

(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
2021年3月4日 (04.03.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/037185 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/111995

(22) 国际申请日: 2020年8月28日 (28.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910812526.2 2019年8月30日 (30.08.2019) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 张全良 (ZHANG, Quanliang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 邱振均 (QIU, Zhenjun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 曹永兴 (CAO, Yongxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 韦艳丽 (WEI, Yanli); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

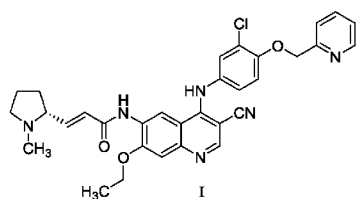
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TYROSINE KINASE INHIBITOR HAVING LOW IMPURITY CONTENT

(54) 发明名称: 一种低杂质含量的酪氨酸激酶抑制剂



(57) Abstract: The present disclosure relates to a tyrosine kinase inhibitor having a low impurity content. In particular, the present disclosure relates to a compound as shown in formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the impurity content of which being less than 0.2%.

(57) 摘要: 本公开涉及一种低杂质含量的酪氨酸激酶抑制剂。具体而言, 本公开涉及式I所示化合物或其可药用盐, 其杂质含量低于0.2%。

WO 2021/037185 A1

一种低杂质含量的酪氨酸激酶抑制剂

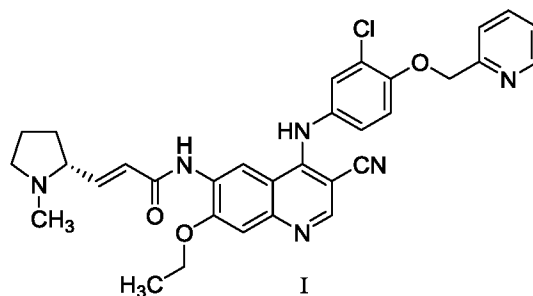
本申请要求申请日为 2019 年 8 月 30 日的中国专利申请 CN201910812526.2 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及低杂质含量的酪氨酸激酶抑制剂、药物组合物及制备方法。

背景技术

受体酪氨酸激酶是一类参与信号转导的跨膜蛋白，在多种细胞中表达，调节细胞的生长、分化和新生血管生成。研究表明，超过 50% 的原癌基因和癌基因产物都具有酪氨酸激酶活性，它们的异常表达将导致肿瘤发生，另外还与肿瘤的侵袭和转移、肿瘤新生血管的生成、肿瘤的化疗抗性密切相关。WO2011029265 公开了一种有效的酪氨酸激酶抑制剂及其制备方法，其结构如式 I 所示，

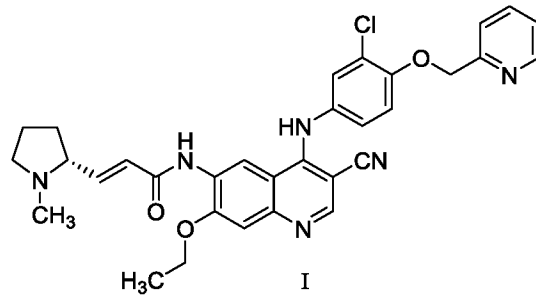


该化合物具有明显的药效优势。CN102933574A 中描述了该化合物的二马来酸盐形式，其具有改善的理化性质、药代动力学性质以及良好的生物利用度。CN103974949A 描述了该化合物的二马来酸盐的 I 晶型。WO2017186140 描述了该化合物的制备方法。

经研究发现，现有的式 I 所示化合物的制备工艺会产生多种杂质，而式 I 所示化合物在放置过程中也会产生降解杂质等多种杂质，可能的杂质数量超过了 20 种，且大部分都难以除去。在工业化生产过程中，往往需要单次投入大量原料制备产品以降低成本，单次原料的投入量可达几百克、几千克甚至数十数百千克。若产品中的杂质无法有效去除，则在大批量生产时极易导致产品的杂质含量易超标等问题。若减小生产规模，则会严重影响生产效率。

发明内容

本公开提供了一种式 I 所示化合物或其可药用盐，



其杂质含量低于 0.2%。

在某些实施方式中，所述化合物的杂质含量可以低于 0.19%、0.18%、0.17%、0.16%、0.15%、0.14%、0.13%、0.12%、0.11%、0.10%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05% 或更低，优选低于 0.18%，更优选低于 0.15%，最优选低于 0.1%。

