

(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2月15日 (15.02.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/032558 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/111516

(22) 国际申请日: 2023年8月7日 (07.08.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210948349.2 2022年8月8日 (08.08.2022) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 张冬凯 (ZHANG, Dongkai); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。徐洋洋 (XU, Yangyang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。孙继奎 (SUN, Jikui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。伍文韬 (WU, Wentao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。张杨 (ZHANG, Yang); 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: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市徐汇区小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

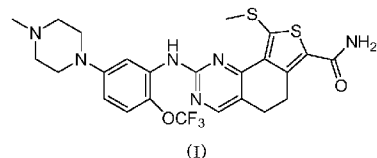
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SALT FORM AND CRYSTAL FORM OF 5,6-DIHYDROTHIENO[3,4-H]QUINAZOLINE COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种5,6-二氢噻吩并[3,4-h]喹唑啉类化合物的盐型、晶型及其制备方法



(57) Abstract: Disclosed are a salt form and a crystal form of a 5,6-dihydrothieno[3,4-h]quinazoline compound, a preparation method therefor, and use of the salt form and the crystal form in the preparation of medicaments for treating colorectal cancer and other solid tumors.

(57) 摘要: 本发明公开了一种5,6-二氢噻吩并[3,4-h]喹唑啉类化合物的盐型、晶型及其制备方法, 以及所述盐型和晶型在制备治疗结肠直肠癌及其他实体瘤药物中的应用。



WO 2024/032558 A1

一种5,6-二氢噻吩并[3,4-*h*]喹唑啉类化合物的盐型、晶型及其制备方法

本申请主张如下优先权

CN202210948349.2, 申请日: 2022年08月08日。

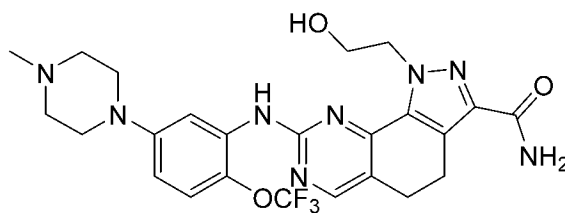
技术领域

本发明涉及一种5,6-二氢噻吩并[3,4-*h*]喹唑啉类化合物的盐型、晶型及其制备方法, 以及所述盐型和晶型在制备治疗结直肠癌及其他实体瘤药物中的应用。

背景技术

Polo 样激酶 (polo-like kinases, PLKs) 是一类高度保守的丝/苏氨酸蛋白激酶, 其 N 端均具有一个高度同源的丝/苏氨酸激酶结构域, C 端均具有调节 PLKs 活性及亚细胞动态定位的特征性结构域 (polobox domain, PBD)。PLKs 家族成员较多, 其在人体内有 4 种亚型, 分别是 PLK1、PLK2、PLK3 和 PLK4, 他们在细胞周期各个时相的调控中均发挥至关重要的作用。在这 4 个家族成员中, 目前对 PLK1 的研究最为透彻。因此, PLK1 在肿瘤诊断和治疗中是广受关注的靶点。

Cardiff Oncology(原 Trovagen)在 Nerviano 的许可下, 正在开发的 onvansertib (PCM-075; NMS-P937; nms-1286937; NMS-937)作为富马酸盐, 是口服类 Polo 激酶先导(Plk)-1 抑制剂。Onvansertib 作为潜在的口服治疗癌症药物, 适应症包括转移性结直肠癌(mCRC)、实体瘤、急性髓系白血病(AML)、抗转移性去势前列腺癌。PLK1 是一种在大多数癌症中过度表达的有效治疗靶点, Onvansertib 是一种新型的, 具有高度选择性的 PLK1 抑制剂。

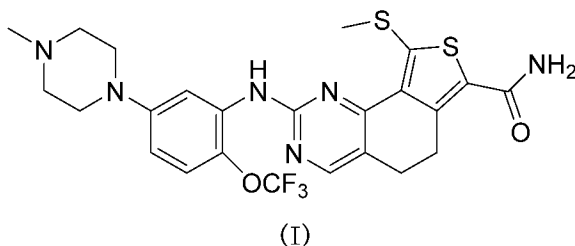


Onvansertib

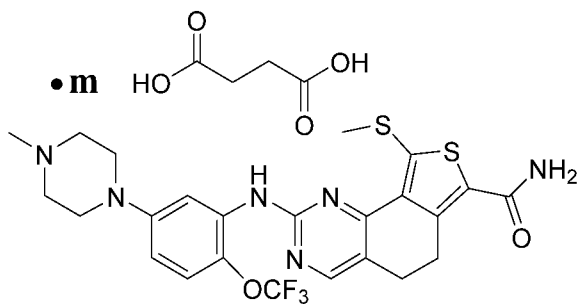
Onvansertib (NMS-1286937) 是目前临床在研的高选择性 PLK1 抑制剂, 对 PLK1 激酶蛋白有较强的抑制作用, 目前正在开展单药治疗复发性小细胞肺癌 (SCLC), 与 SOC 联用治疗 KRAS 突变转移性结直肠癌 (mCRC)、转移性胰腺癌 (mPDAC)、转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 等实体瘤临床 I 期或 II 期研究。与 KRASG12C 抑制剂相比, PLK1 抑制剂在 CRC 患者中的响应率更高, 并且对所有 KRAS 突变亚型均有疗效。CRC 是继肺癌、乳腺癌后的第 3 大恶性肿瘤, 2018 年全球市场约 250 亿美元, 因此可以寻找高活性、高选择性、代谢稳定的小分子 PLK1 抑制剂用于治疗肿瘤。

发明内容

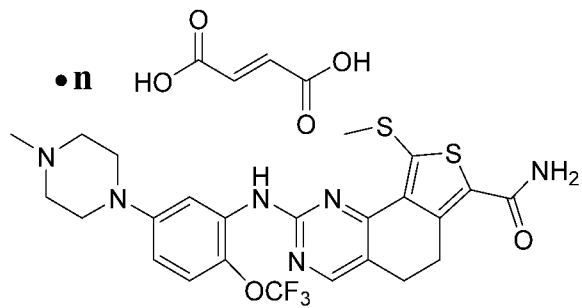
本发明提供了式 (I) 化合物的琥珀酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、L-酒石酸盐、甲烷磺酸盐、L-苹果酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐和 L-天冬氨酸盐:



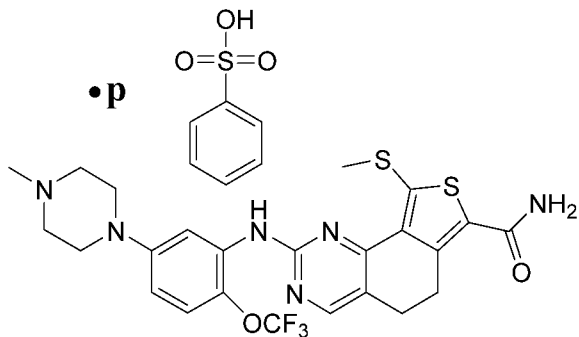
在本发明的一些方案中, 上述化合物的盐选自:



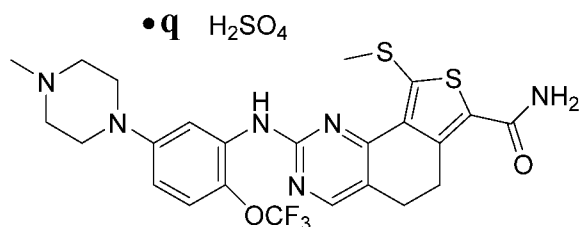
(II)



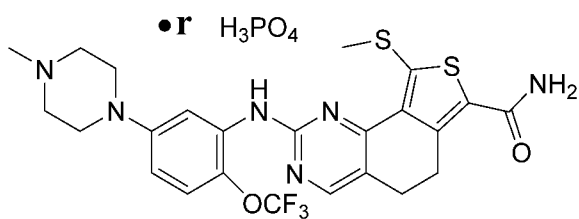
(III)



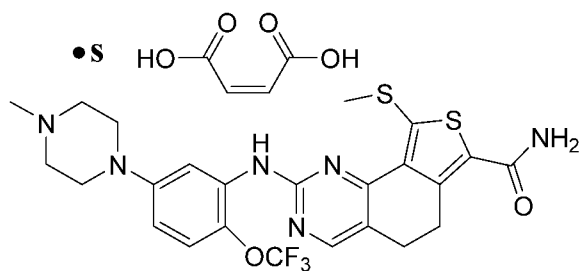
(IV)



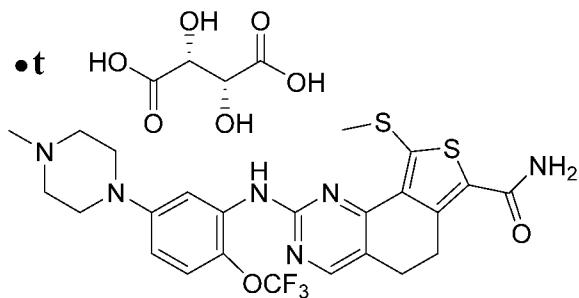
(V)



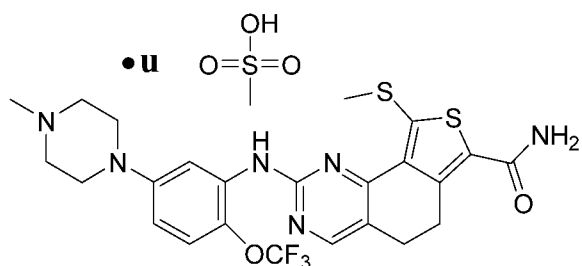
(VI)



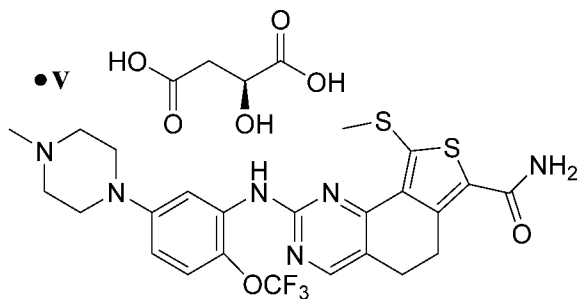
(VII)



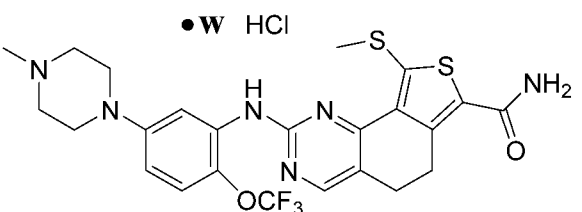
(VIII)



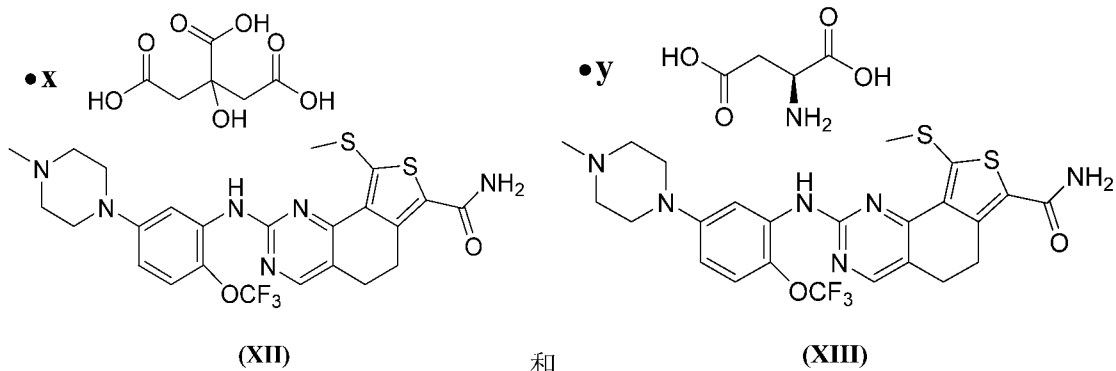
(IX)



(X)



(XI)



其中, m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x 和 y 分别独立地选自 0.5~3.0。

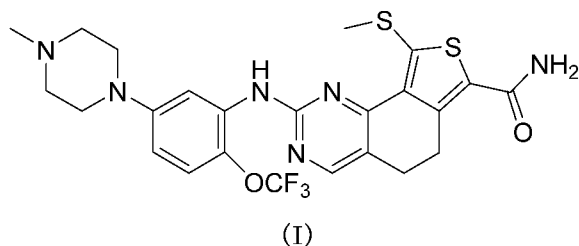
在本发明的一些方案中, 上述化合物的盐, 其中 m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x 和 y 分别独立地选自 0.8~2.0。

在本发明的一些方案中, 上述化合物的盐, 其中 m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x 和 y 分别独立地选自 0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 和 2.0。

在本发明的一些方案中, 上述化合物的盐, 其中 m 为 1.0, n 为 1.0, p 为 1.0, q 为 1.0, r 为 1.0, s 为 1.0, t 为 1.0, u 为 1.0, v 为 1.0, w 为 1.0, x 为 1.0, y 为 1.0。

在本发明的一些方案中, 上述化合物的盐, 其中 m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x 和 y 分别独立地选自 1.0。

本发明提供了式 (I) 化合物的 A 晶型, 其特征在于其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $12.661 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$,



在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $9.681 \pm 0.200^\circ$, $12.661 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, $23.281 \pm 0.200^\circ$, $24.892 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $9.681 \pm 0.200^\circ$, $12.661 \pm 0.200^\circ$, $14.139 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, $23.281 \pm 0.200^\circ$, $24.892 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $9.681 \pm 0.200^\circ$, $12.661 \pm 0.200^\circ$, $13.479 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, $23.281 \pm 0.200^\circ$, $24.892 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $9.681 \pm 0.200^\circ$, $12.661 \pm 0.200^\circ$, $13.479 \pm 0.200^\circ$, $14.139 \pm 0.200^\circ$, $16.523 \pm 0.200^\circ$, $18.385 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, $21.161 \pm 0.200^\circ$, $23.281 \pm 0.200^\circ$, $24.892 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $9.681 \pm 0.200^\circ$, $11.138 \pm 0.200^\circ$, $12.661 \pm 0.200^\circ$, $13.479 \pm 0.200^\circ$, $14.139 \pm 0.200^\circ$, $15.175 \pm 0.200^\circ$, $16.523 \pm 0.200^\circ$, $18.385 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, $21.161 \pm 0.200^\circ$, $22.159 \pm 0.200^\circ$, $23.281 \pm 0.200^\circ$, $24.892 \pm 0.200^\circ$, $26.582 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $9.681 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $11.138 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $12.661 \pm 0.200^\circ$,

