

(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
2022 年 3 月 10 日 (10.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/048545 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/115784

(22) 国际申请日: 2021 年 8 月 31 日 (31.08.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2020/112863

2020 年 9 月 1 日 (01.09.2020) CN

(71) 申请人: 勤浩医药 (苏州) 有限公司 (SUZHOU GENHOUSE BIO CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区若水路 388 号 D505、507 室, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 徐招兵 (XU, Zhaobing); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。蔡进峰 (CAI, Jinfeng); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。胡利红 (HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。丁照中 (DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (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 1004 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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, 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, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

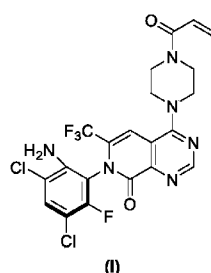
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM OF PYRIDOPYRIMIDINE COMPOUND

(54) 发明名称: 一种吡啶并嘧啶化合物的晶型



(57) Abstract: Disclosed are a crystal form of a pyridopyrimidine compound and a preparation method therefor, and further comprised is the use of the crystal form in the preparation of a drug for treating cancer.

(57) 摘要: 本发明公开了一种吡啶并嘧啶的晶型及其制备方法, 还包括所述晶型在制备治疗癌症药物中的应用。

WO 2022/048545 A1

一种吡啶并嘧啶化合物的晶型

本申请要求如下优先权：

PCT/CN2020/112863，申请日 2020 年 09 月 01 日。

5 技术领域

本发明涉及一种吡啶并嘧啶化合物的晶型及其制备方法，还包括所述晶型在制备治疗癌症药物中的应用。

背景技术

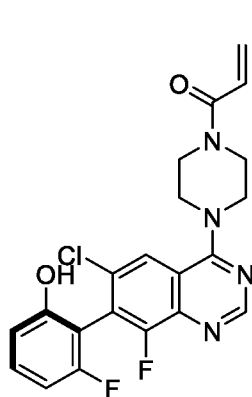
第一个 RAS 癌基因发现自大鼠肉瘤 (rat sarcoma)，因此得名。RAS 蛋白是由 RAS 基因表达的产物，指一类紧密相关的，由 189 个氨基酸组成的单体球蛋白，其分子量为 21KDa。它可以与鸟嘌呤三核苷酸磷酸 (GTP) 或鸟嘌呤二核苷酸磷酸 (GDP) 结合。RAS 蛋白的活性状态对细胞的生长、分化、细胞骨架、蛋白质运输和分泌等都具有影响，其活性是通过与 GTP 或 GDP 的结合进行调节。当 RAS 蛋白与 GDP 结合时，它处于休眠状态，也就是“失活”状态；当有上游特定的细胞生长因子刺激时，RAS 蛋白被诱导交换 GDP，与 GTP 结合，此时称为“活化”状态。与 GTP 结合的 RAS 蛋白能够活化下游的蛋白，进行信号传递。RAS 蛋白自身具有弱的水解 GTP 水解活性，能够水解 GTP 到 GDP。这样就可以实现从活化状态到失活状态的转化。在这个水解过程中，还需要 GAP (GTPase activating proteins, GTP 水解酶活化蛋白) 参与。它能与 RAS 蛋白作用，大大促进其水解 GTP 到 GDP 的能力。RAS 蛋白的突变将影响其与 GAP 的作用，也就影响了其水解 GTP 到 GDP 的能力，使其一直处于活化状态。活化的 RAS 蛋白持续的给予下游蛋白生长信号，最终导致细胞不停的生长和分化，最终产生肿瘤。RAS 基因家族成员众多，其中与各种癌症密切相关的亚家族主要有克尔斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 (KRAS)、哈维大鼠肉瘤病毒致癌同源物 (HRAS) 和神经母细胞瘤大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 (NRAS)。人们发现大约 30% 的人类肿瘤中都携带某些突变的 RAS 基因，其中以 KRAS 突变最为显著，占到所有 RAS 突变中的 86%。对于 KRAS 突变，最为常见的突变出现在 12 号甘氨酸 (G12)，13 号甘氨酸 (G13) 和 61 号谷氨酰胺 (Q61) 残基上，其中 G12 突变占到 83%。

G12C 突变是 KRAS 基因突变中比较常见的一个，它是指 12 号甘氨酸突变为半胱氨酸。KRAS G12C 突变在肺癌中最为常见，根据文献 (Nat Rev Drug Discov 2014;13:828-851) 报道的数据推算，KRAS G12C 突变占到所有肺癌患者的 10% 左右。

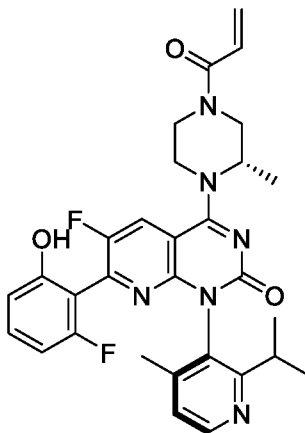
KRAS G12C 突变蛋白作为一个前沿靶点，目前的研究还不是很多。文献 (Nature. 2013;503:548-551) 报道了一类靶向 KRAS G12C 突变的共价结合抑制剂，但是这类化合物酶活性不高，在细胞水平也没有表现出显著活性。文献 (Science 2016; 351:604-608, Cancer Discov 2016; 6:316-29) 报道了一类化合物在细胞水平表现出了 μM 级别的细胞抗增殖活性，但是其结构代谢稳定性差，活性也很难进行进一步提高。除了少数的文献报道外，Araxes Pharma LLC 公司申请了数篇针对 KRAS G12C 抑制剂的专利，例如 WO2016164675 和 WO2016168540 就报道了一类喹啉衍生物具有较高的酶结合活性，且表现出 μM 级别的细胞抗增殖活性，其结构稳定，并有一定的选择性。这类化合物都具有一个丙烯酰胺的片段，它作为迈克尔加成受体和 KRAS 蛋白上 G12C 残基作用形成共价结合复合物。2018 年，Liu Yi 等人在 Cell (Matthew R. Janes, Yi Liu et al., Cell, 2018, 172, 578-589.) 上公开报道了靶向 KRAS G12C 突变的共

价结合抑制剂 ARS-1620, 该化合物具有很好的代谢稳定性, 在细胞水平表现出了 nM 级别的细胞抗增殖活性, 且在胰腺癌 MIA-Paca2 细胞皮下异种移植肿瘤模型上能有效的抑制肿瘤生长。2018 年下半年, Amgen 公司的 KRAS G12C 抑制剂 AMG 510 开始一期临床招募 (NCT03600883), 这是首个进入临床研究

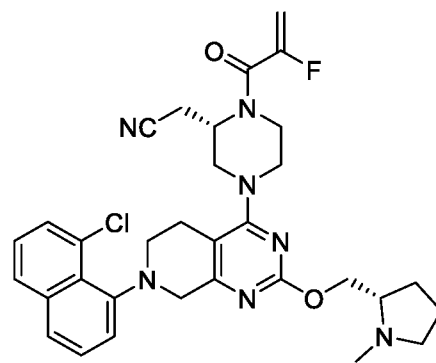
5 的有机小分子 KRAS G12C 抑制剂, 在 2019 年的 AACR 会议上, AMG 510 的结构式及部分临床前的研究数据被公开, 2019 年的 ASCO 会议上, 公布了 AMG 510 早期的一期临床结果, AMG 510 对接受化疗后疾病进展的具有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者的疾病控制率达到 90%。此外 Mirati Therapeutics 研发的 KRAS G12C 抑制剂 MRTX849 也在 2019 年 1 月份开始一期临床招募 (NCT03785249), 其代表性专利有 WO2017201161 和 WO2019099524。



ARS-1620



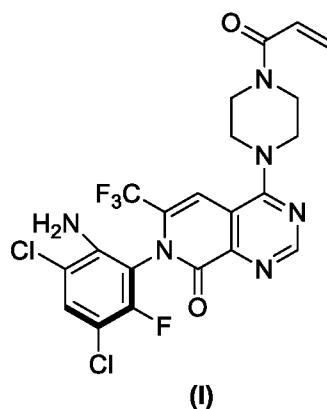
AMG 510



MRTX849

10 发明内容

本发明提供式 (I) 化合物 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
9.96±0.20°, 19.83±0.20°, 22.23±0.20°。



在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:

15 9.96±0.20°, 18.09±0.20°, 19.83±0.20°, 22.23±0.20°, 22.65±0.20°, 24.80±0.20°, 25.78±0.20°, 27.42±0.20°。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:

5.921°, 9.960°, 11.718°, 15.071°, 15.584°, 17.401°, 18.089°, 18.954°, 19.826°, 22.231°, 22.646°, 23.377°, 24.796°, 25.783°, 27.417°, 29.860°, 30.334°, 30.649°, 32.095°, 33.691°, 35.187°, 38.757°, 39.073°。

本发明提供式 (I) 化合物 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $9.96\pm 0.20^\circ$ 、 $19.83\pm 0.20^\circ$, 还在 $22.23\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $5.92\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $11.72\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $15.07\pm 0.20^\circ$ 、
 和/或 $15.58\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $17.40\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $18.09\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $18.95\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $22.65\pm 0.20^\circ$ 、和/
 或 $23.38\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.80\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $25.78\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $27.42\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $29.86\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 5 $30.33\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $30.65\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $32.10\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.69\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.19\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 $38.76\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $39.07\pm 0.20^\circ$ 处有特征衍射峰。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其 XRPD 图谱如图 1 所示。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示:

表 1 式 (I) 化合物 A 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距(A)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距(A)	相对强度 (%)
1	5.921	14.9145	8.3	13	24.796	3.5877	40.9
2	9.960	8.8738	47.1	14	25.783	3.4526	25.8
3	11.718	7.5459	21.2	15	27.417	3.2503	31.8
4	15.071	5.8735	8.2	16	29.860	2.9897	8
5	15.584	5.6816	24.7	17	30.334	2.9441	18.9
6	17.401	5.0921	22.5	18	30.649	2.9146	12.5
7	18.089	4.8998	25.1	19	32.095	2.7865	8.7
8	18.954	4.6783	15.5	20	33.691	2.6581	8.8
9	19.826	4.4744	45.5	21	35.187	2.5484	7
10	22.231	3.9956	100	22	38.757	2.3215	8.6
11	22.646	3.9231	41.3	23	39.073	2.3034	6.7
12	23.377	3.8021	23	/	/	/	/

10 在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $249.10\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

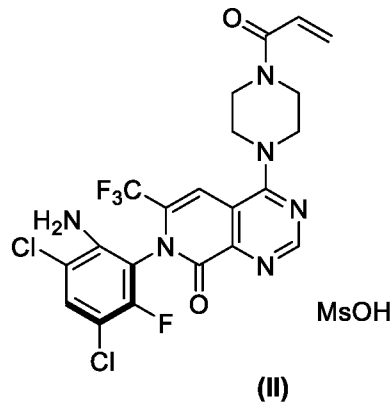
在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $249.10\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其 DSC 图谱如图 2 所示。

15 在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其热重分析曲线在 $120.17\pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.05409%。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型, 其 TGA 图谱如图 3 所示。

本发明还提供式 (II) 化合物



本发明还提供式 (II) 化合物 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $10.16\pm 0.20^\circ$, $17.75\pm 0.20^\circ$, $24.32\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $10.16\pm 0.20^\circ$, $17.75\pm 0.20^\circ$, $19.25\pm 0.20^\circ$, $19.98\pm 0.20^\circ$, $22.59\pm 0.20^\circ$, $23.06\pm 0.20^\circ$, $24.32\pm 0.20^\circ$,
 $30.71\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 4.105° , 8.800° , 10.164° , 11.633° , 13.060° , 14.973° , 15.324° , 16.274° , 16.613° , 17.102° ,
 17.752° , 18.107° , 19.034° , 19.254° , 19.983° , 20.912° , 22.586° , 23.060° , 24.322° , 24.698° ,
 25.681° , 26.157° , 27.216° , 27.674° , 28.262° , 28.627° , 29.353° , 30.277° , 30.711° , 32.386° ,
 33.335° , 34.139° , 35.010° , 35.448° , 35.859° , 36.608° , 37.976° 。

本发明提供式 (I) 化合物 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $10.16\pm 0.20^\circ$ 、 $17.75\pm 0.20^\circ$, 还在 $24.32\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $4.11\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $8.80\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $11.63\pm 0.20^\circ$ 、
和/或 $13.06\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $14.97\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $15.32\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $16.27\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $16.61\pm 0.20^\circ$ 、和/
或 $17.10\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $18.11\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.03\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.25\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.98\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 $20.91\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $22.59\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $23.06\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.70\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $25.68\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 $26.16\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $27.22\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $27.67\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $28.26\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $28.63\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 $29.35\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $30.28\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $30.71\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $32.39\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.34\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 $34.14\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.01\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.45\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.86\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $36.61\pm 0.20^\circ$ 、和/或
 $37.98\pm 0.20^\circ$ 处具有特征衍射峰。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型, 其 XRPD 图谱如图 4 所示。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 2 所示:

表 2 式 (II) 化合物 B 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距(A)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距(A)	相对强度 (%)
1	4.105	21.5094	1.2	20	24.698	3.6017	53.9
2	8.800	10.0397	13.4	21	25.681	3.4660	7.1
3	10.164	8.6960	75	22	26.157	3.4040	14.8
4	11.633	7.6006	5.7	23	27.216	3.2739	2.2

5	13.060	6.7730	1.8	24	27.674	3.2208	4.6
6	14.973	5.9119	11.2	25	28.262	3.1550	3.6
7	15.324	5.7774	16.2	26	28.627	3.1157	9
8	16.274	5.4420	12.6	27	29.353	3.0402	1.9
9	16.613	5.3317	11.4	28	30.277	2.9496	7.5
10	17.102	5.1803	11.1	29	30.711	2.9088	26.2
11	17.752	4.9922	61.1	30	32.386	2.7621	12.8
12	18.107	4.8950	17.2	31	33.335	2.6856	13.8
13	19.034	4.6588	3.1	32	34.139	2.6242	1.3
14	19.254	4.6061	29.6	33	35.010	2.5609	7.9
15	19.983	4.4396	25.9	34	35.448	2.5302	16.8
16	20.912	4.2445	3.9	35	35.859	2.5021	10.2
17	22.586	3.9335	17.2	36	36.608	2.4527	3.7
18	23.060	3.8537	56.4	37	37.976	2.3674	7
19	24.322	3.6565	100	/	/	/	/

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其差示扫描量热曲线在 $253.00\pm 5^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其差示扫描量热曲线在 $253.00\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

5 在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其 DSC 图谱如图 5 所示。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其热重分析曲线在 $150.14\pm 3^{\circ}\text{C}$ 时失重达 0.4116%。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型，其 TGA 图谱如图 6 所示。

本发明提供式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $19.57\pm 0.20^{\circ}$ ， $21.56\pm 0.20^{\circ}$ ， $24.01\pm 0.20^{\circ}$ 。

10 在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $12.17\pm 0.20^{\circ}$ ， $15.78\pm 0.20^{\circ}$ ， $16.69\pm 0.20^{\circ}$ ， $19.57\pm 0.20^{\circ}$ ， $21.56\pm 0.20^{\circ}$ ， $24.01\pm 0.20^{\circ}$ ， $25.02\pm 0.20^{\circ}$ ， $34.80\pm 0.20^{\circ}$ 。

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 8.030° ， 12.169° ， 13.194° ， 14.399° ， 15.332° ， 15.779° ， 16.055° ， 16.496° ， 16.687° ， 18.996° ， 19.289° ， 19.567° ， 20.556° ， 20.987° ， 21.562° ， 21.897° ， 22.864° ， 24.006° ， 24.281° ， 25.018° ， 26.433° ， 28.397° ， 28.802° ， 30.430° ， 31.066° ， 31.773° ， 31.935° ， 34.795° 。

15 本发明提供式 (I) 化合物 C 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $19.57\pm 0.20^{\circ}$ 、 $21.56\pm 0.20^{\circ}$ ，还在 $24.01\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $8.03\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $12.17\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $13.19\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $14.40\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $15.33\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $15.78\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $16.06\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $16.50\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $16.69\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $19.00\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $19.29\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或 $20.56\pm 0.20^{\circ}$ 、和/或

20.99±0.20°、和/或 21.90±0.20°、和/或 22.86±0.20°、和/或 24.28±0.20°、和/或 25.02±0.20°、和/或 26.43±0.20°、和/或 28.40±0.20°、和/或 28.80±0.20°、和/或 30.43±0.20°、和/或 31.07±0.20°、和/或 31.77±0.20°、和/或 31.94±0.20°、和/或 34.80±0.20°、和/或 38.48±0.20°处具有特征衍射峰。

