



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118871442 A

(43) 申请公布日 2024.10.29

(21) 申请号 202380028721.0

杜振兴 王捷

(22) 申请日 2023.03.28

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

(66) 本国优先权数据

专利代理师 高晓莉 薛琦

202210311269.6 2022.03.28 CN

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 487/04 (2006.01)

2024.09.19

A61K 31/4188 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 35/00 (2006.01)

PCT/CN2023/084452 2023.03.28

A61P 29/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/185869 ZH 2023.10.05

(71) 申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

申请人 上海恒瑞医药有限公司

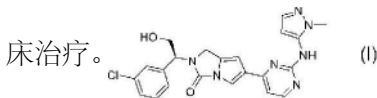
(72) 发明人 周先强 杨俊然 尤凌峰 冯君

(54) 发明名称

一种吡咯并杂环类衍生物的富马酸盐的晶型及其制备方法

(57) 摘要

本公开涉及一种吡咯并杂环类衍生物的富马酸盐的晶型及其制备方法。具体而言,本公开涉及式(I)所示化合物的富马酸盐的V晶型及其制备方法,本公开提供的式(I)化合物的富马酸盐的V晶型具备良好的稳定性,可更好地用于临床治疗。



(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
2023年10月5日 (05.10.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/185869 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/084452

(22) 国际申请日: 2023年3月28日 (28.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210311269.6 2022年3月28日 (28.03.2022) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS 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)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 周先强(ZHOU, Xianqiang); 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)。杨俊然(YANG, Junran); 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)。尤凌峰(YOU, Lingfeng); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。冯君(FENG, Jun); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。杜振兴(DU, Zhenxing); 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)。王捷

(WANG, Jie); 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。

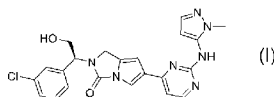
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,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

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF FUMARATE OF PYRROLOHETEROCYCLIC DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种吡咯并杂环类衍生物的富马酸盐的晶型及其制备方法



(57) Abstract: The present disclosure relates to a crystalline form of a fumarate of a pyrroloheterocyclic derivative and a preparation method therefor. Specifically, the present disclosure relates to a crystalline form V of a fumarate of a compound represented by formula (I) and a preparation method therefor. The crystalline form V of the fumarate of the compound of formula (I) provided by the present disclosure has good stability, and can be better used for clinical treatment.

(57) 摘要: 本公开涉及一种吡咯并杂环类衍生物的富马酸盐的晶型及其制备方法。具体而言, 本公开涉及式(I)所示化合物的富马酸盐的V晶型及其制备方法, 本公开提供的式(I)化合物的富马酸盐的V晶型具备良好的稳定性, 可更好地用于临床治疗。



WO 2023/185869 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种吡咯并杂环类衍生物的富马酸盐的晶型及其制备方法

本申请要求申请日为 2022/3/28 的中国专利申请 202210311269.6 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开涉及一种新的吡咯并杂环类衍生物的富马酸盐的晶型及其制备方法，属于制药领域。

背景技术

正常细胞的增殖、分化、代谢、凋亡受到体内细胞信号转导通路的严格调节。丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）在信号转导通路中起着极为重要的作用，胞外信号调节激酶（extracellular signal regulated kinase, ERK）是 MAPK 家族的一员。通过 RAS-RAF-MEK-ERK 步骤，外源的刺激信号被传递给 ERK，活化后的 ERK 转移进入细胞核，调节转录因子活性，从而调节细胞的增殖分化凋亡等生物学功能，或者通过磷酸化胞浆中细胞骨架成分参与细胞形态的调节及细胞骨架的重新分布。

RAS 和 RAF 基因突变造成 MAPK-ERK 信号通路的持续激活，促使细胞恶性转化、异常增殖，最终产生肿瘤（Roberts PJ 等，Oncogene, 2007, 26(22), 3291-3310）。MEK 抑制剂跟 B-RAF 抑制剂联用可以进一步提高 B-RAF 抑制剂抑制肿瘤生长的效果，可以显著提高携带 BRAFV600E 和 V600K 突变的黑色素瘤病人的无病进展期和总体生存率（Frederick DT 等，Clinical Cancer Research, 2013.19(5), 1225-1231）。虽然 B-RAF/MEK 抑制剂联用可以起到抑制肿瘤的效果，但是他们的疗效是短暂的，在 2-18 个月内绝大多数患者会产生耐药，肿瘤会进一步恶化。B-RAF/MEK 抑制剂耐药性的产生机制非常复杂，大多与 ERK 信号通路的重新激活有着直接关系（Smalley I 等，

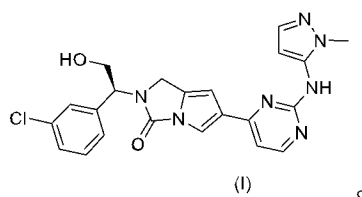
Cancer Discovery, 2018, 8(2), 140-142)。所以, 开发新的 ERK 抑制剂, 不仅对 MAPK 信号通路产生突变的病人有效, 对于 B-RAF/MEK 抑制剂产生耐药的病人也同样有效。

