

(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)



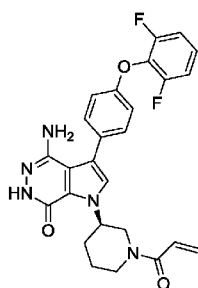
(10) 国际公布号
WO 2019/011316 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/50** (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2018/095573
- (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:
201710573824.1 2017 年 7 月 14 日 (14.07.2017) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE 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)。
- (72) 发明人: 武乖利 (WU, Guaili); 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)。 邱振均 (QIU, Zhenjun); 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)。 潘廉洁 (PAN, Lianjie); 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)。 卢韵 (LU, Yun); 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: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (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, 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,

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF BTK KINASE INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种 BTK 激酶抑制剂的结晶形式及制备方法



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a crystalline form of a BTK kinase inhibitor and a preparation method therefor. In particular, the present invention relates to a type II crystal of (R)-1-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-3-(4-(2,6-difluorophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-one (a compound of formula (I)) and a preparation method. The type II crystal of the compound of formula (I) obtained by the present invention has good chemical stability and crystal form stability, and is also better used for clinical treatment as the used crystallization solvent has a low toxicity and low residues.

(57) 摘要: 本发明涉及一种 BTK 激酶抑制剂的结晶形式及制备方法。具体地, 本发明涉及 (R)-1-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]哒嗪-7-酮 (式 (I) 化合物) 的 II 型结晶及制备方法。本发明所得到式 (I) 化合物的 II 型结晶具备良好的化学稳定性和晶型稳定性, 并且所用结晶溶剂低毒低残留, 可更好地用于临床治疗。

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))。

一种 BTK 激酶抑制剂的结晶形式及制备方法

技术领域

本发明涉及一种 BTK 激酶抑制剂的结晶形式及制备方法，具体地
5 涉及 (R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]噻嗪-7-酮的 II 型结晶及制备方法。根据本发明的方法制备获得的式 (I) 化合物可用于 B 细胞恶性肿瘤和自身免疫疾病的治疗。

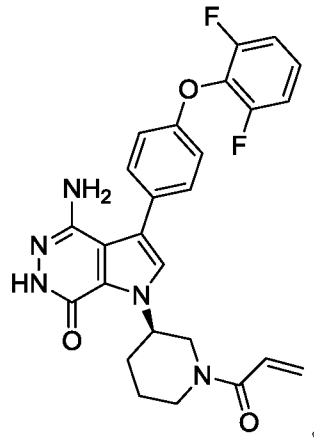
10 背景技术

Bruton 酪氨酸蛋白激酶 (BTK) 是一个非受体胞质酪氨酸激酶，属于 Tec 家族激酶，其中 Tec 家族激酶成员还包括 Tec, Itk, Txk 和 Bmx，这些激酶大多数都主要表达于造血细胞。BTK 对于 B 细胞发育，分化，成熟和信令是至关重要的。BTK 的功能丧失性突变在人体中引起 X 连锁丙球蛋白缺乏血症 (XLA)，在小鼠中引起与 X 相关的免疫缺陷。XLA 患者在他们的骨髓中具有正常的前 B 细胞群，但这些细胞无法成熟并进入循环。因此，这些患者基本上也没有循环的 B 细胞，并且不能产生抗体。BTK 在由 B 细胞受体 (BCR) 介导的 B 细胞增殖和活化中起着关键性的作用。对于 BCR 活化，BTK 易位到质膜，质膜被磷酸化，随后启动信号事件包括激活磷脂酶 C γ 2 (PLC γ 2)，最终导致钙动员和涉及核因子 κ B 的转录调控。因为在 BCR 信号通路中不可缺少的作用，BTK 的激酶活性对于各种 B 细胞恶性肿瘤的发育和修护是关键性的，包括慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和一些非霍奇金淋巴瘤的 (关键非霍奇金淋巴瘤) 的亚型，套细胞淋巴瘤 (MCL)，和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)。此外，B 细胞在类风湿关节炎，系统性红斑狼疮，多发性硬化症，以及其他免疫疾病的发病机理中的作用已被临床证实。因此，靶向小分子抑制剂 BTK 在 B 细胞恶性肿瘤和自身免疫疾病的治疗过程中有好处。

20
25

WO2016/007185 涉及一种式 (I) 化合物，即 (R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]噻嗪-7-酮，该化合物为新型 BTK 激酶抑制剂，在激酶选择性，
30

临床疗效或适应症及安全性等方面均有所改善。但该专利中未对该化合物的结晶形式进行任何研究。

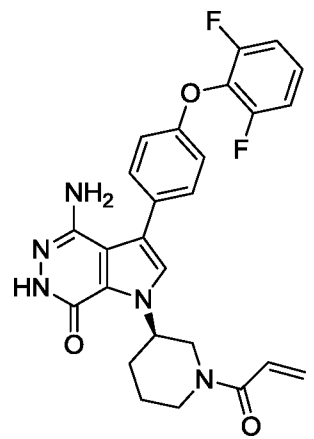


(I)

- 5 CN106939002A 公开了一种式 (I) 化合物的无定形物和 I 晶型，但上述无定形物和 I 晶型均存在稳定性不佳的问题，因此，改善上述产物的各方面性质是很有必要的，需要找到其更好的晶型。

发明内容

- 10 本发明提供了 (R)-1-(1-(丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]吡嗪-7-酮 (如式 (I) 所示) 的 II 型结晶及制备方法，



(I)

- 15 式 (I) 所示化合物在不同结晶条件下得到的一系列结晶产物，对所得结晶产物进行了 X-衍射及 DSC 检测，发现式 (I) 所示化合物在常规的结晶条件下，可以得到一种稳定性良好的晶型，我们称其为 II 型结晶。本申请中的 II 型结晶的 DSC 图谱显示在 165℃ 附近有熔融吸

热峰，使用 Cu-K α 辐射，得到以 2θ 角度和晶面间距 (d 值) 表示的 X-射线粉末衍射图谱，其衍射角 2θ 角在 4.64、5.18、5.62、11.43、12.21 和 20.47 处有特征峰，其中，每个特征峰 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 。

进一步地，所述结晶使用 Cu-K α 辐射，得到以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，其衍射角 2θ 角在 4.64、5.18、5.62、11.13、11.43、12.21、12.87、14.03、19.60、20.47 和 24.16 处有特征峰，其中，每个特征峰 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 。