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

5 在本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 3 所示：

表 3 式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距(A)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距(A)	相对强度 (%)
1	8.030	11.001	12.7	16	21.897	4.0557	12.8
2	12.169	7.2671	17.9	17	22.864	3.8863	7.7
3	13.194	6.7049	9.1	18	24.006	3.7040	100
4	14.399	6.1462	13.3	19	24.281	3.6627	87
5	15.332	5.7744	10.6	20	25.018	3.5564	23.1
6	15.779	5.6118	14.8	21	26.433	3.3691	7.4
7	16.055	5.5158	14.9	22	28.397	3.1404	11
8	16.496	5.3694	7.5	23	28.802	3.0972	9.6
9	16.687	5.3084	13.9	24	30.430	2.9351	7.5
10	18.996	4.6680	6	25	31.066	2.8764	13.8
11	19.289	4.5976	17.7	26	31.773	2.8140	8.3
12	19.567	4.5330	33.8	27	31.935	2.8001	8.3
13	20.556	4.3170	12.9	28	34.795	2.5762	17.5
14	20.987	4.2294	7.5	29	38.484	2.3373	5.4
15	21.562	4.1180	48.1	/	/	/	/

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其差示扫描量热曲线在 262.38±5°C 处具有吸热峰的起始点。

10 在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其差示扫描量热曲线在 262.38±3°C 处具有吸热峰的起始点。

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其 DSC 图谱如图 8 所示。

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其热重分析曲线在 146.27±3°C 时失重达 1.542%。

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型，其 TGA 图谱如图 9 所示。

15 本发明提供式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：17.50±0.20°、24.50±0.20°、25.21±0.20°。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：16.39±0.20°，17.50±0.20°，19.49±0.20°，19.96±0.20°，22.09±0.20°，24.50±0.20°，25.21±0.20°，27.85±0.20°。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：
6.742°, 10.435°, 11.853°, 16.392°, 16.927°, 17.499°, 18.248°, 19.487°, 19.958°, 20.317°, 22.091°, 23.558°, 24.498°, 25.207°, 26.215°, 27.851°, 28.506°, 29.667°, 34.121°, 37.360°。

本发明提供式 (I) 化合物 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：

- 5 17.50±0.20°、24.50±0.20°、还在 25.21±0.20°、和/或 6.74±0.20°、和/或 10.44±0.20°、和/或 11.85±0.20°、和/或 16.39±0.20°、和/或 16.93±0.20°、和/或 18.25±0.20°、和/或 19.49±0.20°、和/或 19.96±0.20°、和/或 20.32±0.20°、和/或 22.09±0.20°、和/或 23.56±0.20°、和/或 26.22±0.20°、和/或 27.85±0.20°、和/或 28.51±0.20°、和/或 29.67±0.20°、和/或 34.12±0.20°、和/或 37.36±0.20°处具有特征衍射峰。

- 10 在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 4 所示：

表 4 式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距(A)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距(A)	相对强度 (%)
1	6.742	13.0998	5	11	22.091	4.0205	38.9
2	10.435	8.4704	28.2	12	23.558	3.7733	7.2
3	11.853	7.4599	15.5	13	24.498	3.6307	100
4	16.392	5.4031	34.7	14	25.207	3.5301	75.2
5	16.927	5.2335	15.4	15	26.215	3.3966	4.8
6	17.499	5.0639	72.9	16	27.851	3.2007	31.6
7	18.248	4.8575	5.5	17	28.506	3.1286	3.4
8	19.487	4.5514	35.9	18	29.667	3.0088	18.1
9	19.958	4.445	57.9	19	34.121	2.6255	12.1
10	20.317	4.3674	28.6	20	37.360	2.405	13.9

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其差示扫描量热曲线在 171.38±5°C 处具有吸热峰的起始点。

- 15 在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其差示扫描量热曲线在 171.38±3°C 处具有吸热峰的起始点。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其 DSC 图谱如图 11 所示。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其热重分析曲线在 99.76±3°C 时失重达 0.7461%，在 169.75±3°C 时失重达 5.3141%。

- 20 在本发明的一些方案中，上述 D 晶型，其 TGA 图谱如图 12 所示。

本发明还提供上述式 (I) 化合物 A 晶型、式 (II) 化合物 B 晶型、式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型和式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型在制备治疗癌症药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述癌症包括肺癌、淋巴瘤、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、脑胶质瘤、子宫颈癌、尿路上皮癌、胃癌、子宫内膜癌、肝癌、胆管癌、乳腺癌、结肠癌、白血病和黑色素瘤。

技术效果

- 5 本发明化合物具有较好的 PK 性质及口服吸收率，其晶型较稳定、溶解性好、引湿性适当、受光热影响小，具备良好的成药性。

定义和说明

- 10 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。

- 15 本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

- 20 本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本发明采用下述缩略词：rt.代表室温；THF 代表四氢呋喃；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；MeOH 代表甲醇；MsOH 代表甲磺酸；acetone 代表丙酮；NIS 代表 N-碘代丁二酰亚胺；HPLC 代表高效液相色谱；TLC 代表薄层色谱。

- 25 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法 (SXRD)，把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法 (Shelxs97) 解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

化合物依据本领域常规命名原则或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

1. 仪器及分析方法

- 30 1.1. 粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD)

仪器型号：布鲁克 D8 advance X-射线衍射仪

测试条件：详细的 XRPD 参数如下：

X-ray 发生器：Cu, K α , ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)

管电压：40 kV，管电流：40 mA.

- 35 散射狭缝：0.60 mm

探测器狭缝: 10.50 mm

防散射狭缝: 7.10 mm

扫描范围: 3-40 度

步径: 0.02 度

5 步长: 0.12 秒

样品盘转速: 15 rpm

1.2. 差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号: TA Q2000 差示扫描量热仪

测试条件: 取样品(0.5 ~ 1 mg)置于 DSC 铝锅内进行测试, 方法为: 室温 ~ 250°C, 升温速率为 10 °C/min。

10 1.3. 热重分析 (Thermal Gravimetric Analyzer, TGA)

仪器型号: TA Q5000IR 热重分析仪

测试条件: 取样品(2 ~ 5 mg)置于 TGA 铂金锅内进行测试, 方法为: 室温 ~ 300°C, 升温速率为 10 °C/min。

附图说明

图 1 为式 (I) 化合物 A 晶型 XRPD 谱图。

15 图 2 为式 (I) 化合物 A 晶型的 DSC 谱图。

图 3 为式 (I) 化合物 A 晶型的 TGA 谱图。

图 4 为式 (II) 化合物 B 晶型 XRPD 谱图。

图 5 为式 (II) 化合物 B 晶型的 DSC 谱图。

图 6 为式 (II) 化合物 B 晶型的 TGA 谱图。

20 图 7 为式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型 XRPD 谱图。

图 8 为式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型的 DSC 谱图。

图 9 为式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型的 TGA 谱图。

图 10 为式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型 XRPD 谱图。

图 11 为式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型的 DSC 谱图。

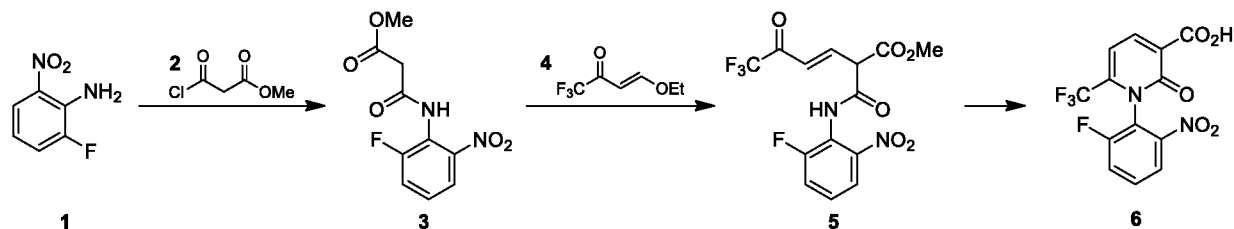
25 图 12 为式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型的 TGA 谱图。

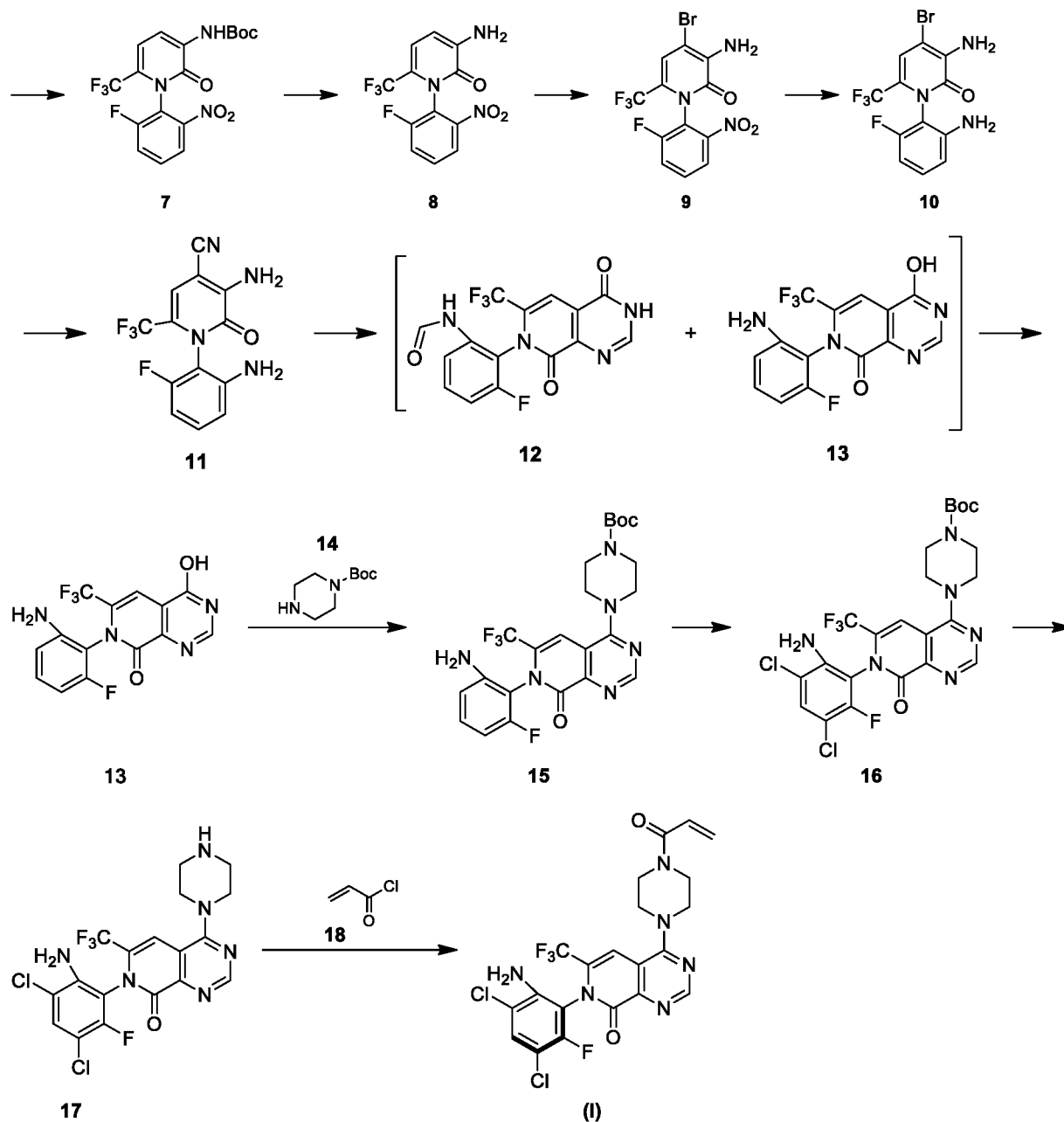
图 13 为式 (I) 化合物的立体结构椭球图。

具体实施方式

为了更好的理解本发明的内容, 下面结合具体实施例来做进一步的说明, 但具体的实施方式并不是
30 对本发明的内容所做的限制。

实施例 1: 式 (I) 化合物的制备





5 第一步:

将化合物1（1千克，6.41摩尔，1当量）和碳酸钾（1.77千克，12.81摩尔，2当量）的乙腈（15升）溶液冷却至0℃，然后将化合物2（2.62千克，19.22摩尔，2.05升，3当量）滴加至上述溶液中（约滴加2小时），滴加完毕后将该混合物加热至25℃，搅拌16小时。将饱和碳酸钠水溶液（5升）和水（5升）依次加入到反应体系中以淬灭反应，分液后水相用乙酸乙酯（5升）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（8升）洗涤，有机相减压浓缩。得到的残余物分散在石油醚：乙酸乙酯=3:1（16升）混合溶剂中，并于25℃下搅拌16小时。将反应体系过滤，滤饼用石油醚：乙酸乙酯=3:1（2升）洗涤后置于真空干燥箱（50℃，-0.1 MPa）中干燥16小时，得到化合物3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (td, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.47 (m, 2H)。

第二步:

向化合物3 (1.42千克, 5.14摩尔, 1当量) 的乙腈 (15升) 溶液中加入碳酸铯 (1.67千克, 5.14摩尔, 1当量), 然后在1小时内将化合物4 (881.08克, 5.24摩尔, 746.68毫升, 1.02当量) 滴加至上述混合溶液

液中，得到的反应液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤，滤饼用乙酸乙酯（2升）洗涤，滤液减压浓缩，得到的残余物用乙酸乙酯（2升）稀释后，依次用水（8升）和饱和食盐水（6升）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤饼用乙酸乙酯（2升）洗涤，滤液减压浓缩。得到的粗产物分散在甲基叔丁基醚（10升）中，并于25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤，滤饼置于真空干燥箱（50℃，-0.1 MPa）

5 中干燥16小时，得到化合物5。

第三步：

向化合物5（2370克，6.27摩尔，1当量）的三氟乙醇（12升）溶液中加入三乙胺（1.27千克，12.53摩尔，1.74升，2当量），得到的混合物在80℃下搅拌16小时。HPLC显示原料反应完全，约85%的目标产物生成，约5%的中间体没有转化完全。将上述反应液在80℃下继续搅拌8小时。将反应液减压浓缩，
10 得到的残余物溶解在乙酸乙酯（20升）和水（10升）中，用2摩尔/升的盐酸水溶液调节水相pH至2，分离出的有机相用饱和食盐水（5升*2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得到粗产物分散在乙醇（2升）和甲基叔丁基醚（2升）的混合溶液中，并于20℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤，滤饼用乙醇（1升）洗涤，将滤饼溶解在乙醇（5.5升）中，加热至80℃，然后将反应体系降温至15℃，搅拌14小时。将反应混合物过滤，滤饼用乙醇（0.5升）洗涤，置于真空干燥，得到化合物6。¹H NMR
15 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.43 (br s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.14-7.95 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H)。

第四步：

向化合物6（1.70千克，7.83摩尔，1当量）的叔丁醇（12.7升）溶液中加入4A分子筛（850克）和三乙胺（978.40克，9.67摩尔，1.35升，2当量），将上述混合物在80℃下搅拌1小时。然后向反应体系中滴加DPPA（1.33千克，4.83摩尔，1.05升，1当量）并在80℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至50℃，过
20 滤，滤饼用乙酸乙酯（1.5升*3）洗涤。将滤液减压浓缩，得到的残余物溶解在乙酸乙酯（17升）中，依次用水（17升）、柠檬酸水溶液（10%，5升）和饱和食盐水（7升）洗涤乙酸乙酯相，有机相减压浓缩，得到化合物7。

第五步：

向化合物7（2100克，4.21摩尔，1当量）的甲醇溶液（10.5升）中加入氯化氢/甲醇溶液（4摩尔/升，
25 10.5升，9.97当量），并将上述混合物在40℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至20℃，过滤，滤液减压浓缩。得到的残余物溶解在乙酸乙酯（20升）和水（15升）中，分液后的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液（7升）调节pH至7-8。有机相用饱和食盐水（10升）洗涤后减压浓缩，得到化合物8。

第六步：

在0℃下，向化合物8（1470克，4.28摩尔，1当量）的二氯甲烷（1470毫升）溶液中分批加入NBS
30 （762.15克，4.28摩尔，1当量），得到的混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下，将饱和亚硫酸钠水溶液（5升）滴加至上述反应混合物中，并在10℃下搅拌30分钟，分液，得到的有机相依次用水（10升）和饱和食盐水（5升）洗涤后减压浓缩。得到残余物分散在甲基叔丁基醚：正庚烷=1:1.5的混合溶剂（2.5倍体积）中，并于15℃搅拌5小时。将上述混合物过滤，滤饼用甲基叔丁基醚：正庚烷=1:1.5的混合溶剂（0.2升*2）洗涤后真空干燥，得到化合物9。