和/或 $13.479 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $14.139 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $15.175 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $16.523 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $18.385 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $18.710 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $19.904 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $20.692 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $21.161 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $21.915 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $22.159 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $23.281 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $24.892 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $25.491 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $26.582 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $32.389 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.305 \pm 0.200^\circ$, $9.140 \pm 0.200^\circ$, $19.637 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $9.681 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $11.138 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $12.661 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $13.479 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $14.139 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $15.175 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $16.523 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $18.385 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $18.710 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $19.094 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $19.904 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $20.692 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $21.161 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $21.915 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $22.159 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $23.281 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $23.630 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $24.892 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $25.491 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $26.582 \pm 0.200^\circ$, 和/或 $32.389 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.305° , 9.140° , 9.681° , 11.138° , 12.661° , 13.479° , 14.139° , 16.523° , 18.385° , 19.637° , 19.904° , 21.161° , 22.159° , 23.281° , 24.892° , 26.582° 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.305° , 9.140° , 9.681° , 11.138° , 12.661° , 13.479° , 14.139° , 15.175° , 16.523° , 18.385° , 18.710° , 19.094° , 19.637° , 19.904° , 20.692° , 21.161° , 21.915° , 22.159° , 23.281° , 23.630° , 24.892° , 25.491° , 26.582° , 32.389° 。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 XRPD 图谱基本上如图 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. A晶型的XRPD图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度	相对强度 (%)
1	6.305	14.00808	630.939	82.70	13	19.637	4.5172	742.661	100.00
2	9.140	9.66805	566.094	75.00	14	19.904	4.45707	200.832	20.70
3	9.681	9.12904	496.6	65.00	15	20.692	4.28916	141.575	12.00
4	11.138	7.9378	264.588	32.20	16	21.161	4.19514	314.742	37.30
5	12.661	6.98602	379.401	48.50	17	21.915	4.05255	144.651	12.50
6	13.479	6.56364	369.379	46.90	18	22.159	4.00839	186.116	18.60
7	14.139	6.25889	385.36	49.50	19	23.281	3.81764	527.583	68.20
8	15.175	5.83381	168.959	18.30	20	23.630	3.76214	163.475	14.70
9	16.523	5.36066	265.914	32.50	21	24.892	3.57412	670.036	88.80
10	18.385	4.82184	281.92	33.20	22	25.491	3.49145	162.618	15.00
11	18.710	4.7388	153.959	14.20	23	26.582	3.35058	191.692	20.40
12	19.094	4.64436	128.188	10.20	24	32.389	2.76196	134.152	14.10

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的差示扫描量热曲线在 $222.64 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。

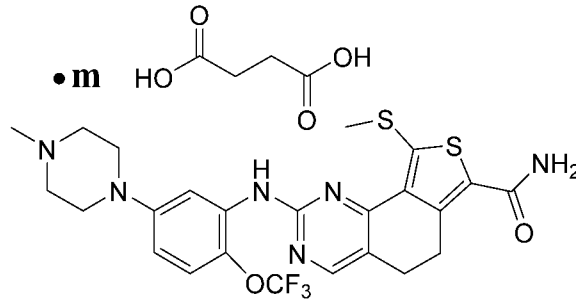
在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 DSC 图谱如图 2 所示。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的热重分析曲线在 $242 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 1.220%。

在本发明的一些方案中, 上述 A 晶型的 TGA 图谱如图 3 所示。

本发明提供了式 (II) 化合物的 B 晶型, 其中 m 选自 0.8、0.9、1.0、1.1 和 1.2, 其特征在于其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $13.855 \pm 0.200^\circ$, $17.861 \pm 0.200^\circ$, $19.915 \pm 0.200^\circ$, $24.154 \pm 0.200^\circ$,

5



(II)

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $7.333 \pm 0.200^\circ$ ， $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ ， $27.518 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $23.449 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ ， $27.518 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $7.333 \pm 0.200^\circ$ ， $11.034 \pm 0.200^\circ$ ， $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $14.350 \pm 0.200^\circ$ ， $16.116 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $21.157 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ ， $27.518 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $7.333 \pm 0.200^\circ$ ， $11.034 \pm 0.200^\circ$ ， $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $16.116 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $21.157 \pm 0.200^\circ$ ， $23.449 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ ， $27.518 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $7.333 \pm 0.200^\circ$ ， $11.034 \pm 0.200^\circ$ ， $12.635 \pm 0.200^\circ$ ， $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $14.350 \pm 0.200^\circ$ ， $16.116 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $21.157 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ ， $24.702 \pm 0.200^\circ$ ， $26.884 \pm 0.200^\circ$ ， $27.518 \pm 0.200^\circ$ ， $31.071 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $7.333 \pm 0.200^\circ$ ， $11.034 \pm 0.200^\circ$ ， $12.635 \pm 0.200^\circ$ ， $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $14.350 \pm 0.200^\circ$ ， $16.116 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ， $18.764 \pm 0.200^\circ$ ， $19.915 \pm 0.200^\circ$ ， $20.651 \pm 0.200^\circ$ ， $21.157 \pm 0.200^\circ$ ， $23.449 \pm 0.200^\circ$ ， $24.154 \pm 0.200^\circ$ ， $24.702 \pm 0.200^\circ$ ， $27.518 \pm 0.200^\circ$ ， $31.071 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $13.855 \pm 0.200^\circ$ ， $17.861 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $7.333 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $11.034 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $12.635 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $13.534 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $14.350 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $16.116 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $17.483 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $18.764 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $19.658 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $19.915 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $20.651 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $21.157 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $23.449 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $23.806 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $24.154 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $24.702 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $26.884 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $27.518 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $31.071 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 7.333° ， 11.034° ， 13.534° ， 13.855° ， 14.350° ， 16.116° ， 17.483° ， 17.861° ， 18.764° ， 19.915° ， 20.651° ， 21.157° ， 23.449° ， 23.806° ， 24.154° ， 27.518° 。

在本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 7.333° ， 11.034° ， 12.635° ， 13.534° ， 13.855° ， 14.350° ， 16.116° ， 17.483° ， 17.861° ， 18.764° ， 19.658° ， 19.915° ， 20.651° ， 21.157° ， 23.449° ， 23.806° ， 24.154° ， 24.702° ， 26.884° ， 27.518° ， 31.071° 。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的 XRPD 图谱基本上如图 5 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. B 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	强度	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	强度	相对强度 (%)
1	7.333	12.04571	254.087	18.00	12	19.915	4.45467	514.019	39.40
2	11.034	8.01202	247	17.40	13	20.651	4.29766	355.261	25.60
3	12.635	7.00008	194.722	12.40	14	21.157	4.19597	239.101	15.70
4	13.534	6.53722	353.402	25.90	15	23.449	3.79071	294.425	19.80
5	13.855	6.38647	1201.65	100.00	16	23.806	3.73473	393.244	28.30
6	14.350	6.16718	223.476	14.60	17	24.154	3.6817	497.458	37.20
7	16.116	5.49541	247.825	17.10	18	24.702	3.60124	232.601	14.10
8	17.483	5.06856	277.447	19.30	19	26.884	3.3137	201.019	11.80
9	17.861	4.96217	855.196	69.60	20	27.518	3.2388	274.531	18.50
10	18.764	4.72519	306.244	21.40	21	31.071	2.87602	205	13.80
11	19.658	4.51249	182.8	10.50					

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的差示扫描量热曲线在 $193.63 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。

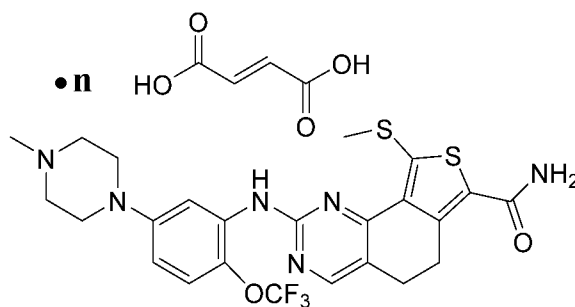
在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的 DSC 图谱如图 6 所示。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的热重分析曲线在 $92 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.867%。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的 TGA 图谱如图 7 所示。

在本发明的一些方案中, 上述 B 晶型的 m 选自 1.1。

本发明提供了式 (III) 化合物的 C 晶型, 其中 n 选自 0.8、0.9、1.0、1.1 和 1.2, 其特征在于其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $13.637 \pm 0.200^\circ$, $14.138 \pm 0.200^\circ$, $17.076 \pm 0.200^\circ$, $24.866 \pm 0.200^\circ$,



(III)

在本发明的一些方案中, 上述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $11.412 \pm 0.200^\circ$, $13.637 \pm 0.200^\circ$, $14.138 \pm 0.200^\circ$, $17.076 \pm 0.200^\circ$, $19.310 \pm 0.200^\circ$, $23.654 \pm 0.200^\circ$, $24.214 \pm 0.200^\circ$, $24.866 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中, 上述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $11.412 \pm 0.200^\circ$, $13.637 \pm 0.200^\circ$, $14.138 \pm 0.200^\circ$, $15.555 \pm 0.200^\circ$, $17.076 \pm 0.200^\circ$, $18.016 \pm 0.200^\circ$, $18.907 \pm 0.200^\circ$, $19.310 \pm 0.200^\circ$, $20.811 \pm 0.200^\circ$, $23.654 \pm 0.200^\circ$, $24.214 \pm 0.200^\circ$, $24.866 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 13.637 \pm 0.200 $^\circ$, 17.076 \pm 0.200 $^\circ$, 24.866 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 5.677 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 7.086 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 11.412 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 11.627 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 13.200 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 13.429 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 14.138 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 14.499 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 15.167 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 15.555 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 15.763 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 17.272 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 18.016 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 18.171 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 18.614 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 18.907 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 19.310 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 19.656 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 20.016 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 20.811 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 21.765 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 22.748 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 23.443 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 23.654 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 23.880 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 24.214 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 24.577 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 25.987 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 26.493 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 27.011 \pm 0.200 $^\circ$, 和/或 27.537 \pm 0.200 $^\circ$ 。

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 11.412 $^\circ$, 13.637 $^\circ$, 14.138 $^\circ$, 15.555 $^\circ$, 17.076 $^\circ$, 18.016 $^\circ$, 18.907 $^\circ$, 19.310 $^\circ$, 20.811 $^\circ$, 23.654 $^\circ$, 24.214 $^\circ$, 24.866 $^\circ$ 。

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 5.677 $^\circ$, 7.086 $^\circ$, 11.412 $^\circ$, 11.627 $^\circ$, 13.200 $^\circ$, 13.429 $^\circ$, 13.637 $^\circ$, 14.138 $^\circ$, 14.499 $^\circ$, 15.167 $^\circ$, 15.555 $^\circ$, 15.763 $^\circ$, 17.076 $^\circ$, 17.272 $^\circ$, 18.016 $^\circ$, 18.171 $^\circ$, 18.614 $^\circ$, 18.907 $^\circ$, 19.310 $^\circ$, 19.656 $^\circ$, 20.016 $^\circ$, 20.811 $^\circ$, 21.765 $^\circ$, 22.748 $^\circ$, 23.443 $^\circ$, 23.654 $^\circ$, 23.880 $^\circ$, 24.214 $^\circ$, 24.577 $^\circ$, 24.866 $^\circ$, 25.987 $^\circ$, 26.493 $^\circ$, 27.011 $^\circ$, 27.537 $^\circ$ 。

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的 XRPD 图谱基本上如图 9 所示。

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. C 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度	相对强度 (%)	编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度	相对强度 (%)
1	5.677	15.55625	246.78	23.40	18	18.907	4.68999	370.768	37.40
2	7.086	12.46468	174.338	16.20	19	19.310	4.59302	488	52.00
3	11.412	7.74789	354.173	38.00	20	19.656	4.51293	457.289	48.20
4	11.627	7.60458	296.091	30.70	21	20.016	4.43236	202.074	16.70
5	13.200	6.70204	159.051	13.10	22	20.811	4.26491	288.755	27.50
6	13.429	6.58837	406.704	43.70	23	21.765	4.0801	191.709	15.30
7	13.637	6.48789	860.956	100.00	24	22.748	3.90589	150.007	10.20
8	14.138	6.25919	639.07	72.20	25	23.443	3.79167	348	34.30
9	14.499	6.10417	439.469	47.40	26	23.654	3.75836	496.437	52.60
10	15.167	5.837	163.508	13.30	27	23.880	3.72327	586.987	63.70
11	15.555	5.6923	267.268	26.40	28	24.214	3.67274	593.149	64.20
12	15.763	5.61759	176.241	15.30	29	24.577	3.6193	297.781	27.40
13	17.076	5.18848	770.817	88.50	30	24.866	3.57789	840.849	94.90
14	17.272	5.13003	428.015	45.60	31	25.987	3.42597	237.597	20.40
15	18.016	4.91967	271.351	25.40	32	26.493	3.36169	158.619	11.10
16	18.171	4.8782	269.562	25.00	33	27.011	3.29833	149.647	10.40
17	18.614	4.76297	212.955	17.80	34	27.537	3.23652	148.863	10.40

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的差示扫描量热曲线在 237.14 \pm 3.0 $^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰。

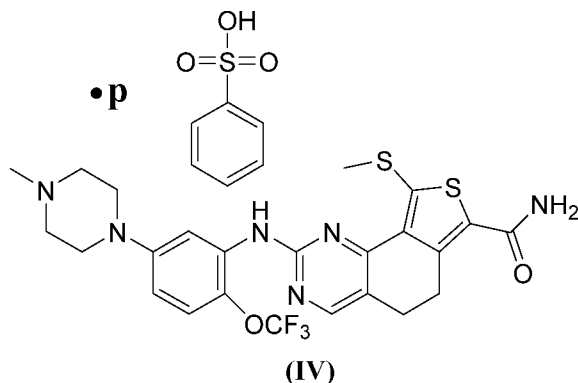
在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的 DSC 图谱如图 10 所示。

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的热重分析曲线在 100 \pm 3 $^\circ\text{C}$ 时失重达 0.469%。

在本发明的一些方案中,上述 C 晶型的 TGA 图谱如图 11 所示。

在本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 n 选自 1.0。

本发明提供了式 (IV) 化合物的 D 晶型，其中 p 选自 0.8、0.9、1.0、1.1 和 1.2，其特征在于其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $6.859 \pm 0.200^\circ$ ， $8.784 \pm 0.200^\circ$ ， $16.420 \pm 0.200^\circ$ ， $18.965 \pm 0.200^\circ$ ，