进一步地，所述结晶的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示，其衍射角 2θ 角在 4.64 (19.04)，5.18 (17.05)，5.62 (15.71)，8.11 (10.89)，8.99 (9.83)，10.34 (8.55)，11.13 (7.94)，11.43 (7.74)，12.21 (7.24)，12.87 (6.87)，14.03 (6.31)，14.47 (6.12)，14.86 (5.96)，15.63 (5.66)，16.07 (5.51)，16.49 (5.37)，17.78 (4.98)，18.40 (4.82)，19.60 (4.53)，20.47 (4.34)，21.31 (4.17)，24.16 (3.68)，25.13 (3.54)，26.87 (3.32) 和 28.50 (3.13) 处有特征峰，其中，每个特征峰 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 。

本发明还提供了制备 (R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基) 苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]吡嗪-7-酮的 II 型结晶的方法。该方法包括如下步骤：

(1) 将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物溶解于适量的有机溶剂中，或将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物在有机溶剂中转晶，冷却、析晶，所述有机溶剂为乙腈。

(2) 过滤结晶并洗涤，干燥。

重结晶的方法没有特别限定，可以用通常的重结晶操作方法进行。例如，可以用原料式 (I) 所示化合物在有机溶剂加热溶解后慢慢冷却析晶，结晶完成后，经过滤干燥，即可得到所需要的结晶。需特别说明的是，所滤取的结晶体通常在减压下，在 $30\sim 100^{\circ}\text{C}$ 左右，优选在 $40\sim 60^{\circ}\text{C}$ 加热条件下进行真空干燥，就能达到去除重结晶溶剂的效果。

通过差示扫描热分析 (DSC)、X-衍射图谱测定，对得到的式 (I) 所示化合物结晶体进行了晶型研究，同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

按照本发明的方法制备的式 (I) 所示化合物 II 型结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂，符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求，因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

- 5 经研究表明，本发明制备的式 (I) 所示化合物的 II 型结晶在光照、高温、高湿的条件下稳定性良好，且在研磨、压力和受热等条件下，晶型稳定性良好，能够满足生产运输储存的药用要求，生产工艺稳定可重复可控，能够适应于工业化生产。

10 附图说明

图 1 式 (I) 所示化合物无定型样品的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 式 (I) 所示化合物无定型样品的 DSC 图谱。

图 3 式 (I) 所示化合物 II 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 4 式 (I) 所示化合物 II 型结晶的 DSC 图谱。

- 15 图 5 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 6 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 DSC 图谱。

图 7 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 DVS 图。

图 8 式 (I) 所示化合物 II 型结晶的 DVS 图。

20 具体实施方式

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

实验所用的测试仪器

1、DSC 谱

- 25 仪器型号：Mettler Toledo DSC 1 STAR^e System

吹扫气：氮气

升温速率：10.0°C/min

温度范围：40-250°C

2、X-射线衍射谱

- 30 仪器型号：Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5406$)

扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围: $2-40^\circ$

电压: 40kV, 电流: 40mA

实施例 1

5 取 5g 式 (I) 所示化合物 (按 WO2016/007185 中公开的方法制备) 于 100ml 单口瓶中, 加入 50ml 乙腈, 加热至固体全部溶解, 降温析晶, 搅拌过夜。次日, 抽滤, 干燥得固体 4.03g, 收率为 80.6%。该结晶样品的 X-射线衍射见图 3, 其中在约 4.64 (19.04), 5.18 (17.05), 5.62 (15.71), 8.11 (10.89), 8.99 (9.83), 10.34 (8.55), 11.13 (7.94), 11.43 (7.74), 12.21 (7.24), 12.87 (6.87), 14.03 (6.31), 14.47 (6.12), 14.86 (5.96), 15.63 (5.66), 16.07 (5.51), 16.49 (5.37), 17.78 (4.98), 18.40 (4.82), 19.60 (4.53), 20.47 (4.34), 21.31 (4.17), 24.16 (3.68), 25.13 (3.54), 26.87 (3.32) 和 28.50 (3.13) 处有特征峰。DSC 谱图见图 4, 在 165°C 附近有熔融吸热峰, 将此晶型定义为 II 晶型。

15 实施例 3

取 300mg 式 (I) 所示化合物 (按 WO2016/007185 中公开的方法制备) 于 25ml 单口瓶中, 加入 2ml 乙醇, 加热溶解, 降温析晶, 搅拌过夜。次日, 抽滤, 干燥得固体 241mg, 收率为 80.3%。该结晶样品的 X-射线衍射见图 5, 其中在约 4.29 (20.56), 6.58 (13.42), 7.58 (11.66), 20 10.07 (8.78), 10.72 (8.24), 11.68 (7.57), 12.49 (7.08), 13.74 (6.44), 14.12 (6.26), 15.86 (5.58) 和 19.98 (4.44) 处有特征峰。DSC 谱图见图 6, 在 141°C 附近有熔融吸热峰, 将此晶型定义为 I 晶型。

实施例 4

25 取 200mg 式 (I) 所示化合物 (按实施例 2 制备), 加入 2ml 乙腈, 搅拌过夜。次日, 抽滤, 干燥得固体 172mg, 收率为 86.0%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 II 晶型。

实施例 5

将实施例 1 所得的 II 型结晶产物样品和实施例 3 所得的 I 型结晶产物样品敞口平摊放置, 考察在光照 (4500Lux), 加热 (40°C , 60°C), 30 高湿 (RH75%, RH90%) 条件下样品的稳定性。考察取样时间为 5 天和 10 天, HPLC 检测纯度见表 1。

表 1、式 (I) 所示化合物 I 晶型和 II 晶型样品的稳定性比较

批号	时间(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
II 型结晶 20150915 -1	0	98.80%	98.80%	98.80%	98.80%	98.80%
	5	98.81%	98.80%	98.79%	98.77%	98.79%
	10	98.84%	98.87%	98.81%	98.81%	98.80%
I 型结晶 20150915 -2	0	98.62%	98.62%	98.62%	98.62%	98.62%
	5	98.68%	98.62%	98.52%	98.63%	98.62%
	10	98.49%	98.61%	98.42%	98.61%	98.58%

稳定性考察结果表明式 (I) 所示化合物 I 型结晶和 II 型结晶样品分别在敞口的条件下放置, 光照、高温条件下, II 型结晶的稳定性好
5 于 I 型结晶样品, 高湿条件下两者相当。

