(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 6 月 27 日 (27.06.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/131863 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 263/32 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/140373

(22) 国际申请日: 2023 年 12 月 20 日 (20.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211659300.1 2022年12月22日 (22.12.2022) CN

(71) 申请人: 渐宽（苏州）生物科技有限公司 **(JIANKUAN (SUZHOU) BIOTECHNOLOGY CO., LTD)** [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 中国医学科学院药物研究所 **(INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES)** [CN/CN]; 中国北京市西城区南纬路甲2号, Beijing 100050 (CN)。

(72) 发明人: 汪小涧 **(WANG, Xiaojian)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 陈晓光 **(CHEN, Xiaoguang)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 赵岩石 **(ZHAO, Yanshi)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 吴昊天 **(WU, Haotian)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 金晶 **(JIN, Jing)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 李燕 **(LI, Yan)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 盛莉 **(SHENG, Li)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。 陈新 **(CHEN, Xin)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区现代大道88号物流大厦(112)-64室, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京品源专利代理有限公司 **(BEYOND ATTORNEYS AT LAW)**; 中国北京市海淀区莲花池东路39号西金大厦6层, Beijing 100036 (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,

(54) **Title:** CRYSTAL FORMS OF ETHOXIMOD, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种艾托莫德的晶型及其制备方法和应用

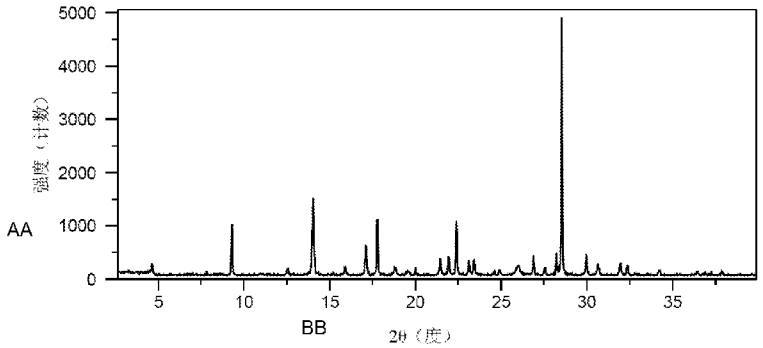


图 1

AA Intensity (counts)
BB 2θ (degrees)

(57) **Abstract:** Provided in the present application are crystal forms of ethoximod, a preparation method therefor and the use thereof. The crystal forms involve a crystal form A and a crystal form B, and the crystal form A and the crystal form B can stably exist, have low hygroscopicity, high solubility, good mechanical stability, low fluidity, relatively low adhesiveness and good compressibility, and thus have medical industrial prospects.

(57) 摘要: 本申请提供一种艾托莫德的晶型及其制备方法和应用，所述晶型涉及晶型A和晶型B，所述晶型A和所述晶型B能够稳定存在，具有低的引湿性、高的溶解性、良好的机械稳定性和较低的流动性，以及较低的黏附性和良好的可压性，具有医药工业化前景。

[见续页]

WO 2024/131863 A1

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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

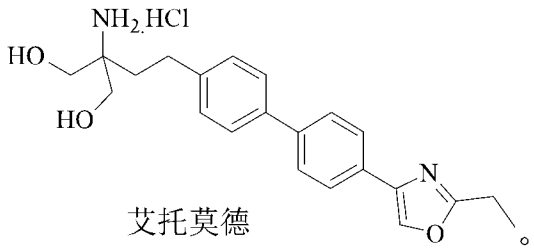
一种艾托莫德的晶型及其制备方法和应用

技术领域

本申请属于医药技术领域，具体涉及艾托莫德的晶型及其制备方法和应用。

背景技术

艾托莫德是一种针对 S1P1 受体的免疫抑制剂，是治疗银屑病的新型药物，其化学名称为 2-氨基-2-{2-(4'-(2-乙基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基}-1,3-丙二醇盐酸盐，其结构式如下：



艾托莫德

目前现有技术中虽然公开了艾托莫德的制备方法，并没有对晶型进行研究，而药物制剂制备过程中如果使用的主药成分是混晶，则可能会对制剂产品的溶出性能以及药效等具有重要的影响，因此，对于艾托莫德晶型的研究对于后续制剂研发和药物治疗效果具有重要意义。

发明内容

本申请提供一种艾托莫德的晶型及其制备方法和应用。

第一方面，本申请提供一种艾托莫德的晶型 A，所述晶型 A 在 X-射线衍射图谱上具有如下 2θ 衍射角的衍射峰：9.295°±0.2°；14.026°±0.2°；17.107°±0.2°；17.774°±0.2°，21.458°±0.2°，21.937°±0.2°，22.396°±0.2°，26.883°±0.2°，28.236°±0.2°；28.534°±0.2°。

第二方面，本申请提供如第一方面所述艾托莫德的晶型 A 的制备方法，所述制备方法包括以下步骤：将艾托莫德样品加入甲醇中，升温溶解，蒸干溶剂，得到晶型 A。

优选地，所述升温为升温至 50-60℃，例如 50℃、53℃、55℃、58℃或 60℃。

第三方面，本申请提供一种艾托莫德的晶型 B，所述晶型 B 在 X-射线衍射图谱上具有如下 2θ 衍射角的衍射峰：9.025°±0.2°；15.108°±0.2°；16.213°±0.2°；

17.352°±0.2°，18.151°±0.2°，19.143°±0.2°，21.230°±0.2°，22.113°±0.2°，23.537°±0.2°；24.755°±0.2°；27.928°±0.2°。

第四方面，本申请如第三方面所述艾托莫德的晶型 B 的制备方法，所述制备方法包括以下步骤：

将艾托莫德的晶型 A 加入混合溶剂中，溶解至清，将溶液进行喷雾干燥，得到所述艾托莫德的晶型 B。

优选地，所述混合溶剂为丙酮和水的混合溶剂，或乙醇和水的混合溶剂。

优选地，所述丙酮和水的体积比为 1:0.5-2，例如 1:0.5、1:0.6、1:0.8、1:1.0、1:1.3、1:1.5、1:1.8 或 1:2。

优选地，所述乙醇和水的体积比是 1:0.1-1，例如 1:0.1、1:0.3、1:0.5、1:0.8 或 1:1。

在本申请中，经研究发现，艾托莫德具有多个晶型，包括但不限于晶型 A，晶型 B，晶型 C 和晶型 D。晶型 A 和晶型 B 具有医药工业化应用价值。通过稳定性、溶解性、引湿性、形态学研究、粉体性质及机械性能等多个指标的对比发现，与晶型 B 相比，晶型 A 制备方式简单，效率高，适合工业化生产，成本低且具有更低的引湿性、更高的溶解性和更好的物理化学稳定性及机械稳定性。

第五方面，本申请提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括如第一方面所述的艾托莫德的晶型 A 和/或如第三方面所述的艾托莫德的晶型 B，以及药学上可接受的辅料。

第六方面，本申请提供了如第一方面所述的艾托莫德的晶型 A 或如第三方面所述的艾托莫德的晶型 B 在制备 S1P1 受体免疫抑制剂中的应用。

相对于现有技术，本申请具有以下有益效果：

本申请的艾托莫德的晶型 A 和晶型 B 能够稳定存在，其中，所述晶型 A 具有更低的引湿性、更高的溶解性、更好的机械稳定性和较低的流动性，以及较低的黏附性和良好的可压性，具有良好的医药工业化前景。

附图说明

图 1 为艾托莫德晶型 A 的 X-射线粉末衍射（XRPD）谱图。

图 2 为艾托莫德晶型 A 的差示扫描量热（DSC）图。

图 3 为艾托莫德晶型 A 的热重（TGA）图。

图 4 为艾托莫德晶型 A 的 FT-红外（FT-IR）谱图。

图 5 为艾托莫德晶型 A 的动态水分吸附（DVS）图。

图 6 为艾托莫德晶型 B 的 X-射线粉末衍射（XRPD）谱图。

图 7 为艾托莫德晶型 B 的差示扫描量热（DSC）图。

图 8 为艾托莫德晶型 B 的热重（TGA）图。

图 9 为艾托莫德晶型 B 的 FT-红外（FT-IR）谱图。

图 10 为艾托莫德晶型 B 的动态水分吸附（DVS）图。

图 11 为艾托莫德晶型 C 的 X-射线粉末衍射（XRPD）谱图。

图 12 为艾托莫德晶型 C 干燥前后 X-射线粉末衍射（XRPD）叠谱。

图 13 为艾托莫德晶型 B 于 92.5% RH 条件下放置 30 天的样品的热重（TGA）图。

图 14 为艾托莫德晶型 D 的 X-射线粉末衍射（XRPD）谱图。

图 15 为艾托莫德晶型 D 的差示扫描量热（DSC）图。

图 16 为艾托莫德晶型 D 的热重（TGA）图。

图 17 为艾托莫德晶型 A 稳定性放置的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 18 为艾托莫德晶型 B 稳定性放置的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 19 为艾托莫德晶型 A 研磨前后的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 20 为艾托莫德晶型 B 研磨前后的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 21 为艾托莫德晶型 A 压制前后的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 22 为艾托莫德晶型 B 压制前后的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 23 为艾托莫德晶型 A 经 DVS 测试前后的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 24 为艾托莫德晶型 B 经 DVS 测试前后的 X-射线粉末衍射（XRPD）叠图。

图 25 为艾托莫德晶型 A 的显微镜观察结果，其标尺为 20 μm。

图 26 为艾托莫德晶型 B 的显微镜观察结果，其标尺为 10 μm。

具体实施方式

下面通过具体实施方式来进一步说明本申请的技术方案。本领域技术人员应该明了，所述实施例仅仅是帮助理解本申请，不应视为对本申请的具体限制。

在本申请实施例中，所述 X-射线粉末衍射测试使用的仪器为布鲁克（Bruker）公司的 D2 Phaser。差示扫描量热测试使用的是 TA Instruments 提供的 DSC 250 差示扫描量热仪。热重分析使用的是 TA Instruments 提供的 TGA 55 热重分析仪。FT-红外测试使用的是 Thermo 傅里叶红外光谱仪，型号为 ID1-summit。动态水分吸附测试使用的是 Surface Measurement System(SMS)-DVS Intrinsic。显微镜测试使用的是苏州南光电子科技有限公司生产的显微镜，型号为 NJF-120A。

实施例 1 艾托莫德晶型 A 的制备

称取艾托莫德样品3.5 g于500 mL玻璃单口瓶中，加入400 mL甲醇并升温至55℃溶解样品。待样品溶清后，将其转移至旋转蒸发仪蒸干溶剂，得到固体2.9 g（收率82.8%），随后将所得固体进行XRPD检测。经XRPD检测，所得固体为艾托莫德晶型A。

分析结果：使用HPLC测试纯度：98.84%。

1H-NMR(400 MHz,DMSO-d6): δ = 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

图 1 示出了分离的 2-氨基-2-{2-(4'-(2-乙基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基}-1,3-丙二醇盐酸盐晶型 A 的 XRPD 谱图，其图中 XRPD 参数总结于如下表 1 中。

表1 晶型A的XRPD参数

2θ(°)	D(Å)	高度 (counts)	I/I_0(%)	FWHM(°)
4.307	20.4985	22	0.4	0.768
4.641	19.0264	219	4.2	0.096
7.860	11.2395	27	0.5	0.144
8.587	10.2891	43	0.8	0.072
9.295	9.5071	974	18.7	0.072
11.015	8.0262	23	0.4	0.288
12.557	7.0439	115	2.2	0.12
12.865	6.8756	26	0.5	0.144
14.026	6.3091	1439	27.7	0.12

14.483	6.1110	9	0.2	0.096
15.907	5.5668	151	2.9	0.096
17.107	5.1791	566	10.9	0.096
17.774	4.9862	1086	20.9	0.072
18.816	4.7124	149	2.9	0.144
19.579	4.5304	73	1.4	0.24
20.004	4.4351	137	2.6	0.096
21.458	4.1378	310	6.0	0.12
21.937	4.0485	340	6.5	0.12
22.396	3.9665	1042	20.0	0.096
23.125	3.8431	280	5.4	0.12
23.419	3.7955	291	5.6	0.12
24.609	3.6146	74	1.4	0.072
24.918	3.5705	83	1.6	0.144
26.053	3.4174	159	3.1	0.168
26.883	3.3138	354	6.8	0.096
27.552	3.2348	142	2.7	0.144
28.236	3.1580	401	7.7	0.096
28.534	3.1257	5203	100.0	0.072
29.965	2.9796	392	7.5	0.096
30.651	2.9144	212	4.1	0.12
31.946	2.7992	229	4.4	0.096
32.171	2.7802	35	0.7	0.072
32.376	2.7630	190	3.7	0.144
32.817	2.7269	51	1.0	0.096
33.077	2.7060	15	0.3	0.072
34.284	2.6135	72	1.4	0.168
36.481	2.4610	45	0.9	0.096
36.923	2.4325	37	0.7	0.072
37.274	2.4104	66	1.3	0.072
37.895	2.3723	80	1.5	0.12

所述晶型 A 具有如图 2 所示的差示扫描量热图（DSC），从图中可以看出，晶型 A 加热至 225℃（起始温度）时出现一个吸热峰，该吸热峰为晶型 A 的融

化吸热峰。

所述晶型 A 具有如图 3 所示的热重（TGA）图，从图中可以看出，晶型 A 加热至 150 ℃时，具有约-0.2%的质量损失（仪器误差为 ±0.2%）。

所述晶型 A 具有如图 4 所示的傅里叶-红外（FT-IR）图，从图中可以看出，通过对晶型 A 采用傅里叶变换衰减全反射红外光谱法（FT-IR）进行表征，可得到红外光谱定性数据，能够证明产物符合艾托莫德结构。