在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $6.859 \pm 0.200^\circ$ ， $8.784 \pm 0.200^\circ$ ， $10.922 \pm 0.200^\circ$ ， $13.238 \pm 0.200^\circ$ ， $16.420 \pm 0.200^\circ$ ， $18.965 \pm 0.200^\circ$ ， $20.400 \pm 0.200^\circ$ ， $24.069 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $6.859 \pm 0.200^\circ$ ， $8.784 \pm 0.200^\circ$ ， $10.922 \pm 0.200^\circ$ ， $11.644 \pm 0.200^\circ$ ， $13.238 \pm 0.200^\circ$ ， $16.420 \pm 0.200^\circ$ ， $17.596 \pm 0.200^\circ$ ， $18.965 \pm 0.200^\circ$ ， $19.390 \pm 0.200^\circ$ ， $20.400 \pm 0.200^\circ$ ， $21.416 \pm 0.200^\circ$ ， $24.069 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $6.859 \pm 0.200^\circ$ ， $8.784 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $10.922 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $11.644 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $13.238 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $13.741 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $16.420 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $16.720 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $17.596 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $17.930 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $18.965 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $19.390 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $20.400 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $21.416 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $22.630 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $23.473 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $24.069 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $24.832 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $26.587 \pm 0.200^\circ$ ，和/或 $27.661 \pm 0.200^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 6.859° ， 8.784° ， 10.922° ， 11.644° ， 13.238° ， 16.420° ， 17.596° ， 17.930° ， 18.965° ， 19.390° ， 20.400° ， 24.069° 。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 6.859° ， 8.784° ， 10.922° ， 11.644° ， 13.238° ， 13.741° ， 16.420° ， 16.720° ， 17.596° ， 17.930° ， 18.965° ， 19.390° ， 20.400° ， 21.416° ， 22.630° ， 23.473° ， 24.069° ， 24.832° ， 26.587° ， 27.661° 。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 XRPD 图谱基本上如图 13 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. D 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度	相对强度 (%)
1	6.859	12.87744	215.909	100.00%	11	18.965	4.67575	146.51	71.90%
2	8.784	10.05835	157.985	73.80%	12	19.390	4.57403	74	27.50%
3	10.922	8.09383	106.177	43.20%	13	20.400	4.34996	103.546	45.90%
4	11.644	7.59348	82.9602	30.00%	14	21.416	4.14574	53.0737	16.20%
5	13.238	6.68283	93.3143	37.50%	15	22.630	3.92601	49.7572	15.30%

6	13.741	6.43932	55.2273	15.00%	16	23.473	3.78695	49.8009	13.90%
7	16.420	5.39406	128.281	60.70%	17	24.069	3.69441	95.3462	41.60%
8	16.720	5.29809	49.0402	12.10%	18	24.832	3.58262	46.4178	12.20%
9	17.596	5.03632	74.5938	27.60%	19	26.587	3.35004	45.5258	14.20%
10	17.930	4.94327	57.4	17.10%	20	27.661	3.22235	40.7573	12.10%

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的差示扫描量热曲线在 $240.70 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 DSC 图谱如图 14 所示。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的热重分析曲线在 $120 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.295%。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 TGA 图谱如图 15 所示。

在本发明的一些方案中，上述 D 晶型的 p 选自 0.9。

本发明还提供了上述的盐型，式 (I) 化合物的 A 晶型，式 (II) 化合物的 B 晶型，式 (III) 化合物的 C 晶型和式 (IV) 化合物的 D 晶型在制备治疗实体瘤药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述治疗实体瘤药物为用于治疗结直肠癌药物。

技术效果

本发明晶型具有良好的稳定性，引湿性良好，成药前景佳。本发明化合物对 PLK1 具有较好的抑制作用，药代动力学性质佳，具有良好的口服生物利用度。

定义和说明

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。

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；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮； MeSO_3H 代表甲烷磺酸；DME 代表乙二醇二甲醚；DCM 代表二氯甲烷；Xphos 代表 2-双环己基膦-2'4'6'-三异丙基联苯；EtOAc 代表乙酸乙酯；MeOH 代表甲醇；acetone 代表丙酮；2-Me-THF 代表 2-甲基四氢呋喃；IPA 代表异丙醇。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

本发明粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号：布鲁克 D2 PHASER X-射线衍射仪

测试方法：大约 5 ~ 10 mg 样品用于 XRPD 检测。

详细的 XRPD 参数如下：

光管：Cu, $k\alpha$, ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$).

光管电压：30 kV，光管电流：10 mA

发散狭缝：0.60 mm

探测器狭缝：0.075 mm

防散射狭缝：0 mm

扫描范围：3-40 deg

步长：0.02 deg

每步停留时间：0.2 秒

本发明差热分析（Differential Scanning Calorimeter, DSC）方法

仪器型号：TA 仪器 DSC 250 型 差示扫描量热仪

测试方法：称取 1~3 mg 样品至样品盘中，精密称定，记录重量，使用铝坩埚穿孔后测试。以 10 °C/min 的升温速率从 25 °C 升温至最终温度。

本发明热重分析（Thermal Gravimetric Analyzer, TGA）方法

仪器型号：TA 仪器 TGA 550 型 热重分析仪

测试方法：取 2~5 mg 样品至样品盘（Al₂O₃）中，敞口测试，以 10 °C/min 的升温速率从 25 °C 升温至指定温度。

本发明动态蒸汽吸附分析（Dynamic Vapor Sorption, DVS）方法

仪器型号：SMS DVS Intrinsic 动态蒸汽吸附仪

测试条件：取样品（10~30 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=0.002 %/min（最短：10 min，最长：180 min）

RH（%）测试梯级：10% (90%RH-0%RH-90%RH)，5% (95%RH-90%RH 和 90%RH-95%RH)

RH（%）测试梯级范围：0%RH-95%RH-0%RH

引湿性评价分类如表 5 所示：

表 5. 引湿性评价分类

吸湿性分类	$\Delta W\%$
潮解	吸收足量水分形成液体
极具吸湿性	$\Delta W\% \geq 15\%$
有吸湿性	$15\% > \Delta W\% \geq 2\%$
略有吸湿性	$2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$
无或几乎无吸湿性	$\Delta W\% < 0.2\%$

注： $\Delta W\%$ 表示受试品在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $80 \pm 2\% \text{RH}$ 下的吸湿增重。

附图说明

图 1 为式 (I) 化合物 A 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图；

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 (I) 化合物 A 晶型的 DVS 谱图；

图 5 为式 (II) 化合物 B 晶型的 Cu-K α 辐射 XRPD 谱图；

图 6 为式 (II) 化合物 B 晶型的 DSC 谱图；

图 7 为式 (II) 化合物 B 晶型的 TGA 谱图；

图 8 为式 (II) 化合物 B 晶型的 DVS 谱图；

图 9 为式 (III) 化合物 C 晶型的 Cu-K α 辐射 XRPD 谱图；

图 10 为式 (III) 化合物 C 晶型的 DSC 谱图；

图 11 为式 (III) 化合物 C 晶型的 TGA 谱图；

图 12 为式 (III) 化合物 C 晶型的 DVS 谱图；

图 13 为式 (IV) 化合物 D 晶型的 Cu-K α 辐射 XRPD 谱图；

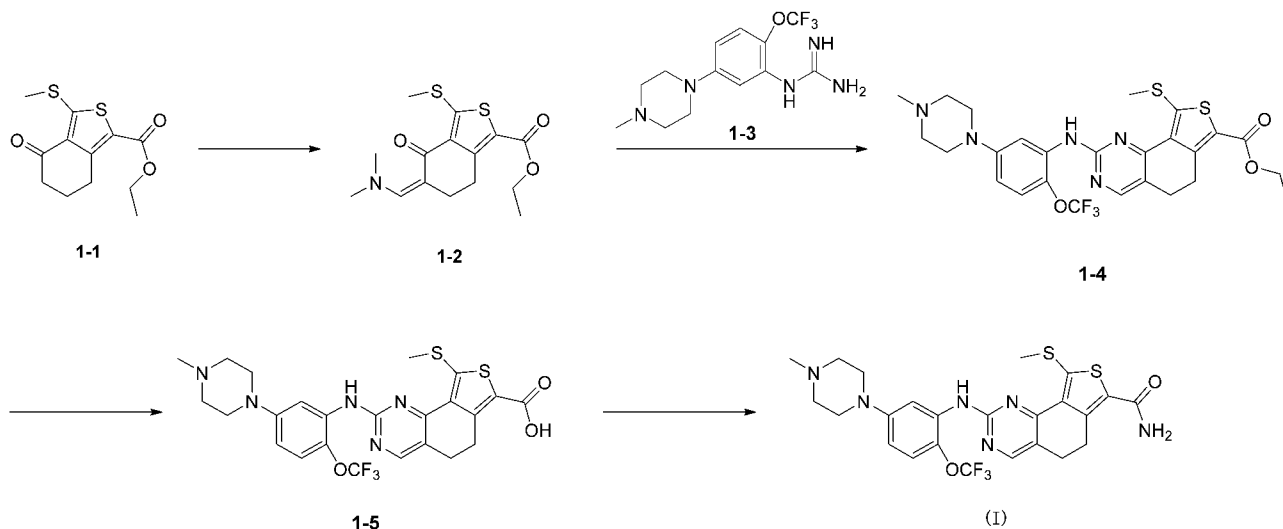
图 14 为式 (IV) 化合物 D 晶型的 DSC 谱图;

图 15 为式 (IV) 化合物 D 晶型的 TGA 谱图。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例 1: 式 (I) 化合物的制备



步骤 1: 化合物 1-2 的合成

将化合物 **1-1** (60 g) 溶于四氢呋喃 (600 mL), 20°C 下加入叔丁氧基双(二甲氨基)甲烷 (77.35 g), 加毕后升温至 80°C 反应 12 小时。降温至 20°C, 向反应液中加入水 (200 mL), 然后减压浓缩, 再向反应液中加水 (400 mL) 搅拌 3 小时, 过滤, 收集固体, 风干, 得到粗品。向粗品中加入 2-甲基四氢呋喃 (160 mL) 和甲基叔丁基醚 (480 mL), 20°C 搅拌 3 小时, 过滤, 收集固体, 将固体减压干燥得到化合物 **1-2**。LCMS: m/z (ESI) = 326.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.12 (s, 6H), 2.89 - 2.86 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.58 (s, 3H), 1.39 - 1.35 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

步骤 2: 化合物 1-4 的合成

将化合物 **1-3** (78 g) 溶于二甲基亚砜 (640 mL), 再加入化合物 **1-2** (80 g), 升温至 110°C 反应 48 小时。降温至 30°C, 加入水 (3 L) 稀释, 搅拌 0.5 小时后过滤, 用水 (200 mL) 淋洗, 收集滤饼, 向滤饼中加入乙腈 (750 mL) 后在 50°C 下搅拌 2 小时, 过滤, 用乙腈 (200 mL) 淋洗滤饼, 再向滤饼中加入乙腈 (400 mL) 后在 25°C 下搅拌 16 小时。过滤, 用乙腈 (80 mL) 淋洗滤饼, 收集滤饼, 减压干燥后得到化合物 **1-4**。LCMS: m/z (ESI) = 580.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 6H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 1.32 - 1.28 (m, 3H)。

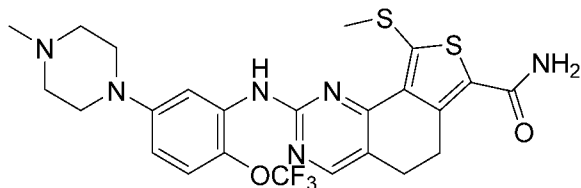
步骤 3: 化合物 1-5 的合成

将化合物 **1-4** (86.8 g) 溶于无水四氢呋喃 (520 mL), 再向体系中加入一水合氢氧化锂 (18.9 g) 的水 (780 mL) 溶液, 然后加入甲醇 (87 mL), 升温至 36.5°C 反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 除有机溶剂得到粗品, 向粗品中加入水 (780 mL) 和 2-甲基四氢呋喃 (78 mL), 搅拌下用浓盐酸调 pH 至 7 后, 再用 1N 稀盐酸调 pH 至 6.5, 过滤, 收集滤饼, 滤饼中加入丙酮 (800 mL), 搅拌下回流 2 小时后, 降温至 25°C 过滤, 丙酮 (300 mL) 淋洗, 收集滤饼减压干燥后得到化合物 **1-5**。LCMS: m/z (ESI) = 552.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 6H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 7H), 2.27 (s, 3H)。

步骤 4: 式 (I) 化合物的合成

向化合物 1-5 (10 g) 中加入二甲基亚砜 (100 mL), 然后依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(13.79 g), 二异丙基乙胺 (7.03 g), 碳酸氢铵 (4.3g), 30 °C 搅拌 16 小时。将反应液缓慢倒入水 (0.5 L) 中, 25 °C 搅拌 16 小时后过滤, 收集滤饼, 得到粗品, 向粗品中加入水 (100 mL), 25 °C 搅拌 16 小时后过滤, 收集滤饼用氮气流吹干残余溶剂得到式 (I) 化合物。LCMS: m/z (ESI) = 551.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 6H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 7H), 2.23 (s, 3H)。

实施例 2: 式 (I) 化合物 A 晶型的制备



(I)

称取 200 mg 式 (I) 化合物加入到装有 3 mL 乙醇的玻璃小瓶中, 使其成悬浊液。加入磁子后, 将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上, 60 °C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (I) 化合物的 A 晶型, XRPD 谱图如图 1 所示, DSC 谱图如图 2 所示, TGA 谱图如图 3 所示。

称取 200 mg 式 (I) 化合物加入到装有 3 mL 丙酮的玻璃小瓶中, 使其成悬浊液。加入磁子后, 将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上, 60 °C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (I) 化合物的 A 晶型。

称取 200 mg 式 (I) 化合物加入到装有 3 mL 甲醇的玻璃小瓶中, 使其成悬浊液。加入磁子后, 将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上, 60 °C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (I) 化合物的 A 晶型。

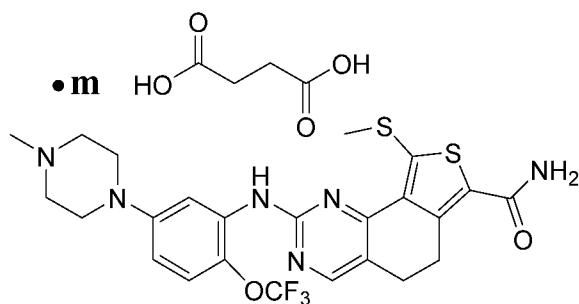
称取 200 mg 式 (I) 化合物加入到装有 1.5 mL 乙醇和 1.5 mL 水的玻璃小瓶中, 使其成悬浊液。加入磁子后, 将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上, 60 °C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (I) 化合物的 A 晶型。

称取 200 mg 式 (I) 化合物加入到装有 1.5 mL 丙酮和 1.5 mL 水的玻璃小瓶中, 使其成悬浊液。加入磁子后, 将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上, 60 °C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (I) 化合物的 A 晶型。

称取 200 mg 式 (I) 化合物加入到装有 3 mL 乙酸乙酯的玻璃小瓶中, 使其成悬浊液。加入磁子后, 将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上, 60 °C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (I) 化合物的 A 晶型。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 7.90 (s, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.77 (m, 2 H), 3.47 - 3.50 (m, 2 H), 2.99 - 3.15 (m, 4 H), 2.74 - 2.83 (m, 5 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H)。

实施例 3: 式 (II) 化合物 B 晶型的制备

13



(II)