实施例 6

将按实施例 1 方法制得的式 (I) 所示化合物 II 型结晶进行研磨、加热及压片处理, 研究结果表明晶型稳定, 详细的实验数据参见下表 2。

表 2、式 (I) 所示化合物 II 晶型特殊稳定性研究

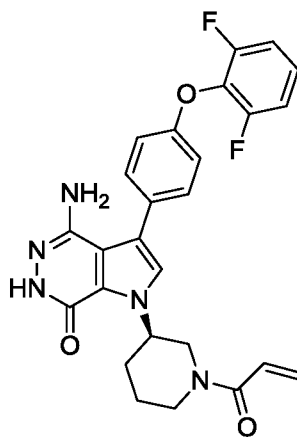
批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
20150915-1G	研磨处理 10min	取式 (I) 所示化合物 II 晶型样品 1g, 在氮气保护下, 在研钵中研磨 10min。	II 晶型	165.70℃
20150915-1H	80℃ 加热 处理 3h	取式 (I) 所示化合物 II 晶型样品 1g, 平铺, 在 80℃ 加热 3h。	II 晶型	166.05℃
20150915-1P	压片处理	用式 (I) 所示化合物 II 晶型样品压制成片。	II 晶型	164.83℃

10 实施例 7

将实施例 1 所得的 II 型结晶产物样品和实施例 2 所得的 I 型结晶产物样品在 25℃, 不同湿度下进行 DVS 试验, 研究结果表明, I 晶型引湿性较大, RH 为 0%~80%时, 增重 4.18%, 在正常储存条件下(即 25℃, RH60%) 下吸水约 3.26%, II 晶型有引湿性, RH 为 0%~80%时, 增重
15 1.18%, 在正常储存条件下(即 25℃, RH60%) 下吸水约 0.93%, 详细的实验数据参见图 7、8。

权利要求书:

1. 式 (I) 所示化合物的 II 型结晶, 其特征在于: 使用 Cu-K α 辐射, 得到以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 其衍射角 2θ 角在 4.64、5.18、5.62、11.43、12.21 和 20.47 处有特征峰, 其中, 每个特征峰 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 ,



(I)。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示化合物的 II 型结晶, 其特征在于: 使用 Cu-K α 辐射, 得到以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 其衍射角 2θ 角在 4.64、5.18、5.62、11.13、11.43、12.21、12.87、14.03、19.60、20.47 和 24.16 处有特征峰, 其中, 每个特征峰 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 。

15

3. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示化合物的 II 型结晶, 其特征在于具有如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图谱, 其衍射角 2θ 角在 4.64, 5.18, 5.62, 8.11, 8.99, 10.34, 11.13, 11.43, 12.21, 12.87, 14.03, 14.47, 14.86, 15.63, 16.07, 16.49, 17.78, 18.40, 19.60, 20.47, 21.31, 24.16, 25.13, 26.87 和 28.50 处有特征峰, 其中, 每个特征峰 2θ 角的误差范围为 ± 0.2 。

20

4. 一种制备如权利要求 1 至 3 任意一项所述的式 (I) 所示化合物的 II 型结晶的方法, 所述方法包括下述步骤:

- 1) 将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物溶解于适量的有机溶

25

剂中，冷却、析晶，或将任意晶型或无定型的式（I）所示化合物在有机溶剂中转晶，所述有机溶剂为乙腈；

2) 过滤结晶并洗涤，干燥。

5 5. 一种药物组合物，其含有权利要求 1 至 3 任意一项所述的式(I)所示化合物的 II 型结晶以及药学上可接受的载体。

10 6. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的 II 型结晶或权利要求 5 所述的药物组合物在制备治疗 B 细胞恶性肿瘤和自身免疫疾病的药物中的用途。