B-RAF/MEK 抑制剂在抑制肿瘤生长的同时, 对肿瘤的免疫微环境起到了调控作用。B-RAF/MEK 抑制剂可以增强肿瘤特异性抗原的表达, 提高抗原特异性 T 细胞对肿瘤的识别和杀伤, 促进免疫细胞的迁移和浸润。动物模型中, 经过 B-RAF/MEK 抑制剂处理后, 肿瘤组织中 PD-L1 表达增强, 与检查点 (checkpoint) 分子的抗体 (例如 PD-1 抗体、CTLA4 抗体) 联用时, 更显示出优于 B-RAF/MEK 抑制剂单用时的抑制肿瘤生长的效果 (Boni A 等, Cancer Research, 2010, 70(13), 5213-5219)。研究表明, ERK 抑制剂与 B-RAF/MEK 抑制剂类似, 与检查点抗体联用可以起到调节肿瘤微环境的作用, 提高细胞毒性 T 细胞的功能, 达到抑制肿瘤生长的效果。

目前已有多个化合物被开发。其中 BioMed Valley Discoveries 公司的 BVD-523 在临床二期, 默克公司的 MK-8353 以及 Astex 的 Astex-029 在临床一期。相关的专利有 WO1999061440A1、WO2001056557A2、WO2001056993A2、WO2001057022A2、WO2002022601A1、WO2012118850A1、WO2013018733A1、WO2014179154A2、WO2015103133A1、WO2016192063A1、WO2017180817A1、WO2018049127A1。

发明内容

本公开提供一种式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型, 所述的式(I)所示化合物的富马酸盐, 其中式(I)所示化合物与富马酸盐的摩尔比例为 2:1, 其 X-射线粉末衍射谱图在 2θ 角为 13.763、14.493、17.975、19.549、25.502 处有特征峰,



本公开提供的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其 X-射线粉末衍射谱图在 2θ 角为 11.684、12.703、13.763、14.493、16.740、17.975、19.549、23.299、23.711、25.502、26.448 处有特征峰。

本公开提供的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其 X-射线粉末衍射谱图在 2θ 角为 7.756、8.278、11.684、12.703、13.763、14.493、15.305、16.740、17.975、19.549、21.221、22.519、23.299、23.711、24.132、25.502、26.448、27.356、29.725、30.822、36.057 处有特征峰。

本公开提供的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其 X-射线粉末衍射谱图如图 2 所示。

本公开提供的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其中，所述 2θ 角度的误差范围为 ± 0.2 。

本公开另一方面提供一种制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法，包括以下步骤：1) 将式(I)所示化合物与富马酸溶于有机溶剂中，2) 结晶析出，其中式(I)所示化合物与富马酸的摩尔比选自 10:1-2:1，所述的有机溶剂选自甲醇、乙腈、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、丙酮或其混合物。

可选的实施方案中，本公开提供的制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法，将式(I)所示化合物与富马酸溶于有机溶剂的步骤在加热条件下操作，温度可选自 30-120 $^{\circ}\text{C}$ ，例如 35-80 $^{\circ}\text{C}$ ，例如 40-60 $^{\circ}\text{C}$ ，具体可选自 30 $^{\circ}\text{C}$ 、35 $^{\circ}\text{C}$ 、40 $^{\circ}\text{C}$ 、45 $^{\circ}\text{C}$ 、50 $^{\circ}\text{C}$ 、55 $^{\circ}\text{C}$ 、60 $^{\circ}\text{C}$ 、65 $^{\circ}\text{C}$ 、70 $^{\circ}\text{C}$ 、75 $^{\circ}\text{C}$ 、80 $^{\circ}\text{C}$ 、85 $^{\circ}\text{C}$ 、90 $^{\circ}\text{C}$ 、95 $^{\circ}\text{C}$ 、100 $^{\circ}\text{C}$ 、105 $^{\circ}\text{C}$ 、110 $^{\circ}\text{C}$ 、115 $^{\circ}\text{C}$ 、120 $^{\circ}\text{C}$ 。

可选的实施方案中，本公开提供的制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法，结晶析出的步骤在加热条件下完成，温度可选自 30-120 $^{\circ}\text{C}$ ，例

如 35-80°C, 例如 40-60°C, 具体可选自 30°C、35°C、40°C、45°C、50°C、55°C、60°C、65°C、70°C、75°C、80°C、85°C、90°C、95°C、100°C、105°C、110°C、115°C、120°C。

可选的实施方案中, 本公开提供的制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法, 其中式(I)所示化合物与富马酸的摩尔比选自 20:1-2:1, 例如 10:1-2:1。

可选的实施方案中, 本公开提供的制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法, 结晶析出的步骤时间大于 1.5 小时, 例如大于 3 小时, 例如大于 7 小时, 例如大于 15 小时, 例如大于 24 小时。

可选的实施方案中, 本公开提供的制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法, 所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、丙酮或其混合物, 优选甲醇。

可选的实施方案中, 本公开提供的制备式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法, 包括以下步骤: 1) 将式(I)所示化合物与富马酸在加热条件下溶于有机溶剂中, 2) 在加热条件下结晶析出, 所述步骤 1) 与步骤 2) 的温度选自 30-120°C, 任选相同或者不同, 其中式(I)所示化合物与富马酸的摩尔比选自 10:1-2:1, 所述步骤 2) 的时间大于 1.5 小时, 所述有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、丙酮或其混合物。