称取约 50 mg 的式 (I) 化合物 A 晶型至 1.0 mL 乙醇中, 在 50°C 下搅拌。将称量好的 11.38 mg 琥珀酸的 1 mL 的乙醇溶剂稀释, 将稀释后的琥珀酸溶液缓慢滴加入上述溶剂中, 在 50°C 下搅拌 20 h, 后降温至 25°C 搅拌 4 天, 过滤后在 50°C 下干燥约 18h 得到式 (II) 化合物 B 晶型, XRPD 谱图如图 5 所示, DSC 谱图如图 6 所示, TGA 谱图如图 7 所示。

称取 45 mg 琥珀酸加入到装有 3 mL 乙醇的玻璃小瓶中, 使其溶解。称取 200 mg 式 (I) 化合物加入上述溶液中, 将反应液置于磁力加热搅拌器上, 60°C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (II) 化合物 B 晶型。

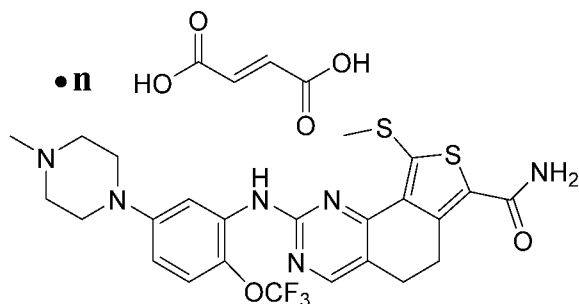
称取 45 mg 琥珀酸加入到装有 3 mL 甲醇的玻璃小瓶中, 使其溶解。称取 200 mg 式 (I) 化合物加入上述溶液中, 将反应液置于磁力加热搅拌器上, 60°C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (II) 化合物 B 晶型。

称取 45 mg 琥珀酸加入到装有 1.5 mL 甲醇和 1.5 mL 水的玻璃小瓶中, 使其溶解。称取 200 mg 式 (I) 化合物加入上述溶液中, 将反应液置于磁力加热搅拌器上, 60°C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (II) 化合物 B 晶型。

称取 45 mg 琥珀酸加入到装有 1.5 mL 乙醇和 1.5 mL 水的玻璃小瓶中, 使其溶解。称取 200 mg 式 (I) 化合物加入上述溶液中, 将反应液置于磁力加热搅拌器上, 60°C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (II) 化合物 B 晶型。

称取 45 mg 琥珀酸加入到装有 3 mL 丙酮的玻璃小瓶中, 使其溶解。称取 200 mg 式 (I) 化合物加入上述溶液中, 将反应液置于磁力加热搅拌器上, 60°C 下搅拌过夜后将温度降低至室温, 过滤, 固体样品用真空泵减压浓缩, 得式 (II) 化合物 B 晶型。根据核磁谱图解析 m 为 1.1。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 7.95 (s, 1 H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.01 - 3.20 (m, 4 H), 2.81 - 2.90 (m, 5 H), 2.58 - 2.67 (m, 2 H), 2.53 (s, 4.4 H), 2.18 (s, 3 H)。

实施例 4: 式 (III) 化合物 C 晶型的制备



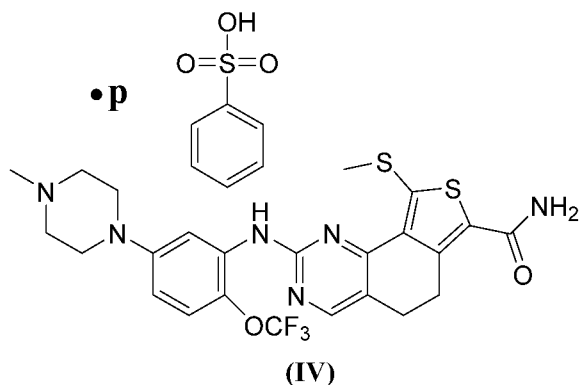
(III)

称取实施例 1 步骤 4 中粗品 155 mg, 加入水 (1.5 mL), 加浓盐酸 (1.5 mL) 将粗品溶清后, 加入氢氧化钠固体将 pH 调至大于 14, 过滤, 收集滤饼, 向其中加入水 (1 mL), 在 25°C 下搅拌 6 小时, 过滤, 收集滤饼, 烘箱 50°C 烘 16 小时后得 150 mg, 与 33.2 mg 富马酸加入到 4.0 mL 玻璃小瓶中, 加入 2 mL 的乙酸

乙酯使其成悬浊液。加入磁子后，将上述悬浊液样品置于磁力加热搅拌器上（50℃）进行试验，50℃下搅拌过夜后降温，搅拌下降温至25℃后过滤，收集滤饼得到式（III）化合物C晶型。

称取实施例1步骤4中粗品520mg，加入水（5.2mL），加浓盐酸（5.2mL）将粗品溶清后，加入氢氧化钠固体将pH调至大于14，过滤，收集滤饼，向其中加入水（3.7mL），在25℃下搅拌6小时，过滤，收集滤饼，烘箱50℃烘16小时后得500mg，将其加入到40.0mL玻璃小瓶中，加入5mL二氯甲烷和甲醇的混合溶液（二氯甲烷：甲醇=2:1），加入磁子50℃搅拌使其溶清后，将110.7mg富马酸溶于10mL二氯甲烷和甲醇的混合溶液（二氯甲烷：甲醇=2:1）后，将其滴加进玻璃小瓶中，将上述反应液样品置于磁力加热搅拌器上（50℃）进行试验，50℃下搅拌3小时后降温，搅拌下冷却至20℃后过滤，收集滤饼得式（III）化合物C晶型，根据核磁谱图解析n为1.0，XRPD谱图如图9所示，DSC谱图如图10所示，TGA谱图如图11所示。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆）δ: 8.48 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.22 - 7.15 (m, 1 H), 6.76 - 6.69 (m, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 3.23 - 3.16 (m, 4 H), 3.15 - 3.08 (m, 2 H), 2.79 - 2.70 (m, 2 H), 2.60 - 2.55 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)。

实施例5：式（IV）化合物D晶型的制备



称取约50mg的式（I）化合物A晶型至1.0mL乙醇中，在50℃下搅拌。将称量好的15.28mg苯磺酸的1mL的乙醇溶剂稀释，将稀释后的苯磺酸溶液缓慢滴加入上述溶剂中，在50℃下搅拌20h，后降温至25℃搅拌4天，过滤后在50℃下干燥约18h得到式（IV）化合物D晶型，根据核磁谱图解析p为0.9，XRPD谱图如图13所示，DSC谱图如图14所示，TGA谱图如图15所示，¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆）δ: 9.37 - 9.69 (m, 0.9 H), 8.59 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1.8 H), 7.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 2.7 H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.80 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.40 - 3.96 (m, 4 H), 2.92 - 3.26 (m, 6 H), 2.86 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H)。

实施例6：晶型筛选实验

6.1 悬浮转晶

悬浮转晶的操作过程为称取一定量的式（I）化合物A晶型，加入一定量的溶剂，在一定温度下使体系维持悬浮搅拌的状态，一段时间后将固体滤出进行分析。具体条件如表6所示。

表6. 悬浮转晶

条件	溶质/mg	溶剂	体积/mL	温度/°C	结果
1	40.90	乙腈	2.0	50	A晶型
2	40.12	乙酸乙酯	2.0	50	A晶型
3	40.65	甲苯	2.0	50	A晶型
4	39.19	丁酮	1.0	50	A晶型

6.2 冷却结晶

冷却结晶的操作过程为将一定量的式（I）化合物A晶型高温下溶解于一定量溶剂中，高温下搅拌一

段时间后，以一定降温速率冷却至较低的温度，降至低温后若有固体析出，则将其滤出进行固态分析。具体条件如表 7 所示。

表 7. 冷却结晶

条件	溶质/mg	溶剂	体积/mL	温度/°C	结果
1	40.85	四氢呋喃	1.0 mL	50-25	A 晶型
2	40.92	2-甲基-四氢呋喃	5.0 mL	50-25	A 晶型

6.3 溶析结晶

溶剂结晶的操作过程为将一定量式 (I) 化合物 A 晶型溶解于正溶剂中获得原料药的溶液，在一定温度下将原料药溶液缓慢加入反溶剂，若有固体析出则滤出进行分析。具体条件如表 8 所示。

表 8. 溶析结晶

条件	溶质/mg	溶剂/mL	反溶剂/mL	体积/mL	温度/°C	结果
1	40.74	THF	H ₂ O	2.0+4.0	25-5	A 晶型
2	40.73	THF	IPAc	2.0+6.0	25-5	A 晶型
3	39.92	THF	Tol	2.0+4.0	25-5	A 晶型
4	40.59	DCM	ACN	4.0	25-5	A 晶型
5	39.73	DCM	MTBE	4.0	25-5	A 晶型
6	40.07	DMSO	EtOAc	0.6+8.0	25-5	A 晶型

实验结论：式 (I) 化合物 A 晶型在不同的溶剂与温度下具有一定的稳定性。

实施例 7：式 (I) 化合物 A 晶型吸湿性研究

实验材料：

SMS DVS Intrinsic 动态蒸汽吸附仪

实验方法：

取式 (I) 化合物 A 晶型 10~30 mg 置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果：

式 (I) 化合物 A 晶型的 DVS 谱图如图 4 所示，当湿度升至 80% 时， $\Delta W = 0.1671\%$ 。

实验结论：

式 (I) 化合物 A 晶型在 25°C 和 80% RH 下的吸湿增重为 0.1671%，样品无引湿性。

实施例 8：式 (II) 化合物 B 晶型吸湿性研究

实验材料：

SMS DVS Intrinsic 动态蒸汽吸附仪

实验方法：

取式 (II) 化合物 B 晶型 10~30 mg 置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果：

式 (II) 化合物 B 晶型的 DVS 谱图如图 8 所示，当湿度升至 80% 时， $\Delta W = 2.078\%$ 。

实验结论：

式 (II) 化合物 B 晶型在 25°C 和 80% RH 下的吸湿增重为 2.078%，有吸湿性。

实施例 9：式 (III) 化合物 C 晶型吸湿性研究

实验材料：

SMS DVS Intrinsic 动态蒸汽吸附仪

实验方法:

取式 (III) 化合物 C 晶型 10~30 mg 置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果:

式 (III) 化合物 C 晶型的 DVS 谱图如图 12 所示, 当湿度升至 80% 时, $\Delta W = 2.919\%$ 。

实验结论:

式 (III) 化合物 C 晶型在 25°C 和 80 % RH 下的吸湿增重为 2.919%, 有吸湿性。

实施例 10: 式 (I) 化合物 A 晶型和式 (II) 化合物 B 晶型的固体稳定性试验**实验目的:**

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2020 版四部通则 9001), 考察式 (I) 化合物 A 晶型和式 (II) 化合物 B 晶型在高温高湿 (40°C/75%RH, 敞口) (60°C/75%RH, 敞口) 条件下的稳定性。

实验操作:

称取式 (I) A 晶型和式 (II) 化合物 B 晶型 10~30 mg, 置于玻璃样品瓶的底部, 摊成薄薄一层。样品敞口放置, 保证样品能与环境空气充分接触。不同条件下放置的样品于第 10 天, 30 天, 60 天取样检测 (XRPD), 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较, 试验结果如表 9 所示:

表 9. 式 (I) 化合物 A 晶型和式 (II) 化合物 B 晶型的固体稳定性试验结果

	试验条件	时间点	晶型
式 (I) 化合物 A 晶型	初始样品	0 天	A 晶型
	40°C/75%RH	10 天	A 晶型
	60°C/75%RH	10 天	A 晶型
	40°C/75%RH	30 天	A 晶型
	60°C/75%RH	30 天	A 晶型
	40°C/75%RH	60 天	A 晶型
	60°C/75%RH	60 天	A 晶型
式 (II) 化合物 B 晶型	初始样品	0 天	B 晶型
	40°C/75%RH	10 天	B 晶型
	60°C/75%RH	10 天	B 晶型

实验结论: 式 (I) 化合物 A 晶型和式 (II) 化合物 B 晶型在高温、高湿条件下具有良好的稳定性。

测试例 1: 雄性比格犬口服受试化合物的药代动力学研究**实验目的:**

本实验旨在研究受试化合物口服给药后在雄性比格犬血浆中的药代动力学情况。

实验操作:

口服给药组: 称取受试化合物适量 (以游离态计算), 使用 0.5%MC 的水溶液溶解, 涡旋超声 10 min 至化合物呈乳白色均一混悬状态, 制备得 1.0 mg/mL 均一混悬溶液备用。选取 11 kg 左右的雄性比格犬, 口服给予受试化合物。样品采集时间为: 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 小时。

每个时间点通过前肢静脉采集大约 1 mL 全血用于制备血浆供高效液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 进行浓度测定。采用 WinNonlin 8.2.0 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度, 使用线性对数梯形法方法计算药动力学参数, 实验结果如表 10 所示:

表 10. A 晶型、B 晶型和 C 晶型的药代动力学研究结果

		雄性比格犬口服受试化合物的药代动力学研究		
	化合物的盐型晶型	式 (I) 化合物 A 晶型	式 (II) 化合物 B 晶型	式 (III) 化合物 C 晶型
PO	Dose (mpk) (以游离态计算)	5.0	5.0	5.0
	C_{max} (nM)	106	123	132
	T_{max} (h)	3.0	4.0	6.0
	T_{1/2} (h)	4.6	5.0	4.0
	AUC_{0-last} (nM.h)	907	1107	1591

实验结论: 式 (I) 化合物 A 晶型、式 (II) 化合物 B 晶型和式 (III) 化合物 C 晶型在雄性比格犬口服给药中均有较好的吸收。

测试例 2: 体外 PLK1 激酶活性评价

采用 ³³P 同位素标记激酶活性测试 (Reaction Biology Corp) 测定 IC₅₀ 值来评价受试化合物对人源 PLK1 蛋白激酶的抑制能力。

缓冲液条件: 20 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO

试验步骤: 室温下, 将受试化合物溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 溶液待用。将底物 Casein 溶解在新配制的缓冲液中 (终浓度 20 μM), 向其中加入受测 PLK1 激酶 (终浓度 12 nM) 并混合均匀。利用声波移液系统 Echo 550 将 DMSO 溶解的受试化合物母液按设定的终浓度梯度 (最高终浓度为 1 μM, 3 倍稀释, 10 个梯度) 加入上述混匀的反应液中。在室温下孵育 20 分钟后, 加入 ³³P-ATP (终浓度 0.01 μCi/μL), 在室温下孵育 120 分钟后, 将反应液点在 P81 离子交换滤纸 (Whatman # 3698-915) 上。用 0.75% 磷酸溶液反复清洗滤纸后, 测定滤纸上残留的放射性磷酸化底物水平。%激酶活性=激酶活性受试化合物/激酶活性空白组 (DMSO) × 100%, 通过 Prism4 软件 (GraphPad) 进行曲线拟合得到 IC₅₀ 值, 实验结果如表 11 所示。