35 第七步：

向化合物9 (330克, 795.48摩尔, 1当量) 的乙醇 (3000毫升) 和水 (1500毫升) 的混合溶液中加入氯化铵 (212.76克, 3.98摩尔, 5当量), 将得到的反应混合物加热至80°C, 然后分批加入铁粉 (133.27克, 2.39摩尔, 3当量), 加料完毕后, 将反应混合物在80°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至30°C后过滤, 滤液减压浓缩。得到的残余物用乙酸乙酯 (1.5升*2) 萃取, 有机相合并后依次用水 (1升) 和饱和食盐水 (1升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物10。

第八步:

向化合物10 (1140克, 3.11摩尔, 1当量) 的*N,N'*-二甲基甲酰胺 (11.4升) 溶液中加入DPPF (34.52克, 62.28毫摩尔, 0.02当量), 溴化锌 (42.07克, 186.83毫摩尔, 9.35毫升, 0.06当量), 锌粉 (20.36克, 311.38毫摩尔, 0.1当量), 氧化锌 (219.38克, 1.87摩尔, 0.6当量) 和Pd₂(dba)₃ (28.51克, 31.14毫摩尔, 0.01当量), 在氮气保护下将上述混合物加热至100°C搅拌16小时。向反应体系中补加锌粉 (20.36克, 311.38毫摩尔), DPPF (69.04克, 124.56毫摩尔), Pd₂(dba)₃ (57.02克, 62.28毫摩尔), 将上述混合物加热至110°C搅拌15小时。向反应体系中补加锌粉 (6克, 91.76毫摩尔), DPPF (10克, 19.84毫摩尔), 氧化锌 (50克, 425.80毫摩尔), Pd₂(dba)₃ (10克, 10.92毫摩尔), 将上述混合物在110°C下继续搅拌4小时。将反应混合物冷却至40°C后过滤, 滤液倒入搅拌的氯化钠水溶液 (10%, 50升) 中, 将该混合物过滤, 滤饼溶解在乙酸乙酯 (20升) 中并过滤, 滤液用饱和食盐水 (5升) 洗涤, 分液。向得到的有机相中加入硫脲树脂 (750克) 并在50°C下搅拌11小时。将上述混合物过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物11。LCMS (ESI) m/z: 313.1 (M+1)。

第九步:

将化合物11 (970克, 2.48摩尔, 1当量) 的甲酸 (4900毫升) 溶液加热至100°C, 然后加入浓硫酸 (607.75克, 6.20摩尔, 330.30毫升, 2.5当量), 得到的混合物在100°C下搅拌1小时。将反应液冷却至20°C, 并倒入水 (30升) 中, 过滤后收集滤饼, 得到化合物12和化合物13的混合物。化合物12: LCMS (ESI) m/z: 369.1 (M+1); 化合物13: LCMS (ESI) m/z: 341.1 (M+1)。

第十步:

将上述化合物12和化合物13的混合物 (1080克, 2.93摩尔, 1当量) 溶解在乙醇 (10升) 和水 (5升) 的混合溶剂中, 滴加浓硫酸 (612.72克, 6.25摩尔, 333毫升, 2.13当量), 将上述混合物加热至100°C, 搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩除去乙醇, 然后向残余物中加入水 (10升), 用氢氧化钠水溶液 (10%) 调节溶液pH至7, 将该混合物过滤, 滤饼用水 (3升) 洗涤后真空干燥, 得到粗产品。将该粗产品分散在甲醇/乙酸乙酯=2/3的混合溶剂 (4.5升), 将该混合物在20°C下搅拌16小时。过滤, 滤饼真空干燥后得到化合物13。

第十一步:

将化合物13 (490克, 1.40摩尔, 1当量) 的*N,N'*-二甲基乙酰胺 (1000升) 溶液中加入化合物14 (520.11克, 2.79摩尔, 2当量)、*N,N'*-二异丙基乙胺 (541.37克, 4.19摩尔, 729.61毫升, 3当量) 和PyBrOP (846.19克, 1.82摩尔, 1.3当量), 将得到的混合物在25°C下搅拌16小时。在搅拌下, 将反应混合物倒入水 (20升) 中, 于15°C下搅拌1小时后过滤, 滤饼用水 (5升*2) 洗涤后真空干燥。得到的粗产品分散在甲基叔丁基醚/石油醚=1/1的混合溶剂 (6升), 将该混合物在15°C下搅拌4小时。过滤, 滤饼真空干燥后得到化

合物15。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85-8.69 (m, 1H), 7.22-7.03 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47-6.32 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.77 (br t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.55 (br s, 4H), 1.49-1.41 (m, 9H)。

第十二步:

向化合物15 (720克, 1.36摩尔, 1当量) 的乙腈 (7.2升) 溶液中加入NCS (398.97克, 2.99摩尔, 2.2当量), 将上述混合物在75°C下搅拌2小时。将上述混合物在80°C下搅拌2小时。向上述反应液中补加NCS (90.70克, 679.26毫摩尔, 0.5当量) 并在80°C下搅拌1小时。将反应混合物冷却至40°C, 向反应体系中加入水 (29升), 将得到的混合物过滤, 滤饼用水 (5升) 洗涤后真空干燥, 得到化合物16。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.03-3.86 (m, 4H), 3.66 (br s, 4H), 1.52 (s, 9H)。

第十三步:

向化合物16 (760克, 1.18摩尔, 1当量) 的乙酸乙酯 (3.8升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4摩尔/升, 3.8升, 12.85当量), 将上述反应液在15°C下搅拌2小时。将上述反应混合物过滤, 滤饼依次用乙酸乙酯 (2升*2) 和石油醚 (2升) 洗涤后真空干燥, 得到化合物17的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (br s, 2H), 9.04-8.84 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.29 (br d, *J* = 3.7 Hz, 4H)。

第十四步:

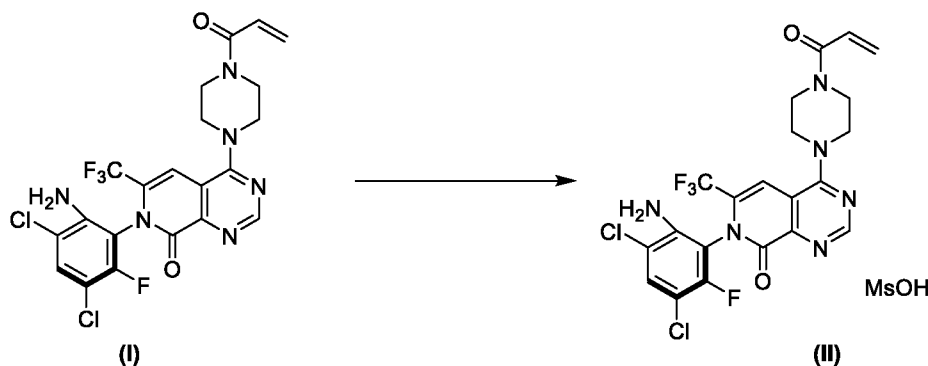
向化合物17的盐酸盐 (690克, 1.24摩尔, 1当量) 的四氢呋喃 (4850毫升) 和水 (2150毫升) 溶液中加入*N,N'*-二异丙基乙胺 (479.49克, 3.71摩尔, 646.22毫升, 3当量), 将得到的混合物冷却至0°C, 然后在约30分钟内向反应体系中滴加化合物18 (111.93克, 1.24摩尔, 100.84毫升, 1当量), 将上述混合物在0°C下搅拌30分钟。在搅拌下向上述反应混合物中加入水 (20升), 过滤, 滤饼真空干燥。得到的残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=30/1至10/1, 体积比) 纯化, 得到目标产物的消旋体。将该消旋体通过SFC (柱子: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm, 10μm); 流动相A: 二氧化碳; 流动相B: 含0.1%氨水的甲醇; 50%-50%, 2.55min; 1255min) 纯化, 得到的粗产品 (保留时间=1.88min) 分散在甲基叔丁基醚 (2升) 中, 并于15°C下搅拌16小时。将此混合物过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (100毫升*2) 洗涤, 真空干燥后得到式 (I) 化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.33-6.10 (m, 3H), 5.83-5.69 (m, 1H), 3.99-3.65 (m, 8H)。

实施例 2: 式 (I) 化合物 A 晶型的制备

在 60°C下, 将式 (I) 化合物 (2.01 克, 3.59 毫摩尔, 1 当量) 的乙酸乙酯 (10 毫升) 溶液搅拌 16 小时。将反应混合物过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 毫升) 洗涤, 干燥后得到式 (I) 化合物 A 晶型。

式 (I) 化合物A晶型的XRPD谱图见图1、DSC谱图见图2、TGA谱图见图3。

实施例 3: 式 (II) 化合物 B 晶型的制备



将式 (I) 化合物 (1 克, 1.83 毫摩尔, 1 当量) 和甲磺酸 (175.55 毫克, 1.83 毫摩尔, 130.04 微升, 1 当量) 的乙腈 (10 毫升) 溶液在 20°C 下搅拌 16 小时, 有固体析出。过滤, 得到式 (II) 化合物 B 晶型。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.46$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.82 (dd, $J=16.75, 10.64$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J=16.81, 1.90$ Hz, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 4H), 4.07-3.91 (m, 4H), 2.66 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 531.1 (M+1)。

式 (II) 化合物 B 晶型的 XRPD 谱图见图 4、DSC 谱图见图 5、TGA 谱图见图 6。

实施例 4: 式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型的制备

将式 (I) 化合物 (1 克, 1.83 毫摩尔, 1 当量) 和对甲苯磺酸 (314.56 毫克, 1.83 毫摩尔, 1 当量) 的乙腈 (10 毫升) 溶液在 20°C 下搅拌 16 小时, 有固体析出。过滤, 得到式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.93-8.75 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=14.31, 7.82$ Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (d, $J=7.95$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=16.75, 10.64$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J=16.81, 1.90$ Hz, 1H), 5.79-5.95 (m, 1H), 4.35 (br d, $J=5.01$ Hz, 4H), 3.97 (br d, $J=11.98$ Hz, 4H), 2.44-2.32 (m, 3H)。

式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型的 XRPD 谱图见图 7、DSC 谱图见图 8、TGA 谱图见图 9。

实施例 5: 式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型的制备

向式 (I) 化合物 (1 克, 1.83 毫摩尔, 1 当量) 的乙腈 (10 毫升) 溶液中加入盐酸 (10 摩尔/升, 200.94 微升, 35% 纯度, 1.1 当量), 将得到的混合物在 15°C 下搅拌 16 小时, 有固体析出。过滤, 得到式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80-9.10 (m, 1H), 7.77 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 1H), 6.33-6.73 (m, 2H), 6.15-6.28 (m, 1H), 5.66-5.87 (m, 1H), 3.61-4.22 (m, 8H)。

式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型的 XRPD 谱图见图 10、DSC 谱图见图 11、TGA 谱图见图 12。

实施例 6: 晶型的吸湿性研究

实验条件:

仪器型号: SMS DVS Advantage 动态蒸汽吸附仪

测试条件: 取样品 (10 ~ 15 mg) 置于 DVS 样品盘内进行测试。

详细的 DVS 参数如下:

温度: 25°C

平衡: $dm/dt=0.01$ %/min (最短: 10 min, 最长: 180 min)

干燥: 0% RH 下干燥 120 min

RH (%) 测试梯级: 10%

RH (%) 测试梯级范围: 0% - 90% - 0%

引湿性评价分类见表 5。

表 5

引湿性分类	引湿增重*
潮解	吸收足量水分形成液体
极具引湿性	$\Delta W\% \geq 15\%$
有引湿性	$15\% > \Delta W\% \geq 2\%$
略有引湿性	$2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$
无或几乎无引湿性	$\Delta W\% < 0.2\%$

* 在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $80 \pm 2\%$ RH 下的引湿增重。

5 实验结果:

在 25°C 、80% RH 条件下, 式 (II) 化合物 B 晶型的吸湿增重为 1.53%, 式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型的吸湿增重为 3.54%; 式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型的吸湿增重为 2.48%。

实验结论:

式 (II) 化合物 B 晶型略有引湿性。

10

实施例 7: 晶型的稳定性试验

实验操作:

根据影响因素和加速试验条件, 准确称取 5mg 式 (II) 化合物 B 晶型, 一式两份分别置于 40 mL 玻璃样品瓶的底部, 摊成薄薄的一层, 放置在合适的条件下。敞口条件在铝箔纸上扎些小孔, 保证样品能与环境空气充分接触。另外分别取少量样品放置在 40 mL 玻璃样品瓶中, 同样条件下待测定晶型状态。

15 在考察时间点, 将相应的供试样品取出, 用瓶盖盖好, 0 天的样品从冰箱中取出, 待样品恢复至室温后进行分析。大约 10 mg 供试品用于 XRPD 检测。考察化合物在以下条件放置并在不同的时间点取样检测含量和有关物质。研究条件和检测项目见表 6。

表 6

试验项目	条件	0 天	5 天	10 天	30 天	60 天
影响因素 试验	高温 (60°C , 敞口)	X*	X	X	N/A	N/A
	高湿 (相对湿度 (RH) 92.5%, 敞口)		X	X	N/A	N/A
	光照 (总照度 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ /近紫外 $200 \text{W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$, 敞口)		N/A	X (1 ICH)	N/A	N/A
加速试验	40°C , 相对湿度 75%, 敞口	X*	N/A	X	X	X
	60°C , 相对湿度 75%, 敞口	X*	N/A	X	X	X

20 注: 测试项目 X 包括: 含量及有关物质; X* 是指 0 天样品的测试项目 (包括含量及有关物质), 并且 X* 将作为后期不同的时间点取样检测的参照; N/A 代表未取样。

实验结果: 实验结果见表 7。

表 7

相对保留时间 (Min)	0.70	0.72	0.85	0.86	0.88	0.94	0.98	1.18	1.40	总杂 (%)	含量 (%)
初始状态	0.12	N/A	N/A	1.18	0.59	0.12	2.86	N/A	N/A	4.88	101.41

60°C_5 天	0.11	N/A	N/A	1.15	0.59	0.14	3.14	N/A	N/A	5.13	100.48
60°C_10 天	0.12	N/A	0.06	1.17	0.65	0.16	3.40	N/A	N/A	5.55	100.66
92.5%RH_5 天	0.12	N/A	N/A	1.17	0.53	0.12	3.12	N/A	N/A	5.06	100.83
92.5%RH_10 天	0.10	0.27	N/A	1.14	0.46	0.11	3.23	N/A	N/A	5.30	101.89
光照	0.12	N/A	N/A	1.13	0.59	0.14	3.04	N/A	N/A	5.02	100.10
40°C-75%RH-10 天	0.11	N/A	0.13	1.14	0.57	0.11	6.20	N/A	0.13	8.38	99.61

注：N/A代表未检出。

实验结论：式（II）化合物B晶型稳定性较好。

实施例 8：晶型模拟胃肠液的溶解度实验

实验操作：

- 5 称取2-3mg式（II）化合物B晶型和式（I）化合物A晶型，置于1.5mL的液相小瓶内，加入1mL媒介，置于37°C，700rpm磁力搅拌器上搅拌。于2小时后取样，测定pH值，使用HPLC测定浓度。

实验结果：实验结果见表8。

表 8

溶解度(mg/mL)_2 小时	FaSSIF	FeSSIF	SGF	水
式（II）化合物 B 晶型	0.041	0.409	0.366	0.073
式（I）化合物 A 晶型	0.029	0.181	0.030	0.008

注：FaSSIF: 模拟人类餐前饥饿状态下小肠内的肠液；

FeSSIF: 模拟人类餐后饱食状态下小肠内的肠液；

SGF: 模拟人类饥饿状态下空胃时的胃液；

实验结论：

式（II）化合物 B 晶型溶解度较好，比式（I）化合物 A 晶型在水中的溶解度高 9 倍左右。

实施例 9：式（II）化合物 B 晶型在不同 pH 介质中的溶解度试验

15 实验操作：

大约 2 毫克式（II）化合物 B 晶型加入到 2 毫升的玻璃瓶中，称取 9 份，然后分别加入 1 毫升不同的媒介(0.1 mol/L HCl、0.01 mol/L HCl、水、pH3.8、pH4.5、pH5.5、pH6.0、pH6.8、pH7.4 缓冲液)，将磁子加入到上述混悬液中，置于磁力搅拌器上（温度为 37°C，避光）。待搅拌 24 小时后取样离心，上层样品用滤膜过滤，滤液用 HPLC 测定其浓度，并测定其 pH 值。