在某些实施方式中，本公开所述的式 I 所示化合物或其可药用盐中，式 I 所示化合物的可药用盐为马来酸盐，优选二马来酸盐。

在某些实施方式中，本公开所述化合物的粒径 D90 小于 20 μm，例如小于 15 μm，或小于 14 μm，或小于 13 μm，或小于 12 μm，或小于 10 μm，或小于 9 μm，或小于 8 μm，或小于 7 μm，或小于 6 μm，或小于 5 μm，或小于 4 μm，或小于 3 μm。

在某些实施方式中，所述化合物的粒径 D50 小于 5 μm，优选小于 4 μm，或小于 3 μm，或小于 2 μm，或小于 1 μm。

本公开另一方面还提供了一种式 I 所示化合物或其可药用盐的制备方法，包括使用溶剂将式 I 所示化合物或其可药用盐重结晶的步骤，所述溶剂可以是甲醇与其他溶剂的混合溶剂，所述其他溶剂选自丙酮、乙酸乙酯和四氢呋喃中的一种或多种，优选丙酮和/或四氢呋喃。

在某些实施方式中，所述化合物的杂质含量低于 0.2%，例如可以低于 0.19%、0.18%、0.17%、0.16%、0.15%、0.14%、0.13%、0.12%、0.11%、0.10%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05% 或更低，优选低于 0.18%，更优选低于 0.15%，最优选低于 0.1%。

在某些实施方案中，甲醇与其他溶剂的体积比可以是 1:1~1:50，优选 1:3~1:20。

在某些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐与溶剂的体积比的范围可以是 1:5~1:200。

重结晶的方法没有特别限定，可以用通常的重结晶操作方法进行。例如，可以用原料在有机溶剂加热溶解后慢慢冷却静置析晶，也可采取搅拌析晶，结晶完成后，经过滤干燥，即可得到所需要的结晶。通过采用包含甲醇溶剂的重结晶的方法，重结晶过程可在常温下进行，无需加热，很大程度上避免了式 I 所示化合物的降解，确保了式 I 所示化

合物或其可药用盐和药物组合物的稳定性及生产工艺的可操作性。另外，制得的式 I 所示化合物的盐粒径较小，便于制剂制备。式 I 所示化合物在其他溶剂中，例如，在乙醇或异丙醇中虽然较易溶解，但基本上仅能在加热条件下才能完全溶解，极易引起式 I 所示化合物的降解，导致纯度降低。

重结晶的过程中，任选地可加入晶种加快析晶的速度。

在某些实施方案中，所述式 I 所示化合物或其可药用盐为式 I 所示化合物的马来酸盐，所述方法还包括将式 I 所示化合物或其可药用盐与马来酸、溶剂混合的步骤。

在某些实施方案中，所述式 I 所示化合物或其可药用盐为式 I 所示化合物的二马来酸盐。

在某些实施方案中，所述混合步骤中的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯或四氢呋喃中的一种或多种，优选甲醇。式 I 所示化合物在甲醇中的溶解度较高，溶解速度较快，且溶解后的式 I 所示化合物不易在甲醇中析出，有利于工业化生产。

在某些实施方案中，所述制备方法包括：

(1) 将式 I 所示化合物或其可药用盐与马来酸、甲醇混合制备式 I 所示化合物的二马来酸盐；

(2) 使用溶剂将式 I 所示化合物的二马来酸盐重结晶，其中所述溶剂选自甲醇与其他溶剂的混合溶剂，所述其他溶剂选自丙酮、乙酸乙酯和四氢呋喃中的一种或多种，优选丙酮和/或四氢呋喃。

在某些实施方式中，方法还包括分离式 I 所示化合物或其可药用盐的晶体的步骤，优选分离得到的式 I 所示化合物或其可药用盐的杂质含量低于 0.2%，例如可以低于 0.19%、0.18%、0.17%、0.16%、0.15%、0.14%、0.13%、0.12%、0.11%、0.10%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05% 或更低，优选低于 0.18%，更优选低于 0.15%，最优选低于 0.1%。

在某些实施方式中，将所述步骤 (1) 中的包含式 I 所示化合物的二马来酸盐的甲醇溶液与步骤 (2) 中的与其他溶剂混合进行重结晶。在某些实施方式中，所述步骤 (1) 不包含除去甲醇溶剂的操作。