在某些实施方式中, 本公开所述的晶型的制备方法还包括过滤、洗涤或干燥步骤。

另一方面, 本公开提供一种由所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型制备得到的组合物。

本公开另一方面提供提供一种药物组合物。其包含如下组分: i) 式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型; 和 ii) 一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开另一方面提供一种上述药物组合物的制备方法, 包括下述步骤:

将所述组分混合。

本公开还提供了前述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型、或由前述方法制备得到的组合物在制备治疗或预防癌症、炎症、或其它增殖性疾病的药物中的用途，优选癌症；所述的癌症选自黑色素瘤、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、白血病、头颈鳞状细胞癌、子宫颈癌、甲状腺癌、淋巴瘤、肉瘤、成神经细胞瘤、脑瘤、骨髓瘤，星形细胞瘤和胶质瘤。

本公开所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角， θ 为布拉格角，单位为 $^{\circ}$ 或度；每个特征峰 2θ 的误差范围为 ± 0.20 ，可以为-0.20、-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、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20。

本公开所述的“结晶析出”包括但不限于搅拌结晶、打浆结晶和挥发结晶。

公开中所述干燥温度一般为 25°C - 100°C ，优选 40°C - 70°C ，可以常压干燥，也可以减压干燥。

附图说明

图 1. 式 (I) 所示化合物的无定型的 XRPD 谱图；

图 2. 式 (I) 所示化合物的富马酸盐 V 晶型的 XRPD 谱图；

图 3. 式 (I) 所示化合物的富马酸盐 V 晶型的 DSC 谱图；

图 4. 式 (I) 所示化合物的富马酸盐 V 晶型的 TGA 谱图；

图 5. 式 (I) 所示化合物的富马酸盐 V 晶型的 DVS 谱图；

图 6. 式(I)所示化合物的富马酸盐 V 晶型的 DVS 前后的 XRPD 谱图；

图 7. 式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐 α 晶型的 XRPD 谱图；

图 8. 式 (I) 所示化合物的氢溴酸盐 β 晶型的 XRPD 谱图。

具体实施方式

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

实验所用仪器的测试条件：

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

XRPD 为 X 射线粉末衍射检测：测定使用 Bruker D8 Discovery 型 X 射线衍射仪进行，具体采集信息：Cu 阳极(40kV, 40mA)，Cu-K α 射线($\lambda=1.5418$ Å)。扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围(2θ 范围)：5~50°。

DSC 为差示扫描量热：测定采用 METTLER TOLEDO DSC 3+示差扫描量热仪，升温速率 10°C/min，温度具体范围参照相应图谱（多为 25-300 或

25-350°C), 氮气吹扫速度 50 mL/min。

TGA 为热重分析:检测采用 METTLER TOLEDO TGA 2 型热重分析仪, 升温速率 10°C/min, 温度具体范围参照相应图谱(多为 25-300°C), 氮气吹扫速度 50 mL/min。

DVS 为动态水分吸附:检测采用 SMS DVS Advantage, 在 25°C, 湿度变化为 50%-95%-0%-95%-50%, 步进为 10%(最后一步为 5%)(湿度具体范围以相应图谱为准, 此处所列为大多使用方法), 判断标准为 dm/dt 不大于 0.002%。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

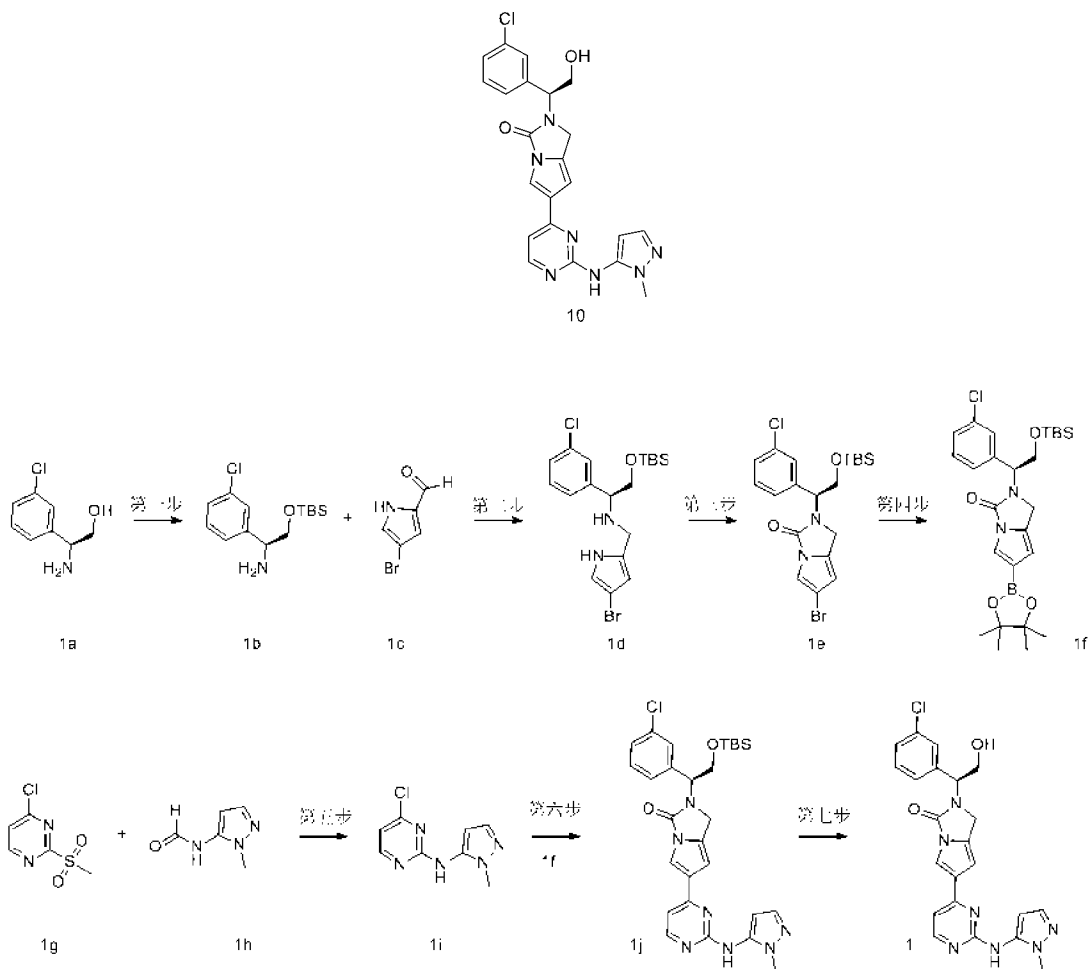
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