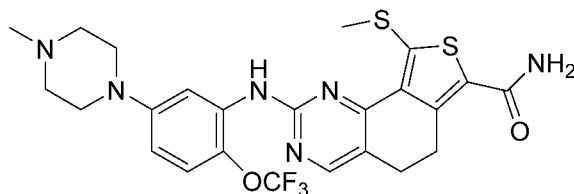
表 11. 本发明化合物体外 PLK1 激酶活性筛选试验结果

化合物编号	PLK1/IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物 A 晶型	2.48

实验结论: 式 (I) 化合物 A 晶型对 PLK1 展现出较好的抑制活性。

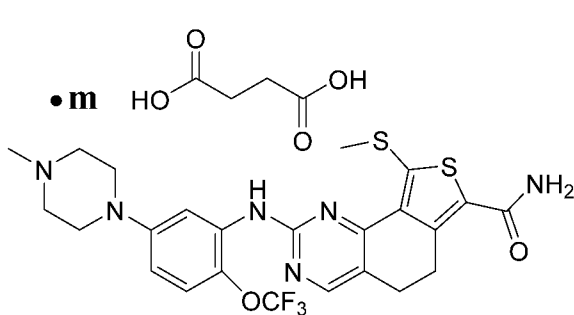
权利要求书

1. 式 (I) 化合物的琥珀酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、L-酒石酸盐、甲烷磺酸盐、L-苹果酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐和 L-天冬氨酸盐:

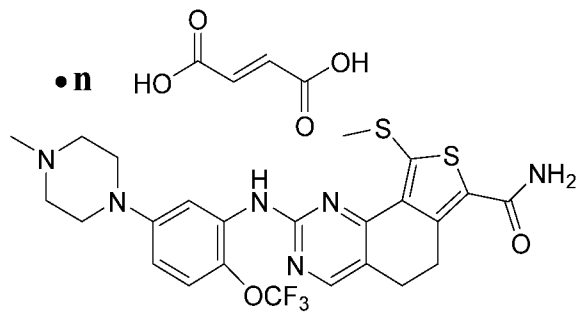


(I)

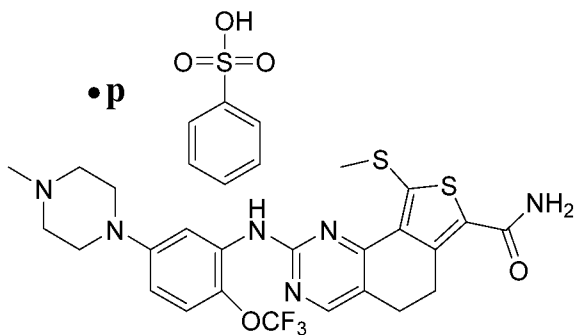
2. 根据权利要求 1 所述的化合物的盐, 其选自:



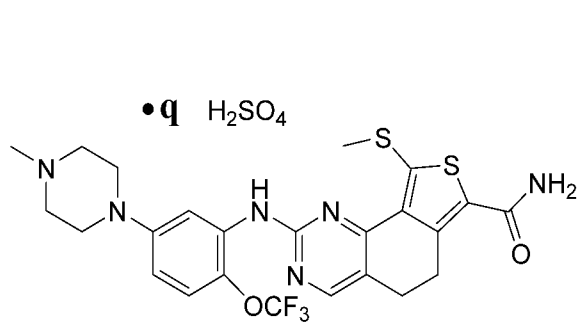
(II)



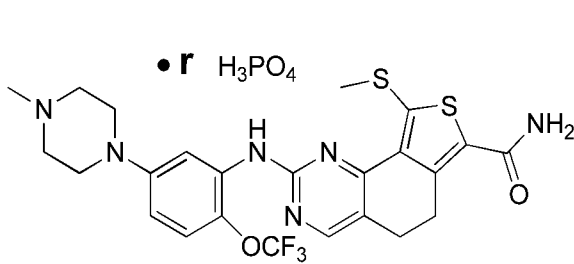
(III)



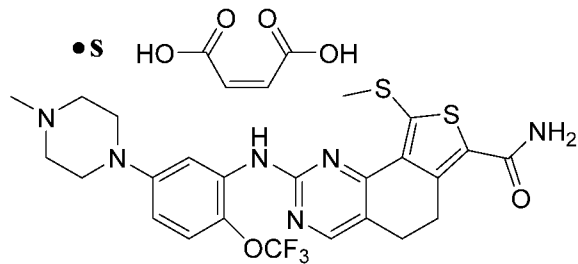
(IV)



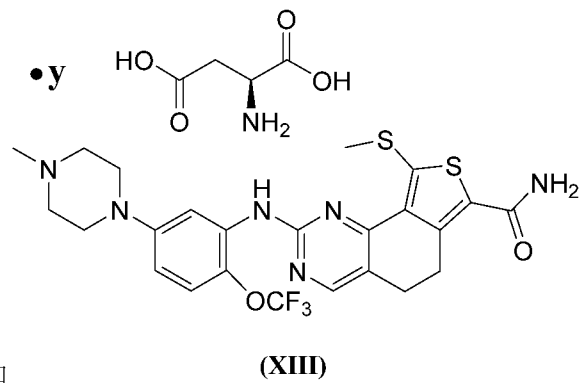
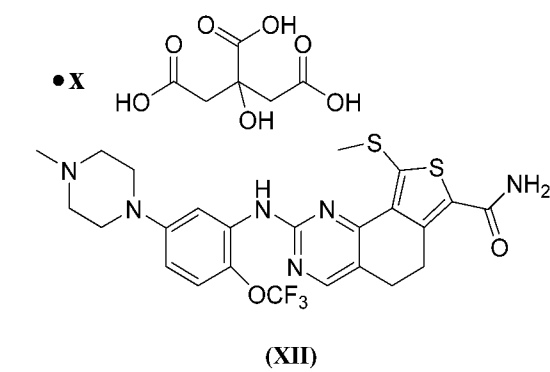
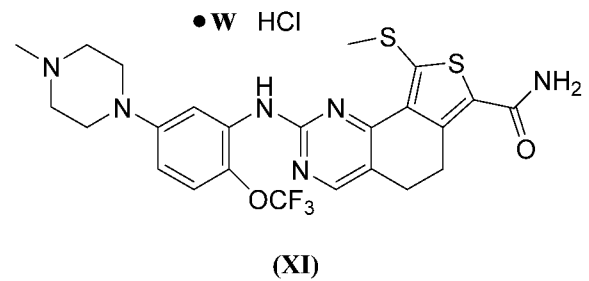
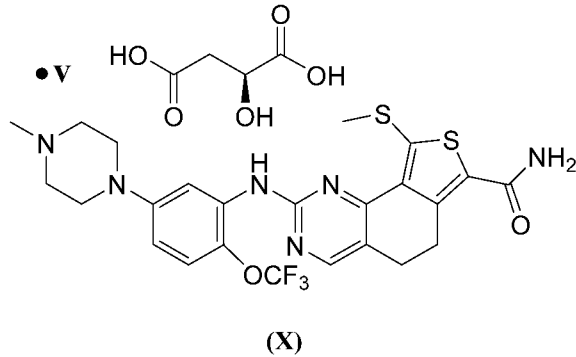
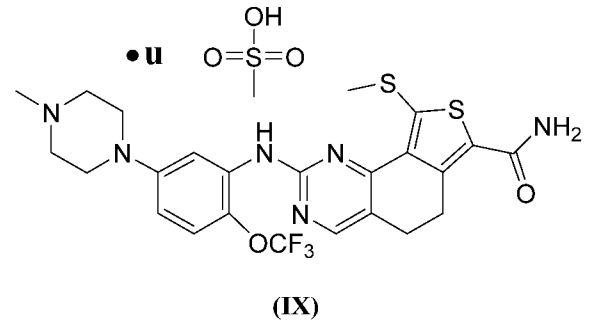
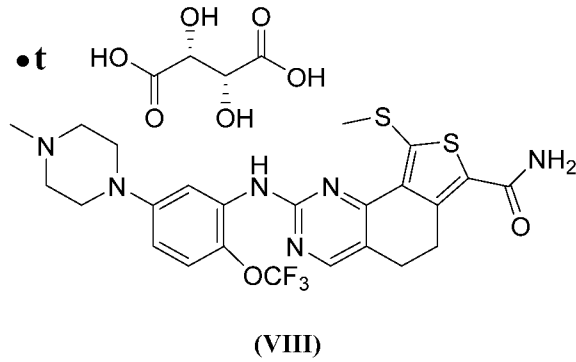
(V)



(VI)



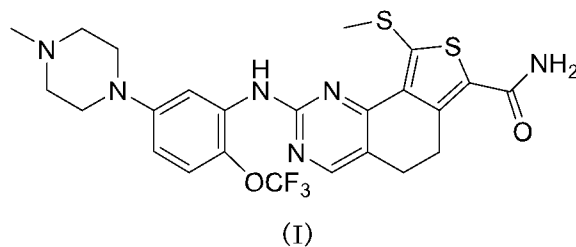
(VII)



和

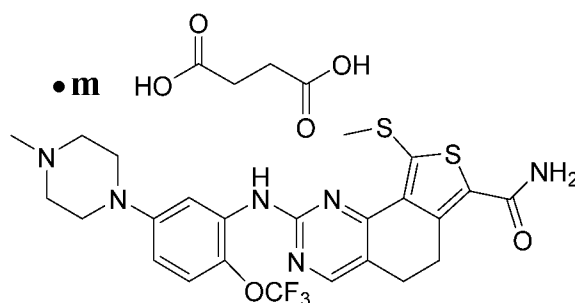
其中，m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x和y分别独立地选自0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9和2.0。

- 根据权利要求2所述的盐，其中m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x和y分别独立地选自1.0。
- 式(I)化合物的A晶型，其特征在于其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $6.305 \pm 0.200^\circ$ ， $9.140 \pm 0.200^\circ$ ， $12.661 \pm 0.200^\circ$ ， $19.637 \pm 0.200^\circ$ ，



- 根据权利要求4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： $6.305 \pm 0.200^\circ$ ， $9.140 \pm 0.200^\circ$ ， $9.681 \pm 0.200^\circ$ ， $12.661 \pm 0.200^\circ$ ， $13.479 \pm 0.200^\circ$ ， $19.637 \pm 0.200^\circ$ ， $23.281 \pm 0.200^\circ$ ， $24.892 \pm 0.200^\circ$ 。
- 根据权利要求5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： $6.305 \pm 0.200^\circ$ ， $9.140 \pm 0.200^\circ$ ， $9.681 \pm 0.200^\circ$ ， $12.661 \pm 0.200^\circ$ ， $13.479 \pm 0.200^\circ$ ， $14.139 \pm 0.200^\circ$ ， $16.523 \pm 0.200^\circ$ ， $18.385 \pm 0.200^\circ$ ， $19.637 \pm 0.200^\circ$ ， $21.161 \pm 0.200^\circ$ ， $23.281 \pm 0.200^\circ$ ， $24.892 \pm 0.200^\circ$ 。

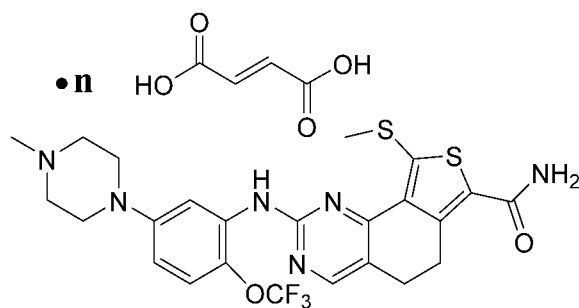
7. 根据权利要求 6 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.305° , 9.140° , 9.681° , 11.138° , 12.661° , 13.479° , 14.139° , 15.175° , 16.523° , 18.385° , 18.710° , 19.094° , 19.637° , 19.904° , 20.692° , 21.161° , 21.915° , 22.159° , 23.281° , 23.630° , 24.892° , 25.491° , 26.582° , 32.389° 。
8. 根据权利要求 4~7 任意一项所述的 A 晶型, 其 XRPD 图谱基本上如图 1 所示。
9. 根据权利要求 4~7 任意一项所述的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $222.64 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。
10. 根据权利要求 9 所述的 A 晶型, 其 DSC 图谱如图 2 所示。
11. 根据权利要求 4~7 任意一项所述的 A 晶型, 其热重分析曲线在 $242 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 1.220%。
12. 根据权利要求 11 所述的 A 晶型, 其 TGA 图谱如图 3 所示。
13. 式 (II) 化合物的 B 晶型, 其中 m 选自 0.8、0.9、1.0、1.1 和 1.2, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $13.855 \pm 0.200^\circ$, $17.861 \pm 0.200^\circ$, $19.915 \pm 0.200^\circ$, $24.154 \pm 0.200^\circ$,



(II)

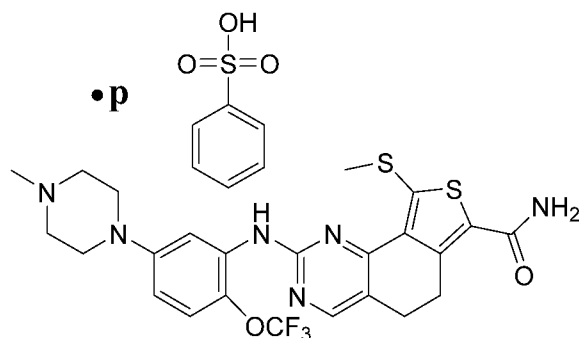
14. 根据权利要求 13 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $7.333 \pm 0.200^\circ$, $13.855 \pm 0.200^\circ$, $17.861 \pm 0.200^\circ$, $18.764 \pm 0.200^\circ$, $19.915 \pm 0.200^\circ$, $20.651 \pm 0.200^\circ$, $24.154 \pm 0.200^\circ$, $27.518 \pm 0.200^\circ$ 。
15. 根据权利要求 14 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $7.333 \pm 0.200^\circ$, $11.034 \pm 0.200^\circ$, $13.855 \pm 0.200^\circ$, $14.350 \pm 0.200^\circ$, $16.116 \pm 0.200^\circ$, $17.861 \pm 0.200^\circ$, $18.764 \pm 0.200^\circ$, $19.915 \pm 0.200^\circ$, $20.651 \pm 0.200^\circ$, $21.157 \pm 0.200^\circ$, $24.154 \pm 0.200^\circ$, $27.518 \pm 0.200^\circ$ 。
16. 根据权利要求 15 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: 7.333° , 11.034° , 12.635° , 13.534° , 13.855° , 14.350° , 16.116° , 17.483° , 17.861° , 18.764° , 19.658° , 19.915° , 20.651° , 21.157° , 23.449° , 23.806° , 24.154° , 24.702° , 26.884° , 27.518° , 31.071° 。
17. 根据权利要求 13~16 任意一项所述的 B 晶型, 其 XRPD 图谱基本上如图 5 所示。
18. 根据权利要求 13~16 任意一项所述的 B 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $193.63 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。
19. 根据权利要求 18 所述的 B 晶型, 其 DSC 图谱如图 6 所示。
20. 根据权利要求 13~16 任意一项所述的 B 晶型, 其热重分析曲线在 $92 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.867%。
21. 根据权利要求 20 所述的 B 晶型, 其 TGA 图谱如图 7 所示。
22. 式 (III) 化合物的 C 晶型, 其中 n 选自 0.8、0.9、1.0、1.1 和 1.2, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $13.637 \pm 0.200^\circ$, $14.138 \pm 0.200^\circ$, $17.076 \pm 0.200^\circ$, $24.866 \pm 0.200^\circ$,