所述晶型 A 具有如图 5 所示的的动态水分吸附（DVS）图，从图中可以看出，晶型 A 的 DVS 图谱中可以看出，样品引湿增重 0.14%，无或几乎无引湿性(25℃ /90%RH 的水分吸附)。

实施例 2 艾托莫德晶型 B 的制备

称取艾托莫德晶型A样品5 g于500 mL玻璃单口瓶中，加入225 mL丙酮和225 mL水溶解样品。待样品溶清后，将其进行喷雾干燥，得2.67 g固体（收率：53.4%）。经XRPD检测，所得固体为艾托莫德晶型B。

分析结果：使用HPLC测定纯度：98.85%

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.53 (s, 1H), 8.08 – 7.79 (m, 5H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.42 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

图 6 示出了分离的 2-氨基-2-{2-(4'-(2-乙基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基}-1,3-丙二醇盐酸盐晶型 B 的 XRPD 谱图，其中 XRPD 参数总结于表 2 中。

表2 晶型B的XRPD参数

2θ（°）	D（Å）	高度（counts）	I/I_0（%）	FWHM（°）
4.462	19.7897	132	8.8	0.192
6.416	13.7657	14	1.0	0.072
7.506	11.7682	73	4.8	0.072
9.025	9.7902	345	22.9	0.096
10.032	8.8101	77	5.1	0.096
10.470	8.4429	49	3.2	0.072
11.201	7.8932	108	7.1	0.072
12.088	7.3159	85	5.7	0.168

13.986	6.3271	16	1.0	0.288
15.108	5.8597	180	11.9	0.096
15.954	5.5505	75	5.0	0.144
16.213	5.4626	173	11.5	0.096
16.694	5.3063	24	1.6	0.144
17.352	5.1064	319	21.1	0.072
18.151	4.8835	289	19.2	0.096
18.663	4.7506	171	11.3	0.144
19.143	4.6325	1510	100.0	0.072
19.617	4.5217	16	1.1	0.144
20.082	4.4181	126	8.4	0.144
20.508	4.3272	152	10.1	0.12
20.832	4.2606	152	10.0	0.144
21.230	4.1816	947	62.7	0.072
22.113	4.0166	391	25.9	0.12
23.537	3.7767	254	16.8	0.12
24.755	3.5936	262	17.4	0.096
26.177	3.4015	75	5.0	0.48
27.928	3.1922	254	16.9	0.072
30.557	2.9232	48	3.2	0.24
31.048	2.8781	12	0.8	0.096
31.327	2.8531	46	3.1	0.096
32.495	2.7532	22	1.5	0.072
32.879	2.7218	55	3.6	0.096
34.176	2.6215	10	0.7	0.576
36.023	2.4912	32	2.2	0.144
37.058	2.4240	54	3.6	0.096
37.370	2.4044	71	4.7	0.072
38.571	2.3323	4	0.3	0.096

所述晶型 B 具有如图 7 所示的差示扫描量热（DSC）图，从图中可以看出，晶型 B 加热至 142℃（起始温度）时出现第一个吸热峰；加热至 233℃（起始温度）时出现第二个吸热峰。

所述晶型 B 具有如图 8 所示的热重（TGA）图，晶型 B 加热至 150℃时，具有约-0.1%的质量损失（仪器误差为±0.2%）。TGA 结果表明晶型 B 是无水物。

通过对晶型 B 采用傅里叶变换衰减全反射红外光谱法（FT-IR）进行表征，可得到红外光谱定性数据，所述晶型 B 的 FT-红外（FT-IR）谱图如图 9 所示。

所述晶型 B 具有如图 10 所示的动态水分吸附（DVS）图，从图中可以看出，样品引湿增重 4.6%，有引湿性（25℃/90%RH 的水分吸附）。

实施例 3 艾托莫德晶型 B 的制备

称取艾托莫德晶型 A 样品 5g 于 500 mL 玻璃单口瓶中，加入 270 mL 乙醇和 30 mL 水溶解样品。待样品溶清后，降温析出晶体，得 3.1 g 固体（收率：62%）。经 XRPD 检测，所得固体为艾托莫德晶型 B。

实施例 4 艾托莫德晶型 C 的制备

称取艾托莫德晶型B样品250 mg于10 mL玻璃小瓶中，加入5 mL pH=1.0盐酸水溶液形成悬浮液，置于室温搅拌20小时。经XRPD检测，其结果如图11所示，所得固体为艾托莫德晶型C。

将上述样品置于50℃真空减压干燥过夜，对其进行XRPD检测，如图12所示，该固体部分转晶为艾托莫德晶型A；将上述样品经室温氮气吹扫3小时，对其进行XRPD检测，如图12所示，该固体部分转晶为艾托莫德晶型A。艾托莫德晶型B经DVS测试后的样品转晶为艾托莫德晶型C，其XRPD对比图显示在图24中。艾托莫德晶型B于92.5% RH条件下放置30天即转晶为艾托莫德晶型C，其XRPD对比图显示在图18中。将该样品测试TGA，其TGA结果显示在图13中。由以上结果推测晶型C为不稳定的管道型水合物，在干燥及放置过程中均易发生转晶，难以制备纯相。

干燥后样品分析结果：

纯度：98.81%。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 5.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 5 艾托莫德晶型 D 的制备

称取艾托莫德晶型B样品13 mg置于铝盘中，仪器型号为TA Instruments TGA

25，以10 ℃/min的升温速率升温至180 ℃，在氮气吹扫下恒温40分钟后冷却至室温，得类白色固体。经XRPD检测，其结果如图14所示，所得固体为艾托莫德晶型D。

艾托莫德晶型D为加热实验制得，难以放大，其TGA图显示在图16中，150 ℃之前样品失重为1.4%。将加热后的样品进行离子色谱检测，氯离子含量为8.32%（理论氯离子含量为8.83%），HPLC纯度检测结果为98.70%，以上结果表明，加热操作并不会导致艾托莫德发生显著分解。综合上述推断晶型D是无水物。

分析结果：

纯度：98.70%。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.54 (s, 1H), 8.05-7.80 (m, 5H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.42 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 6 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的固态稳定性

通过对艾托莫德进行多晶型筛选，共发现 4 种晶型，分别命名为晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D，其中晶型 C 为水合物晶型但不稳定，在干燥及放置过程中易失水部分转晶为晶型 A，难以获得纯相；晶型 D 为加热实验获得的无水物晶型，难以放大。综上，针对艾托莫德的晶型 A 和晶型 B 进行进一步评估。

取艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的样品分别置于 60℃、92.5% RH、光照和 45 ℃/75% RH 条件下放置。放置前后取样采用 XRPD 测定晶型，结果如表 3 所示，稳定性放置后艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的 XRPD 对比谱图如图 17 和图 18 所示。结果表明，晶型 A 在 60 ℃、92.5% RH、光照和 45 ℃/75% RH 条件下晶型至少可稳定 30 天，晶型 B 在 60 ℃和光照条件下至少可稳定 30 天，但是，晶型 B 在 92.5% RH 和 45 ℃/75% RH 条件下放置 5 天即转晶为晶型 C。

晶型 A 在 40 ℃/75% RH，60 ℃ 和 92.5% RH 条件下放置 30 天后主纯度未发生显著变化，在光照条件下放置 30 天后主纯度略有降低；晶型 B 在 40 ℃/75% RH，60 ℃ 和 92.5% RH 条件下放置 30 天后主纯度未发生显著变化，在光照条件下放置 30 天后主纯度有一定降低。

表 3 晶型 A 和晶型 B 的固态稳定性比较

放置条件	晶型/纯度(A%)

<table>
<tr><th rowspan="2">放置条件</th><th colspan="2">晶型/纯度(A%)</th></tr>
<tr><th>放置前</th><th>放置后</th></tr>
<tr><td>40 ℃/75%RH，30 天
敞口</td><td rowspan="5">晶型 A
主纯度：98.84
最大单杂：
0.40</td><td>晶型 A
主纯度：98.88
最大单杂：0.35</td></tr>
<tr><td>60 ℃，30 天
敞口</td><td>晶型 A
主纯度：98.82
最大单杂：0.35</td></tr>
<tr><td>光照，30 天
敞口</td><td>晶型 A
主纯度：97.79
最大单杂：0.34</td></tr>
<tr><td>92.5%RH，30 天
敞口</td><td>晶型 A
主纯度：98.86
最大单杂：0.35</td></tr>
<tr><td>40 ℃/75%RH，30 天
敞口</td><td rowspan="4">晶型 B
主纯度：98.85
最大单杂：
0.33</td><td>晶型 C
主纯度：98.82
最大单杂：0.34</td></tr>
<tr><td>60 ℃，30 天
开口</td><td>晶型 B
主纯度：98.61
最大单杂：0.36</td></tr>
<tr><td>光照，30 天
敞口</td><td>晶型 B
主纯度：91.81
最大单杂：1.57</td></tr>
<tr><td>92.5%RH，30 天
敞口</td><td>晶型 C
主纯度：98.83
最大单杂：0.36</td></tr>
</table>

实施例 7 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的动态溶解度考察

取艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的样品，在在 FaSSIF（Fasted State Simulated Intestinal Fluid，人工模拟空腹肠液，pH 为 8.0）、FeSSIF（Fed State Simulated

Intestinal Fluid，人工模拟进食后肠液，pH 为 5.0）、SGF（Simulated Gastric Fluid，人工模拟胃液，pH 为 1.0）、pH=1.0 盐酸水溶液、pH=4.0 醋酸-醋酸钠缓冲体系、pH=6.8 磷酸盐缓冲体系以及水中在 37 ℃下配制成饱和溶液。在 1 小时/2 小时/4 小时/24 小时后分别过滤得到溶液，并通过高效液相色谱（HPLC）法测定溶液中样品的实际浓度（根据需要对滤液进行稀释），通过 XRPD 表征实验前后固体的晶型以检查是否发生相变。实验结果如表 4 所示。

表 4 晶型 A 和晶型 B 的溶解度比较

介质	取样点		1 小时	2 小时	4 小时	24 小时
pH=1.0	晶型 A	溶解度（mg/mL）	0.28	0.28	0.29	0.38
		晶型	A	A	A	A
	晶型 B	溶解度（mg/mL）	0.30	0.41	0.32	0.36
		晶型	C	C	C	C
pH=4.0	晶型 A	溶解度（mg/mL）	2.49	2.48	2.74	2.59
		晶型	A	A	A	A
	晶型 B	溶解度（mg/mL）	1.45	1.78	1.93	2.61
		晶型	C	C	C	C
pH=6.8	晶型 A	溶解度（mg/mL）	0.0002	0.00007	0.00014	0.00076
		晶型	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱
	晶型 B	溶解度（mg/mL）	0.0001	低于检测限	低于检测限	0.0019
		晶型	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱
SGF	晶型 A	溶解度（mg/mL）	0.24	0.26	0.26	0.27
		晶型	A	A	A	A

	晶型B	溶解度（mg/mL）	0.29	0.28	0.32	0.36
		晶型	C	C	C	C
FaSSIF	晶型A	溶解度（mg/mL）	0.01	0.009	0.011	0.026
		晶型	A+游离碱	A+游离碱	A+游离碱	A+游离碱
	晶型B	溶解度（mg/mL）	0.015	0.01	0.008	0.021
		晶型	游离碱	游离碱	游离碱	游离碱
FeSSIF	晶型A	溶解度（mg/mL）	1.54	2.00	2.52	2.67
		晶型	A	A	A	A
	晶型B	溶解度（mg/mL）	1.48	1.63	1.21	1.67
		晶型	C	C	C	C
水	晶型A	溶解度（mg/mL）	2.08	2.15	2.14	2.26
		晶型	A	A	A	A
	晶型B	溶解度（mg/mL）	1.69	1.65	2.50	2.16
		晶型	C	C	C	C

结果表明，晶型 A 在 FaSSIF、FeSSIF、pH=1.0 盐酸水溶液、pH=6.8 磷酸盐缓冲体系以及水中的溶解度均略高于晶型 B，且晶型 B 在溶剂中已经发生转晶。这一结果表明，晶型 A 是一种适合用于药物开发的优势晶型。

实施例 8 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的平衡溶解度考察

将艾托莫德晶型 A 和晶型 B 分别用乙醇、丙酮和乙酸乙酯在室温下配制成溶液。在平衡 24 小时后分别过滤得到饱和溶液，以高效液相色谱法（HPLC）测定饱和溶液中样品的含量（根据需要对滤液进行稀释），通过 XRPD 表征实验

前后固体的晶型以检查是否发生相变。实验结果如表 5 所示。结果表明，室温下晶型 A 在丙酮及乙酸乙酯中的溶解度略高于晶型 B，且晶型 B 在介质中已经发生转晶。

表 5

介质 / 起始晶型		乙醇	丙酮	乙酸乙酯
晶型 A	溶解度（mg/mL）	3.47	0.03	0.04
	固态晶型	A	A	A
晶型 B	溶解度（mg/mL）	5.05	0.02	0.01
	固态晶型	C，结晶度较差	A	A

实施例 9 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的形态学研究

对艾托莫德晶型 A 和晶型 B 样品进行显微形态研究，采用光学显微镜，在 40 倍物镜下观察晶型 A 和晶型 B 形态和粒径大小，显微镜观察结果见图 26 和图 27。晶型 A 呈现不规则片状，原料粒径在 35 μm 以下，长/短径比值 1~2；晶型 B 团聚呈现球状，原料粒径在 20 μm 以下。