本公开所述的分离式 I 所示化合物或其可药用盐的方法为本领域常规的分离方法，例如可以是离心、过滤等等。

本公开另一方面还提供了一种药物组合物，包含本公开所述的式 I 所示化合物或其可药用盐。药物组合物还可包含其他药学上可接受的辅料。

本公开另一方面还提供了一种药物组合物，其由本公开所述的或本公开所述的方法制得的式 I 所示化合物或其可药用盐，与一种或多种药学上可接受的辅料混合制得。

本公开所述杂质或物质含量均可通过 HPLC 检测获得。

HPLC 法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）检测条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Waters symmetry C18，规格：4.6*250mm，5 μ m），以磷酸二氢钠溶液和乙腈溶液为流动相进行洗脱，其中分别对系统适应性溶液、供试品溶液及 1%对照溶液进行测定，按下式计算杂质百分含量：

$$\frac{A_{\text{杂质峰}}}{A_{1\% \text{对照}}} \times \text{校正因子} \times 1\%$$

其中，各杂质的相对保留时间为：杂质-A 0.31min；杂质-B 1.08min；杂质-C 0.86min。

本公开所述的杂质相对于式 I 所示化合物或其可药用盐的比例为重量比。本公开所述的“D10”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 10%时所对应的粒径。“D50”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 50%时所对应的粒径。“D90”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 90%时所对应的粒径。

具体实施方式

实施例1

取式I化合物游离碱 2 kg（根据WO2017186140实施例3方法制备）、马来酸800 g于50 L配料桶中，加入6 L无水甲醇，搅拌溶解，过滤除去不溶物，滤液转移至玻璃反应釜中，加入30 L丙酮，搅拌均匀，加入2 g 式I化合物二马来酸盐I晶型晶种，搅拌析晶，抽滤，滤饼用丙酮洗涤，滤饼40 $^{\circ}$ C减压干燥24 h，得式I化合物二马来酸盐共2.408 kg，收率为86.0%。

实施例2

根据实施例1的方法，投入式I化合物 0.5 kg，得式I化合物二马来酸盐共601.8 g，收率为86%。

实施例3

取式I化合物5.0 g、马来酸2.0 g于反应瓶中，加入15 ml无水甲醇，搅拌溶解，加入75 ml四氢呋喃，搅拌析晶。抽滤，滤饼40 $^{\circ}$ C真空干燥得固体6.384 g，收率为91.2%。

实施例4

将式I化合物游离碱11.78 kg、无水甲醇65.00 kg加入到反应釜中，再加入4.68 kg马来酸，搅拌溶解，过滤除去不溶物，滤液在45℃减压浓缩至无明显液滴流下，加入93.00 kg异丙醇与46.00 kg丙酮，加热回流至全部溶清。溶清后再加入晶种4.7 g，继续回流0.5 h，搅拌下冷却析晶，过滤，滤饼用丙酮洗涤，40℃减压干燥，得式I化合物二马来酸盐共13.60 kg，收率为82.58%。

实施例5

取各实施例制备的式I化合物二马来酸盐产品，测定其杂质含量，如下表1所示。

表 1

	杂质名称			杂质总量
	杂质-A	杂质-B	杂质-C	
实施例 1	0	0	0.03%	0.05%
实施例 2	0	0	0.02%	0.02%
实施例 3	0	0	0.03%	0.1%
实施例 4	0.09%	0.01%	0.3%	0.57%

采用甲醇溶剂重结晶的式 I 化合物二马来酸盐产品的杂质含量较其他溶剂制备的产品的杂质含量明显降低。

实施例 6

取各实施例 1、2 制备的式 I 化合物二马来酸盐产品，测定其粒径情况，如下表 2 所示。

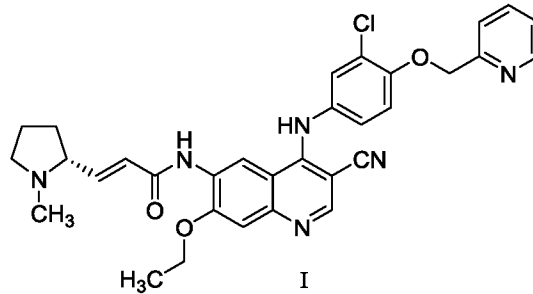
表 2

实施例	粒径 (μm)		
	D10	D50	D90
实施例 1	0.7	1.9	4.7
实施例 2	0.8	2.2	5.1

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

权利要求

1. 一种式 I 所示化合物或其可药用盐，



其杂质含量低于 0.2%，优选低于 0.18%，更优选低于 0.15%，最优选低于 0.1%。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述式 I 所示化合物的可药用盐为马来酸盐，优选二马来酸盐。