21



(III)

23. 根据权利要求 22 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: $11.412 \pm 0.200^\circ$, $13.637 \pm 0.200^\circ$, $14.138 \pm 0.200^\circ$, $17.076 \pm 0.200^\circ$, $19.310 \pm 0.200^\circ$, $23.654 \pm 0.200^\circ$, $24.214 \pm 0.200^\circ$, $24.866 \pm 0.200^\circ$ 。
24. 根据权利要求 23 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: $11.412 \pm 0.200^\circ$, $13.637 \pm 0.200^\circ$, $14.138 \pm 0.200^\circ$, $15.555 \pm 0.200^\circ$, $17.076 \pm 0.200^\circ$, $18.016 \pm 0.200^\circ$, $18.907 \pm 0.200^\circ$, $19.310 \pm 0.200^\circ$, $20.811 \pm 0.200^\circ$, $23.654 \pm 0.200^\circ$, $24.214 \pm 0.200^\circ$, $24.866 \pm 0.200^\circ$ 。
25. 根据权利要求 24 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: 5.677° , 7.086° , 11.412° , 11.627° , 13.200° , 13.429° , 13.637° , 14.138° , 14.499° , 15.167° , 15.555° , 15.763° , 17.076° , 17.272° , 18.016° , 18.171° , 18.614° , 18.907° , 19.310° , 19.656° , 20.016° , 20.811° , 21.765° , 22.748° , 23.443° , 23.654° , 23.880° , 24.214° , 24.577° , 24.866° , 25.987° , 26.493° , 27.011° , 27.537° 。
26. 根据权利要求 22~25 任意一项所述的 C 晶型, 其 XRPD 图谱基本上如图 9 所示。
27. 根据权利要求 22~25 任意一项所述的 C 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $237.14 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。
28. 根据权利要求 27 所述的 C 晶型, 其 DSC 图谱如图 10 所示。
29. 根据权利要求 22~25 任意一项所述的 C 晶型, 其热重分析曲线在 $100 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.469%。
30. 根据权利要求 29 所述的 C 晶型, 其 TGA 图谱如图 11 所示。
31. 式 (IV) 化合物的 D 晶型, 其中 p 选自 0.8、0.9、1.0、1.1 和 1.2, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $6.859 \pm 0.200^\circ$, $8.784 \pm 0.200^\circ$, $16.420 \pm 0.200^\circ$, $18.965 \pm 0.200^\circ$,



(IV)

32. 根据权利要求 31 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: $6.859 \pm 0.200^\circ$, $8.784 \pm 0.200^\circ$, $10.922 \pm 0.200^\circ$, $13.238 \pm 0.200^\circ$, $16.420 \pm 0.200^\circ$, $18.965 \pm 0.200^\circ$, $20.400 \pm 0.200^\circ$, $24.069 \pm 0.200^\circ$ 。
33. 根据权利要求 32 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: $6.859 \pm 0.200^\circ$, $8.784 \pm 0.200^\circ$, $10.922 \pm 0.200^\circ$, $11.644 \pm 0.200^\circ$, $13.238 \pm 0.200^\circ$, $16.420 \pm 0.200^\circ$, $17.596 \pm 0.200^\circ$, $18.965 \pm 0.200^\circ$, $19.390 \pm 0.200^\circ$, $20.400 \pm 0.200^\circ$, $21.416 \pm 0.200^\circ$, $24.069 \pm 0.200^\circ$ 。

34. 根据权利要求 33 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： 6.859° ， 8.784° ， 10.922° ， 11.644° ， 13.238° ， 13.741° ， 16.420° ， 16.720° ， 17.596° ， 17.930° ， 18.965° ， 19.390° ， 20.400° ， 21.416° ， 22.630° ， 23.473° ， 24.069° ， 24.832° ， 26.587° ， 27.661° 。
35. 根据权利要求 31~34 任意一项所述的 D 晶型，其 XRPD 图谱基本上如图 13 所示。
36. 根据权利要求 31~34 任意一项所述的 D 晶型，其差示扫描量热曲线在 $240.70 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始值。
37. 根据权利要求 36 所述的 D 晶型，其 DSC 图谱如图 14 所示。
38. 根据权利要求 31~34 任意一项所述的 D 晶型，其热重分析曲线在 $120 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 0.295%。
39. 根据权利要求 38 所述的 D 晶型，其 TGA 图谱如图 15 所示。
40. 根据权利要求 1~3 任意一项所述的盐型，权利要求 4~12 任意一项所述的 A 晶型，权利要求 13~21 任意一项所述的 B 晶型，权利要求 22~30 任意一项所述的 C 晶型或权利要求 31~39 任意一项所述的 D 晶型在制备治疗实体瘤药物中的应用。
41. 根据权利要求 40 所述的应用，其特征在于，所述治疗实体瘤药物为治疗结直肠癌药物。