离子色谱:检测采用 Thermo Scientific Dionex Intergrion 离子色谱仪, 色谱柱 DionexIonPac™ AS11-HC(4 μ m, 4*250cm)进行检测。

实施例 1、(WO2020200069A1 中实施例 10 的制备方法)

实施例 1

(S)-2-(1-(3-氯苯基)-2-羟乙基)-6-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-1, 2-二氢-3H-吡咯并[1, 2-c]咪唑-3-酮 **1**



第一步

(S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙胺 **1b**

将(S)-2-氨基-2-(3-氯苯基)乙醇 **1a** (4 g, 23.3 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), 咪唑(3.2 g, 46.6 mmol)溶于 80 mL 二氯甲烷中, 冰浴下加入叔丁基二甲基氯硅烷(5.2 g, 35 mmol), 搅拌反应 14 小时。加水, 二氯甲烷萃取(80 mL×3)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1b** (6.5 g), 产率: 97%。

MS m/z (ESI): 286.1 [M+1]

第二步

(S)-N-((4-溴-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙胺 **1d**

将 4-溴-1*H*-吡咯-2-甲醛 **1c** (2.37 g, 13.62 mmol, 上海毕得), 化合物 **1b** (3.9 g, 13.64 mmol) 搅拌反应 3 小时。加 100 mL 甲醇稀释, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠(516 mg, 13.64 mmol) 搅拌反应 2 小时。加水, 反应液减压浓缩, 加水, 乙酸乙酯萃取(40 mL×3)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1d** (4.8 g), 产率: 79%。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+1]

第三步

(*S*)-6-溴-2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1*H*-吡咯并[1, 2-*c*]咪唑-3(2*H*)-酮 **1e**

将化合物 **1d** (4.8 g, 10.81 mmol) 溶于 100 mL 四氢呋喃中, 冰浴下加入 *N,N'*-羰基二咪唑(2.45 g, 15.11 mmol) 搅拌 0.5 小时, 加入氢化钠(60%, 621 mg, 16.22 μmol) 室温搅拌反应 14 小时。加饱和氯化铵。反应液减压浓缩, 用柱层析以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1e** (4.0 g), 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 469.1 [M+1]

第四步

(*S*)-2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙基)-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1*H*-吡咯并[1, 2-*c*]咪唑-3(2*H*)-酮 **1f**

在氩气氛下, 将化合物 **1e** (4.0 g, 8.51 mmol) 溶于 50 mL 1, 4-二氧六环中, 依次加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2, 2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (3.24 g, 12.76 mmol), 乙酸钾(3.34 g, 34.04 mmol) 和 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钡(1.24 g, 1.70 mmol), 在 90°C 搅拌 2 小时。冷却, 通过硅藻土过滤, 将滤液浓缩, 用柱层析以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1f** (2.0 g), 产率: 45%。

MS m/z (ESI): 517.2 [M+1]

第五步

4-氯-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 **1i**

将 *N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)甲酰胺 **1h**(324.82 mg, 2.60 mmol, 采用专利申请“WO2017/80979”公开的方法制备而得), 溶于 15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 0°C下加入氢化钠(60%, 311.47 mg, 7.79 mmol), 搅拌反应 0.5 小时, 加入 4-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶 **1g** (500 mg, 2.60 mmol), 继续反应 2 小时。加水 20 mL, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **1i** (270 mg), 产率: 49.6%。

MS *m/z* (ESI): 210.3 [M+1]

第六步

(*S*)-2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙基)-6-(2-((1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-1, 2-二氢-3*H*-吡咯并[1, 2-*c*]咪唑-3(2*H*)-酮

1j

在氩气氛下, 将化合物 **1f** (98.6 mg, 0.19 mmol), 预制 4-氯-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 **1i**, [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钼(28 mg, 0.02 mmol), 碳酸铯(124 mg, 0.2 mmol)混合物悬浮于 20 mL 1, 4-二氧六环和 4 mL 水中, 加热至 80°C 搅拌反应 14 小时。冷却, 通过硅藻土过滤, 收集滤液, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 用柱层析以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1j** (100 mg), 产率: 92%。

MS *m/z* (ESI): 564.3 [M+1]