3. 一种式 I 所示化合物或其可药用盐的制备方法，其包括使用溶剂将式 I 所示化合物或其可药用盐重结晶的步骤，所述溶剂为甲醇与其他溶剂的混合溶剂，所述其他溶剂选自丙酮、乙酸乙酯和四氢呋喃中的一种或多种，优选丙酮和/或四氢呋喃。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其中甲醇与其他溶剂的体积比为 1:1~1:50，优选 1:3~1:20。

5. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其中所述式 I 所示化合物的可药用盐为式 I 所示化合物的马来酸盐，所述方法还包括将式 I 所示化合物或其可药用盐与马来酸、溶剂混合的步骤。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法，其中所述混合步骤中的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯或四氢呋喃中的一种或多种，优选甲醇。

7. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其包括：

(1) 将式 I 所示化合物与马来酸、甲醇混合制备式 I 所示化合物的二马来酸盐；

(2) 使用溶剂将式 I 所示化合物的二马来酸盐重结晶，所述溶剂选自甲醇与其他溶剂的混合溶剂，所述其他溶剂选自丙酮、乙酸乙酯和四氢呋喃中的一种或多种，优选丙酮和/或四氢呋喃。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其中将所述步骤 (1) 中的包含 I 所示化合物的二马来酸盐的甲醇溶液与步骤 (2) 中的与其他溶剂混合进行重结晶。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其中所述步骤 (1) 不包含除去甲醇溶剂的操作。

10. 根据权利要求 3-9 任意一项所述的制备方法，其还包括分离式 I 所示化合物或其可药用盐的晶体的步骤，优选分离得到的式 I 所示化合物或其可药用盐的杂质含量低于

0.2%，优选低于 0.18%，更优选低于 0.15%，最优选低于 0.1%。

11. 一种药物组合物，其包含权利要求 1 或 2 所述的或根据权利要求 3-10 任意一项所述的方法制得的式 I 所示化合物或其可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

12. 一种药物组合物，其由权利要求 1 或 2 所述的或根据权利要求 3-10 任意一项所述的方法制得的式 I 所示化合物或其可药用盐，与一种或多种药学上可接受的辅料混合制得。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/111995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/-; A61K31/-; A61P35/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) VEN; CNABS; CNKI; CAPLUS; REGISTRY; MARPAT: 江苏恒瑞, 张全良, 邱振均, 曹永兴, 韦艳丽, 酪氨酸激酶抑制剂, 杂质, 二马来酸盐, 甲醇, 重结晶, tyrosine kinase inhibitors, impurity, dimaleate, methanol, recrystal, structural formula search according to formula I		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110960529 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 07 April 2020 (2020-04-07) description, paragraph 0003, embodiment 2, claims 1-8	1-12
PX	CN 110840892 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 28 February 2020 (2020-02-28) description, paragraphs 0004, 0025, 0038	1-2, 11-12
PX	WO 2020083188 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 30 April 2020 (2020-04-30) description, page 1, paragraph 3 from the bottom - page 2 paragraph 2, page 4, paragraph 2 from the bottom, embodiment 4	1-12
X	WO 2017186140 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 02 November 2017 (2017-11-02) description, page 2 line 7, page 5 line 19 - page 6 line 1, embodiment 3	1-12
X	WO 2012122865 A2 (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 20 September 2012 (2012-09-20) description, page 2 line 21 - page 3 line 3, embodiment 2, claims 12-13	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 12 October 2020		Date of mailing of the international search report 02 November 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/111995

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014008794 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 16 January 2014 (2014-01-16) description, page 2 paragraph 1, page 2 line 26 - page 3 line 3, embodiments 1-4, claim 5	1-12
X	WO 2019080830 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 02 May 2019 (2019-05-02) description, page 1, paragraph 2 from the bottom, page 4, paragraph 3 from the bottom, claims 1-14	1-2, 11-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/111995