20 实验结果：实验结果见表 9。

表 9

溶媒	pH (24 小时)	状态 (24 小时)	溶解度(mg/mL)_24 小时
0.1 mol/L HCl	0.98	混悬	0.98
0.01 mol/L HCl	1.79	混悬	0.11
pH3.8	3.40	混悬	0.016
pH4.5	4.31	混悬	0.014
pH5.5	5.26	混悬	0.014

pH6.0	5.47	混悬	0.013
pH6.8	6.55	混悬	0.013
pH7.4	7.15	混悬	0.012
水	2.34	混悬	0.038

实验结论:

酸性越强, 式 (II) 化合物 B 晶型溶解度越高。

实施例 10: 式 (I) 化合物立体构型确证

5 式 (I) 化合物晶体制备: 式 (I) 化合物的晶体是在乙醇条件下, 使用溶剂挥发法, 室温经过 10 天培养获得的。

实验结果: 式 (I) 化合物的立体结构椭球图见图 13, 为 S 构型。式 (I) 化合物晶体结构数据和参数见表 10-1、10-2、10-3 和 10-4。

表 10-1 式 (I) 化合物的晶体结构数据和测定参数

参数	式 (I) 化合物晶体
实验式	$C_{21}H_{16}Cl_2F_4N_6O_2$
分子量	531.30
温度	177(2)K
波长	0.71073Å
晶系,空间群	单斜,C2
单元格尺寸	a = 30.684(6)Å alpha=90deg. b = 9.3449(19) Å beta = 97.23(3) deg. c = 7.6812(15) Å gamma = 90 deg.
体积	2185.0(8)Å ³
Z, 计算密度	4, 1.615Mg/m ³
吸收系数	0.365mm ⁻¹
F(000)	1080
晶体大小	0.120×0.080×0.040mm
数据收集角度范围	2.280 至 28.281deg.
限制指数	-40<=h<=40,-12<=k<=12,-10<=l<=10
反射收集/独特	14068/5413 [R(int)=0.0344]
角度完整性=25.242	99.7%
吸收校正	半经验等价法
最大和最小传输	0.7457 和 0.6663
处理方法	F2 满矩阵最小二乘法
数据/限制/参数	5413/1/316
F2 上的拟合优度	1.039
最终 R 指数[I>2sigma (I)]	R1=0.0564,wR2=0.1567
R 指数(所有数据)	R1=0.0650,wR2=0.1654
绝对结构参数	0.07(3)
消光指数	N/A
最大衍射峰和孔	0.836 和 -0.564e.Å ⁻³

表 10-2 式 (I) 化合物晶体的原子坐标 (× 10⁴) 和等价各向同性移位参数 (Å² × 10³)

/	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4701(1)	-2402(2)	2651(3)	66(1)

Cl(2)	4826(1)	3346(2)	2644(2)	58(1)
F(1)	4216(1)	1535(4)	8150(5)	45(1)
F(2)	4158(1)	-739(4)	7878(4)	45(1)
F(3)	3845(1)	321(5)	9849(3)	48(1)
F(4)	4006(2)	3249(5)	4384(6)	68(1)
O(1)	3238(1)	914(4)	2351(4)	32(1)
O(2)	1607(2)	-1111(4)	12986(6)	48(1)
N(1)	2026(1)	2154(5)	5751(5)	29(1)
N(2)	2467(1)	1878(4)	3421(5)	28(1)
N(3)	3562(1)	742(4)	5165(4)	24(1)
N(4)	2220(1)	1289(4)	8539(5)	24(1)
N(5)	1573(1)	-39(4)	10314(6)	35(1)
N(6)	3921(1)	-1815(4)	4361(5)	21(1)
C(1)	2325(1)	1487(5)	6890(5)	22(1)
C(2)	2117(2)	2303(6)	4113(6)	32(1)
C(3)	2786(1)	1313(5)	4599(5)	23(1)
C(4)	3199(1)	971(5)	3904(5)	24(1)
C(5)	3521(1)	631(5)	6955(5)	23(1)
C(6)	3131(1)	760(4)	7558(5)	22(1)
C(7)	2745(1)	1097(4)	6374(5)	21(1)
C(8)	1854(1)	2108(5)	9111(6)	26(1)
C(9)	1454(2)	1172(5)	9171(7)	33(1)
C(10)	1928(2)	-905(5)	9751(7)	33(1)
C(11)	2335(1)	-2(5)	9584(5)	25(1)
C(12)	1441(2)	-237(5)	11915(8)	40(1)
C(13)	1061(2)	635(7)	12349(10)	62(1)
C(14)	681(3)	565(11)	11662(15)	87(1)
C(15)	3976(1)	674(5)	4465(5)	26(1)
C(16)	4138(2)	-630(6)	4023(6)	32(1)
C(17)	4514(2)	-742(7)	3212(7)	38(1)
C(18)	4726(2)	494(7)	2807(6)	38(1)
C(19)	4561(2)	1813(6)	3216(6)	35(1)
C(20)	4177(2)	1957(5)	4051(6)	30(1)
C(21)	3935(1)	441(6)	8208(5)	30(1)
H(6A)	3679	-1755	4858	25
H(6B)	4021	-2658	4086	25
H(2B)	1900	2783	3334	38
H(6C)	3110	629	8771	26
H(8A)	1779	2913	8291	31
H(8B)	1947	2513	10291	31
H(9A)	1217	1730	9620	40
H(9B)	1344	831	7976	40
H(10A)	1826	-1353	8605	40
H(10B)	2006	-1680	10614	40
H(11A)	2475	277	10767	30
H(11B)	2550	-575	9018	30
H(13A)	1122	1320	13261	75
H(14A)	601	-101	10743	104
H(14B)	465	1176	12047	104
H(18A)	4985	440	2249	46

表 10-3 式 (I) 化合物晶体的键长 (Å) 和键角[deg]

键长		键角	
Cl(1)-C(17)	1.727(6)	C(2)-N(1)-C(1)	117.3(4)

Cl(2)-C(19)	1.731(6)	C(2)-N(2)-C(3)	113.9(4)
F(1)-C(21)	1.340(6)	C(4)-N(3)-C(5)	121.9(3)
F(2)-C(21)	1.339(6)	C(4)-N(3)-C(15)	114.2(3)
F(3)-C(21)	1.328(5)	C(5)-N(3)-C(15)	123.8(3)
F(4)-C(20)	1.353(7)	C(1)-N(4)-C(11)	123.6(3)
O(1)-C(4)	1.215(5)	C(1)-N(4)-C(8)	119.1(3)
O(2)-C(12)	1.223(7)	C(11)-N(4)-C(8)	113.9(3)
N(1)-C(2)	1.330(6)	C(12)-N(5)-C(9)	125.1(4)
N(1)-C(1)	1.338(6)	C(12)-N(5)-C(10)	120.7(4)
N(2)-C(2)	1.317(6)	C(9)-N(5)-C(10)	113.1(4)
N(2)-C(3)	1.354(5)	N(1)-C(1)-N(4)	116.7(4)
N(3)-C(4)	1.397(5)	N(1)-C(1)-C(7)	120.0(4)
N(3)-C(5)	1.401(5)	N(4)-C(1)-C(7)	123.1(4)
N(3)-C(15)	1.441(5)	N(2)-C(2)-N(1)	129.0(4)
N(4)-C(1)	1.358(5)	N(2)-C(3)-C(7)	124.1(4)
N(4)-C(11)	1.467(5)	N(2)-C(3)-C(4)	115.3(3)
N(4)-C(8)	1.470(5)	C(7)-C(3)-C(4)	120.6(4)
N(5)-C(12)	1.354(6)	O(1)-C(4)-N(3)	120.4(4)
N(5)-C(9)	1.451(6)	O(1)-C(4)-C(3)	124.1(4)
N(5)-C(10)	1.466(6)	N(3)-C(4)-C(3)	115.4(3)
N(6)-C(16)	1.334(6)	C(6)-C(5)-N(3)	121.9(3)
C(1)-C(7)	1.443(5)	C(6)-C(5)-C(21)	120.5(3)
C(3)-C(7)	1.399(5)	N(3)-C(5)-C(21)	117.5(3)
C(3)-C(4)	1.471(5)	C(5)-C(6)-C(7)	120.1(3)
C(5)-C(6)	1.341(5)	C(3)-C(7)-C(6)	118.8(3)
C(5)-C(21)	1.506(6)	C(3)-C(7)-C(1)	115.1(4)
C(6)-C(7)	1.434(5)	C(6)-C(7)-C(1)	125.2(3)
C(8)-C(9)	1.514(6)	N(4)-C(8)-C(9)	111.2(4)
C(10)-C(11)	1.527(6)	N(5)-C(9)-C(8)	109.0(4)
C(12)-C(13)	1.496(7)	N(5)-C(10)-C(11)	111.5(4)
C(13)-C(14)	1.220(12)	N(4)-C(11)-C(10)	110.9(4)
C(15)-C(16)	1.375(7)	O(2)-C(12)-N(5)	123.8(5)
C(15)-C(20)	1.404(7)	O(2)-C(12)-C(13)	118.9(5)
C(16)-C(17)	1.383(6)	N(5)-C(12)-C(13)	117.3(5)
C(17)-C(18)	1.381(9)	C(14)-C(13)-C(12)	127.2(9)
C(18)-C(19)	1.384(9)	C(16)-C(15)-C(20)	121.2(4)
C(19)-C(20)	1.417(6)	C(16)-C(15)-N(3)	119.6(4)
/	/	C(20)-C(15)-N(3)	118.7(4)
/	/	N(6)-C(16)-C(15)	118.9(4)
/	/	N(6)-C(16)-C(17)	119.3(5)
/	/	C(15)-C(16)-C(17)	121.8(5)
/	/	C(18)-C(17)-C(16)	118.8(5)
/	/	C(18)-C(17)-Cl(1)	121.0(4)
/	/	C(16)-C(17)-Cl(1)	120.1(5)
/	/	C(17)-C(18)-C(19)	119.8(4)
/	/	C(18)-C(19)-C(20)	122.5(5)
/	/	C(18)-C(19)-Cl(2)	118.8(4)
/	/	C(20)-C(19)-Cl(2)	118.7(4)
/	/	F(4)-C(20)-C(15)	121.8(4)
/	/	F(4)-C(20)-C(19)	122.3(4)
/	/	C(15)-C(20)-C(19)	115.9(4)
/	/	F(3)-C(21)-F(2)	106.4(4)
/	/	F(3)-C(21)-F(1)	107.9(4)
/	/	F(2)-C(21)-F(1)	106.0(4)

/	/	F(3)-C(21)-C(5)	110.9(3)
/	/	F(2)-C(21)-C(5)	112.8(4)
/	/	F(1)-C(21)-C(5)	112.5(4)

表 10-4 式 (I) 化合物晶体的扭转角度 [deg]

扭转角度		扭转角度	
C(2)-N(1)-C(1)-N(4)	-177.4(4)	C(9)-N(5)-C(10)-C(11)	55.9(6)
C(2)-N(1)-C(1)-C(7)	6.5(7)	C(1)-N(4)-C(11)-C(10)	-108.7(5)
C(11)-N(4)-C(1)-N(1)	142.4(4)	C(8)-N(4)-C(11)-C(10)	50.4(5)
C(8)-N(4)-C(1)-N(1)	-15.6(6)	N(5)-C(10)-C(11)-N(4)	-49.9(5)
C(11)-N(4)-C(1)-C(7)	-41.5(6)	C(9)-N(5)-C(12)-O(2)	-165.9(5)
C(8)-N(4)-C(1)-C(7)	160.5(4)	C(10)-N(5)-C(12)-O(2)	1.0(9)
C(3)-N(2)-C(2)-N(1)	-5.5(8)	C(9)-N(5)-C(12)-C(13)	16.4(8)
C(1)-N(1)-C(2)-N(2)	0.2(8)	C(10)-N(5)-C(12)-C(13)	-176.8(5)
C(2)-N(2)-C(3)-C(7)	4.2(6)	O(2)-C(12)-C(13)-C(14)	-111.6(9)
C(2)-N(2)-C(3)-C(4)	-173.7(4)	N(5)-C(12)-C(13)-C(14)	66.3(9)
C(5)-N(3)-C(4)-O(1)	-172.3(4)	C(4)-N(3)-C(15)-C(16)	-93.1(5)
C(15)-N(3)-C(4)-O(1)	9.4(6)	C(5)-N(3)-C(15)-C(16)	88.6(5)
C(5)-N(3)-C(4)-C(3)	9.3(6)	C(4)-N(3)-C(15)-C(20)	79.2(5)
C(15)-N(3)-C(4)-C(3)	-169.0(4)	C(5)-N(3)-C(15)-C(20)	-99.1(5)
N(2)-C(3)-C(4)-O(1)	-14.1(7)	C(20)-C(15)-C(16)-N(6)	-176.4(4)
C(7)-C(3)-C(4)-O(1)	167.9(4)	N(3)-C(15)-C(16)-N(6)	-4.3(6)
N(2)-C(3)-C(4)-N(3)	164.2(4)	C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	2.4(7)
C(7)-C(3)-C(4)-N(3)	-13.8(6)	N(3)-C(15)-C(16)-C(17)	174.5(4)
C(4)-N(3)-C(5)-C(6)	-1.1(6)	N(6)-C(16)-C(17)-C(18)	177.5(4)
C(15)-N(3)-C(5)-C(6)	177.1(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.3(8)
C(4)-N(3)-C(5)-C(21)	-177.7(4)	N(6)-C(16)-C(17)-Cl(1)	-0.2(7)
C(15)-N(3)-C(5)-C(21)	0.5(6)	C(15)-C(16)-C(17)-Cl(1)	-179.0(4)
N(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-3.4(6)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.0(7)
C(21)-C(5)-C(6)-C(7)	173.2(4)	Cl(1)-C(17)-C(18)-C(19)	177.7(4)
N(2)-C(3)-C(7)-C(6)	-167.8(4)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.1(7)
C(4)-C(3)-C(7)-C(6)	10.0(6)	C(17)-C(18)-C(19)-Cl(2)	-178.4(4)
N(2)-C(3)-C(7)-C(1)	1.7(6)	C(16)-C(15)-C(20)-F(4)	176.0(5)
C(4)-C(3)-C(7)-C(1)	179.5(4)	N(3)-C(15)-C(20)-F(4)	3.8(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(3)	-1.2(6)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-2.1(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(1)	-169.6(4)	N(3)-C(15)-C(20)-C(19)	-174.3(4)
N(1)-C(1)-C(7)-C(3)	-7.2(6)	C(18)-C(19)-C(20)-F(4)	-177.2(5)
N(4)-C(1)-C(7)-C(3)	176.9(4)	Cl(2)-C(19)-C(20)-F(4)	1.3(7)
N(1)-C(1)-C(7)-C(6)	161.5(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	0.9(7)
N(4)-C(1)-C(7)-C(6)	-14.4(7)	Cl(2)-C(19)-C(20)-C(15)	179.4(3)
C(1)-N(4)-C(8)-C(9)	105.7(5)	C(6)-C(5)-C(21)-F(3)	4.6(7)
C(11)-N(4)-C(8)-C(9)	-54.4(5)	N(3)-C(5)-C(21)-F(3)	-178.6(4)
C(12)-N(5)-C(9)-C(8)	109.3(6)	C(6)-C(5)-C(21)-F(2)	123.9(5)
C(10)-N(5)-C(9)-C(8)	-58.5(5)	N(3)-C(5)-C(21)-F(2)	-59.4(6)
N(4)-C(8)-C(9)-N(5)	56.5(5)	C(6)-C(5)-C(21)-F(1)	-116.3(5)
C(12)-N(5)-C(10)-C(11)	-112.4(5)	N(3)-C(5)-C(21)-F(1)	60.4(6)

实验例 1：细胞实验

5 实验目的：

本实验旨在验证本发明化合物对 KRAS G12C 突变的 NCI-H358 人非小细胞肺癌细胞、KRAS G12C 突变的 MIA PaCa2 人胰腺癌细胞和野生型的 A375 人恶性黑色素瘤细胞的增殖抑制效果。

主要试剂：

细胞株 NCI-H358、细胞株 A375、细胞株 MIA Paca2、Cell Titer-Glo 检测试剂盒、RPMI1640 培养基、DMEM 细胞培养基、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶-EDTA 消化液、DPBS、细胞培养级 DMSO、青链霉素