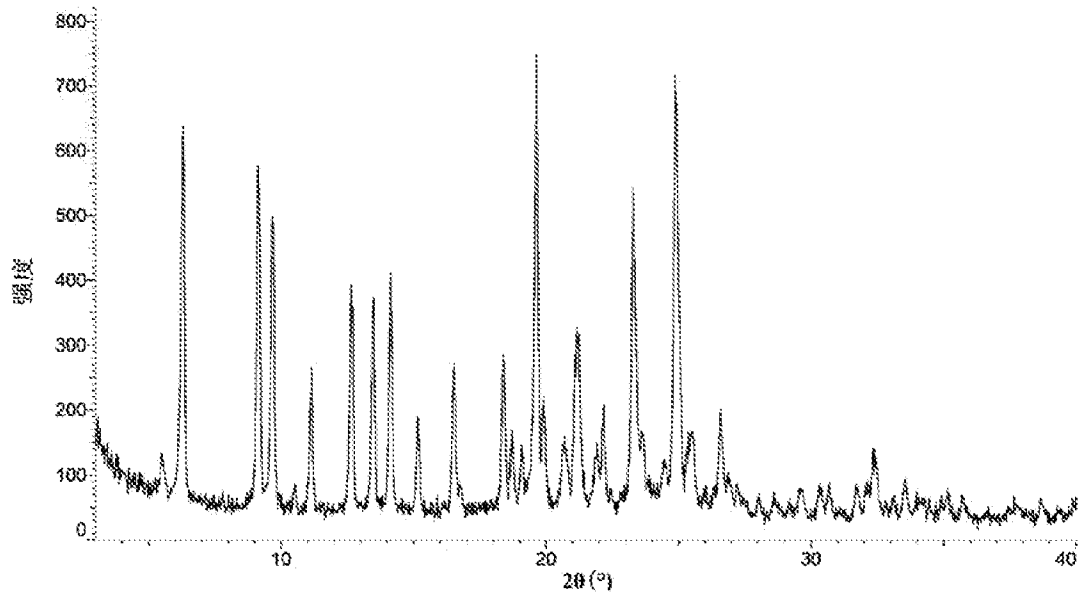


图 1

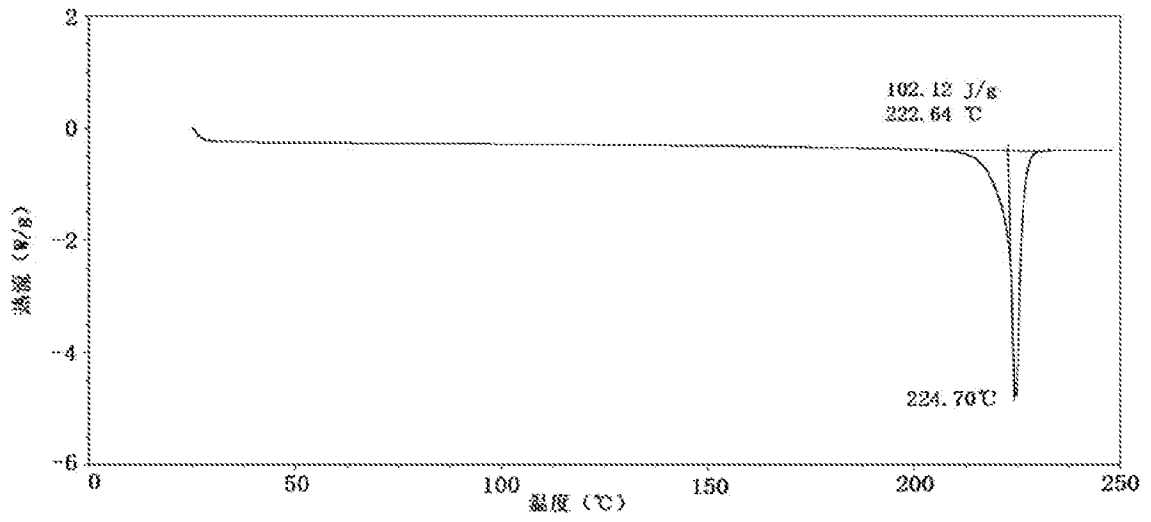


图 2

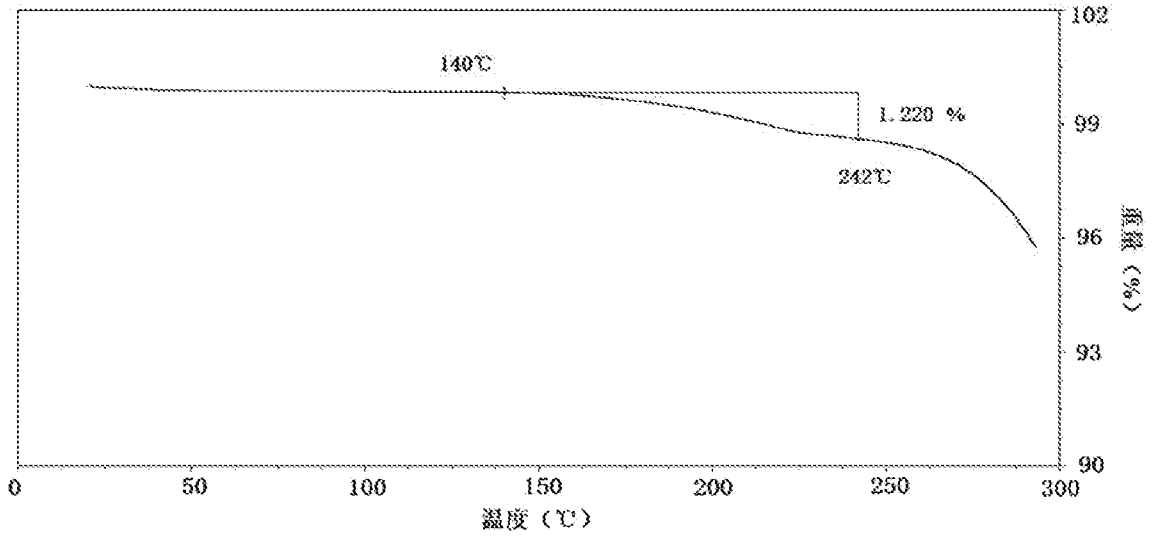


图 3

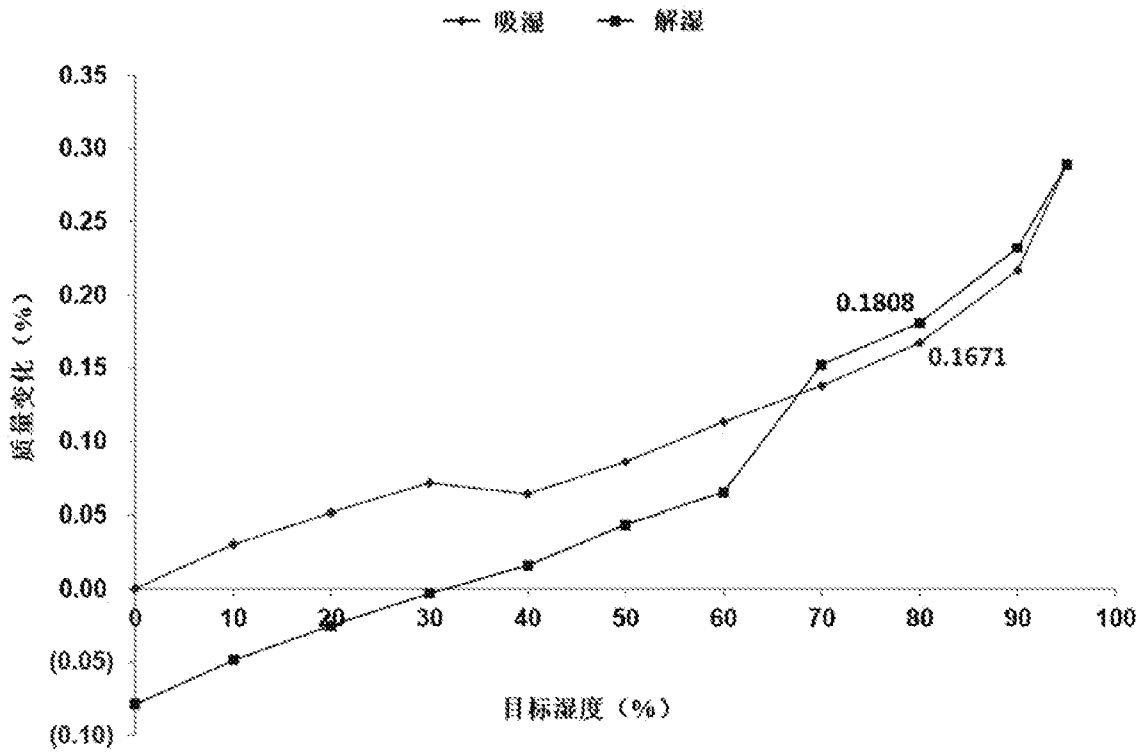


图 4

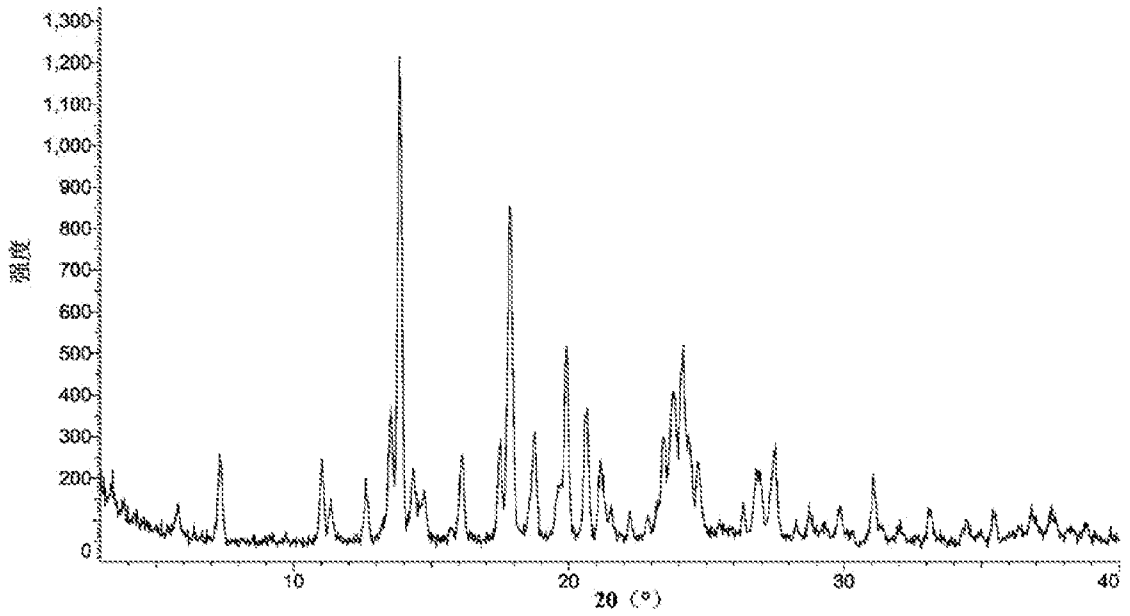


图 5

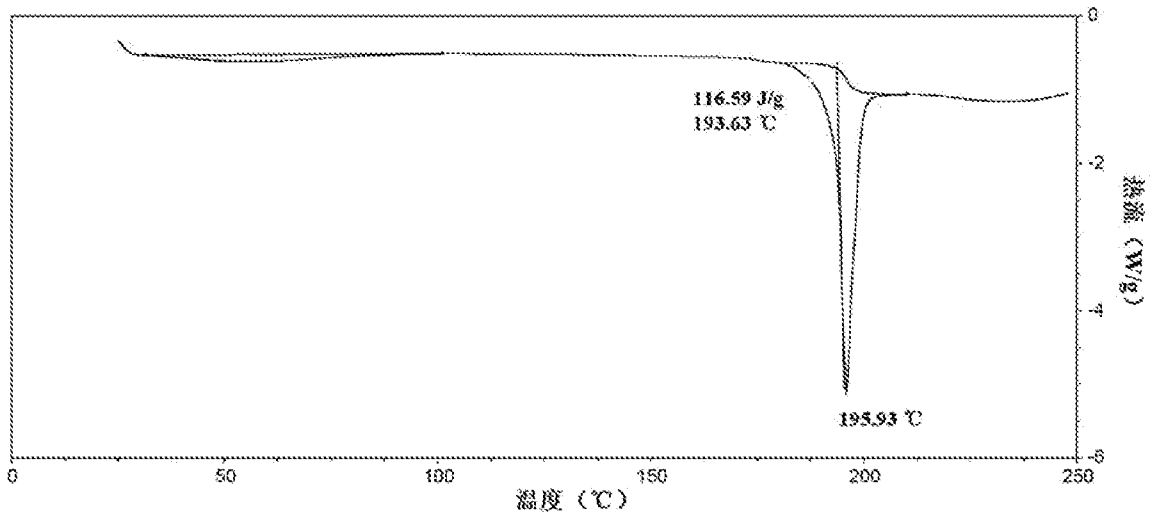


图 6

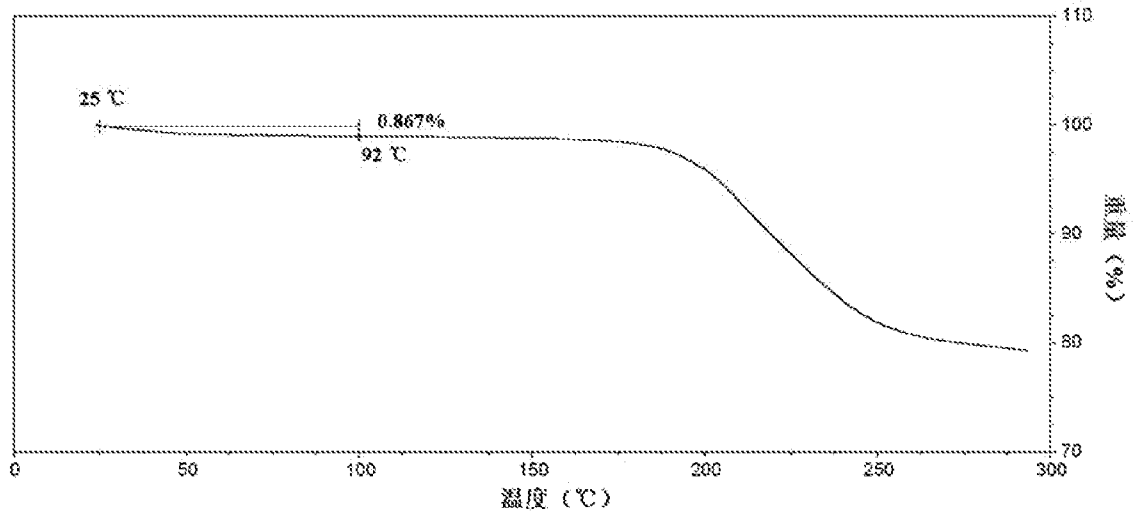


图 7

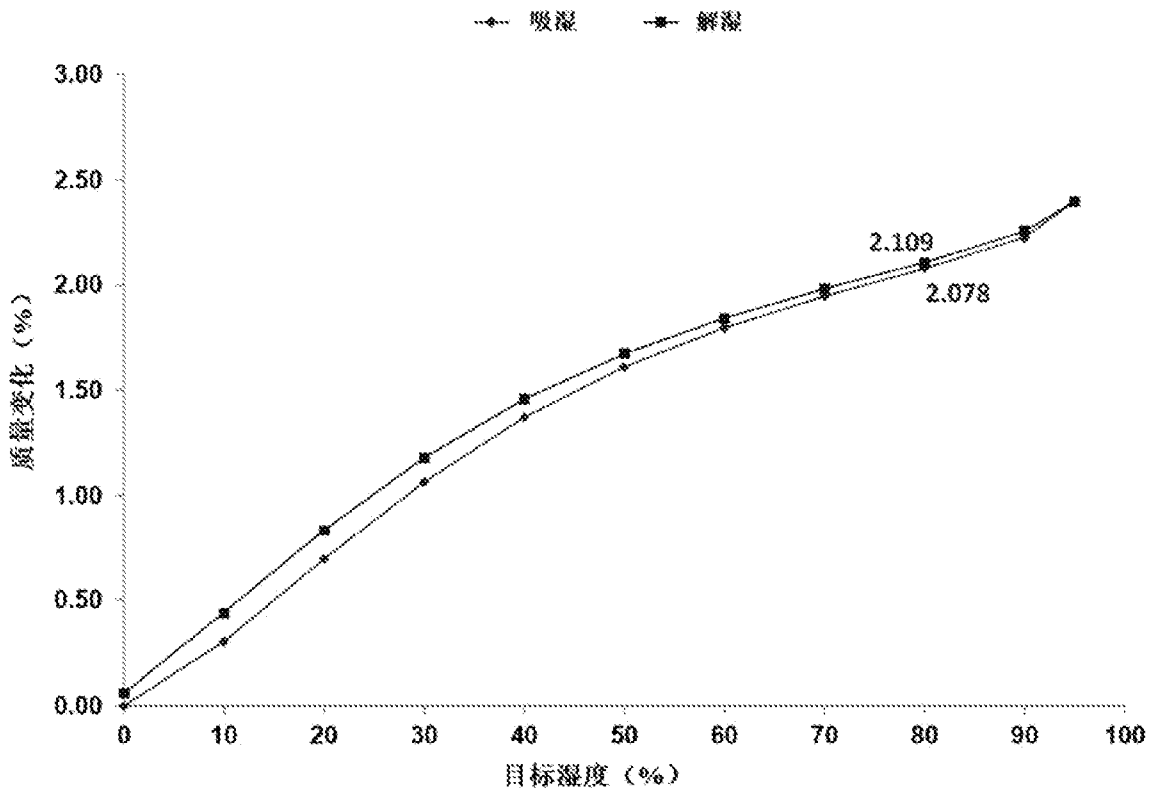


图 8

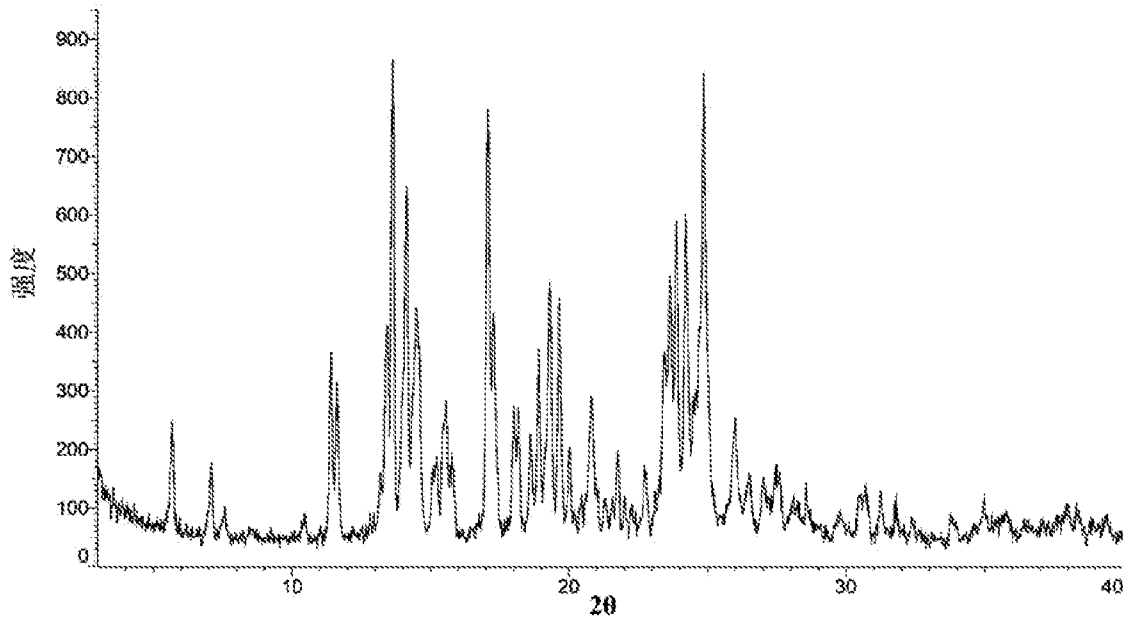


图 9

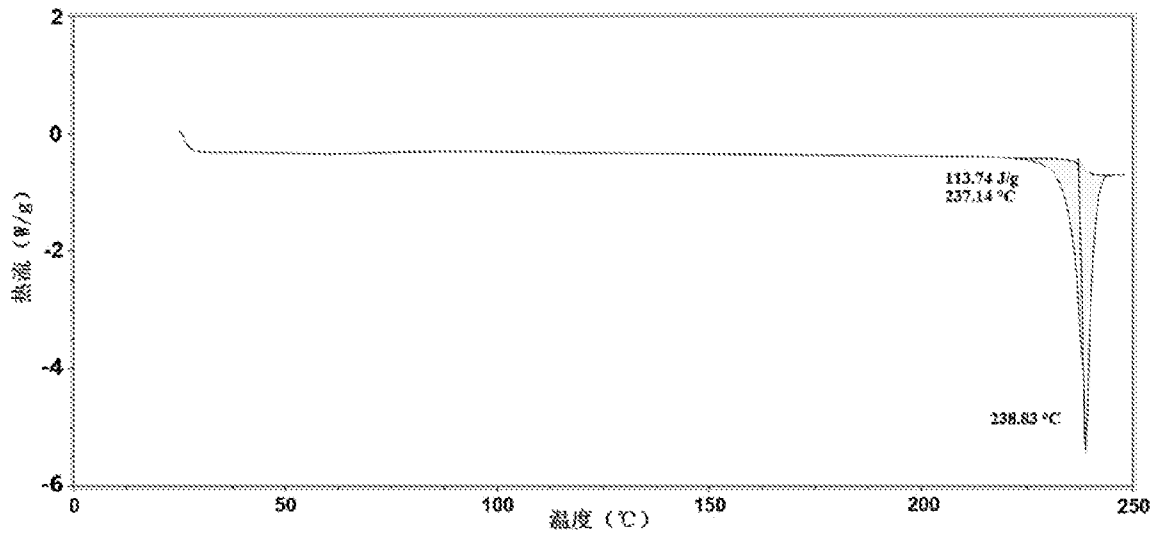


图 10

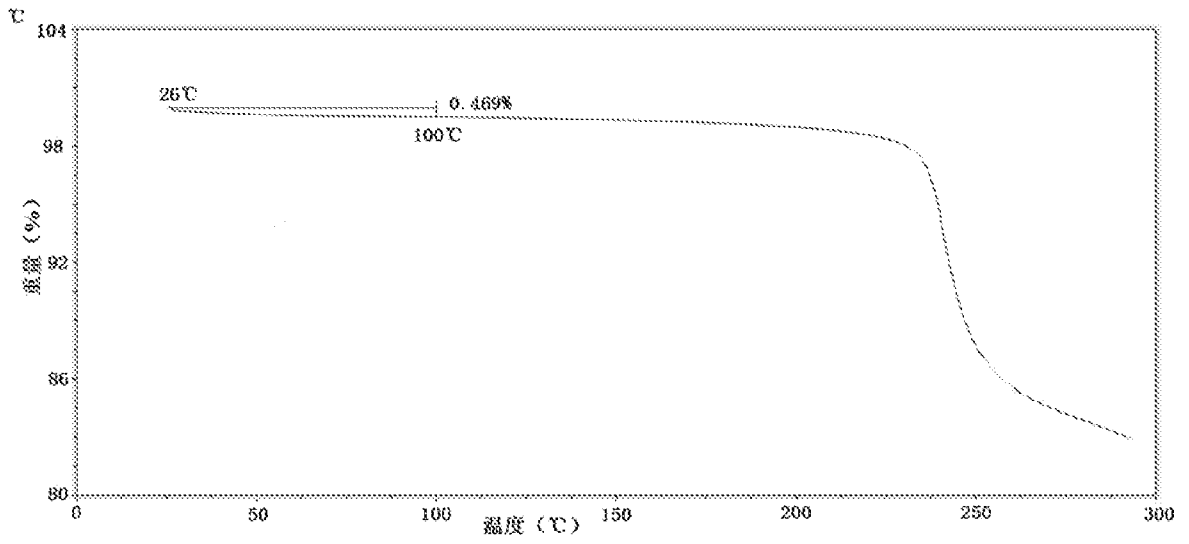


图 11

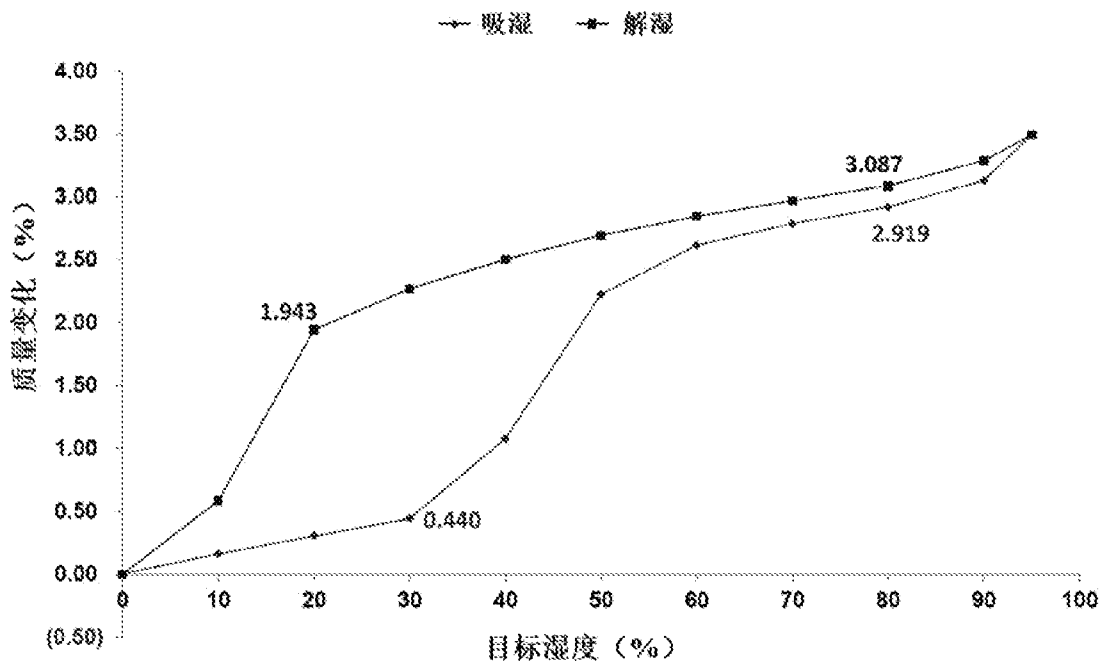


图 12

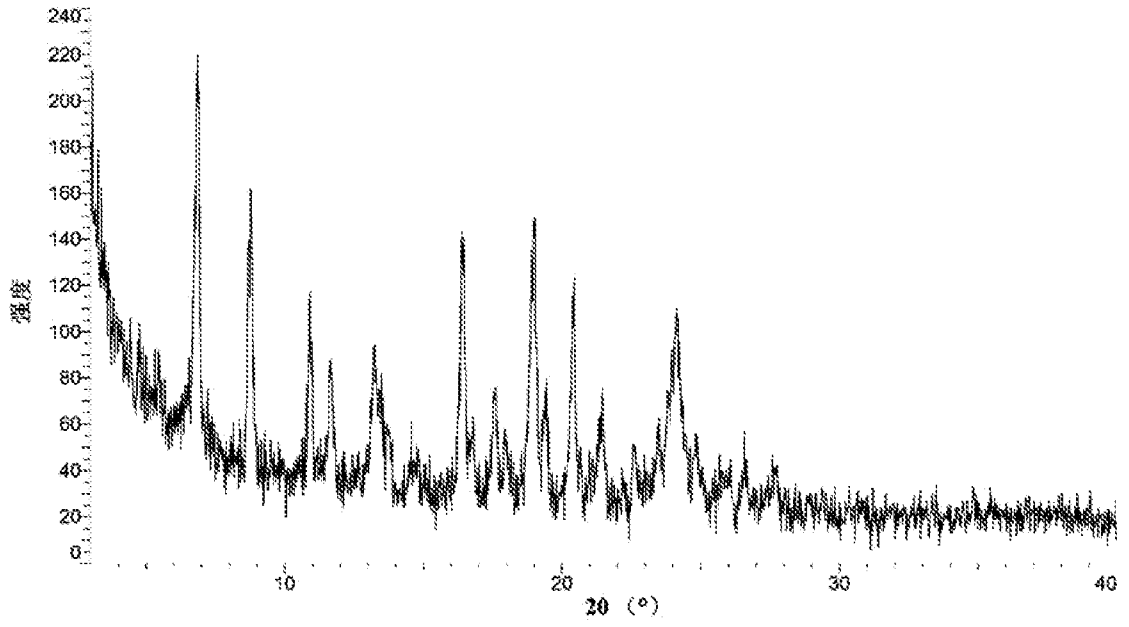


图 13

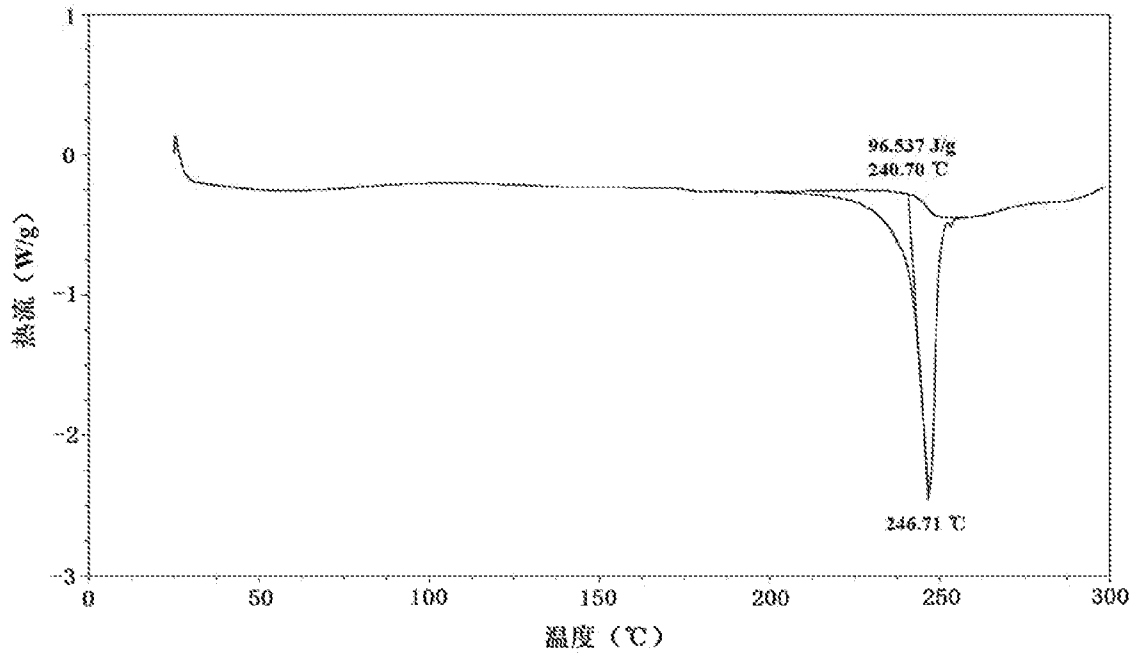


图 14

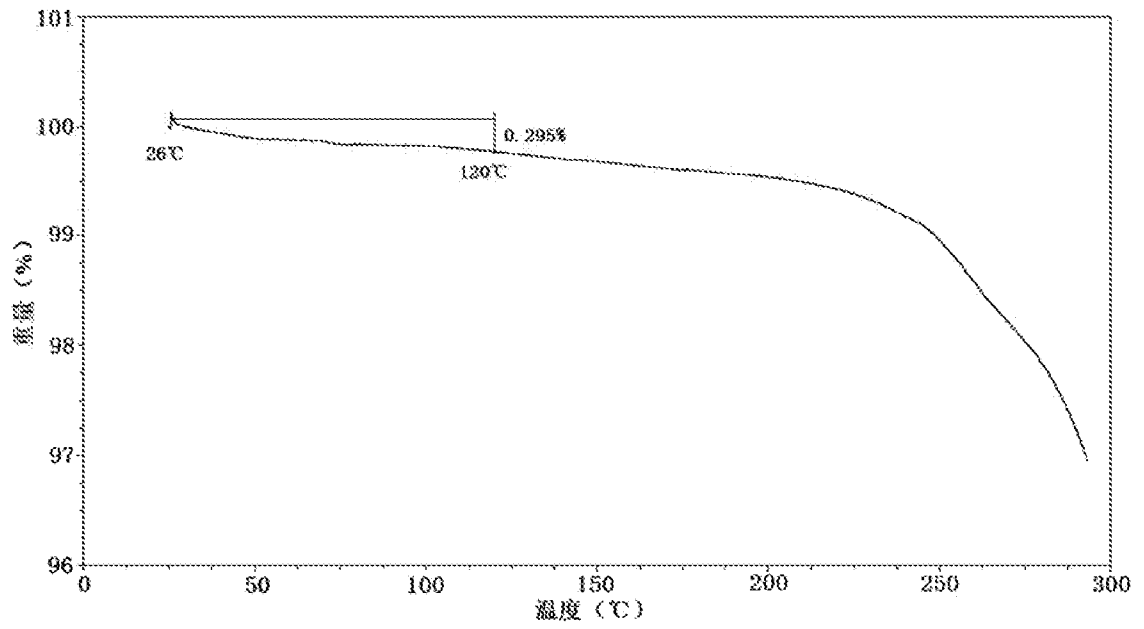


图 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/111516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D495/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)j 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:C07D495/-,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) CNKI; CNTXT; WPABS; DWPI; ENTXT; STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT); 南京明德新药研发有限公司, 噻吩, 唑啉, 癌, 瘤, Polo+, kinases, PLK1, 依据权利要求1式(D)化合物进行结构检索, structure search conducted according to the compound of formula (I) of 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 101824043 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 08 September 2010 (2010-09-08) description, paragraph 54, and embodiments 1-42, and claims 1 and 3-6	1-41
PX	WO 2022166725 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 11 August 2022 (2022-08-11) embodiment 1, and claims 1 and 10-13	1-41
PX	WO 2023104178 A1 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 June 2023 (2023-06-15) embodiments 1-30, and claims 1, 10 and 12-14	1-41
A	CN 101563351 A (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.) 21 October 2009 (2009-10-21) entire document	1-41
A	CN 101484457 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 15 July 2009 (2009-07-15) entire document	1-41
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 20 November 2023		Date of mailing of the international search report 20 November 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/111516

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012013557 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.; CALDARELLI MARINA; BERIA ITALO; COLOMBO NICOLETTA; PIUTTI CLAUDIA; SALSA MATTEO; TRAQUANDI GABRIELLA) 02 February 2012 (2012-02-02) entire document	1-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/111516

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101824043	A	08 September 2010	TW	200530251	A	16 September 2005
				AU	2004282172	A1	28 April 2005
				AU	2004282172	B2	10 March 2011
				DE	602004024572	D1	21 January 2010
				ES	2338234	T3	05 May 2010
				ATE	451376	T1	15 December 2009
				US	2010280026	A1	04 November 2010
				US	8017619	B2	13 September 2011
				WO	2005037843	A1	28 April 2005
				CA	2542113	A1	28 April 2005
				JP	2007509848	A	19 April 2007
				US	2005148603	A1	07 July 2005
				US	7700609	B2	20 April 2010
				JP	2011241231	A	01 December 2011