实施例 10 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的机械稳定性

称取 50 mg 艾托莫德晶型 A 和晶型 B，用玛瑙研钵顺时针研磨 5 分钟，对研磨前后样品进行 XRPD 测试，结果见图 19 和图 20。XRPD 结果表明，晶型 A 经研磨后晶型不变，晶型 B 经研磨后部分转晶为晶型 C，晶型 A 的机械稳定性优于晶型 B。

实施例 11 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的引湿性

取艾托莫德晶型 A 和晶型 B 样品进行动态水分吸附测试，结果如图 5 和图 10 所示，测试结果表明晶型 A 无或几乎引湿性（在 24.3℃ 下，90% RH 吸水增重 0.14%），晶型 B 有引湿性（在 25.0℃ 下，90% RH 吸水增重 4.6%）。经动态水分吸附测试后，晶型 A 未发生转晶，晶型 B 转晶为晶型 C，其 XRPD 对比结果显示在图 23 和图 24 中。

实施例 12 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的流动性

原料药的粉体性质会影响其流动性，对艾托莫德晶型 A 和晶型 B 进行休止角以及豪斯纳比测试，对比其流动性。流动性评价结果如表 7 所示，晶型 A 和晶型 B 的流动性相当。

休止角测试方法：

本次实验采用注入法，结合残留圆锥法测定两种晶型原料药的休止角，分析其流动性情况，具体操作为：将粉体注入到某一有限直径的圆盘中心上，直到粉体堆积层斜边的物料沿圆盘边缘自动流出为止，停止注入，测定锥体高度（H），结合圆盘直径（D=2r）计算休止角，tanQ=H/r。休止角测试结果如表 6 所示。

松密度及振实密度的测试方法：

本实验使用振实仪，按照固定体积法测定，具体操作为：将称量好的粉末装入 50 mL 量筒内，将量筒固定在支座上。设定每分钟振动 55±5 次，振动 6-8 分钟。测定量量杯内粉末的容积变化，粉末质量与未振实前的物料体积（50 mL）的比值即为该粉末的松密度，粉末质量与振实后物料体积的比值即为该粉未的振实密度。

换算豪斯纳比及压缩度的方法如下，豪斯纳比与流动性描述如表 8 所示：

物料 Hausner 比值=振实密度/松装密度

物料压缩度=（振实密度-松装密度）/振实密度

表 6 晶型 A 和晶型 B 的物理性质

晶型	H（cm）	D（cm）	休止角（°）	休止角均值（°）
晶型 A	1.5	2.0	56.3	57.2
	1.6	2.0	58.0	
晶型 B	1.2	2.0	50.2	52.3
	1.4	2.0	54.5	

表 7 晶型 A 和晶型 B 的流动性

晶型	休止角均值（°）	松密度（g/cm^3）	振实密度（g/cm^3）	Hausner 比值	压缩度
晶型 A	57.2	0.2578	0.5604	2.2	54.0

晶型 B	52.3	0.0742	0.1953	2.6	62.0

表 8 Hausner 比值与流动性的关系

Hausner	流动性描述
1.00-1.11	流动性非常好
1.12-1.18	流动性好
1.19-1.25	流动性良好或中等
1.26-1.34	流动性尚可
1.35-1.45	流动性差
1.46-1.59	流动性非常差

实施例 13 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的黏附性

取艾托莫德晶型 A 和晶型 B 装入固定尺寸的自封袋，将封口处密闭，以 5 rpm 的转速翻转 10 分钟，再更换方向按固定转速继续翻转 10 分钟后，倒出袋中原料，精密称量剩余的原料质量，计算吸附率。

吸附率计算方法为：

吸附率=（初始物料质量-剩余的物料质量）/接触表面积

艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的黏附性结果见表 9，由结果可知，晶型 A 与晶型 B 的吸附率相当。

表 9

晶型	测试前空袋（g）	测试后袋重（g）	袋表面积（m^2）	袋内吸附 API 重（g）	单位面积吸附量（g/m^2）
晶型 A	0.6878	0.7931	65	0.1053	0.002
晶型 B	0.6858	0.7593	65	0.0735	0.001

实施例 14 艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的可压性

取艾托莫德晶型 A 和晶型 B 进行制剂压片评估。本次实验使用直径 6 mm 冲模，将样品在相同压力下进行压片，待片剂弹性复原后测量片剂的径向破碎力 F，直径 D，厚度 L，通过以下公式计算片剂的抗张强度，其中抗张强度 $Ts=2F/\Pi DL$。

艾托莫德晶型 A 和晶型 B 的可压性评价结果见表 10，压制前后的 XRPD 结

果见图 21 和图 22。由结果可知，晶型 A 黏冲程度小于晶型 B，显示了其更适应于制备固体制剂。

表 10

序号	成分	厚度 L（mm）	直径 D（mm）	径向破碎力 F（硬度/N）	实验现象
1	晶型 A	3.34	6	5	稍有黏冲
		3.36	6	3	稍有黏冲
2	晶型 B	3.02	6	11	黏冲较严重
		2.80	6	4	黏冲较严重

申请人声明，本申请通过上述实施例来说明本申请的艾托莫德的晶型及其制备方法和应用，但本申请并不局限于上述工艺步骤，即不意味着本申请必须依赖上述工艺步骤才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了，对本申请的任何改进，对本申请所选用原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等，均落在本申请的保护范围和公开范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种艾托莫德的晶型 A，其在 X-射线衍射图谱上具有如下 2θ 衍射角的衍射峰：9.295°±0.2°；14.026°±0.2°；17.107°±0.2°；17.774°±0.2°；21.458°±0.2°；21.937°±0.2°；22.396°±0.2°；26.883°±0.2°；28.236°±0.2°；28.534°±0.2°。

2. 一种根据权利要求 1 所述的艾托莫德的晶型 A 的制备方法，其包括以下步骤：将艾托莫德样品加入甲醇中，升温溶解，蒸干溶剂，得到晶型 A。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其中，所述升温为升温至 50-60℃。

4. 一种艾托莫德的晶型 B，其在 X-射线衍射图谱上具有如下 2θ 衍射角的衍射峰：9.025°±0.2°；15.108°±0.2°；16.213°±0.2°；17.352°±0.2°；18.151°±0.2°；19.143°±0.2°，21.230°±0.2°，22.113°±0.2°，23.537°±0.2°，24.755°±0.2°，27.928°±0.2°。

5. 一种根据权利要求 4 所述的艾托莫德的晶型 B 的制备方法，其包括以下步骤：

将艾托莫德的晶型 A 加入混合溶剂中，溶解至清，将溶液进行喷雾干燥，得到所述艾托莫德的晶型 B。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法，其中，所述混合溶剂为丙酮和水的混合溶剂，或乙醇和水的混合溶剂。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其中，所述丙酮和水的体积比为 1:0.5-2。

8. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其中，所述乙醇和水的体积比为 1:0.1-1。

9. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1 所述的艾托莫德的晶型 A 和/或如权利要求 4 所述的艾托莫德的晶型 B，以及药学上可接受的辅料。

10. 根据权利要求 1 所述的艾托莫德的晶型 A 或根据权利要求 4 所述的艾托莫德的晶型 B 在制备 S1P1 受体免疫抑制剂中的应用。

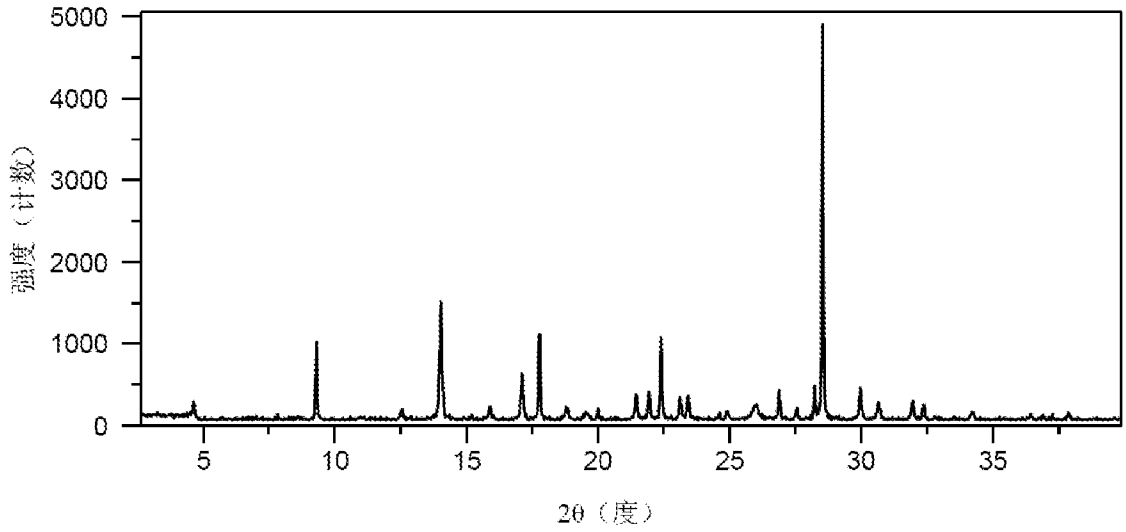

5000
4000
3000
2000
1000
0
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

图 1

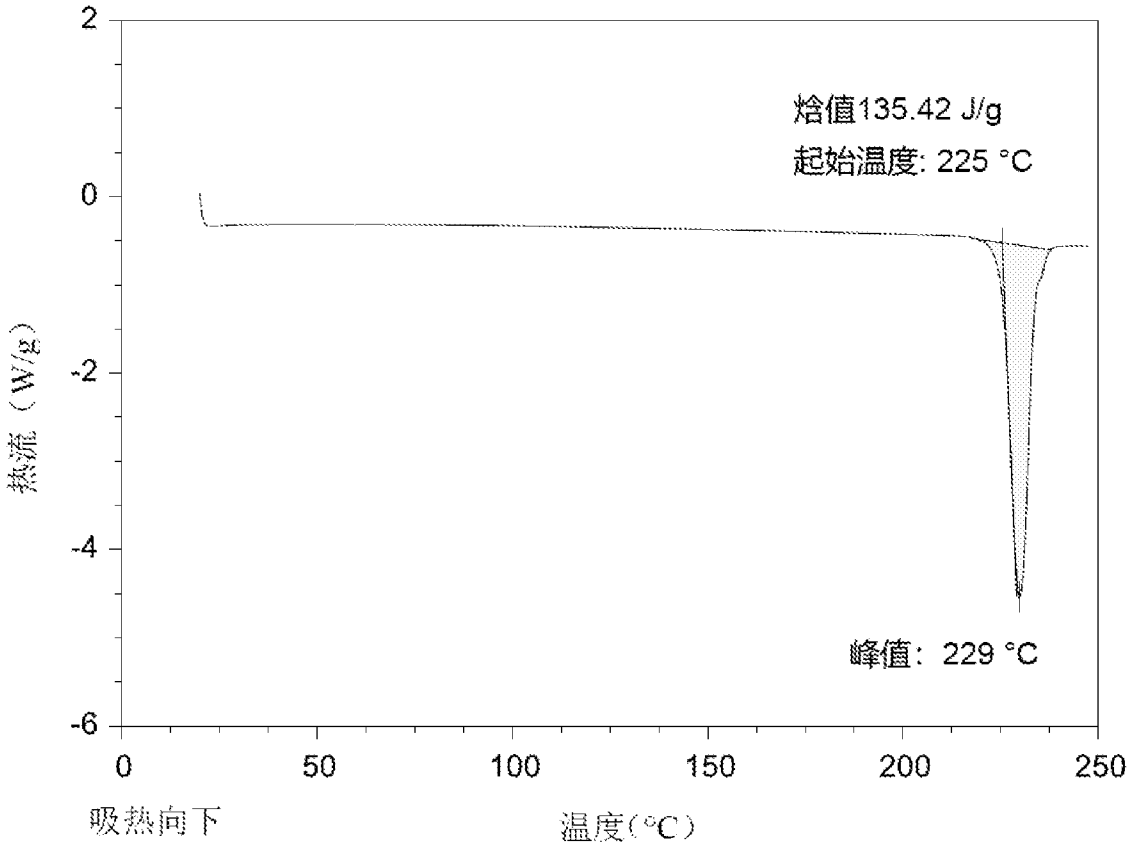

2
0
-2
-4
-6
热流（W/g）
焓值135.42 J/g
起始温度: 225 °C
峰值: 229 °C
0
50
100
150
200
250
吸热向下
温度(°C)