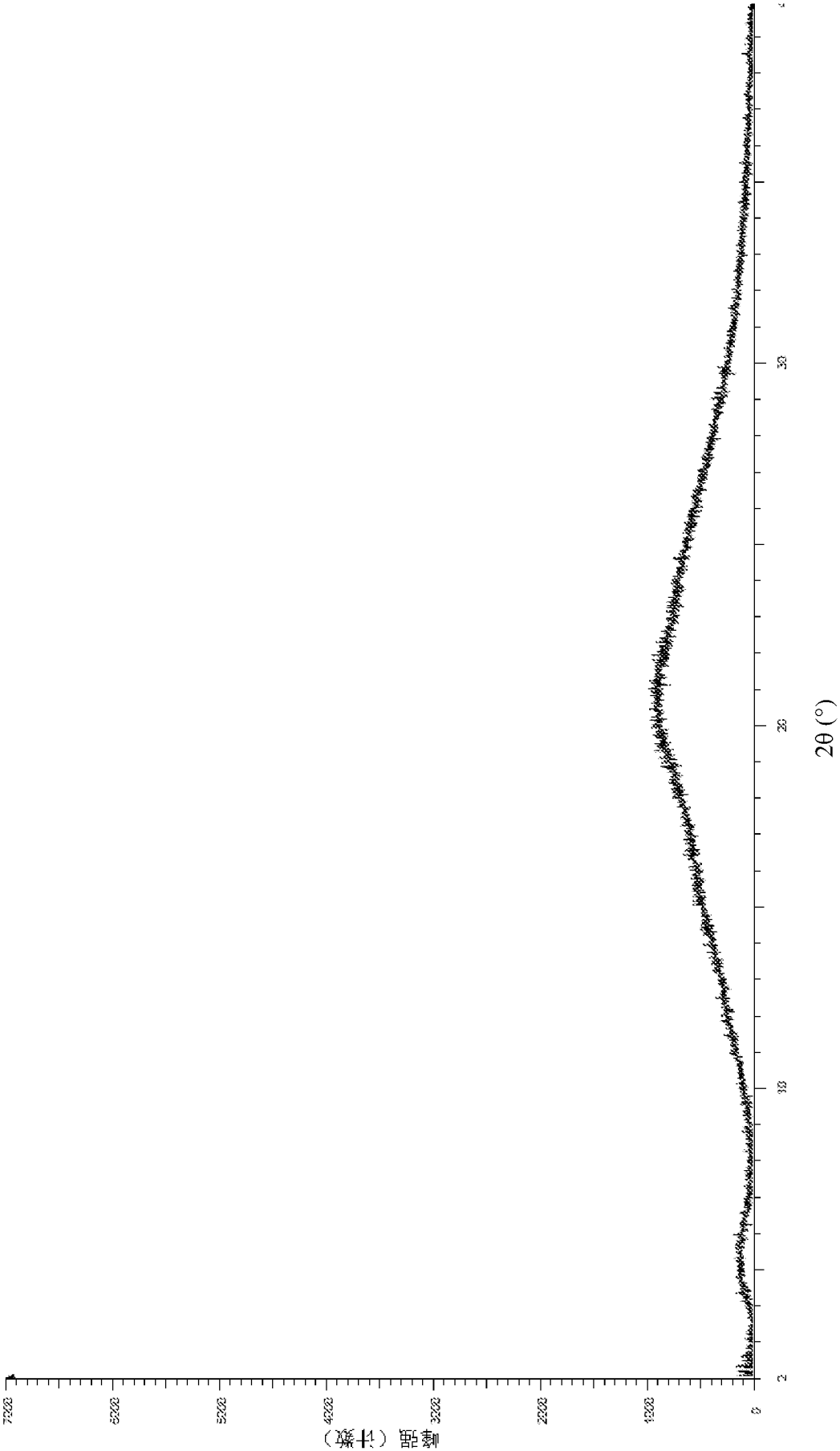


图 1

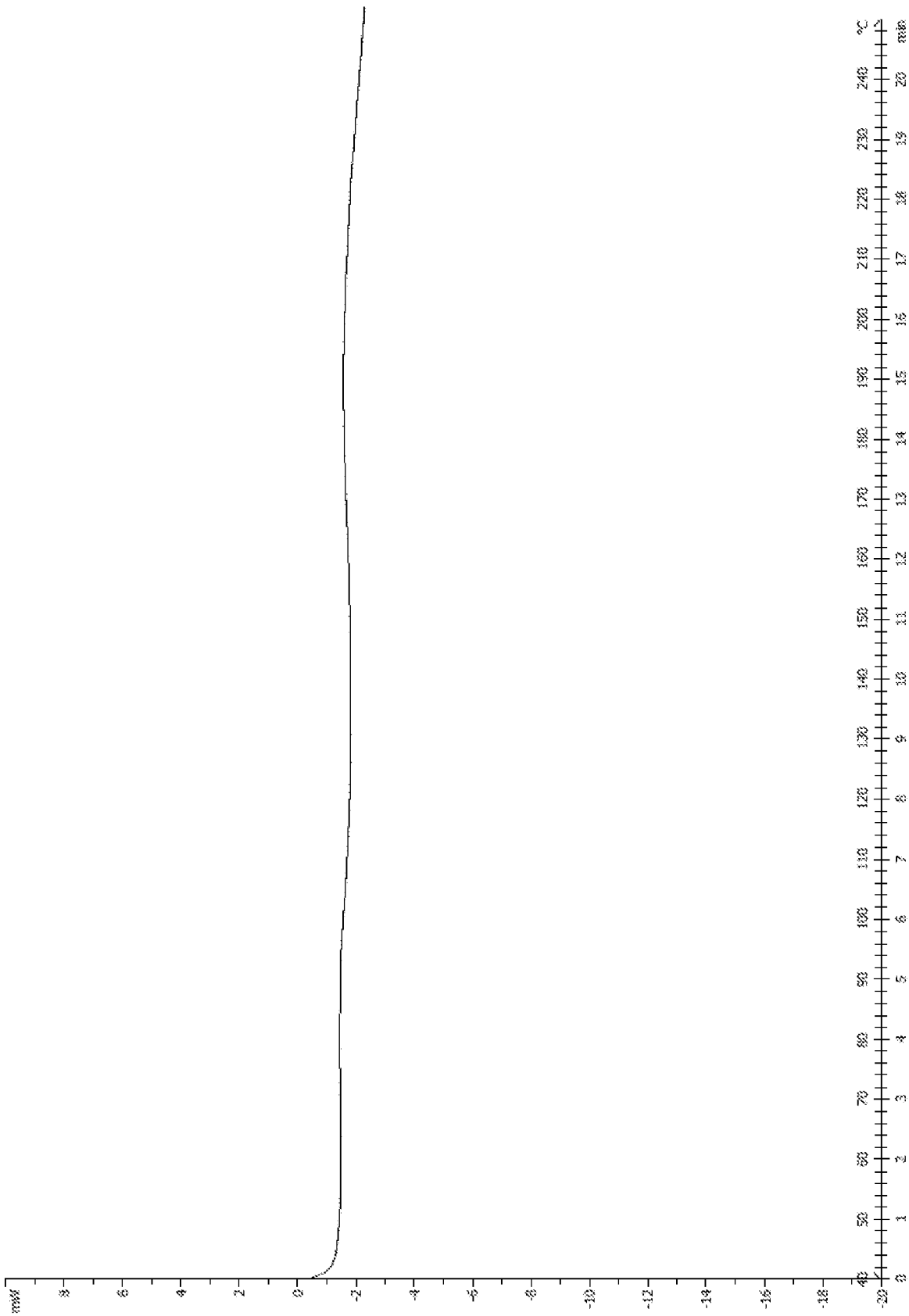


图 2

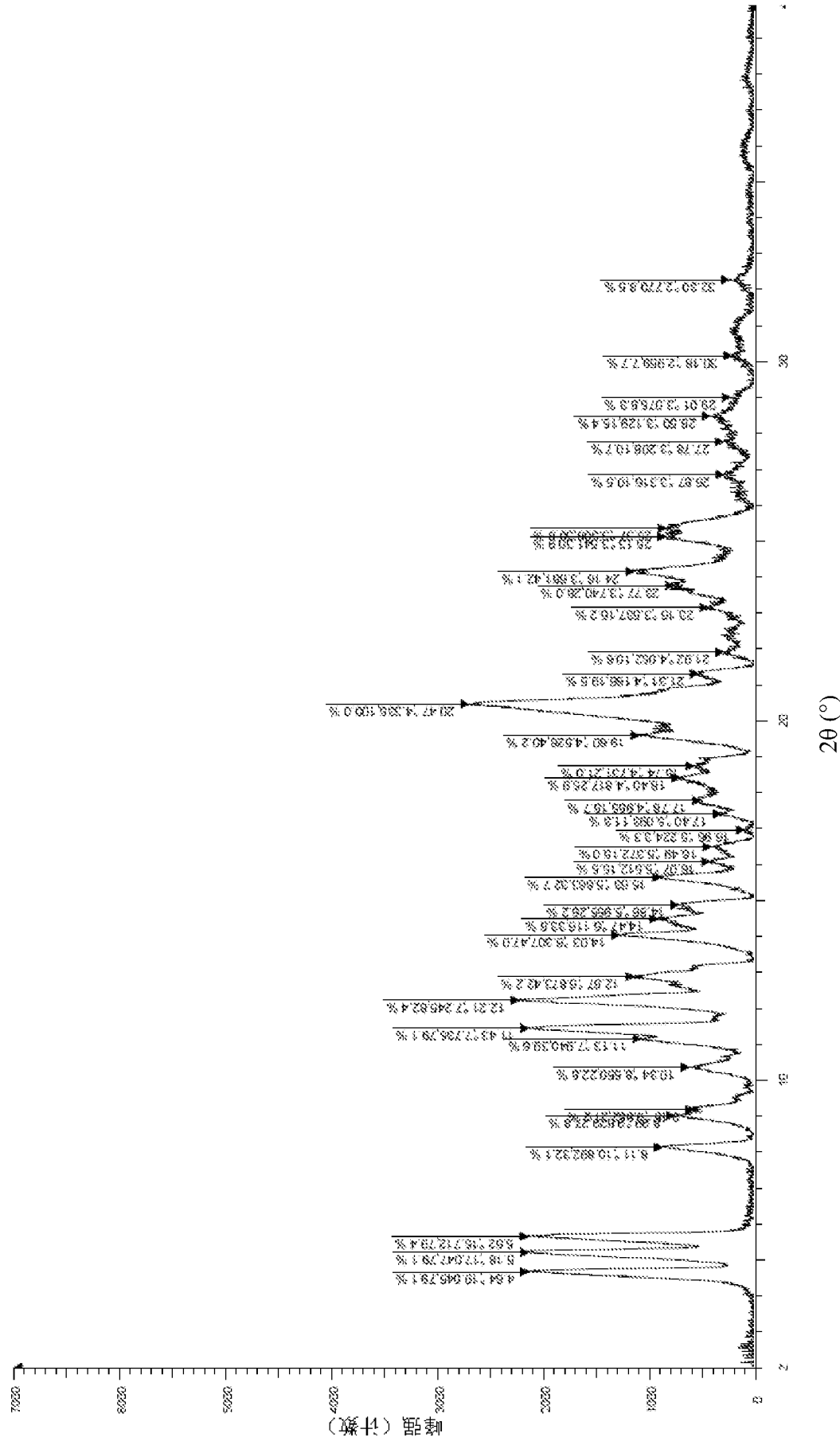


图 3

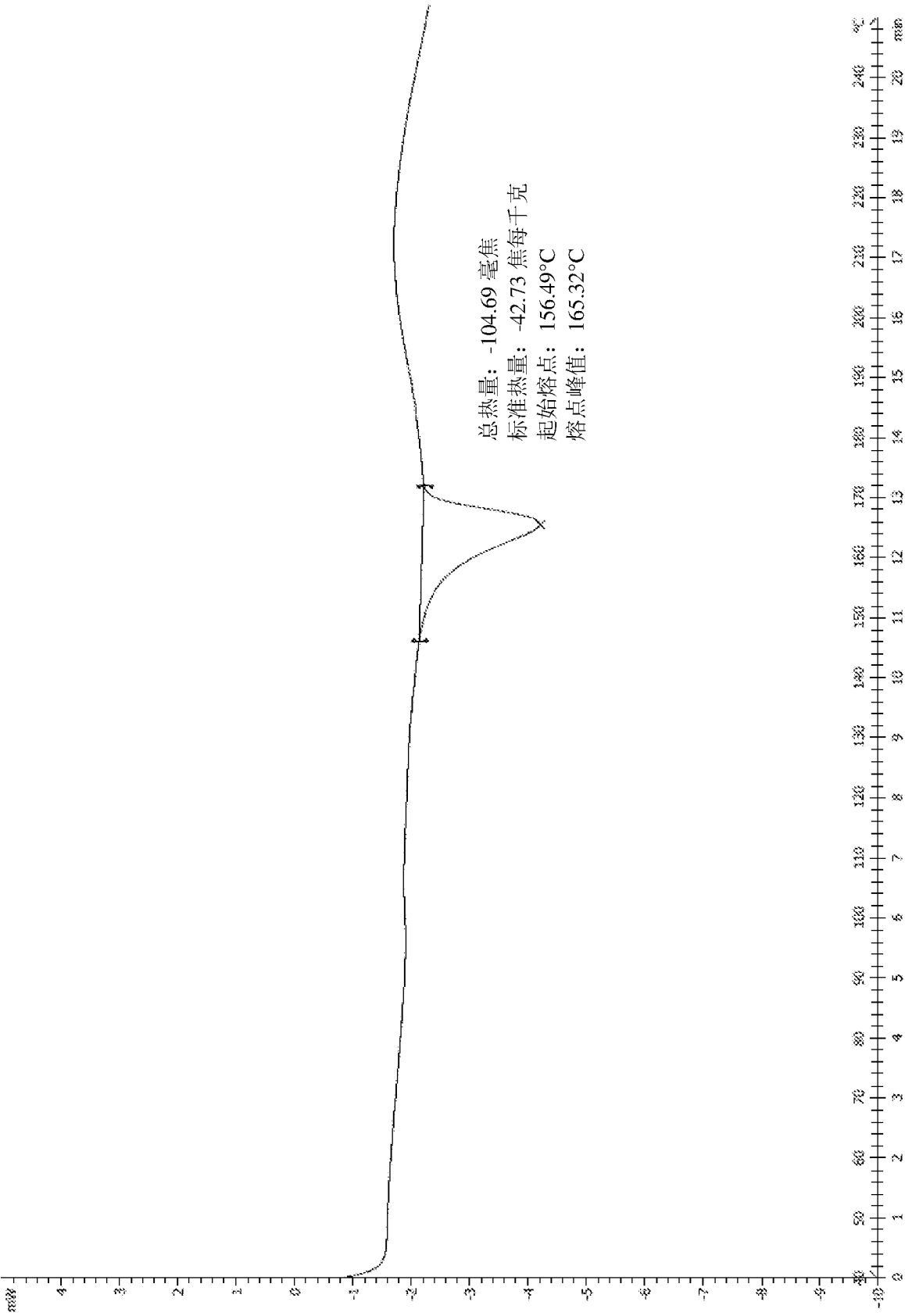


图 4

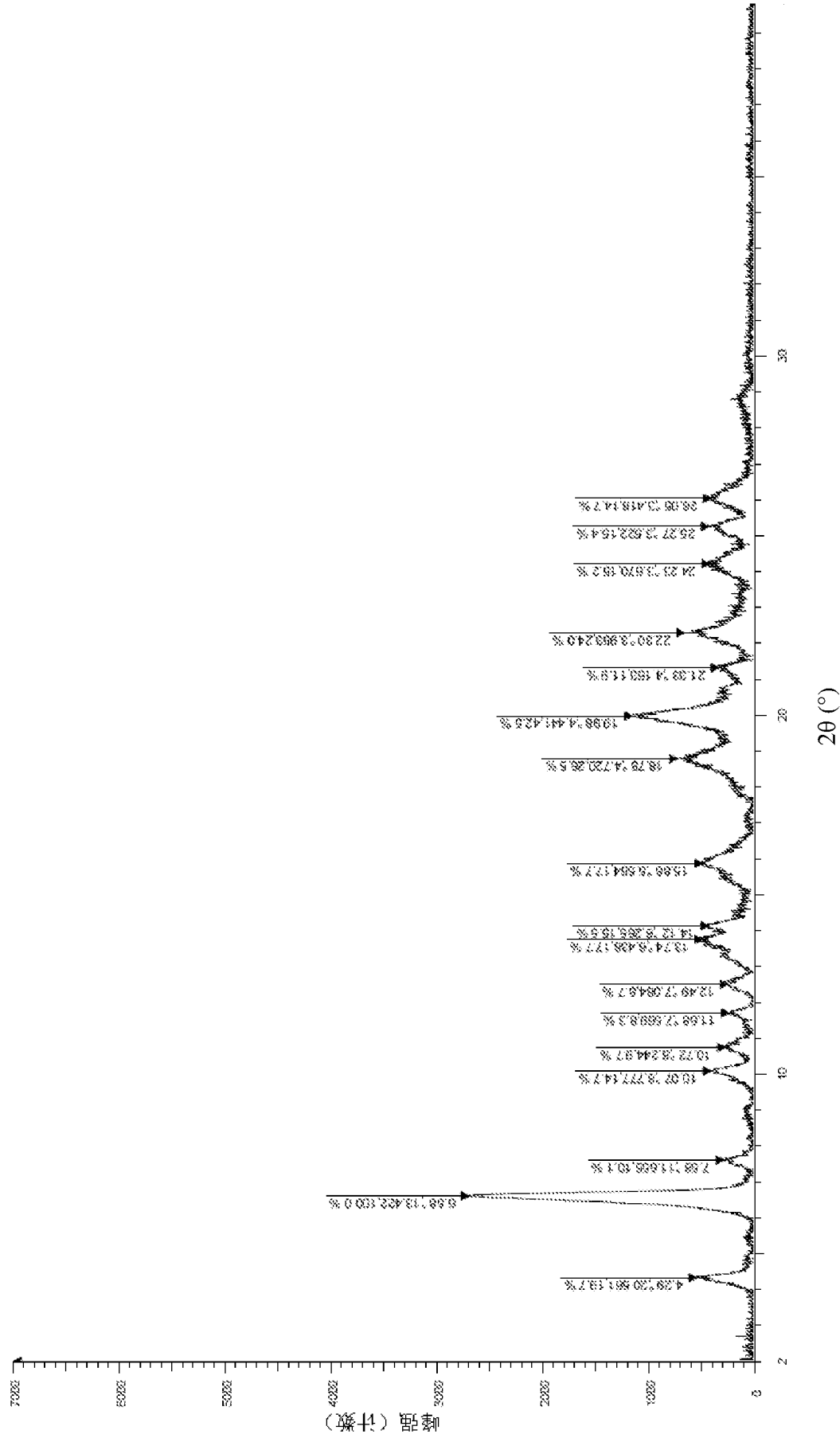


图 5

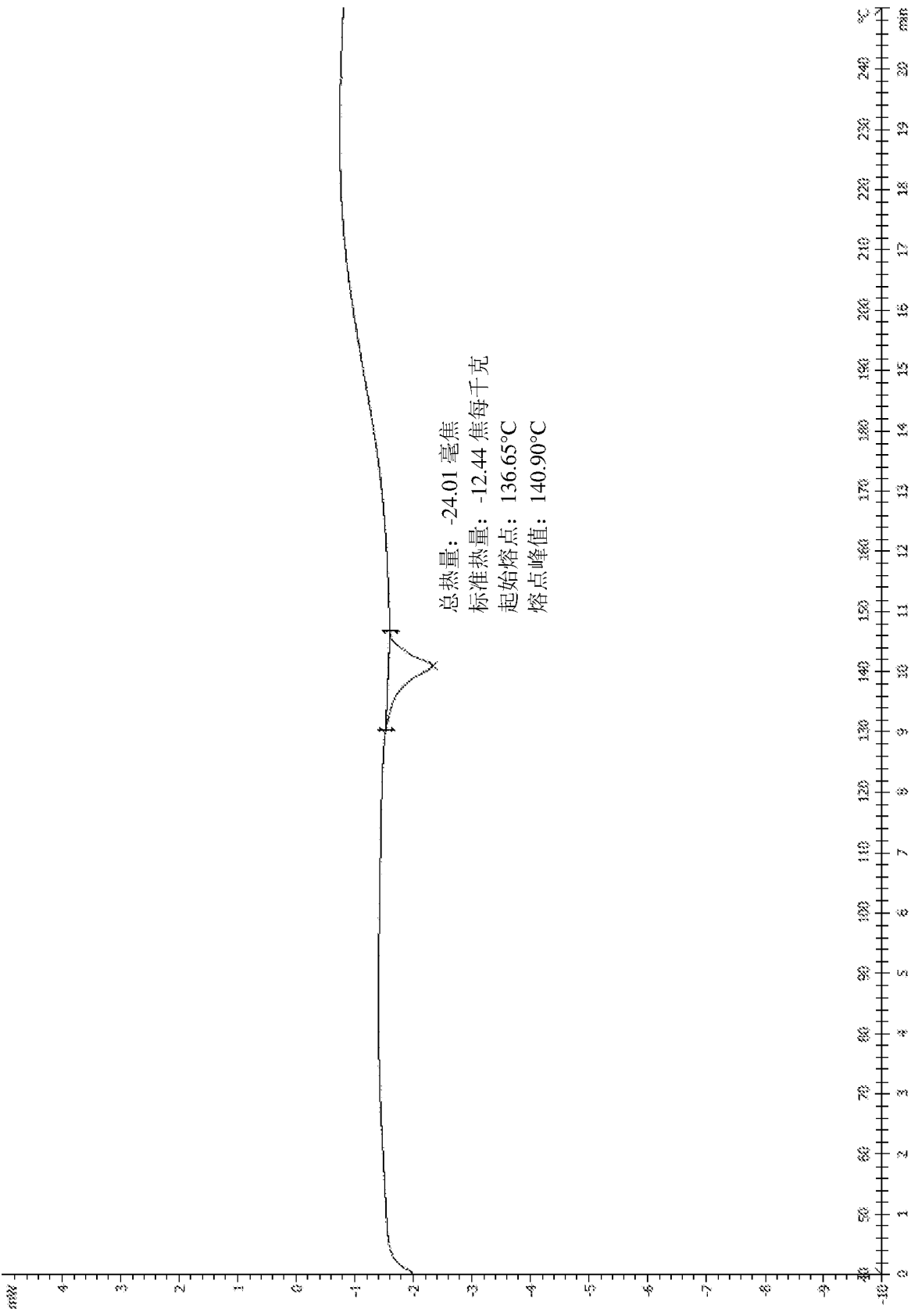


图 6

动态蒸汽吸附脱附等温线

温度: 25.0 °C
方法: 40-95-Q-95 2 个循环 0.02 0% 氮气扫描
相对质量: 4.1527

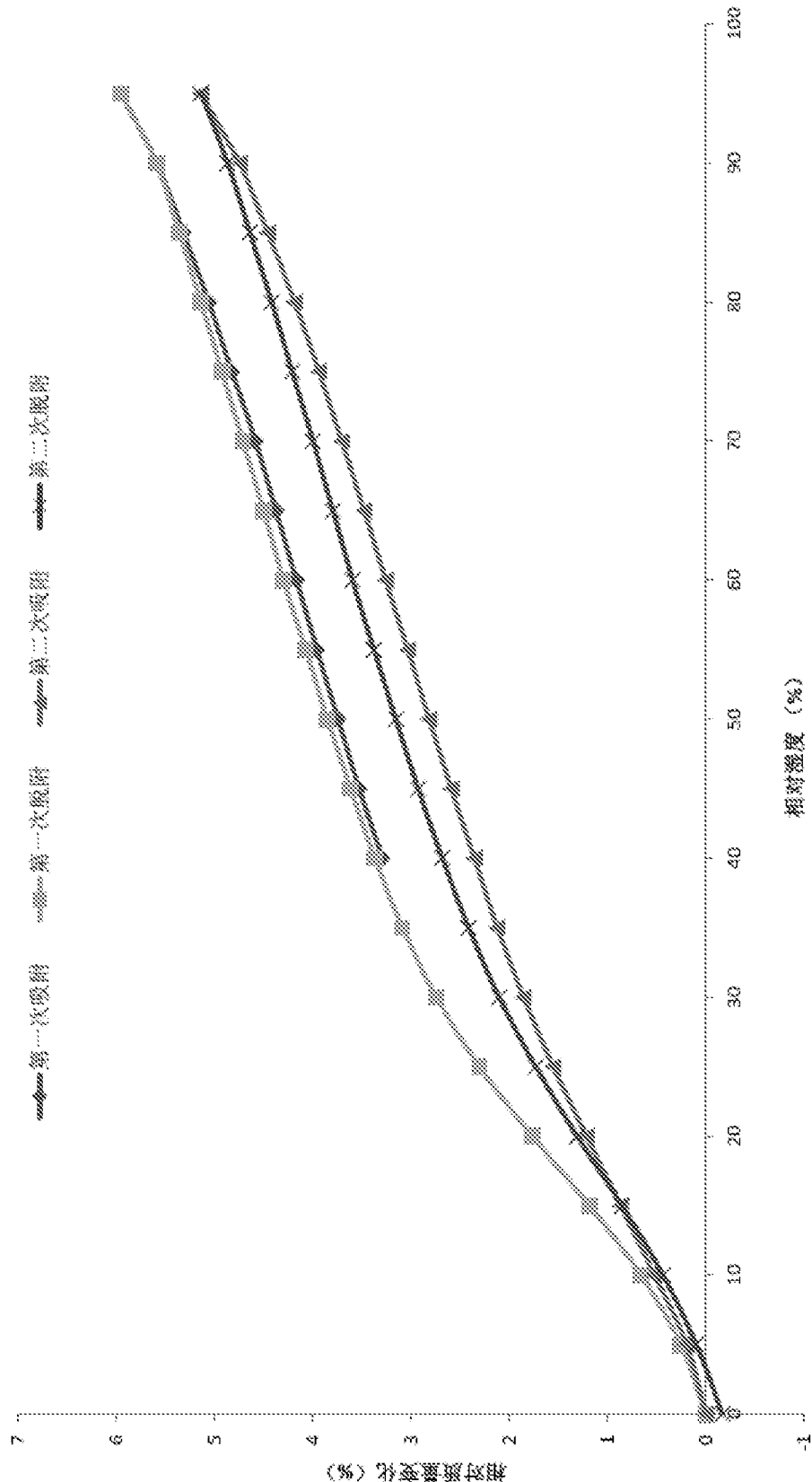


图 7

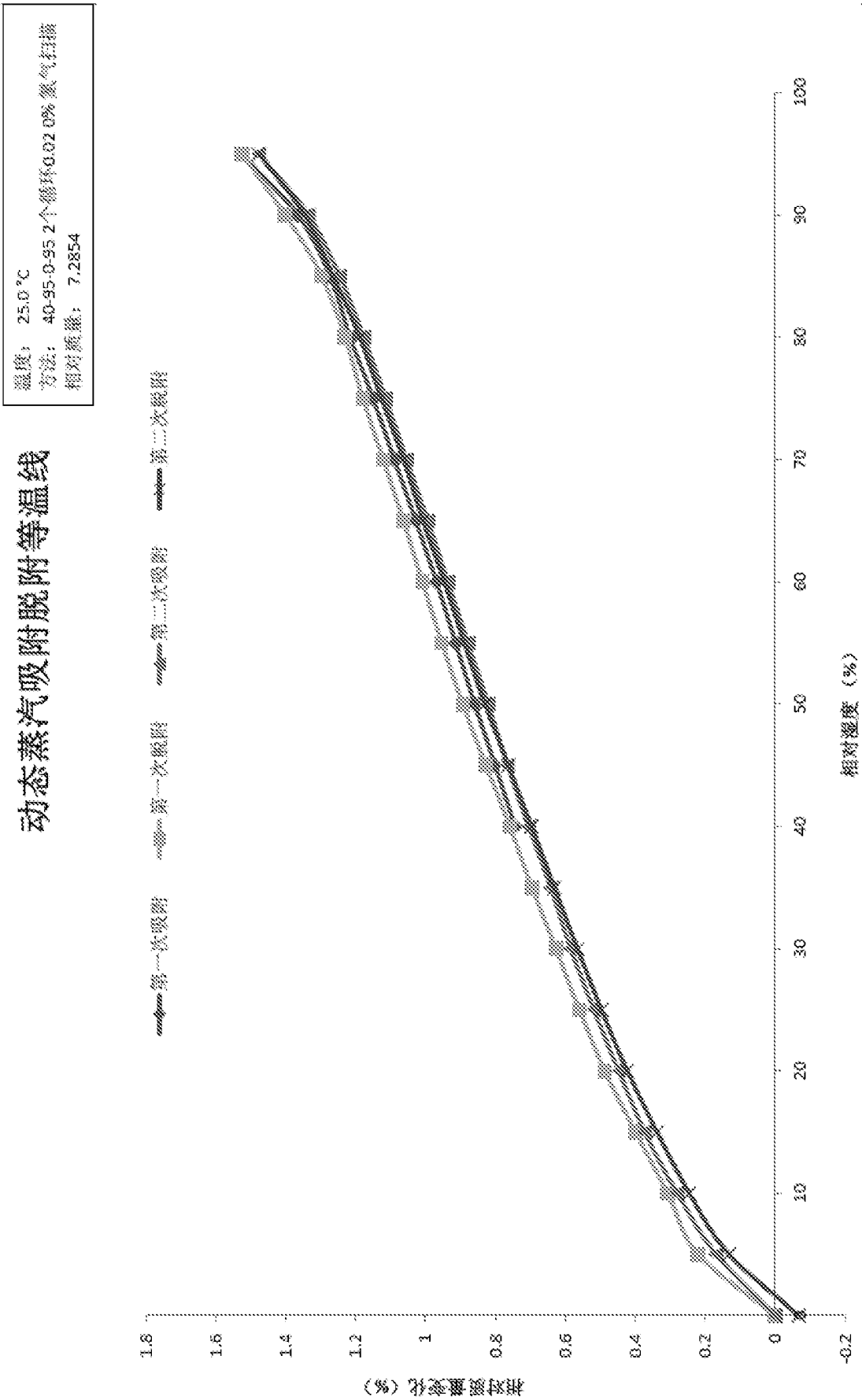


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/095573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/50(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)

C07D487/-; A61K31/-

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)

CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, STN, CAPLUS, REGISTRY, 江苏恒瑞医药股份有限公司, BTK激酶抑制剂, Bruton酪氨酸蛋白激酶, B细胞恶性肿瘤, 自身免疫, 吡嗪, 哌啶, piperidin+, pyridazin+, BTK, cancer, tumor, autoimmune, B