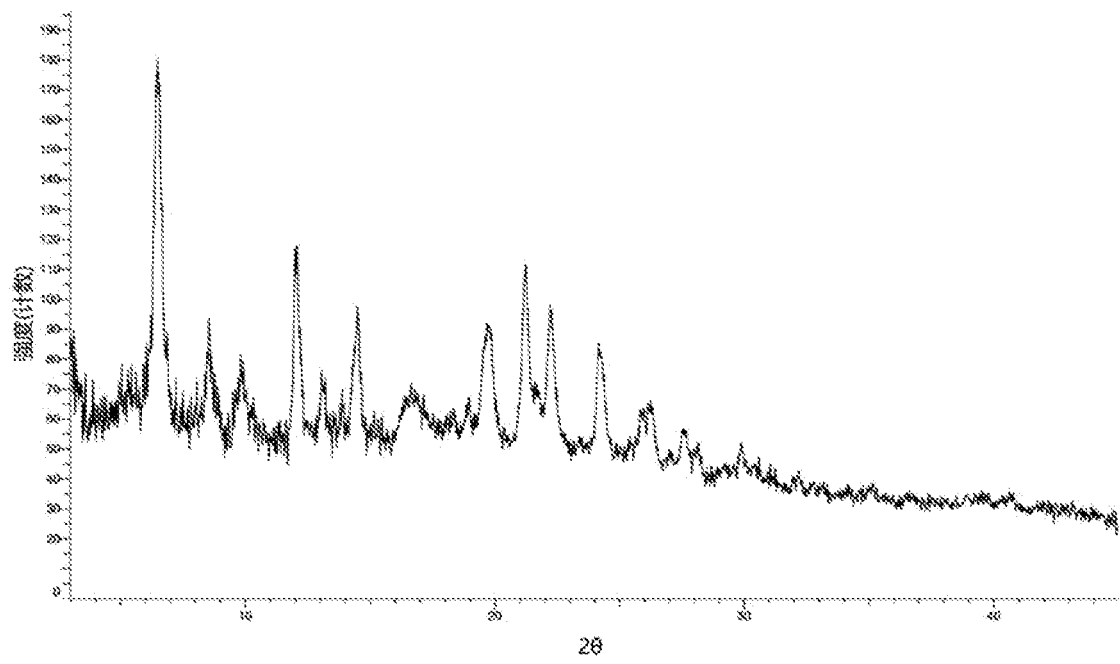


图 9

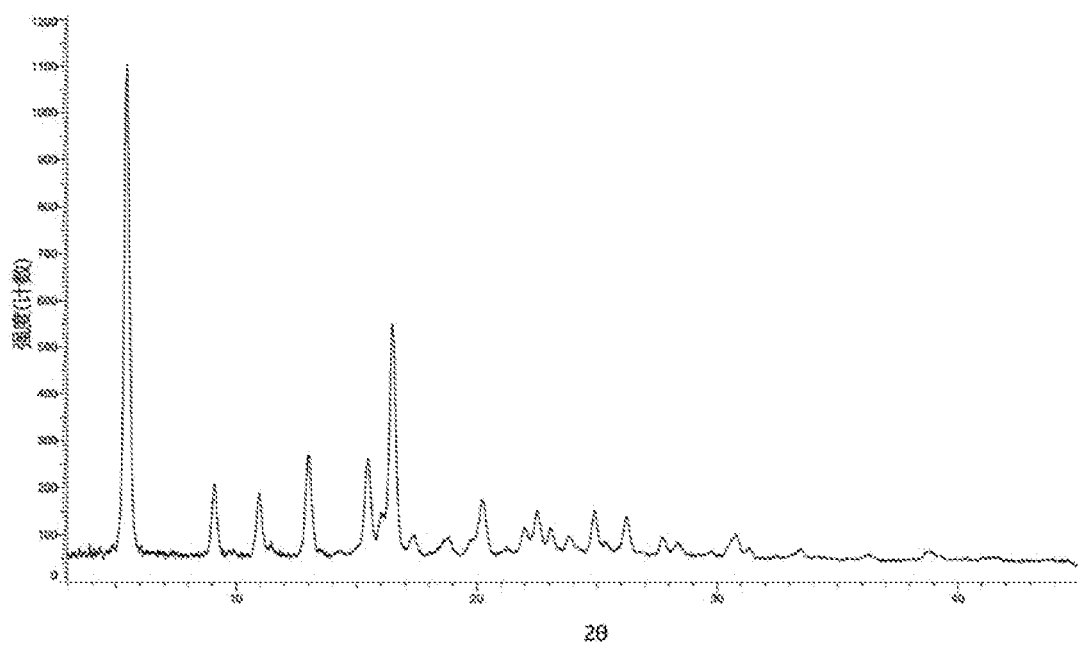


图 10

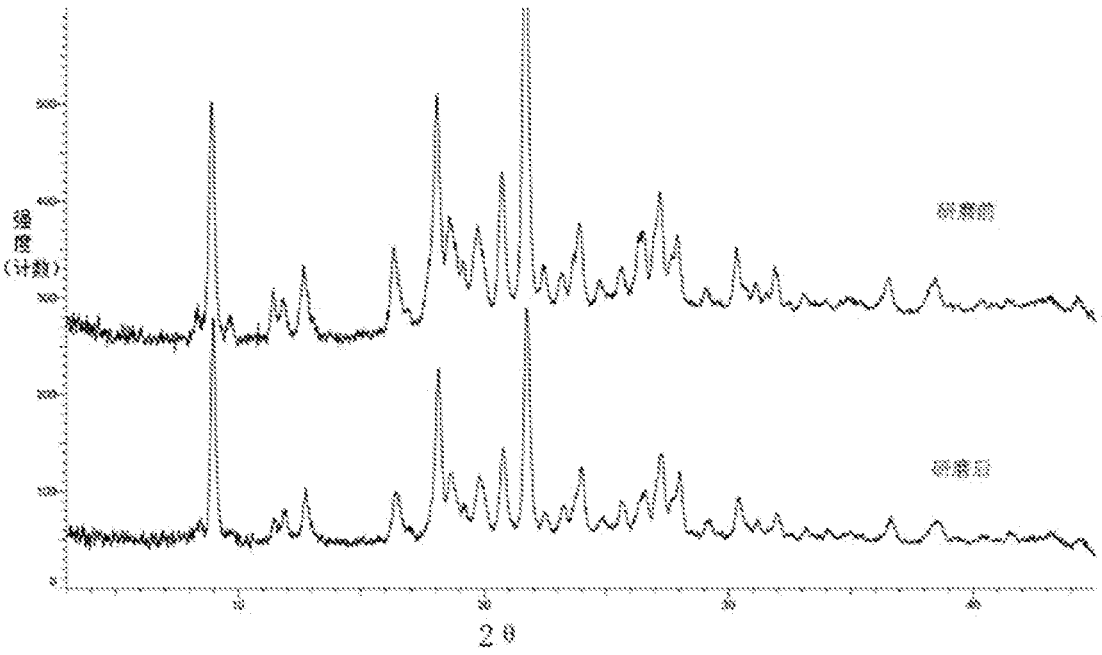