				EP	1692140	A1	23 August 2006
				EP	1692140	B1	09 December 2009
				HK	1096673	A1	08 June 2007
				US	2012183577	A1	19 July 2012
				US	8288400	B2	16 October 2012

WO	2022166725	A1	11 August 2022	CN	116761806	A	15 September 2023

WO	2023104178	A1	15 June 2023	None			

CN	101563351	A	21 October 2009	UA	102219	C2	25 June 2013
				ZA	200904912	A	29 September 2010

CN	101484457	A	15 July 2009	ZA	200809016	A	28 April 2010

WO	2012013557	A1	02 February 2012	JP	2013533276	A	22 August 2013
				JP	5997143	B2	28 September 2016
				US	2013143896	A1	06 June 2013
				US	9333205	B2	10 May 2016
				EP	2598508	A1	05 June 2013
				EP	2598508	B1	22 April 2015
				ES	2539972	T3	07 July 2015

A. 主题的分类 C07D495/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC:C07D495/-,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)) CNKI;CNTXT;WPABS;DWPI;ENTXT;STN(CAPLUS,REGISTRY,MARPAT): 南京明德新药研发有限公司, 噻吩, 唑啉, 癌, 瘤, Polo+, kinases, PLK1, 依据权利要求1式(I)化合物进行结构检索		
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	CN 101824043 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2010年9月8日 (2010 - 09 - 08) 说明书第54段、实施例1-42, 权利要求1、3-6	1-41
PX	WO 2022166725 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2022年8月11日 (2022 - 08 - 11) 实施例1, 权利要求1、10-13	1-41
PX	WO 2023104178 A1 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 实施例1-30, 权利要求1、10、12-14	1-41
A	CN 101563351 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2009年10月21日 (2009 - 10 - 21) 全文	1-41
A	CN 101484457 A (弗特克斯药品有限公司) 2009年7月15日 (2009 - 07 - 15) 全文	1-41
A	WO 2012013557 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL;CALDARELLI MARI-NA;BERIA ITALO;COLOMBO NICOLETTA;PIUTTI CLAUDIA;SALSA MATTEO;T-RAQUANDI GABRIELLA;) 2012年2月2日 (2012 - 02 - 02) 全文	1-41
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 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 2023年11月20日	国际检索报告邮寄日期 2023年11月20日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员 张楠 电话号码 (+86) 010-62086351	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/111516

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	101824043	A	2010年9月8日	TW	200530251	A	2005年9月16日
				AU	2004282172	A1	2005年4月28日
				AU	2004282172	B2	2011年3月10日
				DE	602004024572	D1	2010年1月21日
				ES	2338234	T3	2010年5月5日
				ATE	451376	T1	2009年12月15日
				US	2010280026	A1	2010年11月4日
				US	8017619	B2	2011年9月13日
				WO	2005037843	A1	2005年4月28日
				CA	2542113	A1	2005年4月28日
				JP	2007509848	A	2007年4月19日
				US	2005148603	A1	2005年7月7日
				US	7700609	B2	2010年4月20日
				JP	2011241231	A	2011年12月1日
				EP	1692140	A1	2006年8月23日
				EP	1692140	B1	2009年12月9日
				HK	1096673	A1	2007年6月8日
				US	2012183577	A1	2012年7月19日
				US	8288400	B2	2012年10月16日
WO	2022166725	A1	2022年8月11日	CN	116761806	A	2023年9月15日
WO	2023104178	A1	2023年6月15日	无			
CN	101563351	A	2009年10月21日	UA	102219	C2	2013年6月25日
				ZA	200904912	A	2010年9月29日
CN	101484457	A	2009年7月15日	ZA	200809016	A	2010年4月28日
WO	2012013557	A1	2012年2月2日	JP	2013533276	A	2013年8月22日
				JP	5997143	B2	2016年9月28日
				US	2013143896	A1	2013年6月6日
				US	9333205	B2	2016年5月10日
				EP	2598508	A1	2013年6月5日
				EP	2598508	B1	2015年4月22日
				ES	2539972	T3	2015年7月7日