w cell, search based on the structure of compound of formula (I) in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106939002 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 11 July 2017 (2017-07-11) claims 1-5, and description, paragraph [0001]	1-6
X	WO 2016007185 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC.) 14 January 2016 (2016-01-14) claims 1, 34 and 37-39	1-6

☐ 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

09 October 2018

Date of mailing of the international search report

15 October 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/095573

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106939002	A	11 July 2017	None			
WO	2016007185	A1	14 January 2016	US	2018251465	A1	06 September 2018
				US	2017152264	A1	01 June 2017
				TW	201625626	A	16 July 2016
				EP	3166608	A1	17 May 2017
				RU	2017103757	A3	07 August 2018
				KR	20170023156	A	02 March 2017
				CA	2953798	A1	14 January 2016
				EP	3166608	A4	22 November 2017
				MX	2017000331	A	25 August 2017
				AU	2014400628	A1	19 January 2017
				CN	106573001	A	19 April 2017
				BR	112017000470	A2	07 November 2017
				US	9951077	B2	24 April 2018
				RU	2017103757	A	07 August 2018
				JP	2017522302	A	10 August 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/095573

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/50(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) C07D487/-; A61K31/- 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)) CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, STN, CAPLUS, REGISTRY, 江苏恒瑞医药股份有限公司, BTK激酶抑制剂, Bruton酪氨酸蛋白激酶, B细胞恶性肿瘤, 自身免疫, 哒嗪, 哌啶, piperidin+, pyridazin+, BTK, cancer, tumor, autoimmune, B w cell, 基于权利要求1的式(I)化合物的结构检索											