图 11

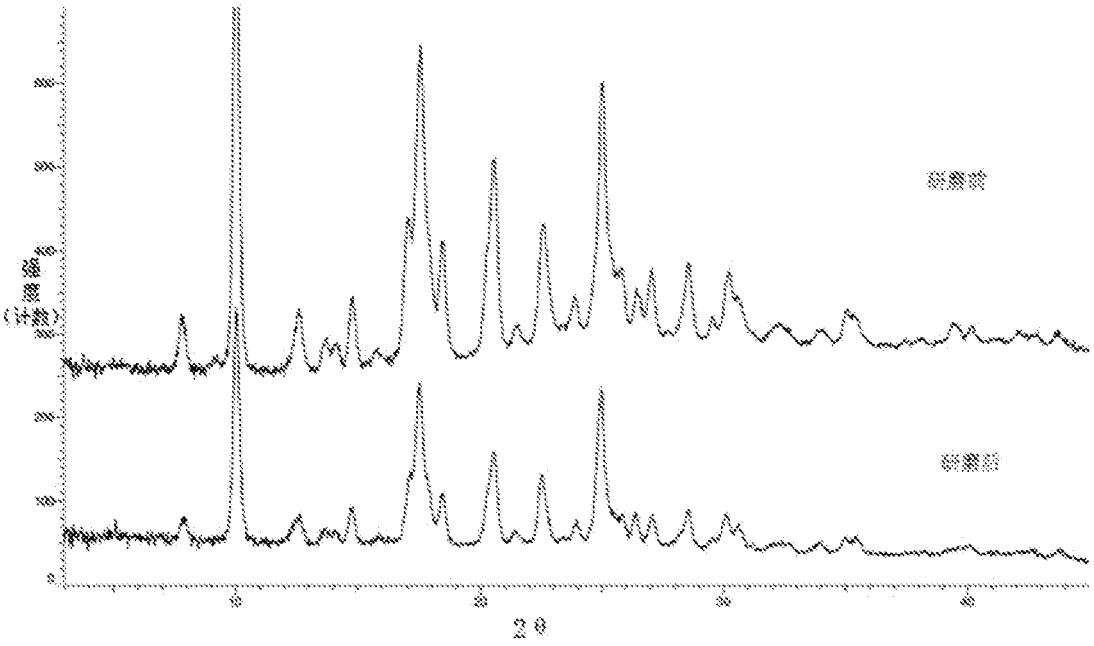


图 12

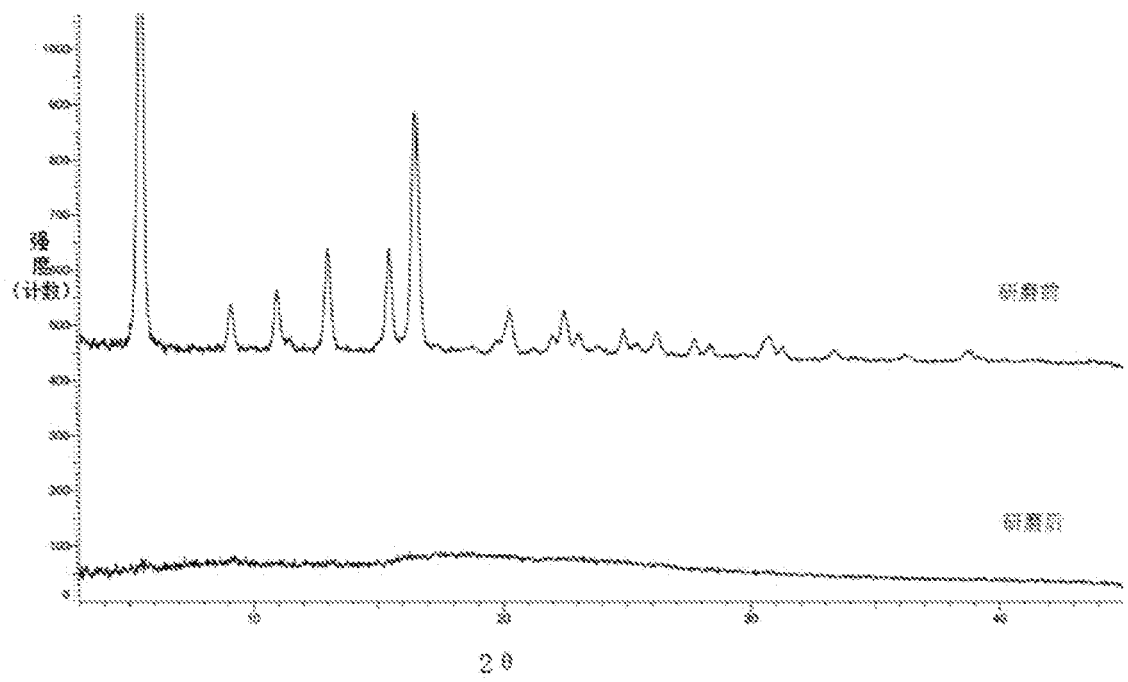


图 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/132860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 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)