第七步

(*S*)-2-(1-(3-氯苯基)-2-羟乙基)-6-(2-((1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-1, 2-二氢-3*H*-吡咯并[1, 2-*c*]咪唑-3-酮 **1**

将化合物 **1j** (100 mg, 0.17 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 滴加 1 mL 三氟乙酸, 加毕, 搅拌反应 4 小时。用饱和碳酸氢钠调 pH 至 7, 二氯甲烷萃取(20 mL×2), 合并有机相, 减压浓缩, 用柱层析以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1** (15 mg), 产率: 18%。产品经 X-射线粉末衍射检测, 为无定

型，XRPD 谱图如图 1。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.27-4.17 (m, 3H), 3.82 (s, 3H)。

实施例 2、式 (I) 所示化合物富马酸盐 V 晶型的制备

将 0.5g 化合物和 64mg 富马酸 50°C 溶于 2mL 无水甲醇中，降温至 37°C，保温 3h，降至室温反应过夜，抽滤，干燥得固体 0.328g，经离子色谱检测，富马酸含量为 11.36%，故式 (I) 所示化合物与富马酸的摩尔比为 2:1；经 X-射线粉末衍射检测，该产物为晶型 V，XRPD 谱图如图 2，具体峰位置见表 1。

表 1. 式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型峰位置

峰编号	2-θ(deg)	d(Å)	I(%)
1	7.756	11.39020	17.4%
2	8.278	10.67213	16.1%
3	11.684	7.56770	20.4%
4	12.703	6.96316	16.0%
5	13.763	6.42879	62.5%
6	14.493	6.10665	100.0%
7	15.305	5.78473	7.6%
8	16.740	5.29194	17.7%
9	17.975	4.93080	45.7%
10	19.549	4.53723	32.5%
11	21.221	4.18338	10.8%
12	22.519	3.94513	9.4%

13	23.299	3.81482	26.0%
14	23.711	3.74936	25.5%
15	24.132	3.68502	12.1%
16	25.502	3.49005	84.1%
17	26.448	3.36732	31.4%
18	27.356	3.25755	17.6%
19	29.725	3.00307	11.3%
20	30.822	2.89870	5.2%
21	36.057	2.48895	12.8%

DSC 谱图如图 3，吸热峰峰值为 153.63°C；

TGA 谱图如图 4，25°C-140°C失重 0.44%，140°C-270°C，失重 8.46%。

DVS 谱图如图 5，在正常储存条件(即 25°C 湿度 60%)，吸水约为 0.18%；在加速试验条件(即湿度 70%)，吸水约为 0.23%；在极端条件(即湿度 90%)，吸水约为 0.44%。在 0%-95%的湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程基本重合；DVS 前后 X-射线粉末衍射对比图显示 DVS 前后晶型未发生转变(见图 6)。

实施例 3、影响因素稳定性研究

式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型敞口平摊放置，分别考察在光照(4500Lux)、高温(40°C、60°C)、高湿(RH 75%、RH 92.5%)条件下样品的稳定性，取样考察期为 30 天。

表 2. 式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型影响因素稳定性

条件	时间(天)	式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型		
		色泽、性状	主峰纯度%	晶型
起始	0	浅黄色固体	99.17	V 晶型
40°C	7	浅黄色固体	99.18	未转变

	14	浅黄色固体	99.21	未转变
	30	浅黄色固体	99.15	未转变
	7	浅黄色固体	99.16	未转变
60°C	14	浅黄色固体	99.14	未转变
	30	浅黄色固体	99.14	未转变
	7	浅黄色固体	99.21	未转变
75% RH	14	浅黄色固体	99.10	未转变
	30	浅黄色固体	99.10	未转变
	7	浅黄色固体	99.20	未转变
92.5% RH	14	浅黄色固体	99.20	未转变
	30	浅黄色固体	99.10	未转变
	7	浅黄色固体	99.12	未转变
4500 Lux	14	浅黄色固体	99.15	未转变
	30	浅黄色固体	98.98	未转变

结论：影响因素实验表明：在高温 40°C和 60°C、高湿 75%和 92.5%条件下，式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型具有好的物理、化学稳定性。

实施例 4、长期/加速稳定性研究

将式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型，分别放置 25°C，60%RH 和 40°C，75%RH 条件考察其稳定性

表 3. 式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型长期/加速稳定性研究

样品	放置条件	纯度%	纯度%	纯度%	纯度%	晶型
		起始	1 个月	3 个月	6 个月	

25°C, 60%RH	99.27	99.27	99.28	V
40°C, 75%RH	99.27	99.26	99.26	V

长期/加速稳定性实验显示：式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型长期加速稳定性条件下放置 6 个月的物理化学性质稳定性良好。

实施例 5、式 (I) 所示化合物氢溴酸盐的 α 晶型的制备

称量 100mg 式 (I) 所示化合物游离碱，加入 7ul 氢溴酸与 5ml 乙腈，50°C/800rpm 搅拌 2-36h，抽滤，40°C 烘干 1h，产物经离子色谱检测，溴离子含量为 7.6%。说明该盐中式 (I) 所示化合物与氢溴酸的摩尔比为 2:1，将该产物定义为晶型 α ，XRPD 谱图如图 7，峰位置如表 4 所示。