C. 相关文件 <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>CN 106939002 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 7月 11日 (2017 - 07 - 11) 权利要求1-5, 说明书第[0001]段</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016007185 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC) 2016年 1月 14日 (2016 - 01 - 14) 权利要求1, 34, 37-39</td> <td>1-6</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	CN 106939002 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 7月 11日 (2017 - 07 - 11) 权利要求1-5, 说明书第[0001]段	1-6	X	WO 2016007185 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC) 2016年 1月 14日 (2016 - 01 - 14) 权利要求1, 34, 37-39	1-6
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	CN 106939002 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 7月 11日 (2017 - 07 - 11) 权利要求1-5, 说明书第[0001]段	1-6									
X	WO 2016007185 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC) 2016年 1月 14日 (2016 - 01 - 14) 权利要求1, 34, 37-39	1-6									
☐ 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 2018年 10月 9日		国际检索报告邮寄日期 2018年 10月 15日									
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 王俊 电话号码 62084542									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/095573

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	106939002	A	2017年 7月 11日	无	
WO	2016007185	A1	2016年 1月 14日	US	2018251465 A1 2018年 9月 6日
				US	2017152264 A1 2017年 6月 1日
				TW	201625626 A 2016年 7月 16日
				EP	3166608 A1 2017年 5月 17日
				RU	2017103757 A3 2018年 8月 7日
				KR	20170023156 A 2017年 3月 2日
				CA	2953798 A1 2016年 1月 14日
				EP	3166608 A4 2017年 11月 22日
				MX	2017000331 A 2017年 8月 25日
				AU	2014400628 A1 2017年 1月 19日
				CN	106573001 A 2017年 4月 19日
				BR	112017000470 A2 2017年 11月 7日
				US	9951077 B2 2018年 4月 24日
				RU	2017103757 A 2018年 8月 7日
				JP	2017522302 A 2017年 8月 10日