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110960529	A	07 April 2020	None			
CN	110840892	A	28 February 2020	US	2020061049	A1	27 February 2020
WO	2012122865	A2	20 September 2012	TW	201236684	A	16 September 2012
				TW	1530288	B	21 April 2016
				EP	2684877	B1	19 October 2016
				PT	2684877	T	18 January 2017
				CN	102933574	A	13 February 2013
				CN	102933574	B	01 October 2014
				RU	2013143381	A	20 April 2015
				HK	1177461	A1	14 August 2015
				JP	6192544	B2	06 September 2017
				KR	101871889	B1	27 June 2018
				EP	2684877	A2	15 January 2014
				CN	102675287	A	19 September 2012
				EP	2684877	A4	06 August 2014
				PL	2684877	T3	31 May 2017
				KR	20140009418	A	22 January 2014
				US	2013338190	A1	19 December 2013
				JP	2014507448	A	27 March 2014
				ES	2605564	T3	15 March 2017
				WO	2012122865	A3	08 November 2012
				RU	2583056	C2	10 May 2016
WO	2014008794	A1	16 January 2014	RU	2631321	C2	21 September 2017
				BR	112015000045	A2	27 June 2017
				ZA	201500471	B	26 October 2016
				ES	2656623	T3	27 February 2018
				RU	2015103065	A	27 August 2016
				CA	2876884	C	10 December 2019
				EP	2873664	A4	30 December 2015
				KR	20150036336	A	07 April 2015
				CN	103974949	B	25 November 2015
				US	9309226	B2	12 April 2016
				CN	103974949	A	06 August 2014
				NO	2873664	T3	31 March 2018
				US	2015166511	A1	18 June 2015
				HU	E037946	T2	28 September 2018
				UA	113658	C2	27 February 2017
				EP	2873664	A1	20 May 2015
				JP	6170146	B2	26 July 2017
				MX	349672	B	08 August 2017
				PT	2873664	T	24 January 2018
				CN	103539783	A	29 January 2014
				AU	2013289789	A1	22 January 2015
				TW	201402563	A	16 January 2014
				JP	2015522042	A	03 August 2015
				CA	2876884	A1	16 January 2014
				PL	2873664	T3	29 June 2018
				EP	2873664	B1	01 November 2017
				KR	102078077	B1	17 February 2020
				HK	1199027	A1	19 June 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/111995

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		DK 2873664 T3	08 January 2018
		MX 2014015623 A	23 June 2015
		AU 2013289789 B2	29 June 2017
		TW 1597277 B	01 September 2017

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D401/-; A61K31/-; A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>VEN;CNABS;CNKI;CAPLUS;REGISTRY;MARPAT:江苏恒瑞, 张全良, 邱振均, 曹永兴, 韦艳丽, 酪氨酸激酶抑制剂, 杂质, 二马来酸盐, 甲醇, 重结晶, tyrosine kinase inhibitors, impurity, dimaleate, methanol, recrystal, 根据式I进行结构式检索</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 110960529 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 说明书0003段、实施例2, 权利要求1-8</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 110840892 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 2月 28日 (2020 - 02 - 28) 说明书第0004、0025、0038段</td> <td>1-2, 11-12</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2020083188 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 4月 30日 (2020 - 04 - 30) 说明书第1页倒数第3段-第2页第2段、第4页倒数第2段、实施例4</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017186140 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 11月 2日 (2017 - 11 - 02) 说明书第2页第7行、第5页第19行-第6页第1行、实施例3</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2012122865 A2 (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 说明书第2页第21行-第3页第3行、实施例2, 权利要求12-13</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2014008794 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2014年 1月 16日 (2014 - 01 - 16) 说明书第2页第1段、第2页第26行-第3页第3行、实施例1-4, 权利要求5</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019080830 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2019年 5月 2日 (2019 - 05 - 02) 说明书第1页倒数第2段、第4页倒数第3段, 权利要求1-14</td> <td>1-2, 11-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 110960529 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 说明书0003段、实施例2, 权利要求1-8	1-12	PX	CN 110840892 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 2月 28日 (2020 - 02 - 28) 说明书第0004、0025、0038段	1-2, 11-12	PX	WO 2020083188 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 4月 30日 (2020 - 04 - 30) 说明书第1页倒数第3段-第2页第2段、第4页倒数第2段、实施例4	1-12	X	WO 2017186140 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 11月 2日 (2017 - 11 - 02) 说明书第2页第7行、第5页第19行-第6页第1行、实施例3	1-12	X	WO 2012122865 A2 (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 说明书第2页第21行-第3页第3行、实施例2, 权利要求12-13	1-12	X	WO 2014008794 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2014年 1月 16日 (2014 - 01 - 16) 说明书第2页第1段、第2页第26行-第3页第3行、实施例1-4, 权利要求5	1-12	X	WO 2019080830 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2019年 5月 2日 (2019 - 05 - 02) 说明书第1页倒数第2段、第4页倒数第3段, 权利要求1-14	1-2, 11-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	CN 110960529 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 说明书0003段、实施例2, 权利要求1-8	1-12																								
PX	CN 110840892 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 2月 28日 (2020 - 02 - 28) 说明书第0004、0025、0038段	1-2, 11-12																								
PX	WO 2020083188 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 4月 30日 (2020 - 04 - 30) 说明书第1页倒数第3段-第2页第2段、第4页倒数第2段、实施例4	1-12																								
X	WO 2017186140 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2017年 11月 2日 (2017 - 11 - 02) 说明书第2页第7行、第5页第19行-第6页第1行、实施例3	1-12																								
X	WO 2012122865 A2 (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 说明书第2页第21行-第3页第3行、实施例2, 权利要求12-13	1-12																								
X	WO 2014008794 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2014年 1月 16日 (2014 - 01 - 16) 说明书第2页第1段、第2页第26行-第3页第3行、实施例1-4, 权利要求5	1-12																								
X	WO 2019080830 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2019年 5月 2日 (2019 - 05 - 02) 说明书第1页倒数第2段、第4页倒数第3段, 权利要求1-14	1-2, 11-12																								
<p><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。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 10月 12日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 11月 2日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>徐永幸</p> <p>电话号码 010-62084366</p>																								