图 2

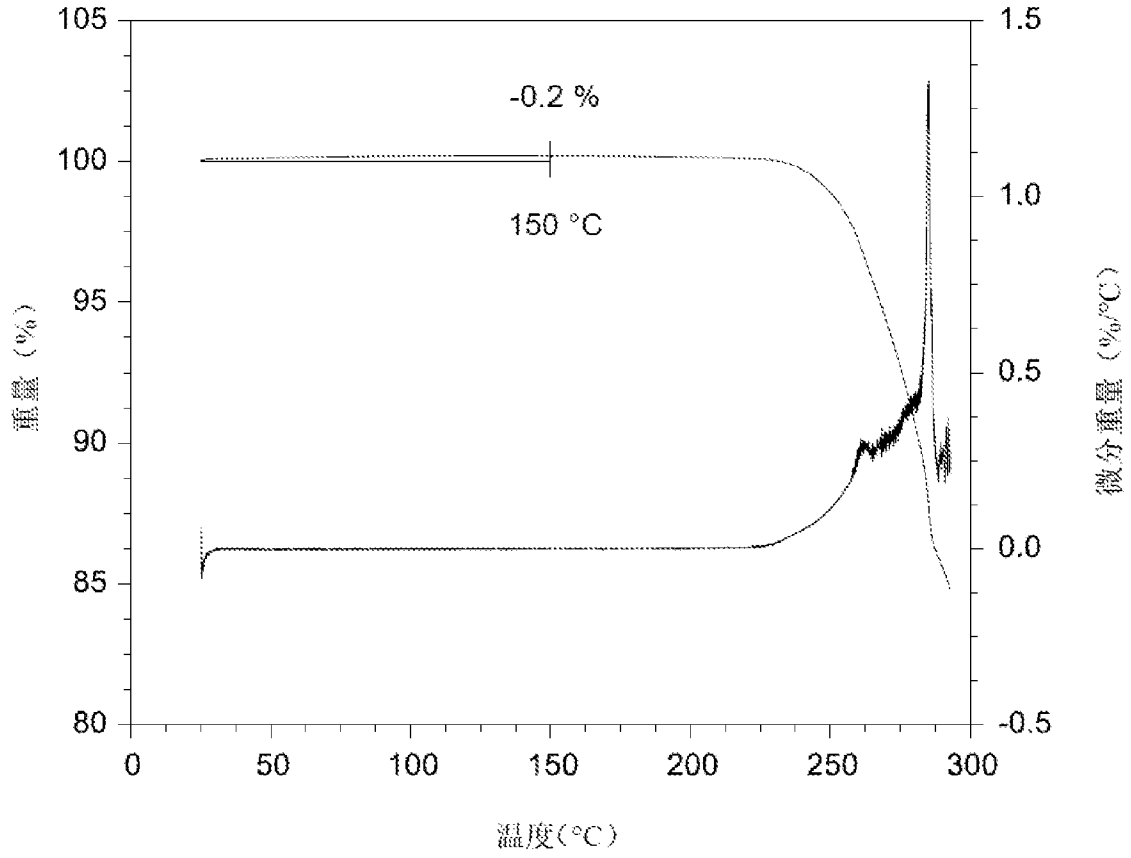

-0.2 %
150 °C
重量（%）
微分重量（%/°C）
温度(°C)

图 3

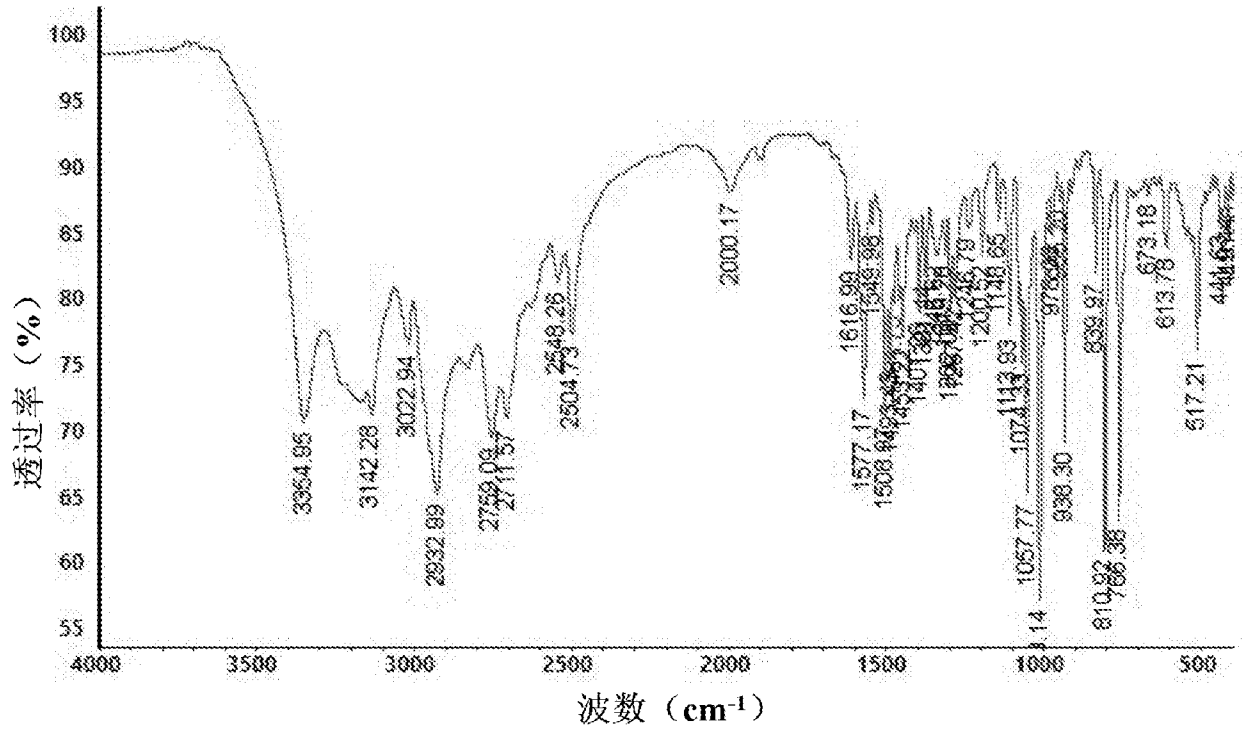

透过率（%）
波数（cm-1）
3364.95
3142.28
3022.94
2932.89
2759.09
2711.57
2548.26
2504.73
2000.17
1616.99
1577.17
1508.44
1057.77
938.30
839.97
786.38
673.18
613.78
617.21

图 4

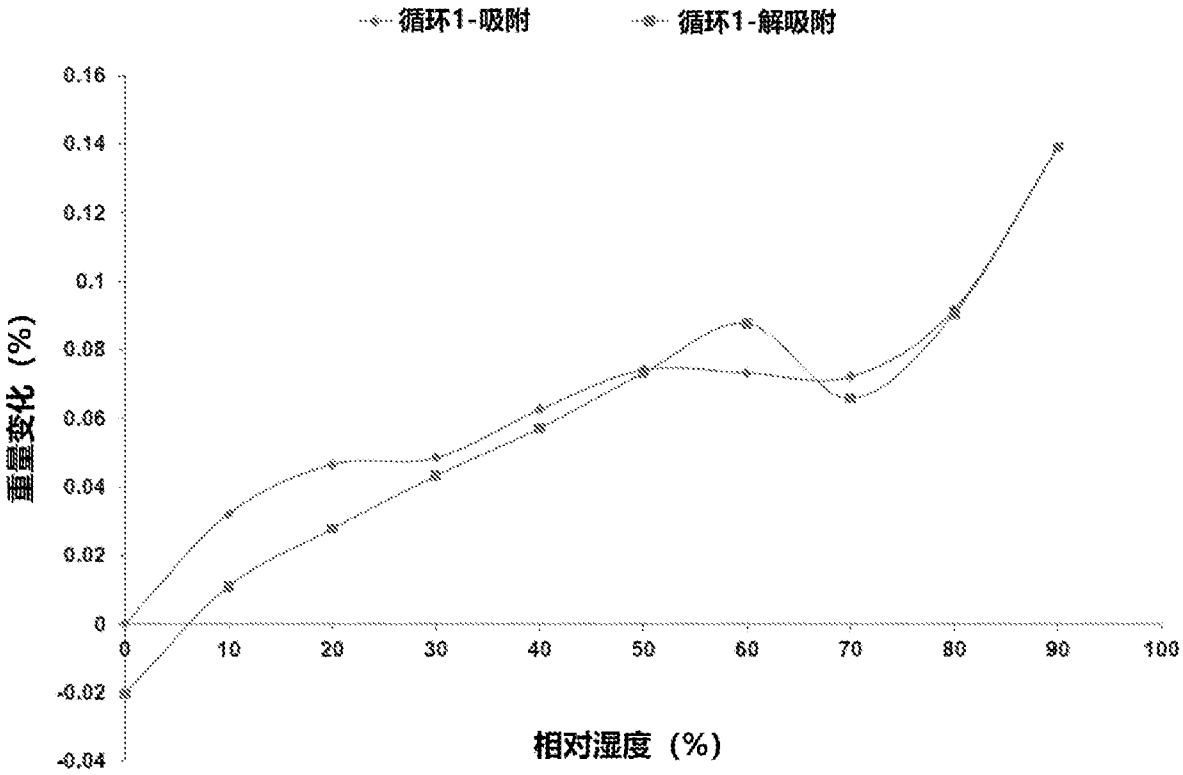

循环1-吸附
循环1-解吸附
重量变化（%）
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
-0.02
-0.04
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
相对湿度（%）

图 5

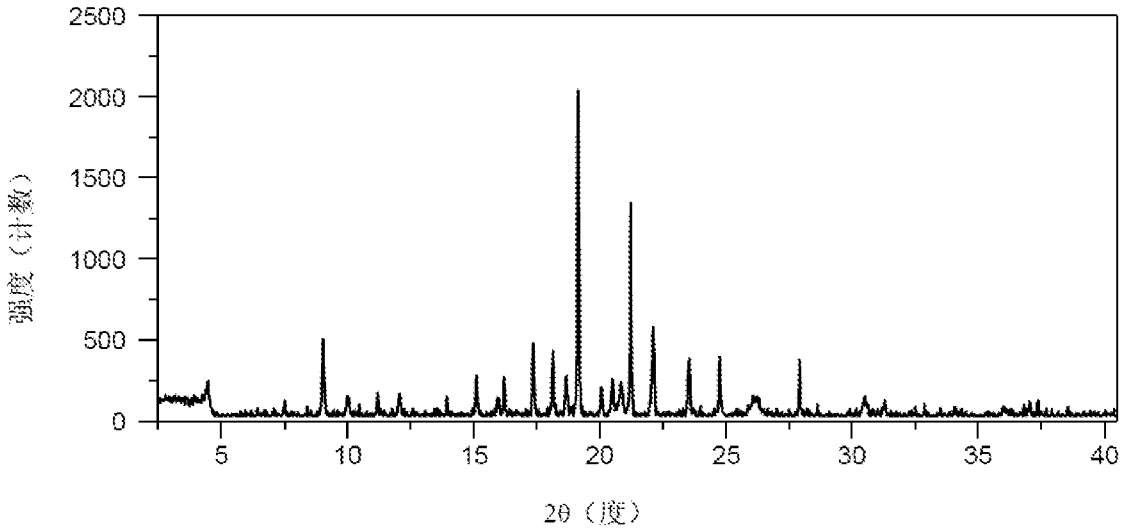

强度（计数）
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 6

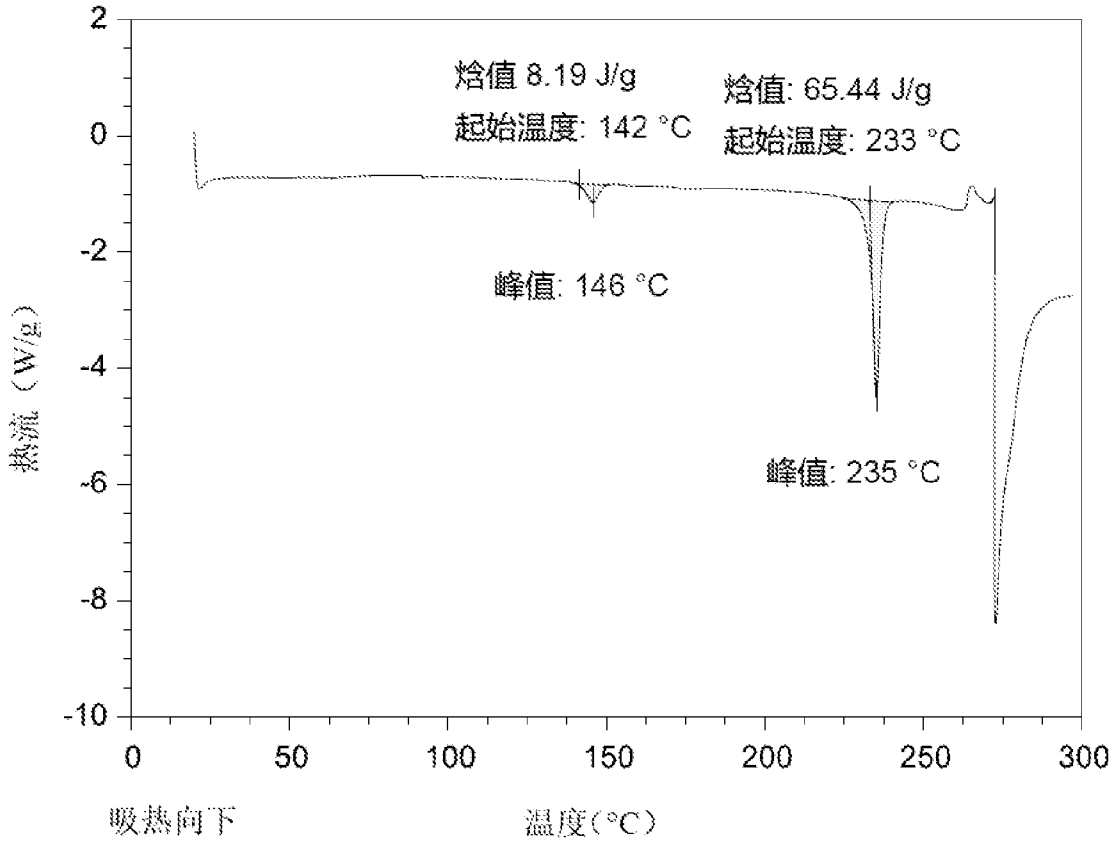

焓值 8.19 J/g
起始温度: 142 °C
焓值: 65.44 J/g
起始温度: 233 °C
峰值: 146 °C
峰值: 235 °C
热流（W/g）
吸热向下
温度(°C)