主要仪器：

5 多标记微孔板检测仪 Envision、细胞培养瓶、384 细胞培养微孔板、Vi-cell XR 细胞活性分析仪、CO2 恒温培养箱、300 μL 12 道电动移液器、Echo 超声波纳升级液体工作站

实验方法：

10 分别向 3 块 384 微孔板的外围孔中加入 40 μL 磷酸盐缓冲液，分别向每块板的其它孔中加 40μL 待测细胞悬液（板 1：NCI-H358 细胞悬液，其中包含 500 个 NCI-H358 细胞；板 2：MIA PaCa2 细胞悬液，其中包含 300 个 MIA PaCa2 细胞；板 3：A375 细胞悬液，其中包含 300 个 A375 细胞）。然后将三块细胞板放到二氧化碳培养箱中过夜培养。用 Echo 对待测化合物进行 3 倍梯度稀释，将化合物稀释 10 个浓度梯度（从 50 μM 稀释至 0.003 μM）并分别加 100nl 到细胞板的对应孔中，加药后，A、P 行，1、24 列每孔加入 40 μL 磷酸盐缓冲液，然后将细胞板放回到二氧化碳培养箱中培养 5 天。向细胞板中加入每孔 20 μl 的 Promega CellTiter-Glo 试剂，室温避光震荡 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 15 多标记分析仪读数。

数据分析：IC₅₀ 结果由 IDBS 公司的 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析。

实验结果：

本发明化合物对 NCI-H358（G12C 突变）细胞，A375（野生型）细胞和 MIA PaCa2（G12C 突变）细胞的抗增殖活性 IC₅₀ 的数据在表 11-1 中展示。

表 11-1

受试化合物	NCI-H358 IC ₅₀ (μM)	A375 IC ₅₀ (μM)	MIA PaCa2 IC ₅₀ (μM)
式 (I) 化合物	0.05	7.32	0.07

实验结论：

本发明化合物对于 KRAS G12C 突变型细胞 NCI-H358 和 MIA PaCa2 显示了较高的细胞抗增殖活性，同时对于野生型的 A375 细胞抗增殖活性较弱，体现了高的选择性。

实验例 2：大鼠药代动力学评价实验

25 实验目的：

以雄性 SD 大鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定大鼠静脉和灌胃给与受试化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究受试化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

实验方案：试验动物：健康成年雄性 SD 大鼠 10 只，按照体重相近的原则分成 4 组，IV 组（两组）每组 2 只，PO 组（两组）每组 3 只。动物购买自北京维通利华实验动物有限公司。

30 药物配制：

IV 组：称取适量样品，按照体积比 10:60:30 依次加入适量 DMSO，PEG400 和水，搅拌超声后达到 1.5mg/mL 的澄清状态。

PO 组：称取适量样品，按照体积比 10:60:30 依次加入适量 DMSO，PEG400 和水，搅拌超声后达

到 1.0 mg/mL 的澄清状态。

给药：

禁食一夜后，IV 组分别进行静脉给药，给药体积为 2 mL/kg，剂量为 3 mg/kg；PO 组分别进行灌胃给药，给药体积为 10 mL/kg，剂量为 10 mg/kg。

5 实验操作：

雄性 SD 大鼠静脉注射组分别给与受试化合物后，在 0.0833，0.25，0.5，1，2，4，6，8，及 24 小时采血 200μL，置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中。灌胃给药组分别给与受试化合物后，分别在 0.25，0.5，1，2，4，6，8，及 24 小时采血 200 μL，置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中。将试管离心 15 分钟分离血浆，并于 -60℃ 保存。给药 2 小时后动物可进食。用 LC/MS/MS 法测定大鼠静脉和灌胃给药后，血浆中的受试化合物含量。方法的线性范围为 2.00~6000 nM；血浆样品经乙腈沉淀蛋白处理后进行分析。

实验结果：实验结果见表 11-2。

表 11-2

组别		ARS-1620	式 (I) 化合物
IV (3 mg/kg)	Cl (mL/Kg/min)	36.3	20.6
	V _d (L/kg)	1.08	2.15
	AUC (nM·h)	3206	4619
	T _{1/2} (h)	0.462	0.940
PO (10 mg/kg)	C _{max} (nM)	1244	2113
	T _{max} (h)	0.333	1.67
	AUC (nM·h)	2316	7739
	F (%)	22.0	52.0

注：Cl：清除率；V_d：分布容积；AUC：暴露量；T_{1/2}：半衰期；C_{max}：口服给药后化合物浓度最大值；T_{max}：达到 C_{max} 的时间；F：生物利用度。

实验结论：

在大鼠药代动力学评价实验中，本发明化合物显示出较参考化合物 ARS-1620 更高的暴露量和更好的口服利用度。

实验例 3：体内药效试验（一）

20 实验目的：

评价受试化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型上的体内药效。

实验操作：

BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-21 克。共需 100 只。由上海灵畅实验动物有限公司提供。将 NCI-H358 肿瘤细胞重悬于 PBS 中，制备成 0.1 mL (5×10⁶ 个) 的细胞悬液，皮下接种于每只小鼠的右后背 (5×10⁶/只) 等待肿瘤生长。在肿瘤平均体积达到约 150-200 mm³ 时开始进行随机分组给药，给药剂量如表 12 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：V = 0.5a × b²，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算：TGI(%)=[1- (某处理组给药结束时平均瘤体积-该处理组开始给药时平均瘤

体积)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积－溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

实验结果：实验结果见表 12。

表 12

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 20 天)	TGI (%)
溶剂对照组	701	--
ARS-1620 100 mg/kg (0-6 天) + 50 mg/kg (7-20 天)	216	90.82
式 (I) 化合物 100 mg/kg (0-6 天) + 50 mg/kg (7-20 天)	30	125.66

5 实验结论：

本发明化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型中展示出良好的体内药效。开始给药后 20 天，本发明化合物与参考化合物 ARS-1620 相比具有更强的抗肿瘤作用。

实验例 4：体内药效试验（二）

实验目的：

10 评价受试化合物在人胰腺癌 x-MIA-PaCa2 细胞皮下异种移植肿瘤模型上的体内药效。

实验操作：

15 NU/NU 小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 17-20 克。共需 100 只（多接种 30%的动物）。由北京维通利华科技股份有限公司提供。将 0.2 mL（10×10⁶ 个）x-MIA-PaCa2 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 150 mm³ 时开始分组给药，给药剂量如表 13 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：V = 0.5a × b²，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算：TGI(%)=[(1－(某处理组给药结束时平均瘤体积－该处理组开始给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积－溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

实验结果：实验结果见表 13。

表 13

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 14 天)	TGI (%)
溶剂对照组	1670	--
ARS-1620 (50 mg/kg)	907	50.36
式 (I) 化合物 (50 mg/kg)	204	96.77

实验结论：

本发明化合物在人胰腺癌 x-MIA-PaCa2 细胞皮下异种移植瘤模型中展示出良好的体内药效。开始给药后 14 天，本发明化合物与参考化合物 ARS-1620 相比具有更强的抗肿瘤作用。

实验例 5：体内药效试验（三）

25 实验目的：

本试验采用人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异种移植肿瘤裸小鼠模型评价式 (II) 化合物 B 晶型的

抗肿瘤作用。

实验操作：

BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 17-22 克。共需 40 只（不包括分组剩余鼠）。由北京维通利华科技股份有限公司提供。每只动物于右后背位置接种 0.1 mL (5×10^6 细胞) 人非小细胞肺癌 NCI-H358 细胞，肿瘤平均体积达到 168 mm³ 时，采用随机分组，开始给药，给药剂量如表 14 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算： $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

10 实验结果：实验结果见表 14。

表 14

组别	肿瘤体积 (mm ³) ^a (第 23 天)	TGI (%) (第 23 天)
溶剂对照组	1169±152	--
ARS-1620 (20 mg/kg)	303±52	85.8
式 (II) 化合物 B 晶型 (1.5 mg/kg)	566±120	60.2
式 (II) 化合物 B 晶型 (3 mg/kg)	332±119	83.6
式 (II) 化合物 B 晶型 (20 mg/kg)	114±63	105.4

注：a. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示；

实验结论：

15 本发明化合物能够呈剂量依赖性的抑制人肺癌 NCI-H358 细胞荷瘤小鼠皮下移植瘤的生长，显示出显著的抗肿瘤活性，并且动物耐受性良好。与同等剂量的对照化合物 ARS-1620 对比，本发明化合物的抗肿瘤活性更优。

实验例 6：体内药效试验（四）

实验目的：

20 本试验采用人肺癌 LU-01-0030 皮下异种移植肿瘤裸小鼠模型评价式 (II) 化合物 B 晶型的抗肿瘤作用。

实验操作：

25 BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 15-21 克。共需 40 只（不包括分组剩余鼠）。由北京维通利华科技股份有限公司提供。每只动物于右后背位置接种体积约 30 mm³ 的 LU-01-0030 FP4 代瘤块，肿瘤平均体积达到 199 mm³ 时，采用随机分组，开始给药，给药剂量如表 15 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算： $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

实验结果：实验结果见表 15。

表 15

组别	肿瘤体积 (mm ³) ^a (第 27 天)	TGI (%) (第 27 天)
溶剂对照组	832 ± 87	--
ARS-1620 (200 mg/kg)	186 ± 23	102.1
式 (II) 化合物 B 晶型(5 mg/kg)	281 ± 28	87.0
式 (II) 化合物 B 晶型(15 mg/kg)	142 ± 14	109.2
式 (II) 化合物 B 晶型(45 mg/kg)	79 ± 15	119.0

注：a. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示；

实验结论：

5 本发明化合物（5、15、45 mg/kg，PO，QD×4W）能够呈剂量依赖性抑制人肺癌 LU-01-0030 异种移植瘤小鼠模型肿瘤的生长，显示出显著的抗肿瘤活性，并且动物耐受性良好。

实验例 7：体内药效试验（五）

实验目的：

评价受试物式 (II) 化合物 B 晶型在人源胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞株皮下异种移植 BALB/c 裸小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

10 实验操作：

BALB/c 裸小鼠，雌性，6-7 周龄，体重 15.4-21.9 克。共需 72 只（48 只加 24 只富余小鼠）。由江苏集萃药康生物科技有限公司提供。每只动物于右侧皮下接种 5×10^6 个 MIA PaCa-2 细胞，肿瘤平均体积达到 124 mm³ 时，采用随机分组，开始给药，给药剂量如表 16 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算： $TGI(\%) = [(1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积}))] \times 100\%$ 。

实验结果：实验结果见表 16。

表 16

组别	肿瘤体积 (mm ³) ^a (第 27 天)	TGI (%) (第 27 天)
溶剂对照组	1261.63 ± 132.77	--
ARS-1620 (15 mg/kg)	654.18 ± 88.64	53
ARS-1620 (45 mg/kg)	364.84 ± 63.75	79
式 (II) 化合物 B 晶型 (5 mg/kg)	400.94 ± 63.53	76
式 (II) 化合物 B 晶型 (15 mg/kg)	70.11 ± 8.38	105
式 (II) 化合物 B 晶型 (45mg/kg)	30.7 ± 2.1	108

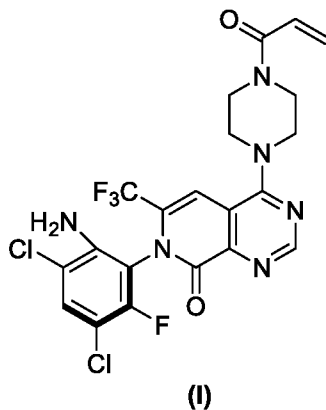
注：a. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示；

实验结论：

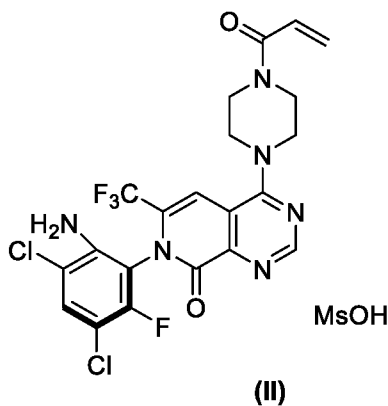
20 本发明化合物对 MIA PaCa-2 人源胰腺癌肿瘤模型具有显著抑制肿瘤生长的作用，呈剂量相关性；且在同剂量下，本发明化合物对 MIA PaCa-2 人源胰腺癌生长的抑制要明显优于 ARS-1620。

权利要求

1. 式 (I) 化合物 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $9.96\pm0.20^\circ$, $19.83\pm0.20^\circ$, $22.23\pm0.20^\circ$ 。



2. 根据权利要求 1 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $9.96\pm0.20^\circ$, $18.09\pm0.20^\circ$, $19.83\pm0.20^\circ$, $22.23\pm0.20^\circ$, $22.65\pm0.20^\circ$, $24.80\pm0.20^\circ$, $25.78\pm0.20^\circ$, $27.42\pm0.20^\circ$ 。
3. 根据权利要求 2 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 5.921° , 9.960° , 11.718° , 15.071° , 15.584° , 17.401° , 18.089° , 18.954° , 19.826° , 22.231° , 22.646° , 23.377° , 24.796° , 25.783° , 27.417° , 29.860° , 30.334° , 30.649° , 32.095° , 33.691° , 35.187° , 38.757° , 39.073° 。
4. 根据权利要求 3 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱如图 1 所示。
5. 根据权利要求 1~4 任意一项所述的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $249.10\pm3^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。
6. 根据权利要求 5 所述的 A 晶型, 其 DSC 图谱如图 2 所示。
7. 根据权利要求 1~4 任意一项所述的 A 晶型, 其热重分析曲线在 $120.17\pm3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.05409%。
8. 根据权利要求 7 所述的 A 晶型, 其 TGA 图谱如图 3 所示。
9. 式 (II) 化合物



10. 式 (II) 化合物 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $10.16\pm0.20^\circ$, $17.75\pm0.20^\circ$, $24.32\pm0.20^\circ$ 。

11. 根据权利要求 10 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $10.16\pm 0.20^\circ$, $17.75\pm 0.20^\circ$, $19.25\pm 0.20^\circ$, $19.98\pm 0.20^\circ$, $22.59\pm 0.20^\circ$, $23.06\pm 0.20^\circ$, $24.32\pm 0.20^\circ$, $30.71\pm 0.20^\circ$ 。
12. 根据权利要求 11 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
4.105°, 8.800°, 10.164°, 11.633°, 13.060°, 14.973°, 15.324°, 16.274°, 16.613°, 17.102°, 17.752°, 18.107°, 19.034°, 19.254°, 19.983°, 20.912°, 22.586°, 23.060°, 24.322°, 24.698°, 25.681°, 26.157°, 27.216°, 27.674°, 28.262°, 28.627°, 29.353°, 30.277°, 30.711°, 32.386°, 33.335°, 34.139°, 35.01°, 35.448°, 35.859°, 36.608°, 37.976°。
13. 根据权利要求 12 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱如图 4 所示。
14. 根据权利要求 10~13 任意一项所述的 B 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $253.00\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。
15. 根据权利要求 14 所述的 B 晶型, 其 DSC 图谱如图 5 所示。
16. 根据权利要求 10~13 任意一项所述的 B 晶型, 其热重分析曲线在 $150.14\pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.4116%。
17. 根据权利要求 16 所述的 B 晶型, 其 TGA 图谱如图 6 所示。
18. 式 (I) 化合物对甲苯磺酸盐 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $19.57\pm 0.20^\circ$, $21.56\pm 0.20^\circ$, $24.01\pm 0.20^\circ$ 。
19. 根据权利要求 18 所述的 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $12.17\pm 0.20^\circ$, $15.78\pm 0.20^\circ$, $16.69\pm 0.20^\circ$, $19.57\pm 0.20^\circ$, $21.56\pm 0.20^\circ$, $24.01\pm 0.20^\circ$, $25.02\pm 0.20^\circ$, $34.80\pm 0.20^\circ$ 。
20. 根据权利要求 19 所述的 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 8.030° , 12.169° , 13.194° , 14.399° , 15.332° , 15.779° , 16.055° , 16.496° , 16.687° , 18.996° , 19.289° , 19.567° , 20.556° , 20.987° , 21.562° , 21.897° , 22.864° , 24.006° , 24.281° , 25.018° , 26.433° , 28.397° , 28.802° , 30.430° , 31.066° , 31.773° , 31.935° , 34.795° 。
21. 根据权利要求 20 所述的 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱如图 7 所示。
22. 根据权利要求 18~21 任意一项所述的 C 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $262.38\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。
23. 根据权利要求 22 所述的 C 晶型, 其 DSC 图谱如图 8 所示。
24. 根据权利要求 18~21 任意一项所述的 C 晶型, 其热重分析曲线在 $146.27\pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 1.542%。
25. 根据权利要求 24 所述的 C 晶型, 其 TGA 图谱如图 9 所示。
26. 式 (I) 化合物盐酸盐 D 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $17.50\pm 0.20^\circ$, $24.50\pm 0.20^\circ$, $25.21\pm 0.20^\circ$ 。
27. 根据权利要求 26 所述的 D 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $16.39\pm 0.20^\circ$, $17.50\pm 0.20^\circ$, $19.49\pm 0.20^\circ$, $19.96\pm 0.20^\circ$, $22.09\pm 0.20^\circ$, $24.50\pm 0.20^\circ$, $25.21\pm 0.20^\circ$, $27.85\pm 0.20^\circ$ 。