表 4. 式 (I) 所示化合物氢溴酸盐 α 晶型峰位置

峰编号	2- θ (deg)	d(A)	I(%)
1	6.656	13.26907	20.2%
2	9.552	9.25152	14.6%
3	13.778	6.42219	19.5%
4	14.110	6.27166	49.9%
5	19.095	4.64409	43.2%
6	19.522	4.54340	14.5%
7	20.092	4.41583	46.4%
8	21.422	4.14470	12.3%
9	22.276	3.98759	10.6%
10	22.988	3.86564	6.7%
11	23.653	3.75850	9.7%
12	25.220	3.52844	100.0%
13	25.837	3.44553	14.5%
14	26.217	3.39647	7.6%
15	27.119	3.28551	40.4%

16	31.107	2.87277	8.6%
17	31.867	2.80600	6.9%
18	32.769	2.73079	8.2%
19	34.810	2.57517	6.4%

实施例 6、式 (I) 所示化合物氢溴酸盐的 β 晶型的制备

称量 100mg 式 (I) 所示化合物游离碱，加入 14ul 氢溴酸与 5ml 乙腈，50°C/800rpm 搅拌 2h，抽滤，40°C 烘干 1h，产物经离子色谱检测，溴离子含量为 14.3%。说明该盐中式 (I) 所示化合物与氢溴酸的摩尔比为 1:1，将该产物定义为晶型 β ，XRPD 谱图如图 8，峰位置如表 5 所示。

表 5. 式 (I) 所示化合物氢溴酸盐 β 晶型峰位置

峰编号	2- θ (deg)	d(A)	I(%)
1	7.363	11.99692	23.0%
2	12.914	6.84991	21.3%
3	14.351	6.16695	17.9%
4	15.392	5.75220	23.6%
5	16.865	5.25297	40.5%
6	17.217	5.14629	28.6%
7	19.452	4.55974	19.4%
8	19.704	4.50185	32.4%
9	21.999	4.03719	51.5%
10	22.515	3.94590	31.7%
11	23.275	3.81865	22.6%
12	24.213	3.67275	8.6%
13	24.769	3.59161	100.0%
14	27.056	3.29296	36.4%

15	28.236	3.15797	32.7%
16	29.234	3.05243	26.8%
17	29.764	2.99924	15.0%
18	31.251	2.85985	19.6%
19	32.887	2.72127	9.3%

实施例 7、影响因素稳定性研究

式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 晶型、式(I)所示化合物氢溴酸盐 β 晶型敞口平摊放置，考察在高温(40°C、60°C)条件下样品的稳定性，取样考察期为 30 天。

表 6. 式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 晶型影响因素稳定性数据
式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 晶型

条件	时间(天)	式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 晶型		
		色泽、性状	主峰纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	99.43	α 晶型
	7	类白色固体	99.42	未转变
40°C	14	类白色固体	99.32	未转变
	30	类白色固体	99.28	未转变
60°C	7	类白色固体	99.38	未转变
	14	类白色固体	98.99	未转变
	30	类白色固体	99.02	未转变

表 7. 式(I)所示化合物氢溴酸盐 β 晶型影响因素稳定性数据

条件	时间(天)	式(I)所示化合物氢溴酸盐 β 晶型		
		色泽、性状	主峰纯度%	晶型

			度%	
起始	0	类白色固体	99.12	β 晶型
	7	类白色固体	99.13	未转变
40°C	14	类白色固体	99.07	未转变
	30	类白色固体	98.96	未转变
	7	类白色固体	98.82	未转变
60°C	14	类白色固体	98.82	未转变
	30	类白色固体	98.88	未转变

结论：式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 晶型及式(I)所示化合物氢溴酸 β 晶型在 60°C 放置时不稳定。

实施例 8、式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 晶型、式(I)所示化合物氢溴酸 β 晶型、式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型生理介质中分散现象

过量式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型和式(I)所示化合物氢溴酸盐 α 、 β 晶型样品（目标浓度约 5mg/ml）分别放于 FaSSGF、FeSSIF、FaSSIF 生理相关介质，在 37°C、120rpm 平衡 1h、24h，观察现象如表 8 所示。

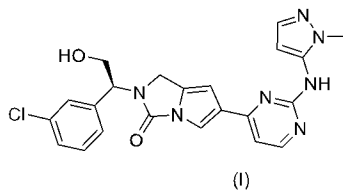
表 8. 氢溴酸盐 α 晶型、氢溴酸 β 晶型、富马酸盐 V 晶型分散现象

性状 \ 介质	氢溴酸盐 α 晶型		氢溴酸盐 β 晶型		富马酸盐 V 晶型	
	1h	24h	1h	24h	1h	24h
FaSSGF	凝胶	凝胶	悬浮	悬浮	悬浮	悬浮
FaSSIF	悬浮	悬浮	悬浮	悬浮	悬浮	悬浮
FeSSIF	凝胶	凝胶	团聚粘壁	团聚粘壁	悬浮	悬浮

结果：式(I)所示化合物富马酸盐 V 晶型在生理介质中分散行为较好。

权利要求

1、一种式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，所述的式(I)所示化合物的富马酸盐，其中式(I)所示化合物与富马酸盐的摩尔比例为 2:1，其 X-射线粉末衍射谱图在 2θ 角为 13.763、14.493、17.975、19.549、25.502 处有特征峰，



2、根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其 X-射线粉末衍射谱图在 2θ 角为 11.684、12.703、13.763、14.493、16.740、17.975、19.549、23.299、23.711、25.502、26.448 处有特征峰。