图 7

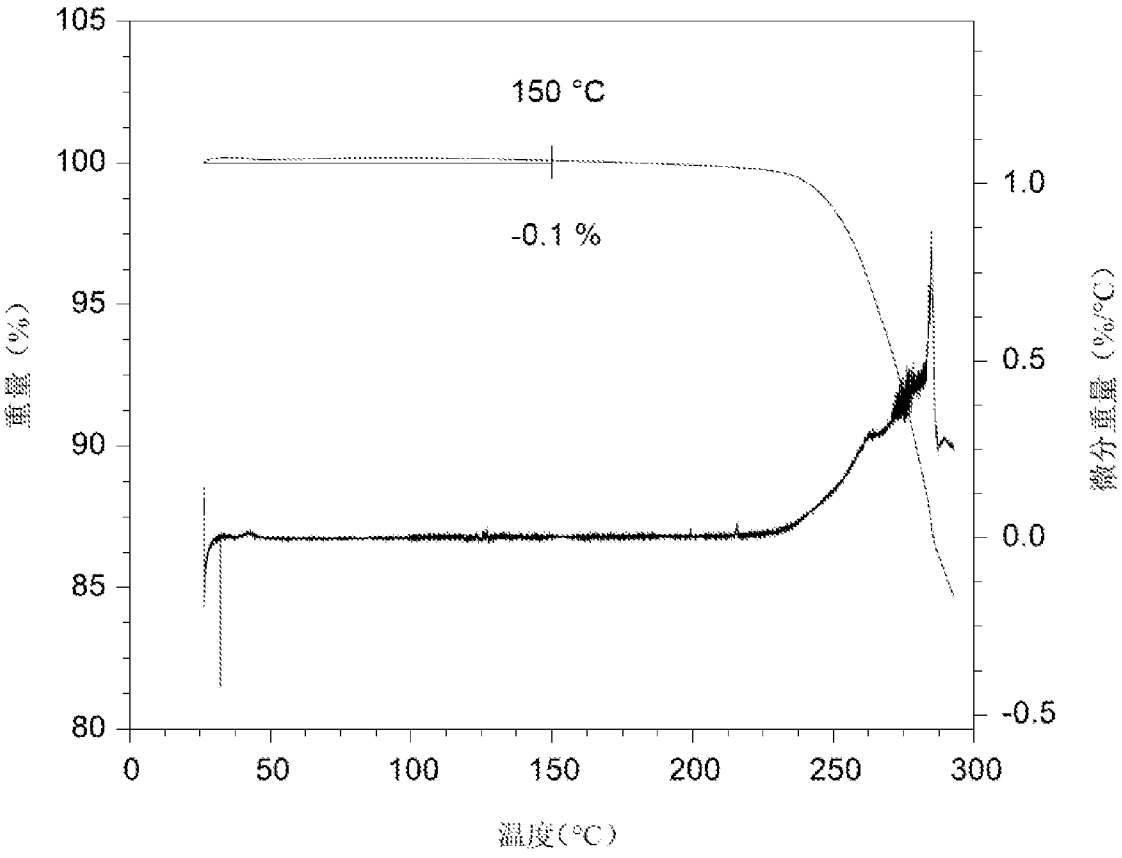

150 °C
-0.1 %
重量（%）
微分重量（%/°C）
温度(°C)

图 8

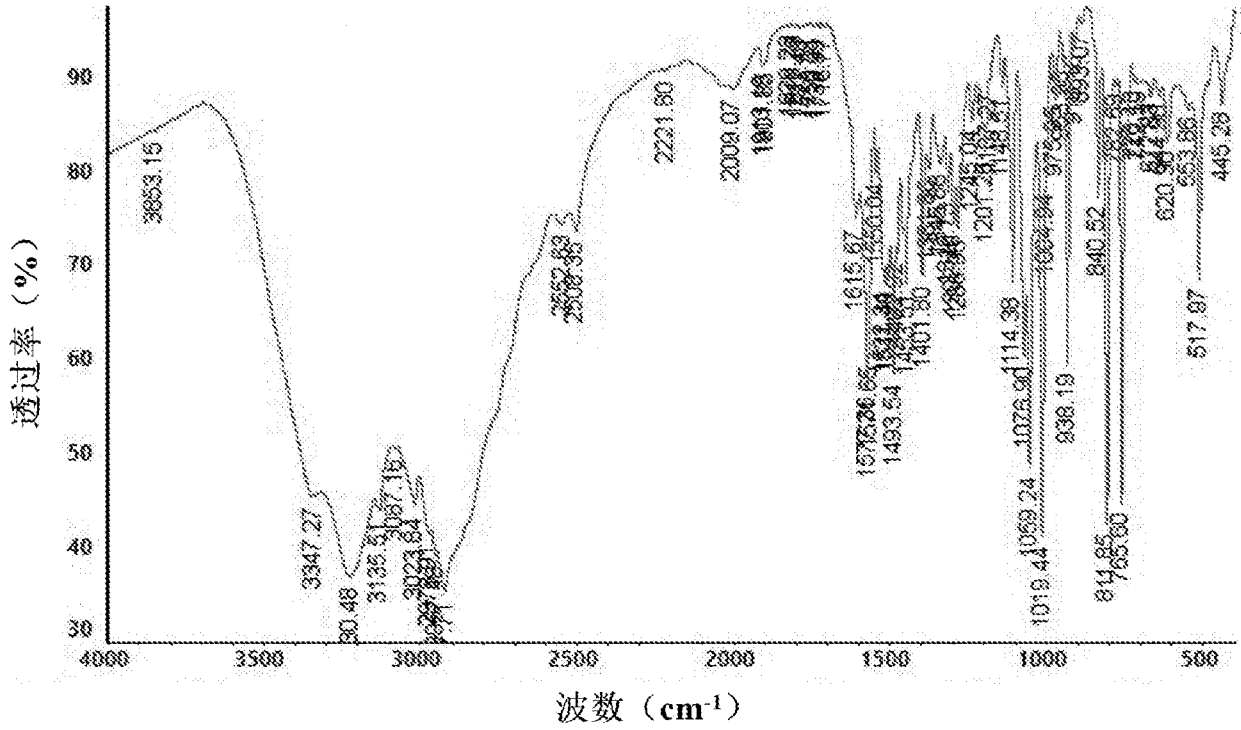

透过率（%）
波数（cm-1）
3653.15
3347.27
2221.80
2009.07
1616.87
1433.64
1401.50
1114.38
1059.24
1019.44
838.19
840.52
811.85
765.60
620.94
517.97
445.39

图 9

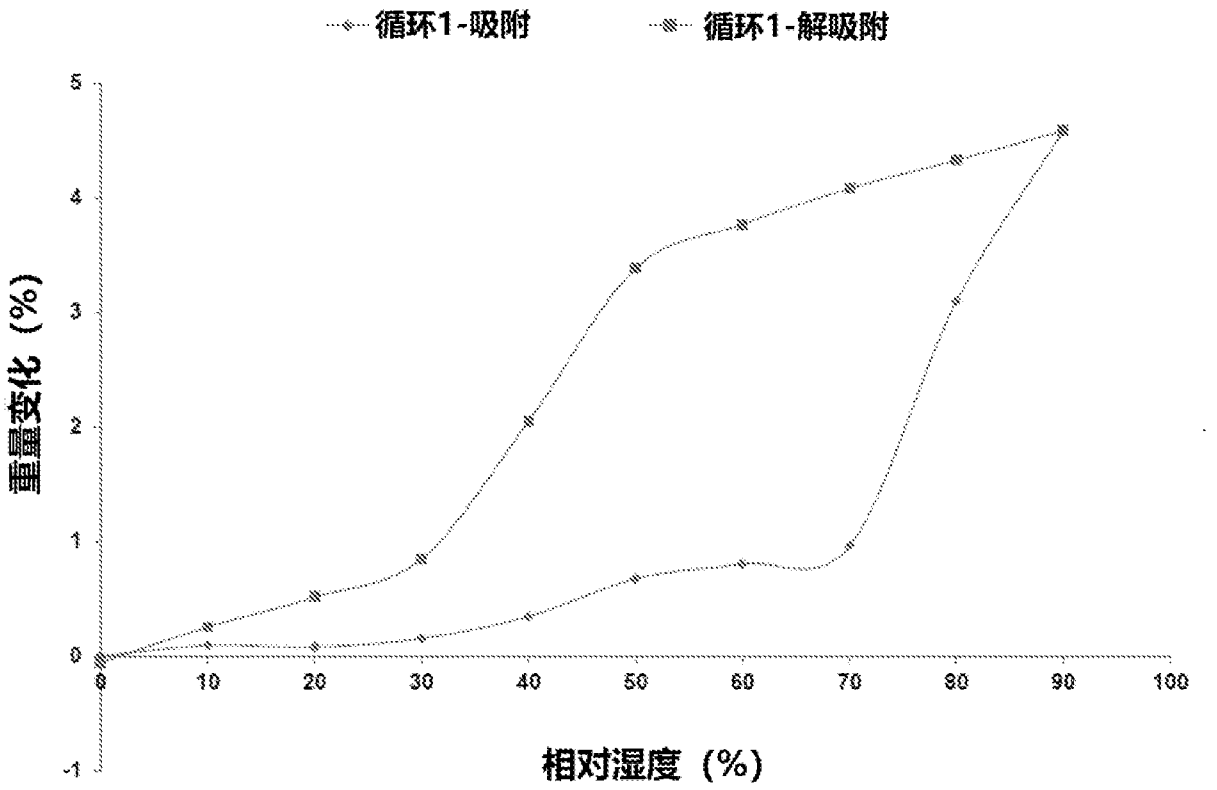

循环1-吸附
循环1-解吸附
重量变化（%）
相对湿度（%）

图 10

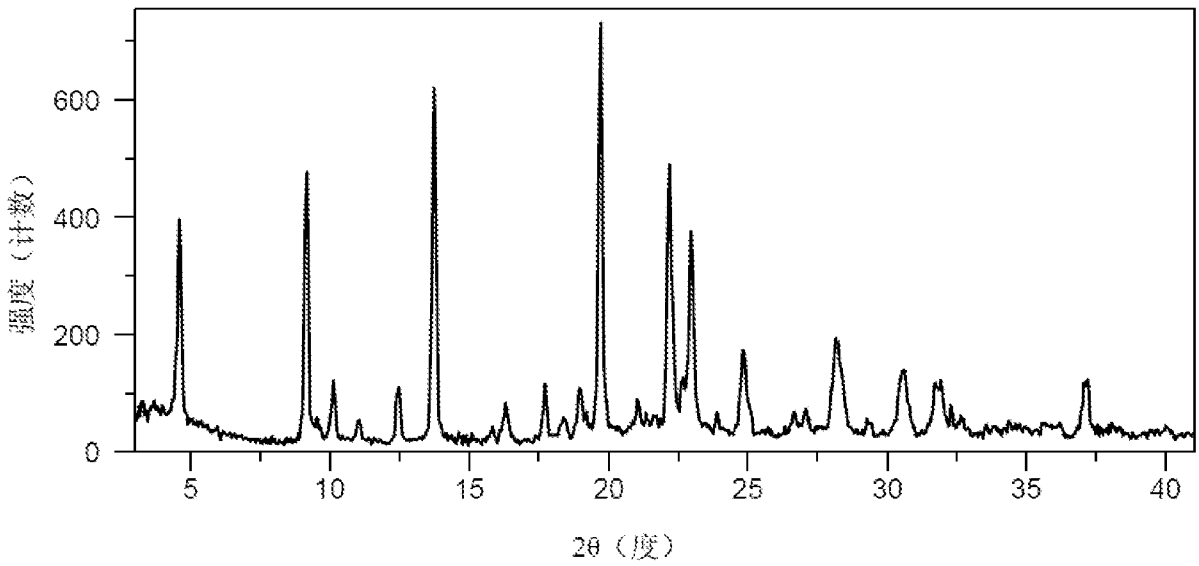

强度（计数）
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 11

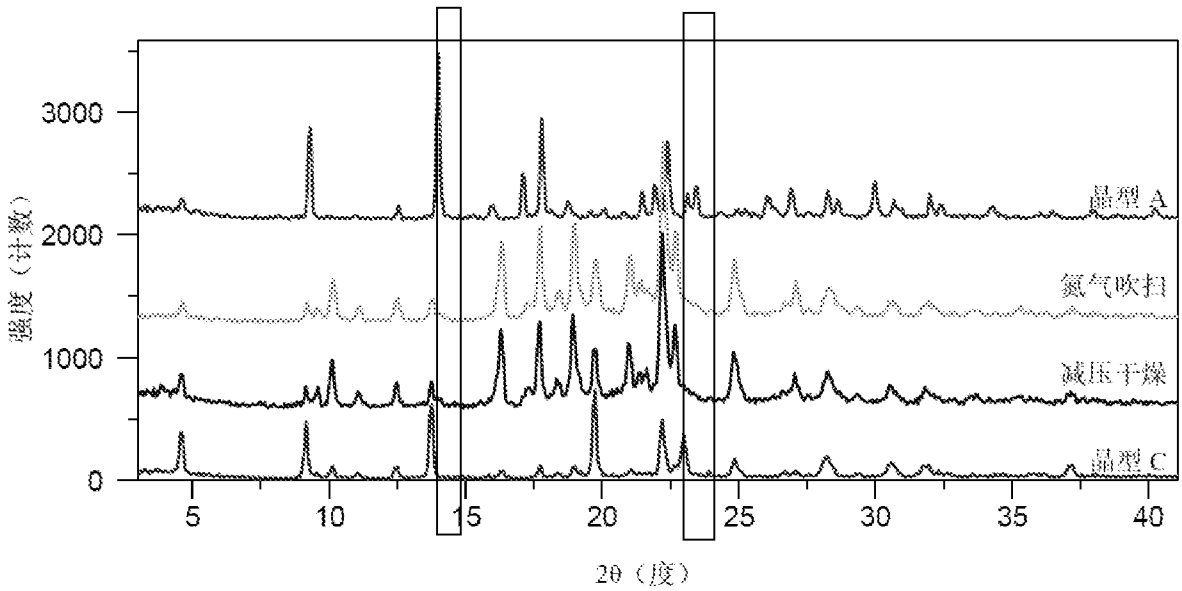

强度（计数）
3000
2000
1000
0
晶型 A
氮气吹扫
减压干燥
晶型 C
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 12