28. 根据权利要求 27 所述的 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：
6.742°, 10.435°, 11.853°, 16.392°, 16.927°, 17.499°, 18.248°, 19.487°, 19.958°, 20.317°,
22.091°, 23.558°, 24.498°, 25.207°, 26.215°, 27.851°, 28.506°, 29.667°, 34.121°, 37.360°。
29. 根据权利要求 28 所述的 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱如图 10 所示。
- 5 30. 根据权利要求 26~29 任意一项所述的 D 晶型，其差示扫描量热曲线在 $171.38\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。
31. 根据权利要求 30 所述的 D 晶型，其 DSC 图谱如图 11 所示。
32. 根据权利要求 26~29 任意一项所述的 D 晶型，其热重分析曲线在 $99.76\pm 3^{\circ}\text{C}$ 时失重达 0.7461%，在 $169.75\pm 3^{\circ}\text{C}$ 时失重达 5.3141%。
- 10 33. 根据权利要求 32 所述的 D 晶型，其 TGA 图谱如图 12 所示。
34. 根据权利要求 1~33 任意一项所述的晶型在制备治疗癌症药物中的应用。
35. 根据权利要求 34 所述的应用，其中，所述癌症包括肺癌、淋巴瘤、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、脑胶质瘤、子宫颈癌、尿路上皮癌、胃癌、子宫内膜癌、肝癌、胆管癌、乳腺癌、结肠癌、白血病和黑色素瘤。