CNABS; DWPI; VEN; ENTXT; ENTXTC; CJFD; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REG; STN-CAPLUS; ISI-Web of Science; 万方, WANFANG; 超星, CHAOXING, 读秀, DUXIU; 江苏恒瑞, 上海恒瑞, 姚佳琪, 杨俊然, 杜振兴, 王捷, 吡唑, 吡啶, 吗啉, 癌, 瘤, 增殖, pyrazol+, pyridin+, morpholin+, ATR, cancer, tumor, tumour, prolifer+, 结构式(I), Structural formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 117355524 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 05 January 2024 (2024-01-05) claims 1-18	1-9
PX	CN 115368355 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 22 November 2022 (2022-11-22) claims 1-15	1-9
X	CN 114423760 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 29 April 2022 (2022-04-29) claims 1-8 and 19-22, description, page 32, last paragraph-page 35, paragraph 2, and embodiment 1	1-9
A	CN 114790205 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 26 July 2022 (2022-07-26) entire document	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“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

18 January 2024

Date of mailing of the international search report

04 February 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/132860

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	117355524	A	05 January 2024	CA	3219001	A1	24 November 2022
				WO	2022242753	A1	24 November 2022
				TW	202313604	A	01 April 2023
CN	115368355	A	22 November 2022	None			
CN	114423760	A	29 April 2022	US	2023018728	A1	19 January 2023
				AU	2020386587	A1	02 June 2022
				KR	20220103987	A	25 July 2022
				TW	202128690	A	01 August 2021
				BR	112022008000	A2	12 July 2022
				JP	2023502458	A	24 January 2023
				WO	2021098811	A1	27 May 2021
				MX	2022005985	A	17 June 2022
				CA	3159376	A1	27 May 2021
				EP	4063363	A1	28 September 2022
				EP	4063363	A4	29 November 2023
				HK	40070277	A0	21 October 2022
CN	114790205	A	26 July 2022	None			

A. 主题的分类

C07D471/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61P35/00(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)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;DWPI;VEN;ENTXT;ENTXTC;CJFD;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REG;STN-CAPLUS; ISI-Web of Science;万方;超星读秀: 江苏恒瑞, 上海恒瑞, 姚佳琪, 杨俊然, 杜振兴, 王捷, 吡唑, 吡啶, 吗啉, 癌, 瘤, 增殖, pyrazol+, pyridin+, morpholin+, ATR, cancer, tumor, tumour, prolifer+, 结构式(I)

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	CN 117355524 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2024年1月5日 (2024 - 01 - 05) 权利要求1-18	1-9
PX	CN 115368355 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2022年11月22日 (2022 - 11 - 22) 权利要求1-15	1-9
X	CN 114423760 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2022年4月29日 (2022 - 04 - 29) 权利要求1-8、19-22、说明书第32页倒数第1段-第35页第2段实施例1	1-9
A	CN 114790205 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 全文	1-9

☐ 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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年1月18日

国际检索报告邮寄日期

2024年2月4日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

授权官员

刘健颖

电话号码 (+86) 0512-88996920

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/132860

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	117355524	A	2024年1月5日	CA	3219001	A1	2022年11月24日
				WO	2022242753	A1	2022年11月24日
				TW	202313604	A	2023年4月1日
CN	115368355	A	2022年11月22日	无			
CN	114423760	A	2022年4月29日	US	2023018728	A1	2023年1月19日
				AU	2020386587	A1	2022年6月2日
				KR	20220103987	A	2022年7月25日
				TW	202128690	A	2021年8月1日
				BR	112022008000	A2	2022年7月12日
				JP	2023502458	A	2023年1月24日
				WO	2021098811	A1	2021年5月27日
				MX	2022005985	A	2022年6月17日
				CA	3159376	A1	2021年5月27日
				EP	4063363	A1	2022年9月28日
				EP	4063363	A4	2023年11月29日
				HK	40070277	A0	2022年10月21日
CN	114790205	A	2022年7月26日	无			