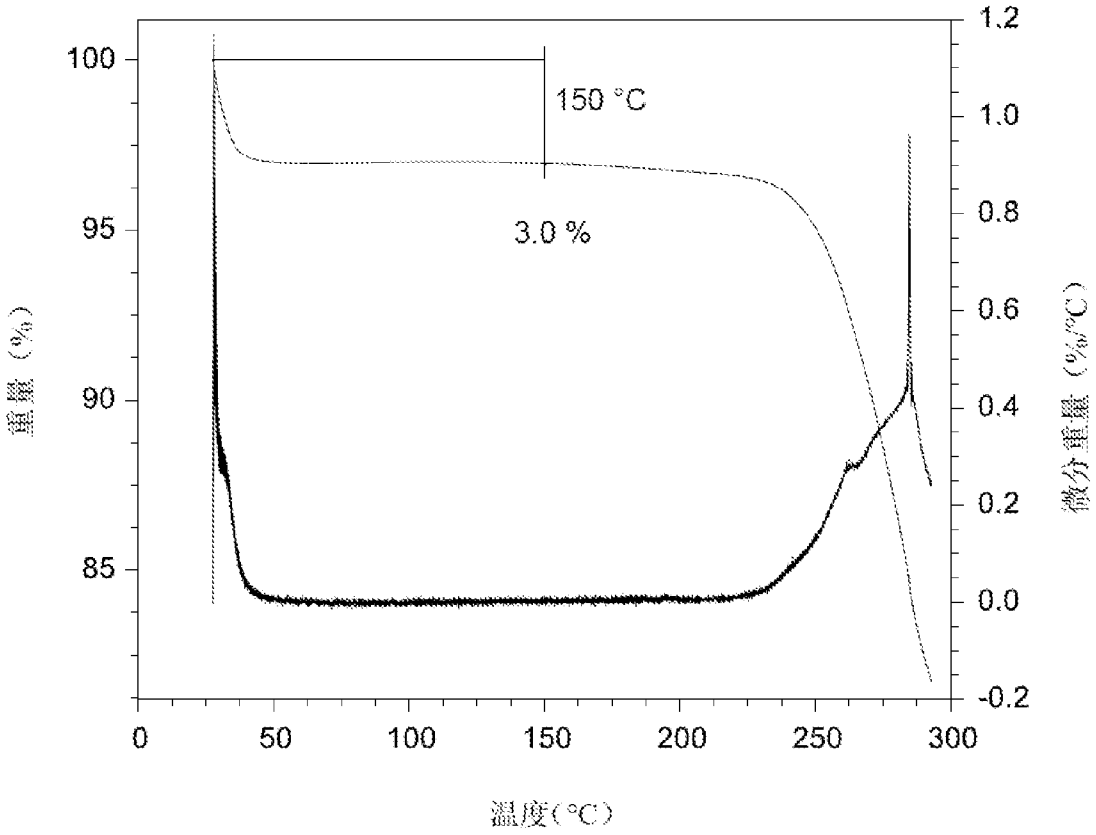

100
95
90
85
重量（%）
150 °C
3.0 %
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
微分重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度(°C)

图 13

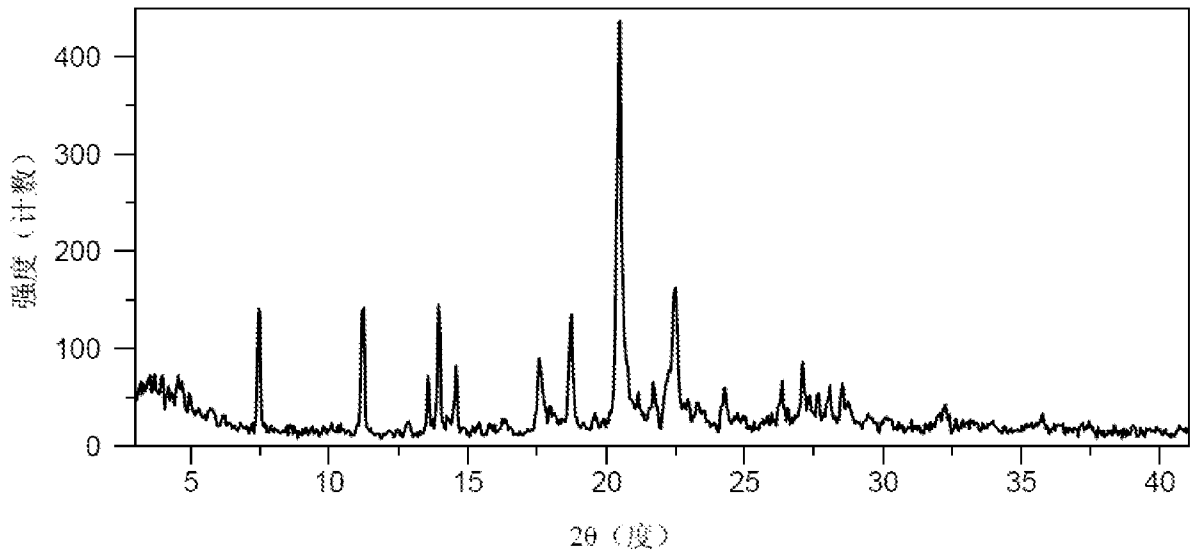

400
300
200
100
0
强度（计数）
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 14

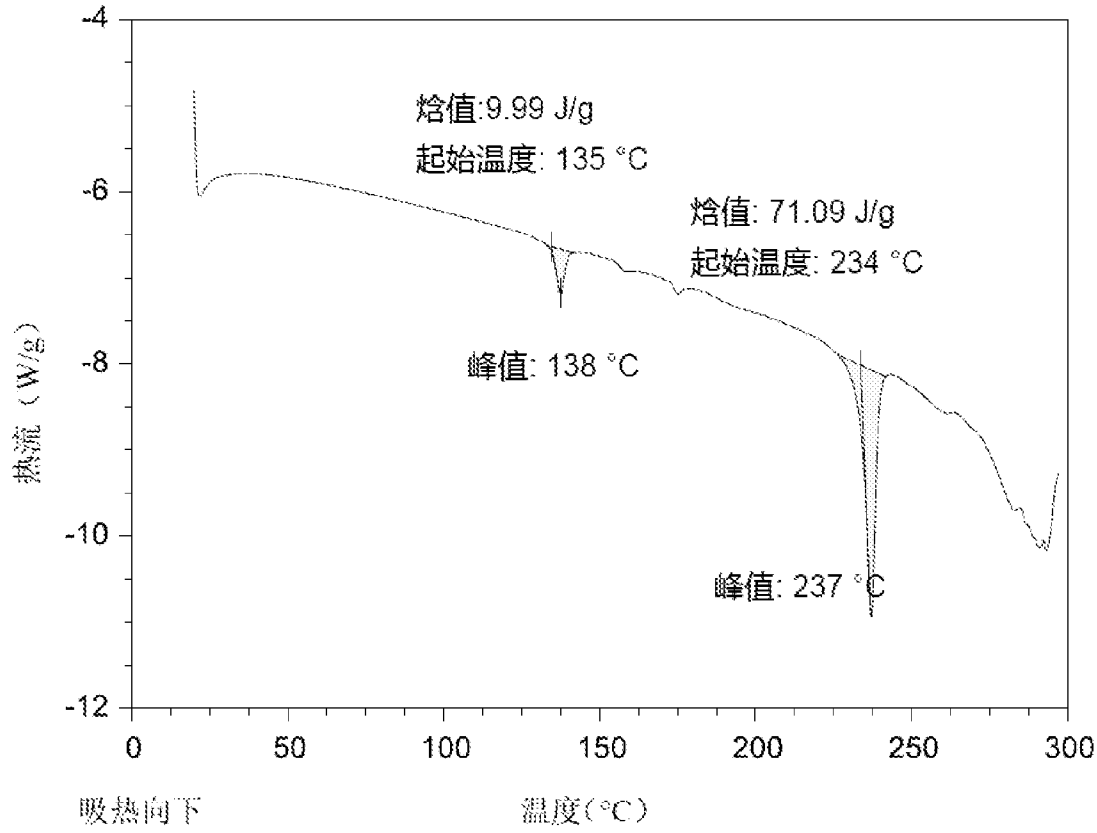

焓值:9.99 J/g
起始温度: 135 °C
焓值: 71.09 J/g
起始温度: 234 °C
峰值: 138 °C
峰值: 237 °C
热流（W/g）
吸热向下
温度(°C)
-4
-6
-8
-10
-12
0
50
100
150
200
250
300

图 15

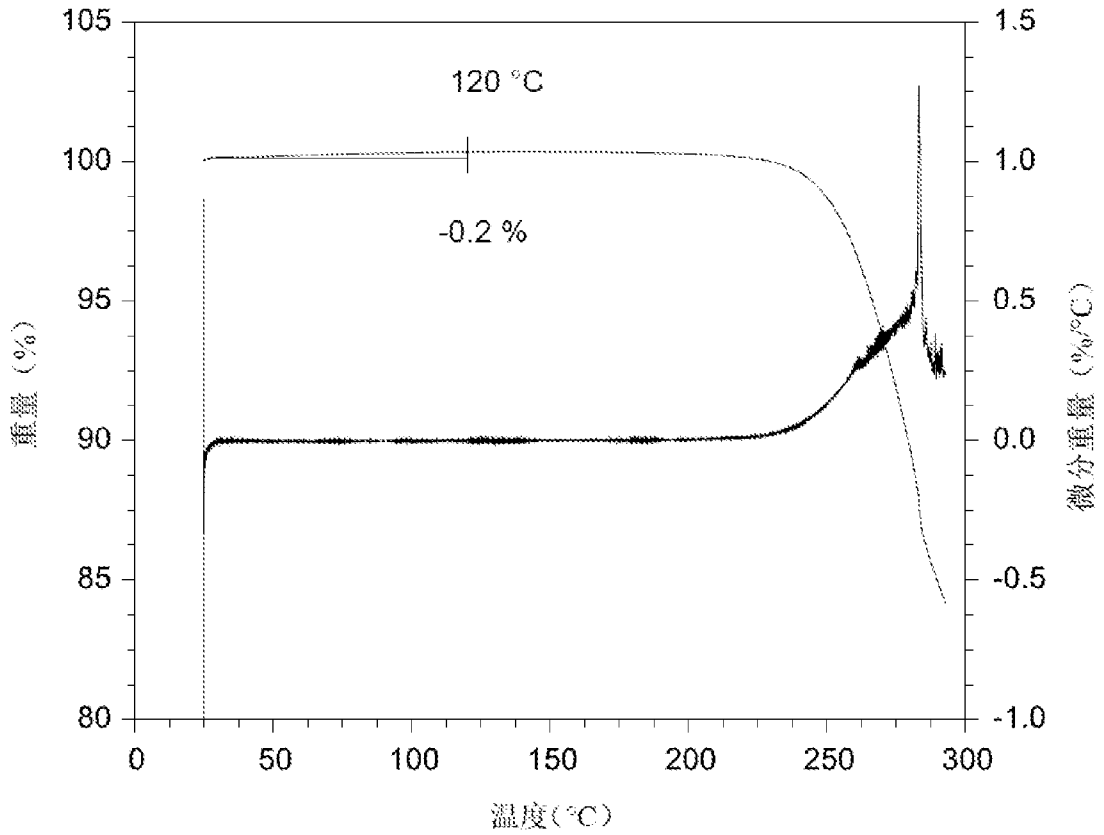

120 °C
-0.2 %
重量（%）
微分重量（%/°C）
温度(°C)
105
100
95
90
85
80
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
0
50
100
150
200
250
300

图 16

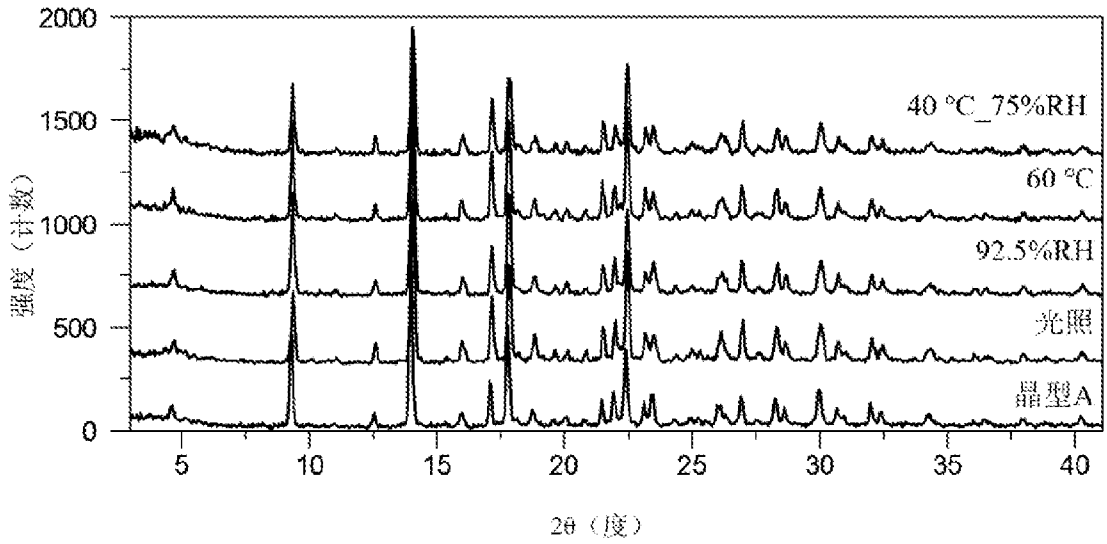

2000
1500
1000
500
0
强度（计数）
40 °C_75%RH
60 °C
92.5%RH
光照
晶型A
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 17