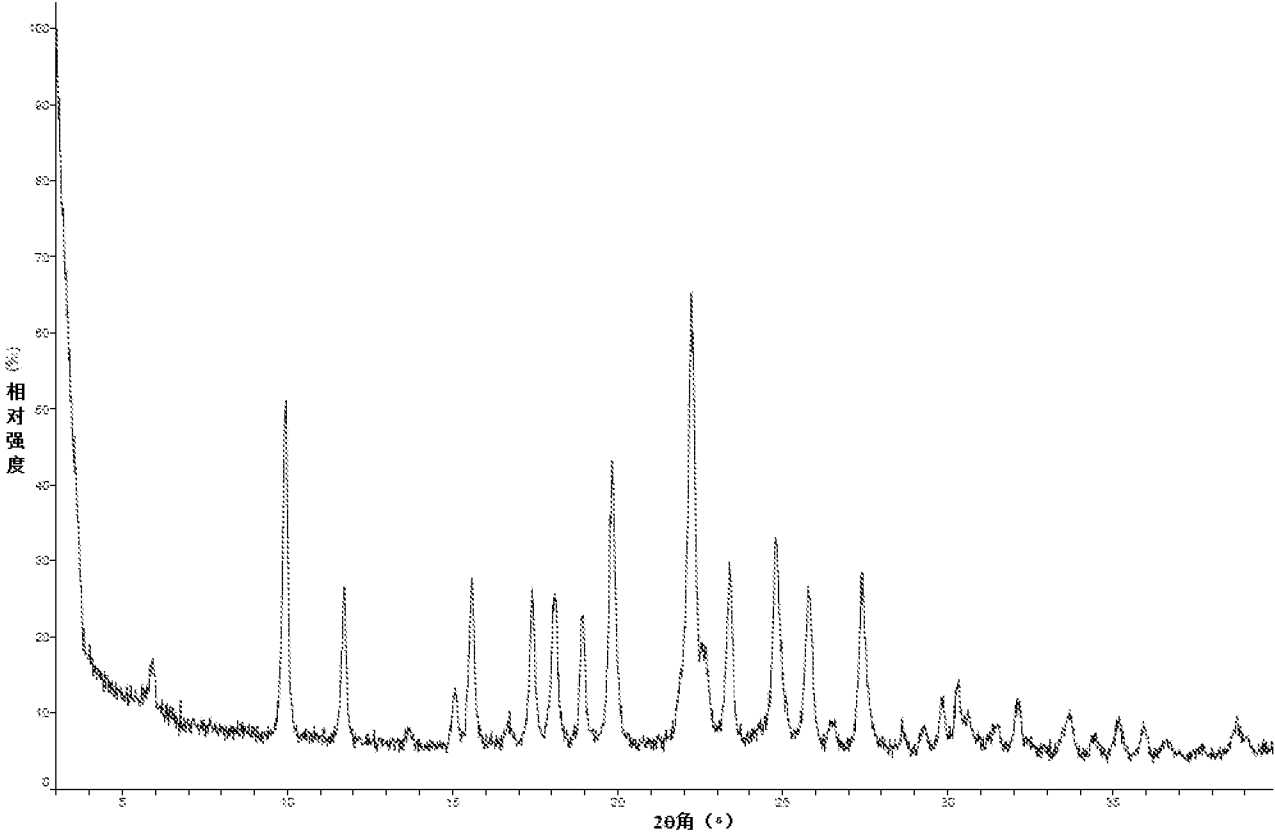


图 1

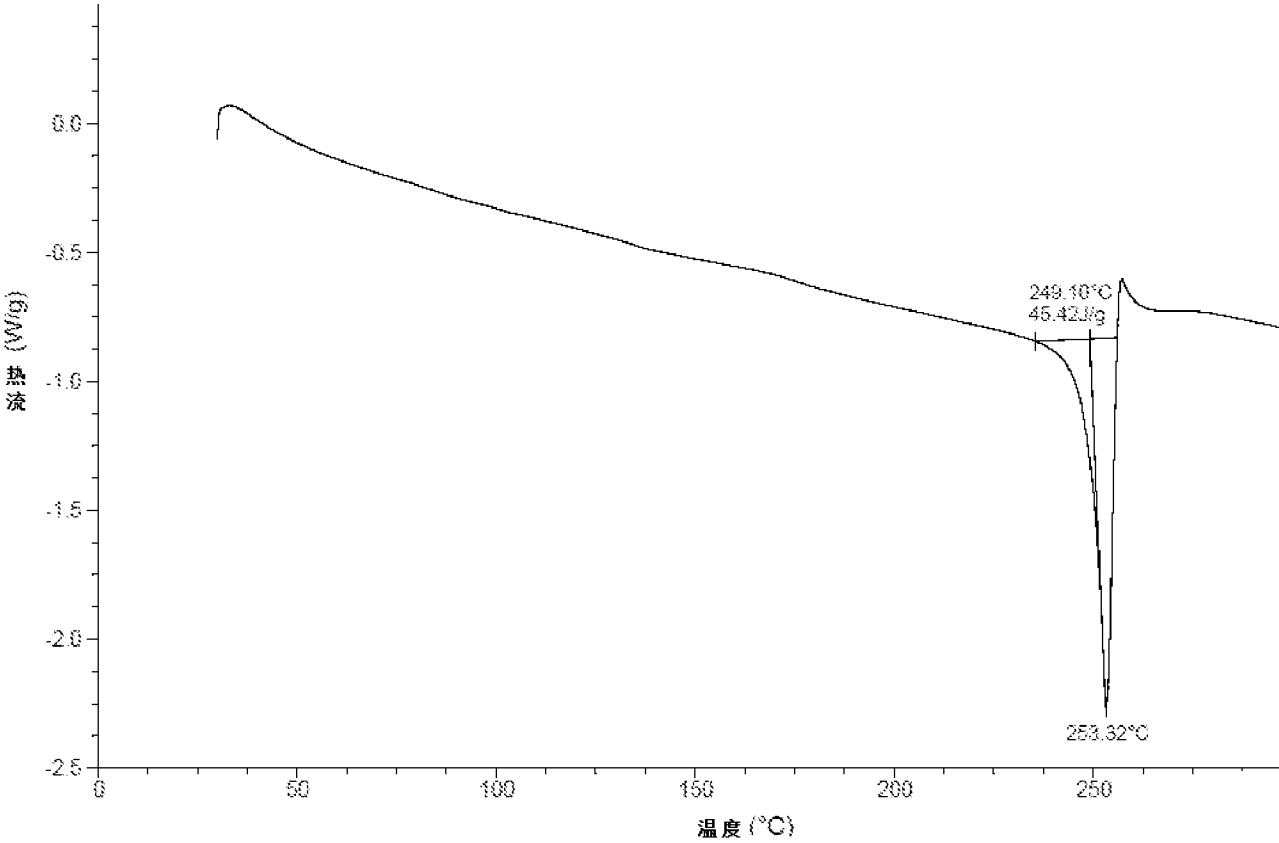


图 2

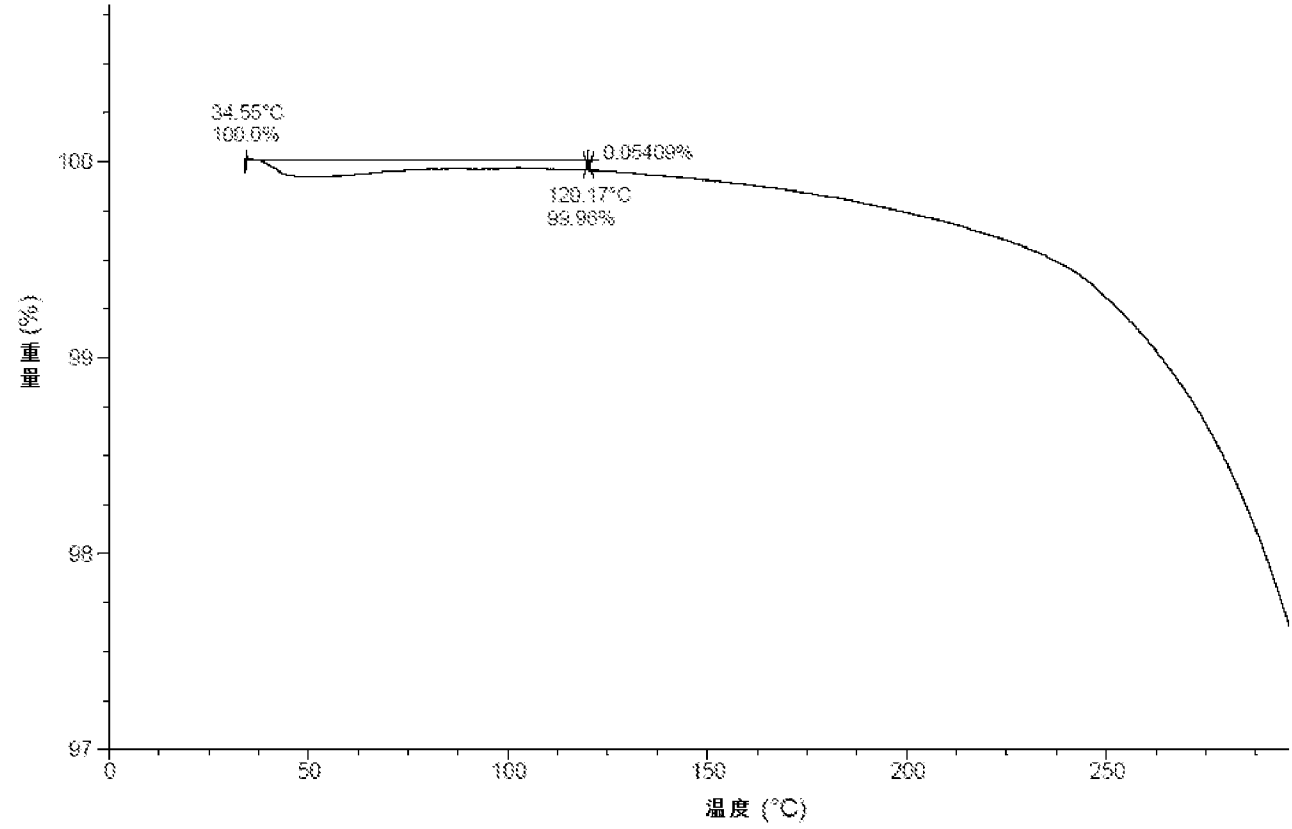


图 3

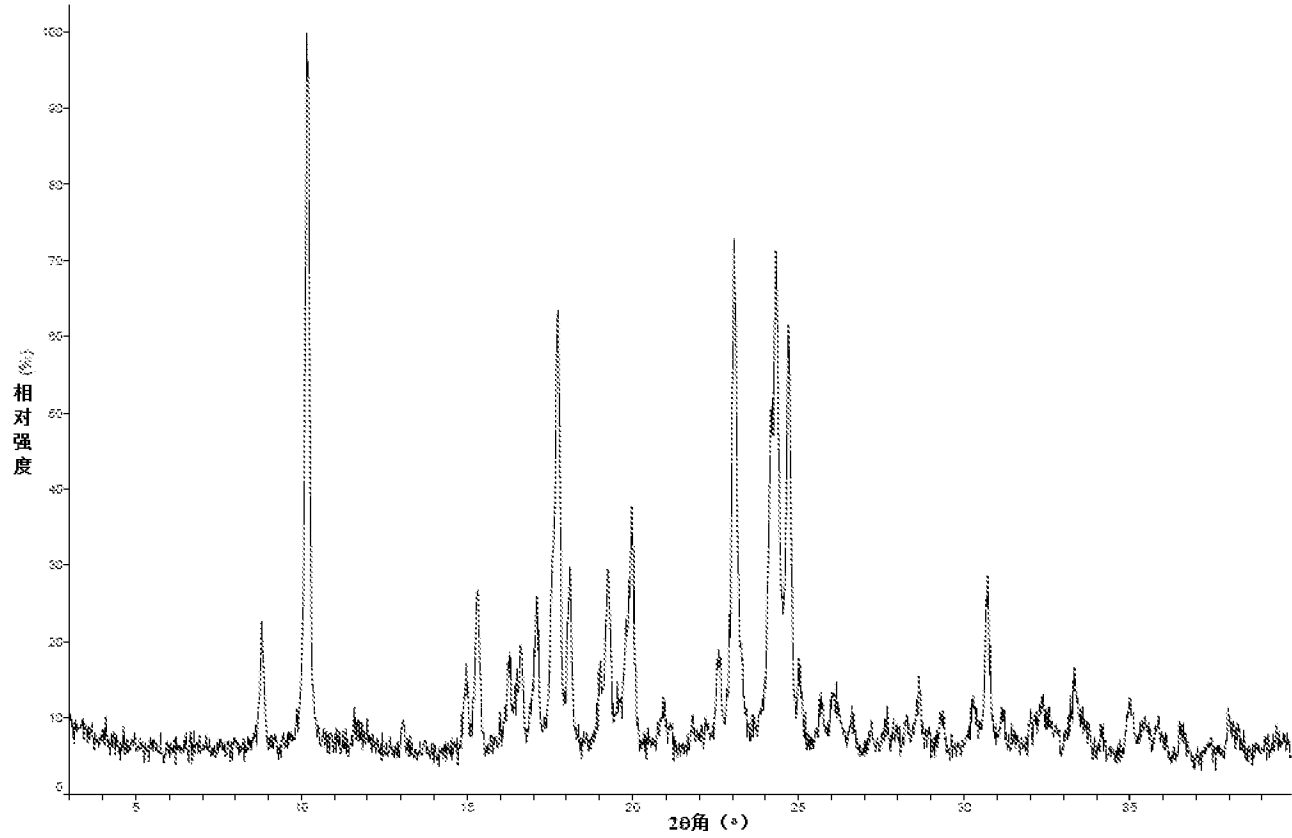


图 4

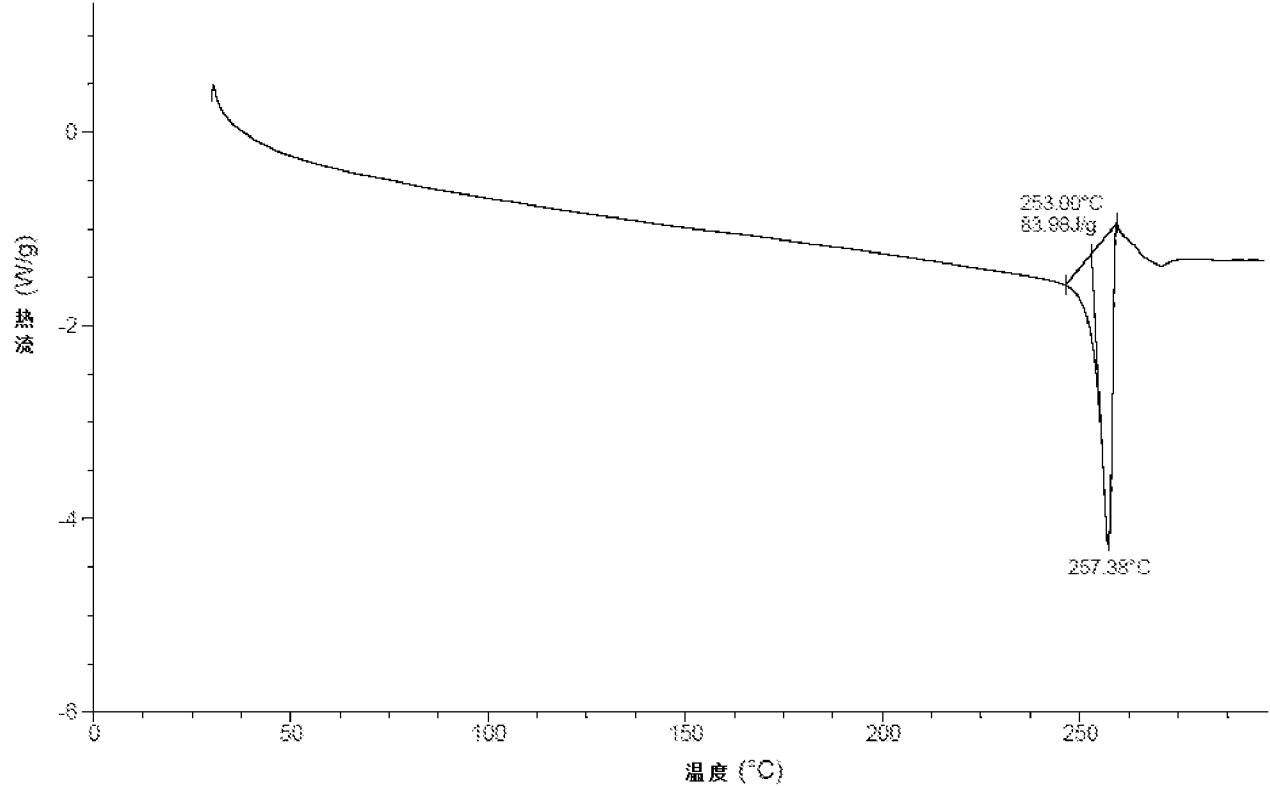


图 5

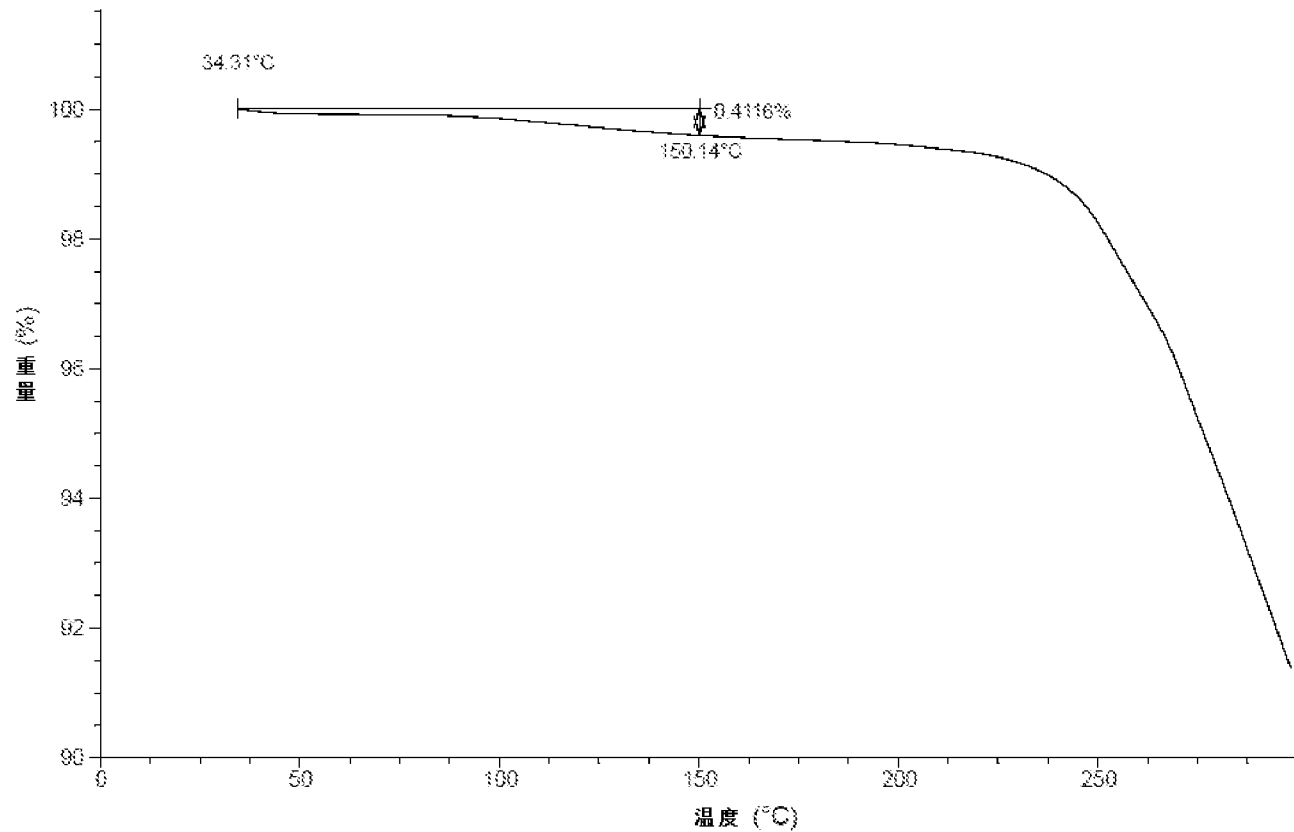


图 6

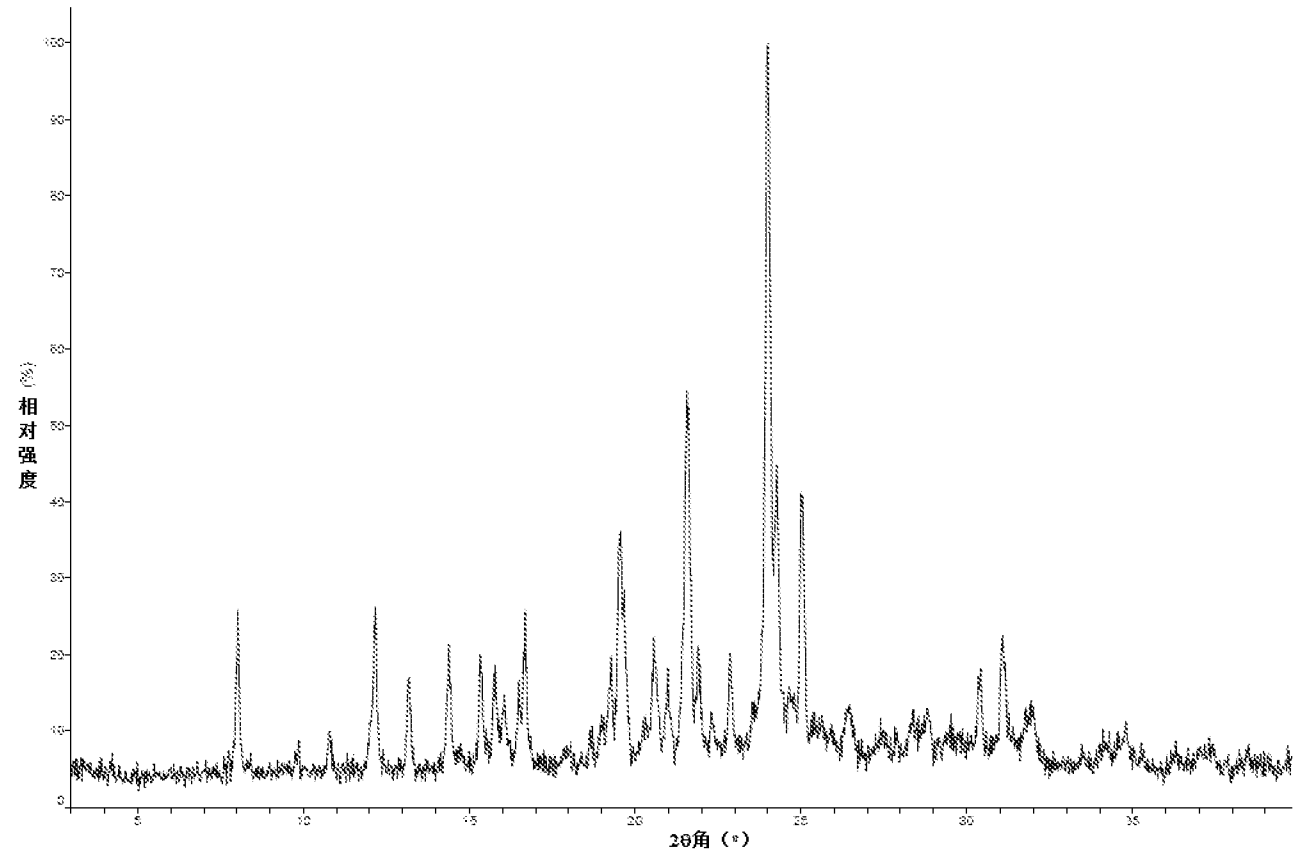


图 7

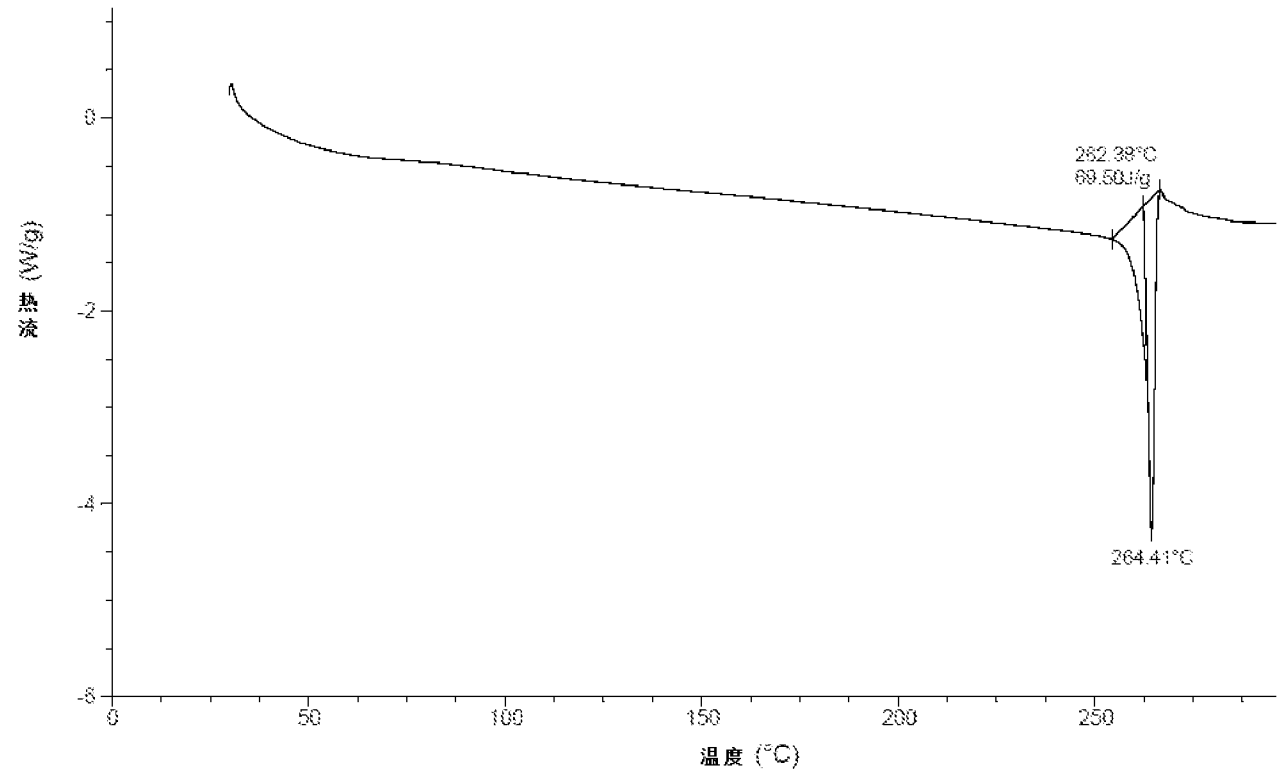


图 8

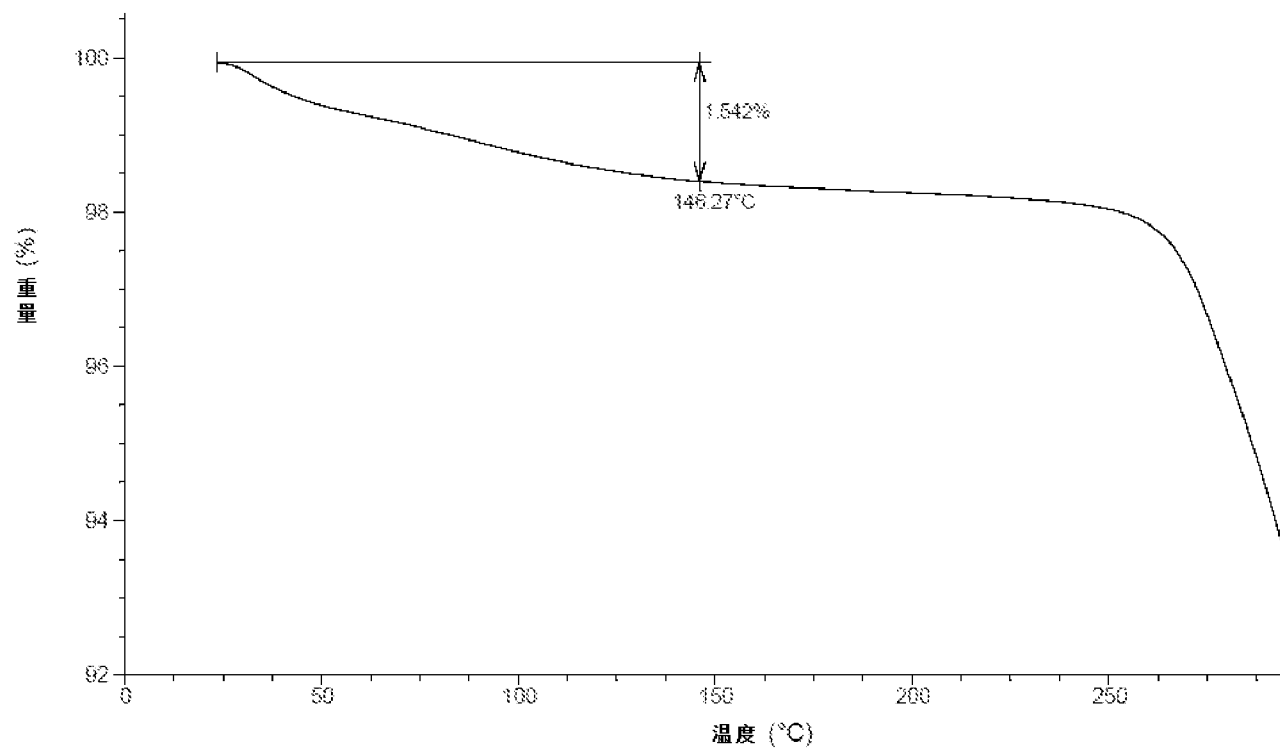


图 9

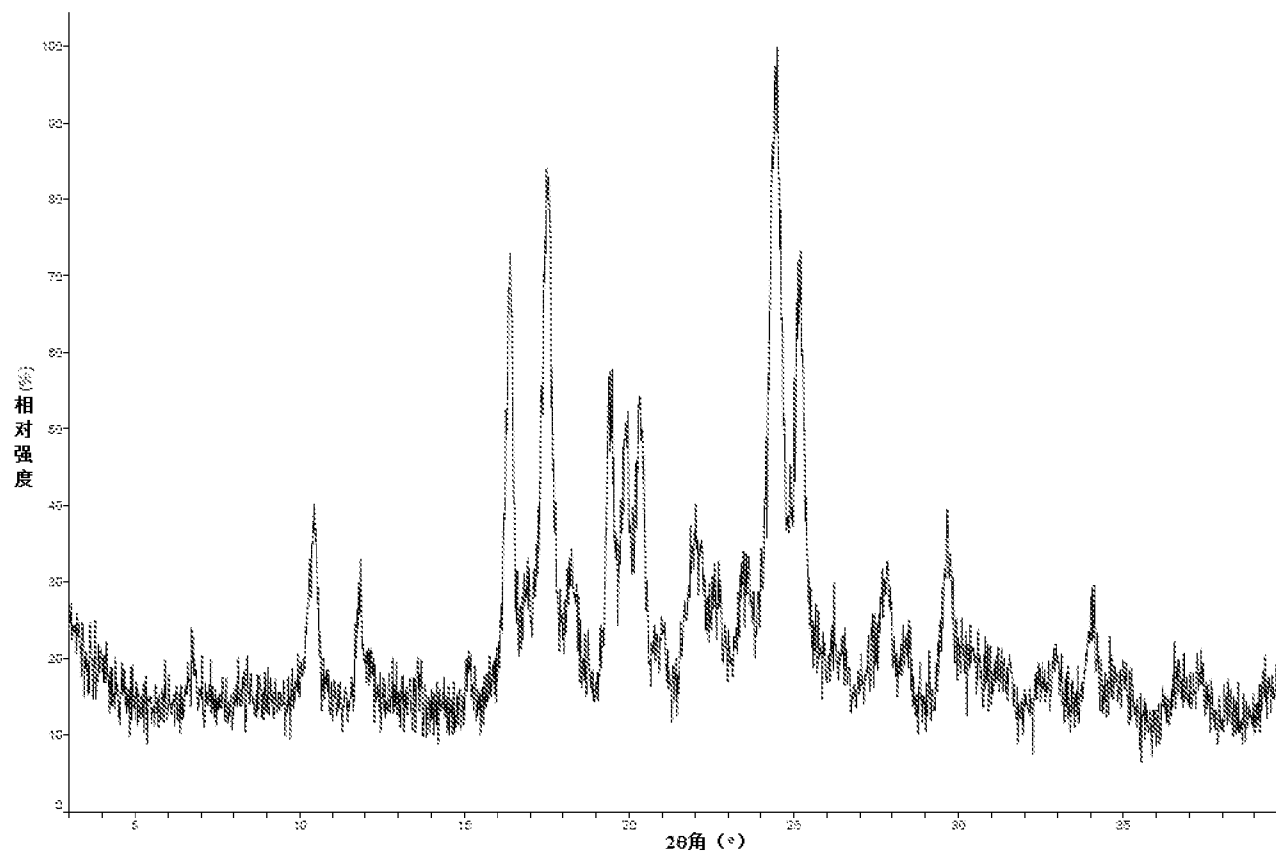


图 10

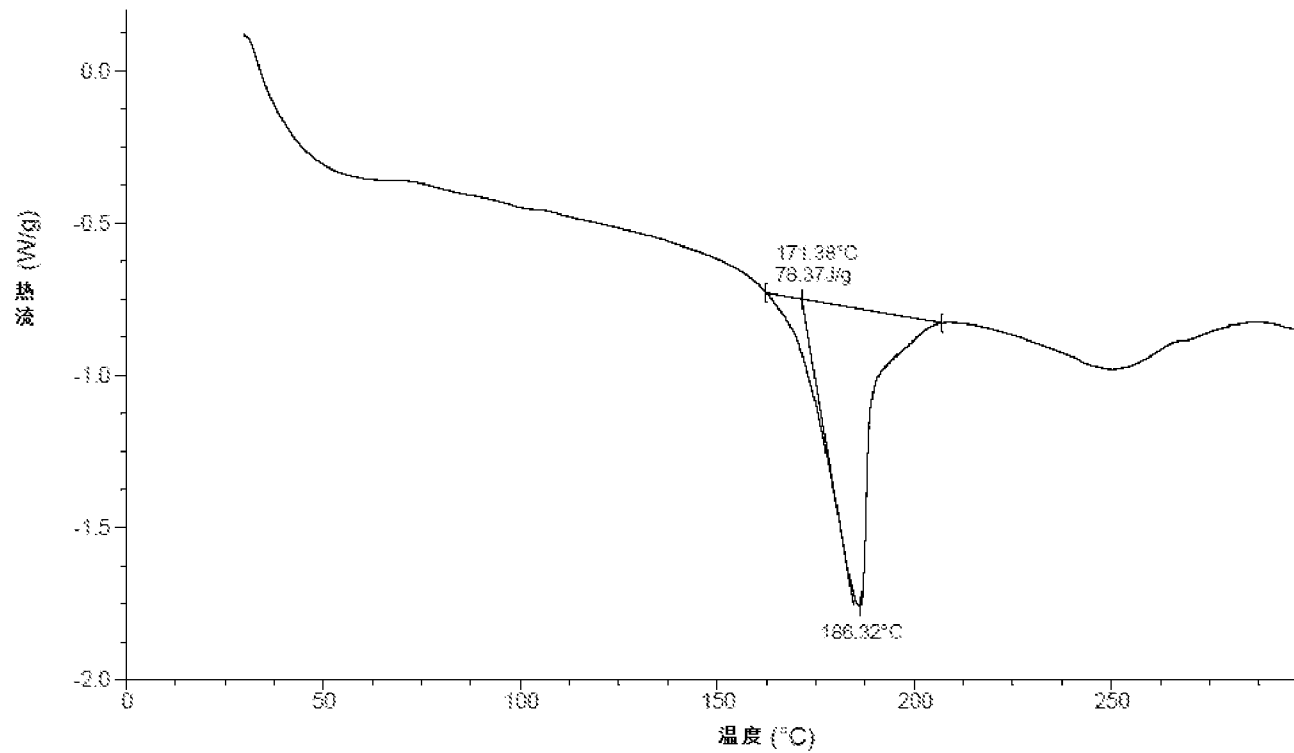


图 11

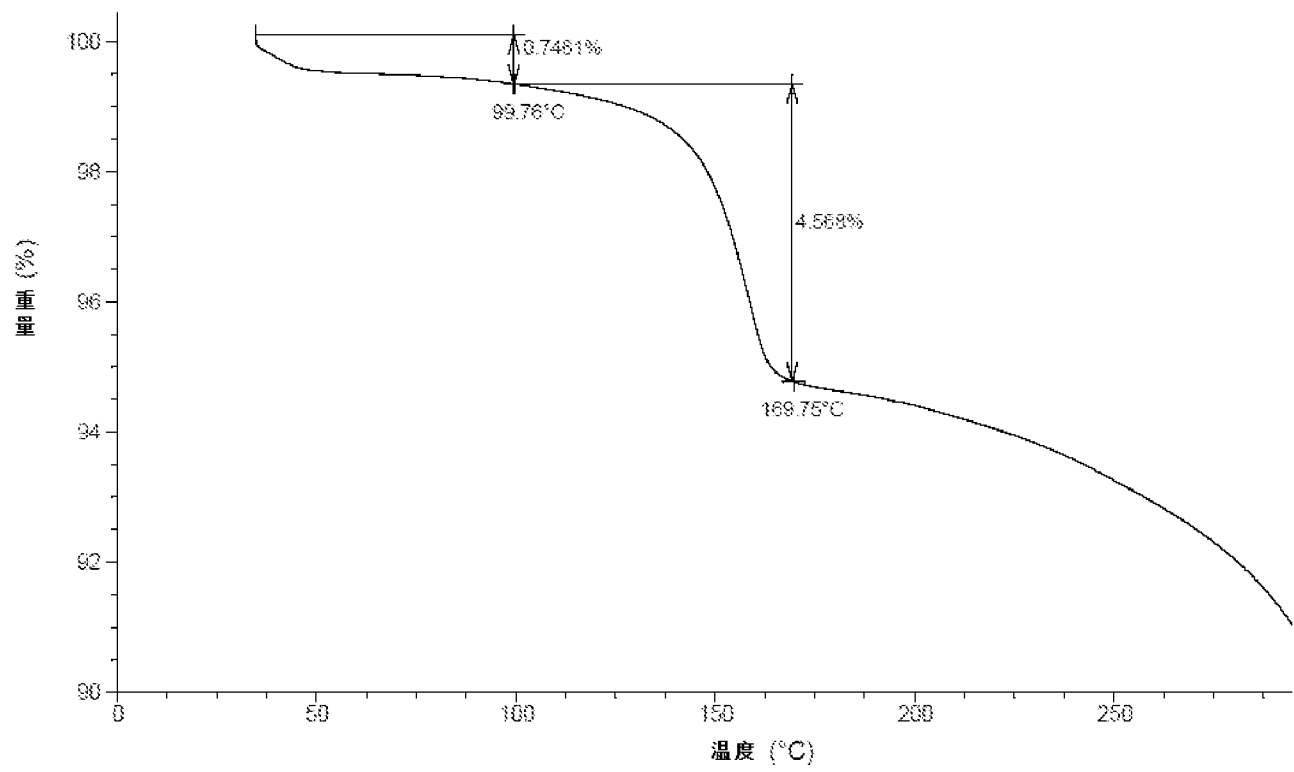


图 12

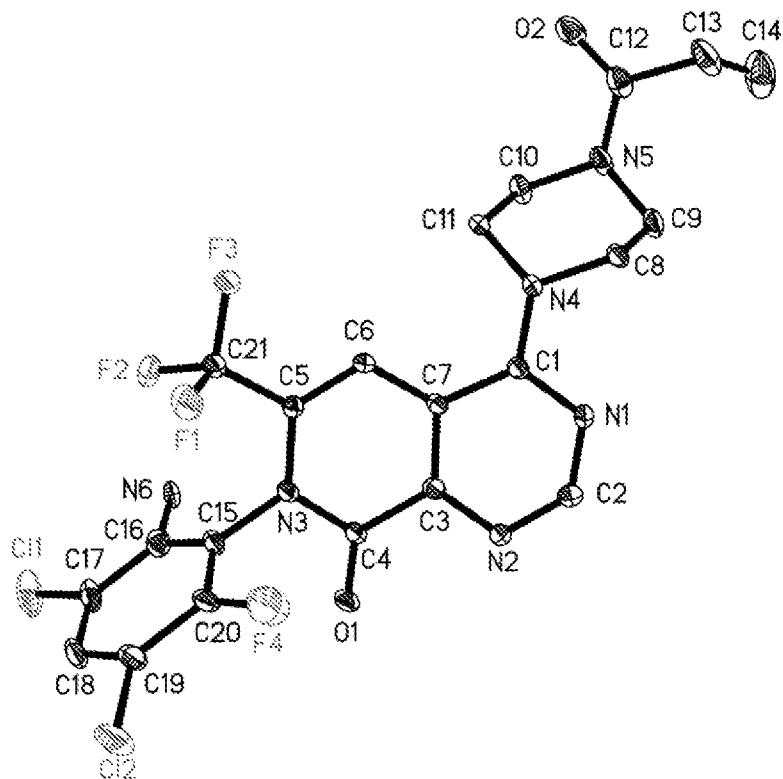


图 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/115784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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)

C07D471/-;C07D487/-;A61K31/-;A61P35/-

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, CNTXT, CNKI, 百度, 百度学术, VEN, DWPI, SIPOABS, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, ISI-WEB OF SCIENCE, STN: 南京明德新药研发有限公司, 徐招兵, 蔡进峰, 胡利红, 丁照中, 陈曙辉, 吡啶并嘧啶, 甲磺酸, 对甲苯磺酸, 盐酸盐, 晶型, 晶体, 乙酸乙酯, 乙腈, pyridine, pyrimidine, pyridopyrimidines, MSOH, methanesulfonic acid, TsOH, HCl, ethyl acetate, acetonitrile, formula (I) structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019141250 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 25 July 2019 (2019-07-25) page 14, the sixth compound, page 15, full text, paragraphs 1-2, page 16, paragraphs 1-2, embodiment 49, tables 1-2, 6-8, claims 24-26	1-35
A	WO 2018064510 A1 (ARAXES PHARMA LLC.) 05 April 2018 (2018-04-05) entire document	1-35

☐ 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

“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

22 October 2021

Date of mailing of the international search report

18 November 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] 1) All of the technical solutions of claims 1-8, and a portion of the technical solutions of claims 34-35: relate to a crystal form A of the compound of formula (I), and a use thereof;
- [2] 2) All of the technical solutions of claims 9-17, and a portion of the technical solutions of claims 34-35: relate to the compound of formula (II), a crystal form B thereof, and a use thereof;
- [3] 3) All of the technical solutions of claims 18-25, and a portion of the technical solutions of claims 34-35: relate to a crystal form C of a p-toluenesulfonate of the compound in formula (I), and a use thereof;
- [4] 4) All of the technical solutions of claims 26-33, and a portion of the technical solutions of claims 34-35: relate to a crystal form D of a hydrochloride of the compound in formula (I), and a use thereof.

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/115784

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019141250	A1	25 July 2019	JP	2021091691	A	17 June 2021