3、根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其 X-射线粉末衍射谱图在 2θ 角为 7.756、8.278、11.684、12.703、13.763、14.493、15.305、16.740、17.975、19.549、21.221、22.519、23.299、23.711、24.132、25.502、26.448、27.356、29.725、30.822、36.057 处有特征峰。

4、根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其 X-射线粉末衍射谱图如图 2 所示。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型，其中，所述 2θ 角度的误差范围为 ± 0.2 。

6、一种制备权利要求 1-5 任一项所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型的方法，包括以下步骤：1) 将式(I)所示化合物与富马酸溶于有机溶剂中，2) 结晶析出，其中式(I)所示化合物与富马酸的摩尔比选自 10:1-2:1，所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、丙酮或其混合物，优选甲醇。

7、一种由根据权利要求 1-5 任一项所述的式(I)所示化合物的 V 晶型制

备得到的组合物。

8、一种药物组合物，其包含如下组分：

- i) 根据权利要求 1-5 任一项所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型；和
- ii) 一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

9、一种制备根据权利要求 8 所述的药物组合物的方法，包括下述步骤：
将所述组分混合。

10、根据权利要求 1-5 任一项所述的式(I)所示化合物的富马酸盐的 V 晶型、或根据权利要求 7-8 任一项所述的组合物在制备治疗或预防癌症、炎症、或其它增殖性疾病的药物中的用途，优选癌症；所述的癌症选自黑色素瘤、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、白血病、头颈鳞状细胞癌、子宫颈癌、甲状腺癌、淋巴瘤、肉瘤、成神经细胞瘤、脑瘤、骨髓瘤，星形细胞瘤和胶质瘤。