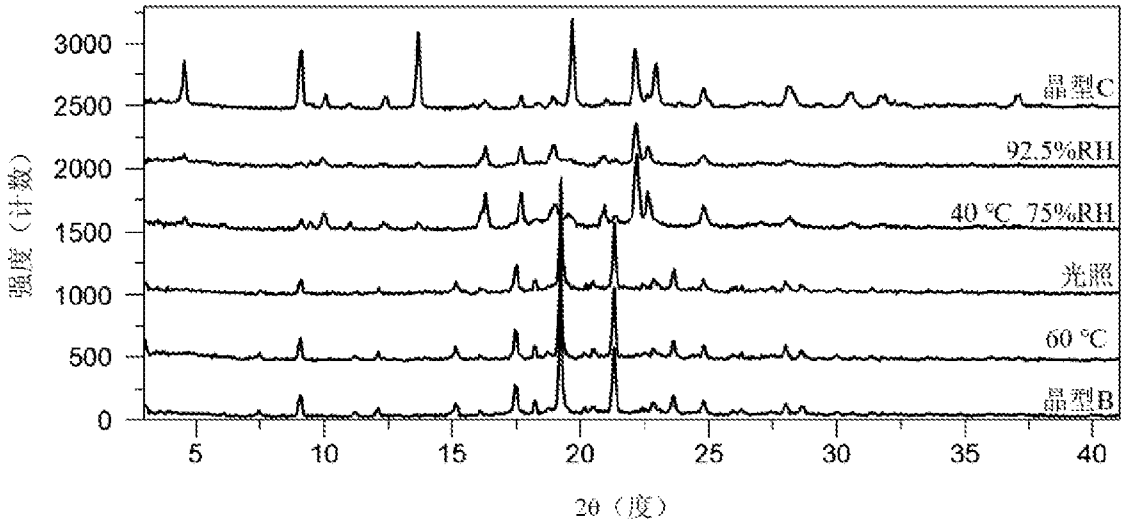

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
强度（计数）
晶型C
92.5%RH
40 °C_75%RH
光照
60 °C
晶型B
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 18

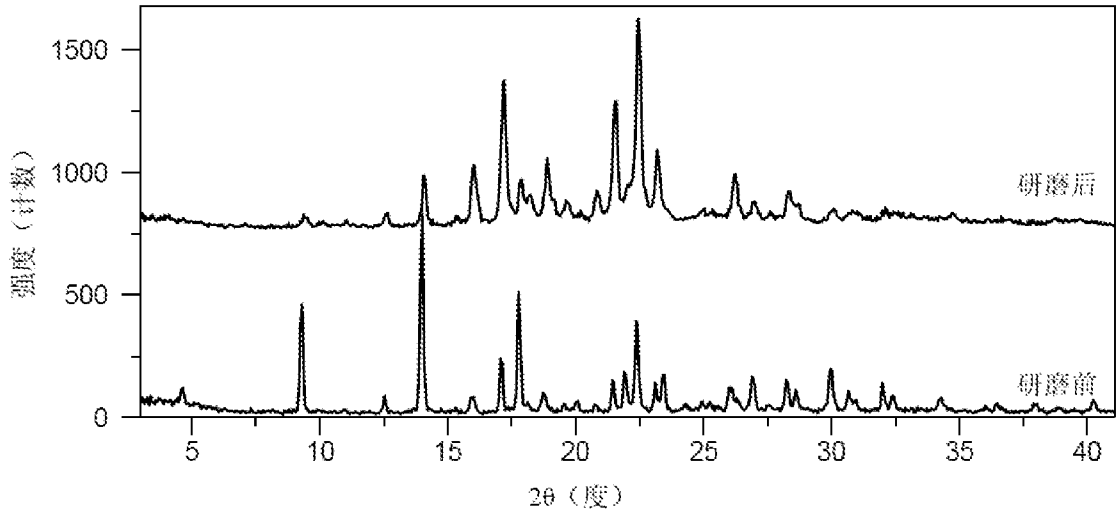

1500
1000
500
0
强度（计数）
研磨后
研磨前
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 19

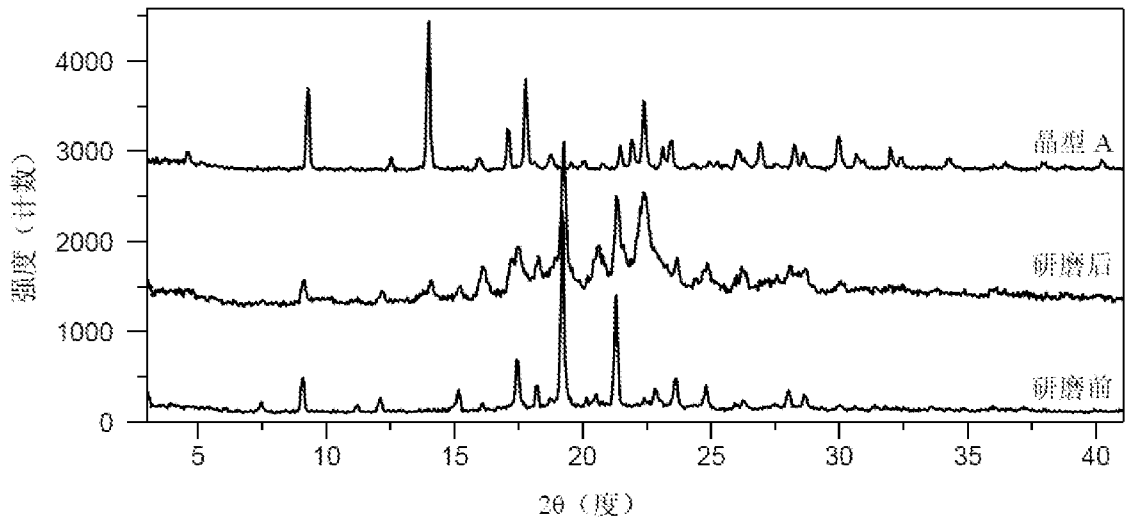

强度（计数）
4000
3000
2000
1000
0
晶型 A
研磨后
研磨前
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 20

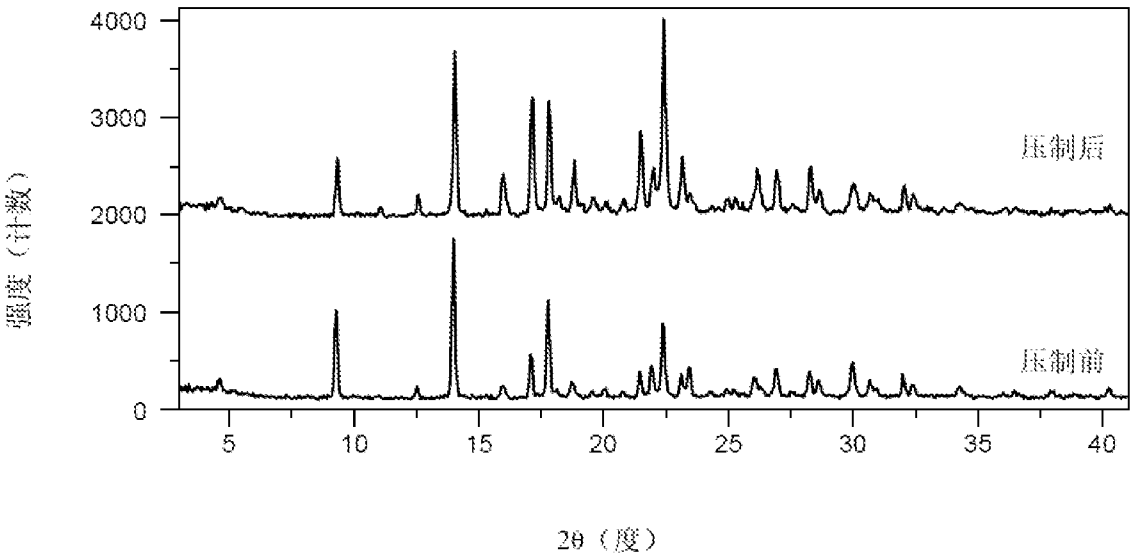

强度（计数）
4000
3000
2000
1000
0
压制后
压制前
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 21

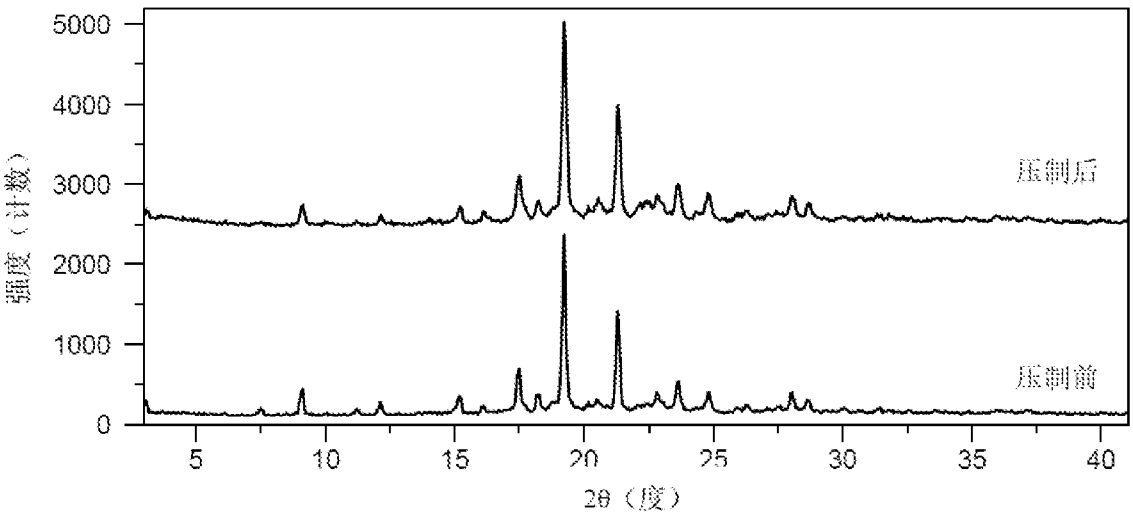

强度（计数）
5000
4000
3000
2000
1000
0
压制后
压制前
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 22

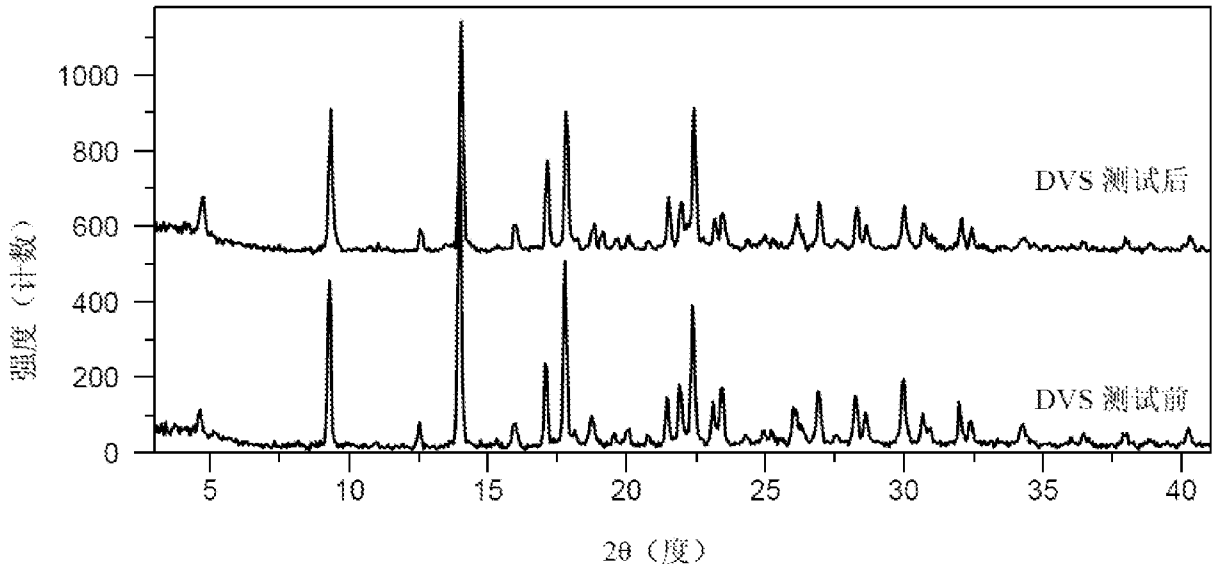

1000
800
600
400
200
0
强度（计数）
DVS 测试后
DVS 测试前
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 23