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/111995

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	110960529	A	2020年 4月 7日	无			
CN	110840892	A	2020年 2月 28日	US	2020061049	A1	2020年 2月 27日
WO	2012122865	A2	2012年 9月 20日	TW	201236684	A	2012年 9月 16日
				TW	1530288	B	2016年 4月 21日
				EP	2684877	B1	2016年 10月 19日
				PT	2684877	T	2017年 1月 18日
				CN	102933574	A	2013年 2月 13日
				CN	102933574	B	2014年 10月 1日
				RU	2013143381	A	2015年 4月 20日
				HK	1177461	A1	2015年 8月 14日
				JP	6192544	B2	2017年 9月 6日
				KR	101871889	B1	2018年 6月 27日
				EP	2684877	A2	2014年 1月 15日
				CN	102675287	A	2012年 9月 19日
				EP	2684877	A4	2014年 8月 6日
				PL	2684877	T3	2017年 5月 31日
				KR	20140009418	A	2014年 1月 22日
				US	2013338190	A1	2013年 12月 19日
				JP	2014507448	A	2014年 3月 27日
				ES	2605564	T3	2017年 3月 15日
				WO	2012122865	A3	2012年 11月 8日
				RU	2583056	C2	2016年 5月 10日
WO	2014008794	A1	2014年 1月 16日	RU	2631321	C2	2017年 9月 21日
				BR	112015000045	A2	2017年 6月 27日
				ZA	201500471	B	2016年 10月 26日
				ES	2656623	T3	2018年 2月 27日
				RU	2015103065	A	2016年 8月 27日
				CA	2876884	C	2019年 12月 10日
				EP	2873664	A4	2015年 12月 30日
				KR	20150036336	A	2015年 4月 7日
				CN	103974949	B	2015年 11月 25日
				US	9309226	B2	2016年 4月 12日
				CN	103974949	A	2014年 8月 6日
				NO	2873664	T3	2018年 3月 31日
				US	2015166511	A1	2015年 6月 18日
				HU	E037946	T2	2018年 9月 28日
				UA	113658	C2	2017年 2月 27日
				EP	2873664	A1	2015年 5月 20日
				JP	6170146	B2	2017年 7月 26日
				MX	349672	B	2017年 8月 8日
				PT	2873664	T	2018年 1月 24日
				CN	103539783	A	2014年 1月 29日
				AU	2013289789	A1	2015年 1月 22日
				TW	201402563	A	2014年 1月 16日
				JP	2015522042	A	2015年 8月 3日
				CA	2876884	A1	2014年 1月 16日
				PL	2873664	T3	2018年 6月 29日
				EP	2873664	B1	2017年 11月 1日
				KR	102078077	B1	2020年 2月 17日
				HK	1199027	A1	2015年 6月 19日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/111995

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)
		DK 2873664 T3	2018年 1月 8日
		MX 2014015623 A	2015年 6月 23日
		AU 2013289789 B2	2017年 6月 29日
		TW 1597277 B	2017年 9月 1日
<hr/>			