				EP	3842433	A1	30 June 2021
				US	2021147418	A1	20 May 2021
				JP	2021510721	A	30 April 2021
				CN	112442030	A	05 March 2021
				EP	3741756	A1	25 November 2020
				CN	111630053	A	04 September 2020
				CN	112442031	A	05 March 2021
				EP	3741756	A4	09 December 2020
				SG	11202012697	A1	25 February 2021
WO	2018064510	A1	05 April 2018	US	2018155348	A1	07 June 2018
				CN	110036010	A	19 July 2019
				US	2020062761	A1	27 February 2020
				US	10280172	B2	07 May 2019
				EP	3519402	A1	07 August 2019
				JP	2019529484	A	17 October 2019
				US	10723738	B2	28 July 2020
				HK	40012817	A0	31 July 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/115784

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D471/-;C07D487/-;A61K31/-;A61P35/-

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, CNTXT, CNKI, 百度, 百度学术, VEN, DWPI, SIPOABS, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, ISI-WEB OF SCIENCE, STN: 南京明德新药研发有限公司, 徐招兵, 蔡进峰, 胡利红, 丁照中, 陈曙辉, 吡啶并嘧啶, 甲磺酸, 对甲苯磺酸, 盐酸盐, 晶型, 晶体, 乙酸乙酯, 乙腈, pyridine, pyrimidine, pyridopyrimidines, MSOH, methanesulfonic acid, TsOH, HCl, ethyl acetate, acetonitrile, 式(I)结构式

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	W0 2019141250 A1 (南京明德新药研发股份有限公司) 2019年 7月 25日 (2019 - 07 - 25) 第14页第6个化合物, 第15页正文第1-2段, 第16页第1-2段, 实施例49, 表1-2、6-8, 权利要求24-26	1-35
A	W0 2018064510 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2018年 4月 5日 (2018 - 04 - 05) 全文	1-35

☐ 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

2021年 10月 22日

国际检索报告邮寄日期

2021年 11月 18日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

授权官员

刘应梅

电话号码 (86-28) 62968523

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

- [1] 1) 权利要求1-8的全部技术方案, 权利要求34-35的部分技术方案: 涉及式(I)化合物A晶型及其应用;
[2] 2) 权利要求9-17的全部技术方案, 权利要求34-35的部分技术方案: 涉及式(II)化合物、其B晶型及其应用;
[3] 3) 权利要求18-25的全部技术方案, 权利要求34-35的部分技术方案: 涉及式(I)化合物对甲苯磺酸盐C晶型及其应用;
[4] 4) 权利要求26-33的全部技术方案, 权利要求34-35的部分技术方案: 涉及式(I)化合物盐酸盐D晶型及其应用。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☒ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求, 具体地说, 是权利要求:
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/115784

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	2019141250	A1	2019年 7月 25日	JP	2021091691	A	2021年 6月 17日
				EP	3842433	A1	2021年 6月 30日
				US	2021147418	A1	2021年 5月 20日
				JP	2021510721	A	2021年 4月 30日
				CN	112442030	A	2021年 3月 5日
				EP	3741756	A1	2020年 11月 25日
				CN	111630053	A	2020年 9月 4日
				CN	112442031	A	2021年 3月 5日
				EP	3741756	A4	2020年 12月 9日
				SG	11202012697	A1	2021年 2月 25日
WO	2018064510	A1	2018年 4月 5日	US	2018155348	A1	2018年 6月 7日
				CN	110036010	A	2019年 7月 19日
				US	2020062761	A1	2020年 2月 27日
				US	10280172	B2	2019年 5月 7日
				EP	3519402	A1	2019年 8月 7日
				JP	2019529484	A	2019年 10月 17日
				US	10723738	B2	2020年 7月 28日
				HK	40012817	A0	2020年 7月 31日