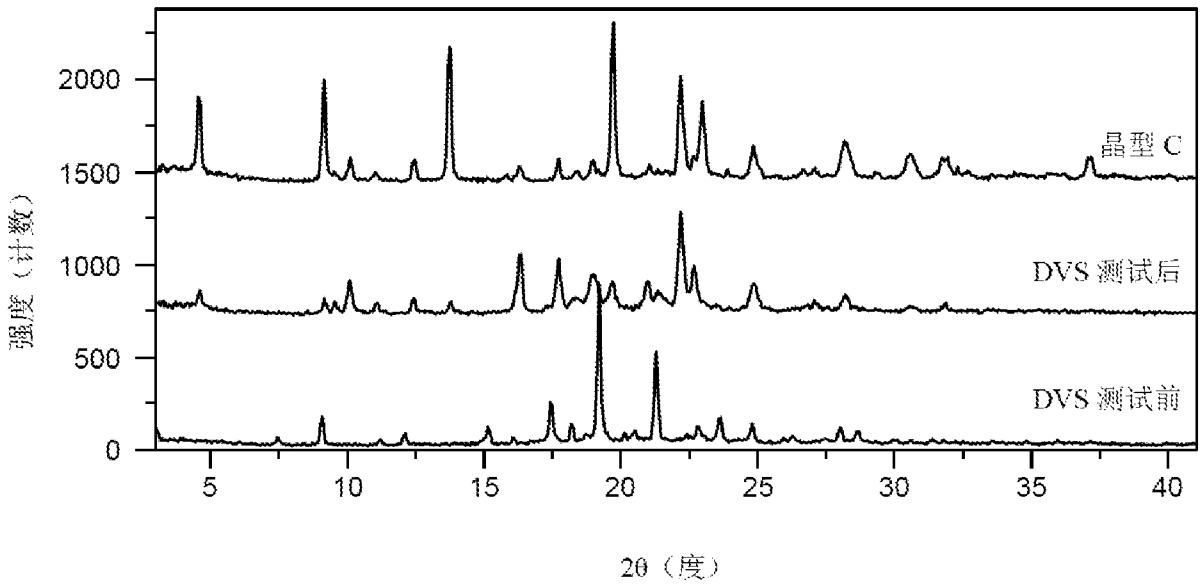

2000
1500
1000
500
0
强度（计数）
晶型 C
DVS 测试后
DVS 测试前
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ（度）

图 24

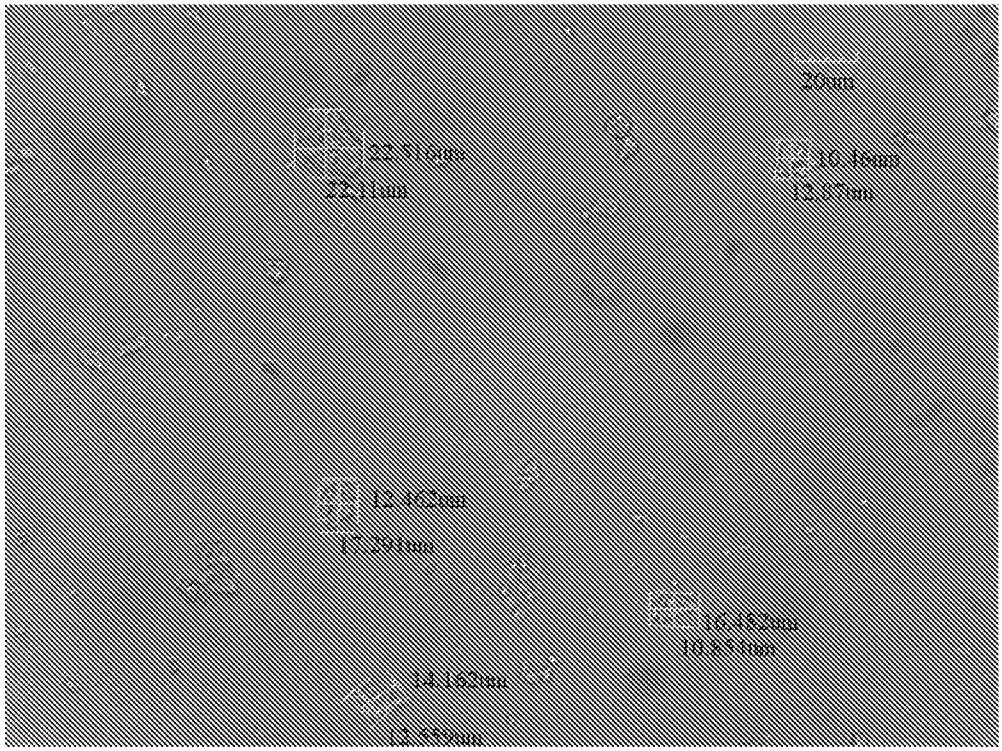

20nm
22.5nm
22.1nm
10.4nm
12.7nm
12.4nm
12.2nm
10.4nm
10.2nm

图 25

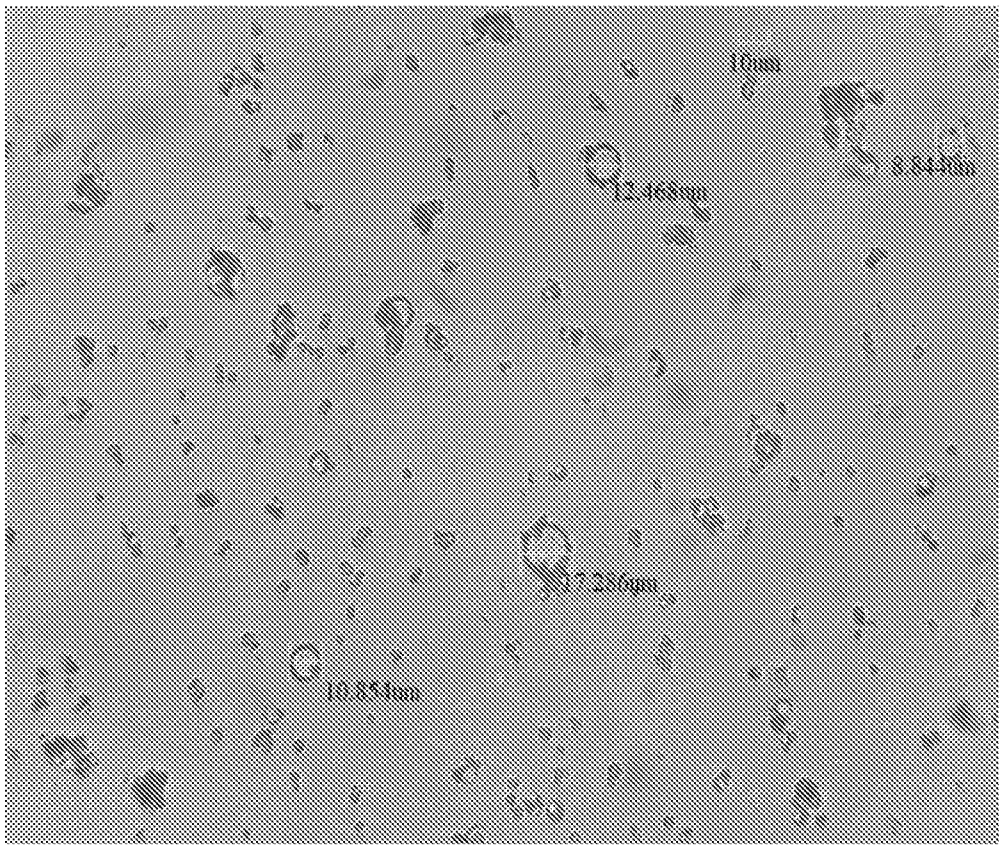

10nm
12.4nm
8.8nm
12.2nm
10.4nm

图 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/140373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D263/32 (2006.01)i; A61K31/421(2006.01)i; A61P17/06(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; A61K31; 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)

VCN, CNTXT, ENTXTC, ENTXT, DWPI, VEN, CNKI, 万方数据库, WANFANG DATABASE, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, WEB OF SCIENCE: 渐宽 4D 苏州, 中国医学科学院, 艾托莫德, 结晶, 晶体, 析晶, S1P1, 免疫抑制剂, 银屑病, JIANKUAN SUZHOU BIOTECHNOLOGY CO LTD, CHINESE ACAD MEDICAL SCI, ethoximod, CAS: 1417987-53-1, IMMH002, SYL927, crystal+, immunosuppressant, psoriasis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 116217507 A (MULTAK (SUZHOU) BIOTECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 06 June 2023 (2023-06-06) claims 1-10	1-10
X	CHEN, S. et al. "Convergent Synthesis of Immune Inhibitor IMMH002" *Synthesis*, Vol. 53, No. (6), 14 October 2020 (2020-10-14), 1174-1180 ISSN: 1437-210X, page 1174, right-hand column, paragraph 1, and page 1180, left-hand column, lines 20-33	1-10
X	CN 111087359 A (INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 01 May 2020 (2020-05-01) description, paragraph 0002, and embodiments 4-5	1-10
X	CN 111087356 A (INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 01 May 2020 (2020-05-01) description, paragraph 0002, and embodiments 4-5	1-10

☑ 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	Date of mailing of the international search report
26 March 2024	**28 March 2024**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113368106 A (INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 10 September 2021 (2021-09-10) entire document	1-10
A	CN 102863345 A (INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 09 January 2013 (2013-01-09) entire document	1-10
A	XIAO, Q. et al. "Design and Synthesis of Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Agonists with Increased Phosphorylation Rates" *Acta Pharmaceutica Sinica B,* Vol. 10, No. (6), 31 December 2020 (2020-12-31), 1134-1142 ISSN: 2211-3835, entire document	1-10
A	XIAO, Q. et al. "Synthesis, Identification, and Biological Activity of Metabolites of Two Novel Selective S1P1 Agonists" *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* Vol. 24, No. (10), 31 December 2016 (2016-12-31), 2273-2279 ISSN: 0968-0896, entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/140373

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:

Claims 1-3 relate to crystal form A of ethoximod, claims 4-8 relate to crystal form B of ethoximod, and claims 9 and 10 relate to parallel technical solutions including crystal form A and crystal form B. However, ethoximod has been disclosed in the prior art (CN 111087359 A, publication date: 01 May 2020). The inventions mentioned above do not have a same or corresponding special technical feature, do not have a technical relationship therebetween, do not fall within a single general inventive concept, and therefore do not comply with the requirement of unity of invention and do not comply with PCT Rule 13.1.

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/CN2023/140373

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 116217507 A	06 June 2023	None	
CN 111087359 A	01 May 2020	None	
CN 111087356 A	01 May 2020	None	
CN 113368106 A	10 September 2021	None	
CN 102863345 A	09 January 2013	WO 2013004190 A1	10 January 2013
		EP 2786982 A1	08 October 2014
		EP 2786982 A4	15 April 2015
		JP 2014523887 A	18 September 2014
		US 2014323501 A1	30 October 2014
		KR 20140048239 A	23 April 2014
		EA 201490221 A1	30 December 2014

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/140373

A. 主题的分类

C07D263/32 (2006.01)i；A61K31/421(2006.01)i；A61P17/06(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；A61K31；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））

VCN，CNTXT，ENTXTC，ENTXT，DWPI，VEN，CNKI，万方数据库，STN-REGISTRY，STN-CAPLUS，WEB OF SCIENCE：渐宽 4D 苏州，中国医学科学院，艾托莫德，结晶，晶体，析晶， S1P1，免疫抑制剂，银屑病，JIANKUAN SUZHOU BIOTECHNOLOGY CO LTD，CHINESE ACAD MEDICAL SCI，ethoximod，CAS：1417987-53-1，IMMH002，SYL927，crystal+，immunosuppressant，psoriasis

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 116217507 A (渐宽（苏州）生物科技有限公司等) 2023年6月6日 (2023 - 06 - 06) 权利要求1-10	1-10
X	CHEN, S.等. "Convergent Synthesis of Immune Inhibitor IMMH002" Synthesis, 第53卷，第6期，2020年10月14日 (2020 - 10 - 14)，1174-1180 ISSN：1437-210X, 第1174段右栏第1段，第1180页左栏第20-33行	1-10
X	CN 111087359 A (中国医学科学院药物研究所) 2020年5月1日 (2020 - 05 - 01) 说明书第0002段，实施例4-5	1-10
X	CN 111087356 A (中国医学科学院药物研究所) 2020年5月1日 (2020 - 05 - 01) 说明书第0002段，实施例4-5	1-10
A	CN 113368106 A (中国医学科学院药物研究所) 2021年9月10日 (2021 - 09 - 10) 全文	1-10
A	CN 102863345 A (中国医学科学院药物研究所) 2013年1月9日 (2013 - 01 - 09) 全文	1-10

☑ 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	国际检索报告邮寄日期
2024年3月26日	2024年3月28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	受权官员 张玲玲 电话号码 (+86) 010-62411987

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
A	XIAO, Q.等. "Design and synthesis of selective sphingosine−1−phosphate receptor 1 agonists with increased phosphorylation rates" Acta Pharmaceutica Sinica B, 第10卷，第6期，2020年12月31日 (2020 - 12 - 31)，1134−1142 ISSN：2211−3835, 全文	1−10
A	XIAO, Q.等. "Synthesis, identification, and biological activity of metabolites of two novel selective S1P1 agonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第24卷，第10期，2016年12月31日 (2016 - 12 - 31)，2273−2279 ISSN：0968−0896, 全文	1−10

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/140373

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：

权利要求1-3涉及艾托莫德的晶型A，权利要求4-8涉及艾托莫德的晶型B，权利要求9和10中包含晶型A和晶型B的并列技术方案。但是，艾托莫德已被现有技术（CN111087359 A，公开日为2020年05月01日）公开，上述发明之间不存在相同或相应的特定技术特征，也就不存在技术关联，不属于一个总的发明构思，因而不满足发明单一性的要求，不符合PCT实施细则13.1的规定。

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/CN2023/140373

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	116217507	A	2023年6月6日	无			
CN	111087359	A	2020年5月1日	无			
CN	111087356	A	2020年5月1日	无			
CN	113368106	A	2021年9月10日	无			
CN	102863345	A	2013年1月9日	WO	2013004190	A1	2013年1月10日
				EP	2786982	A1	2014年10月8日
				EP	2786982	A4	2015年4月15日
				JP	2014523887	A	2014年9月18日
				US	2014323501	A1	2014年10月30日
				KR	20140048239	A	2014年4月23日
				EA	201490221	A1	2014年12月30日