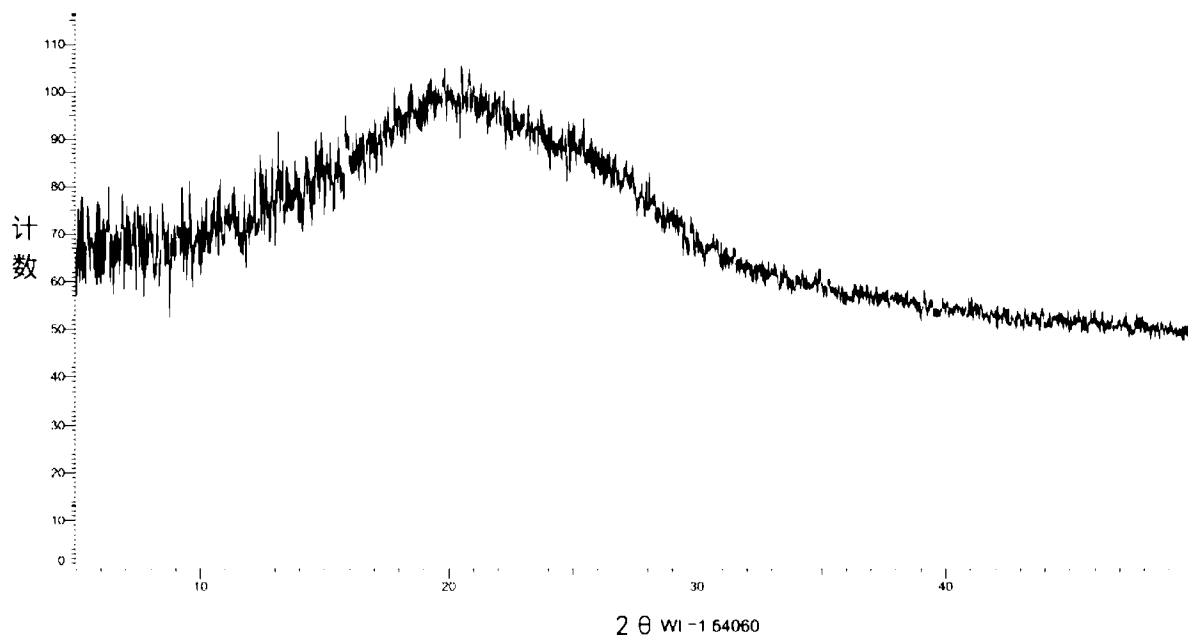


图 1

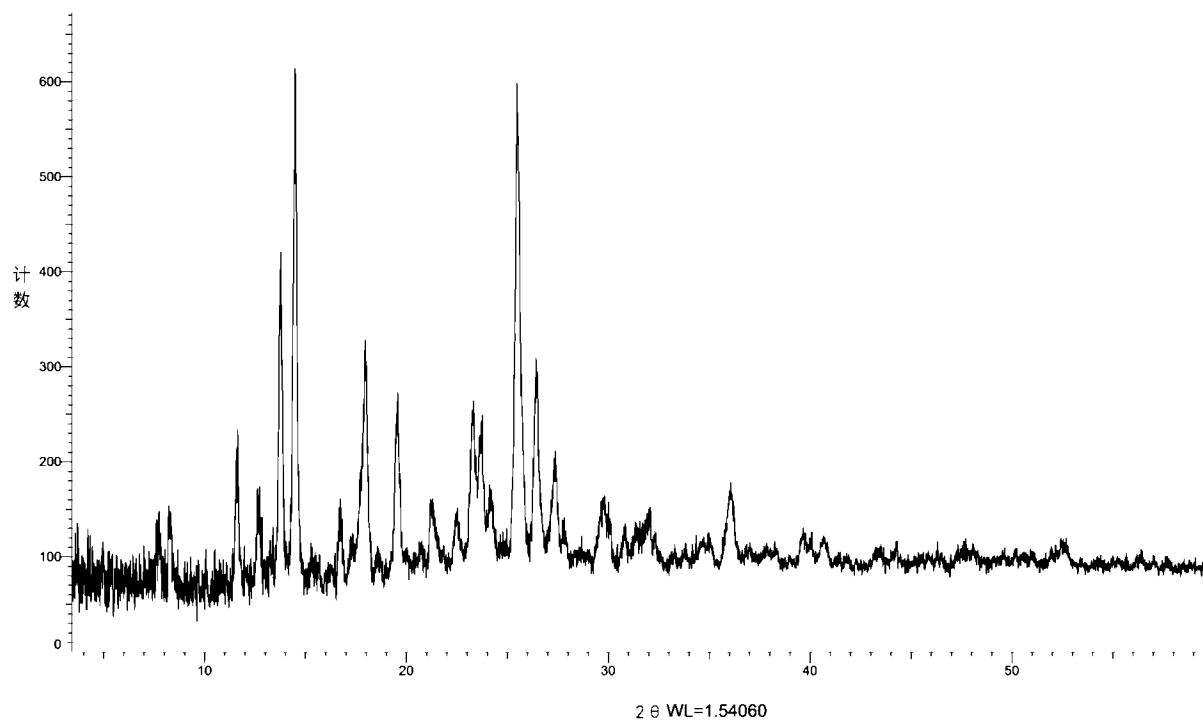


图 2

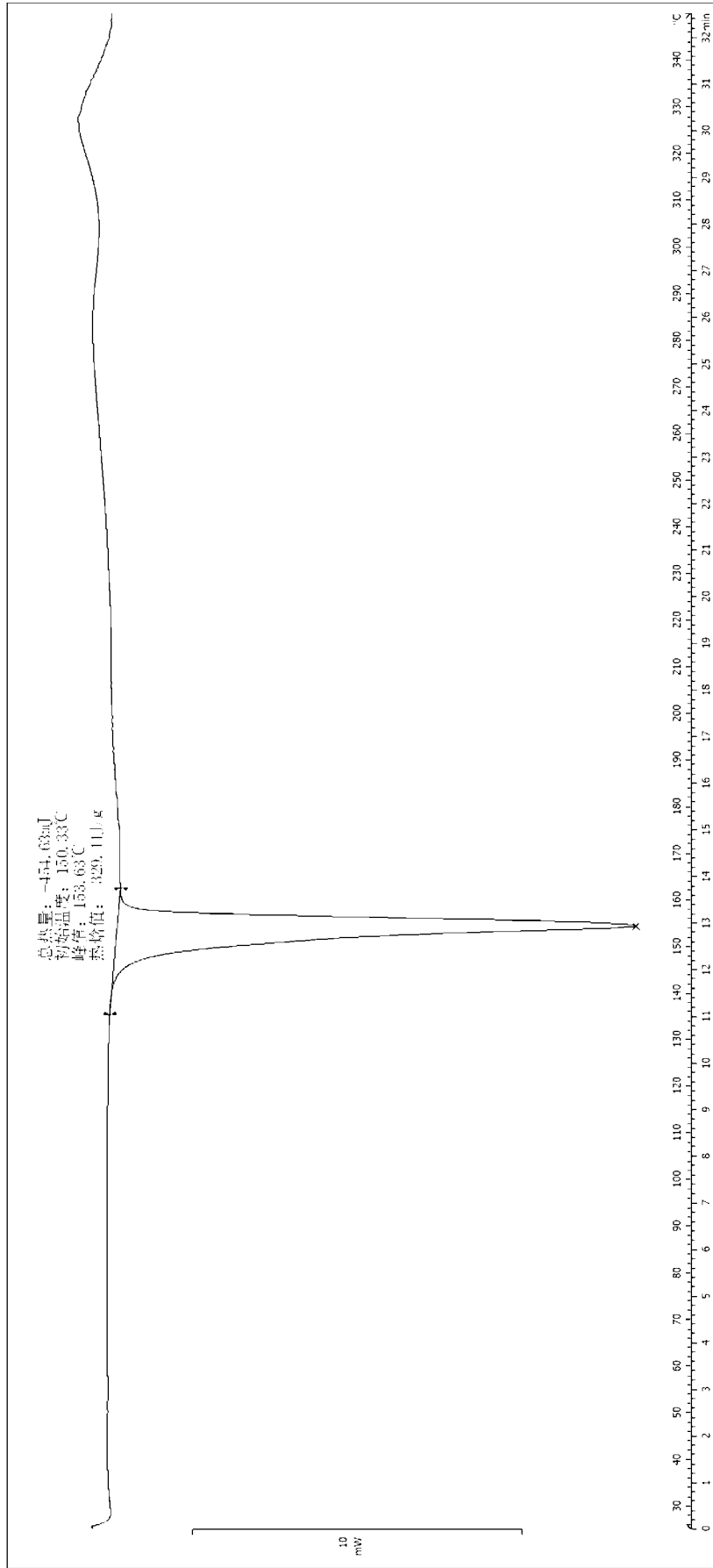


图 3

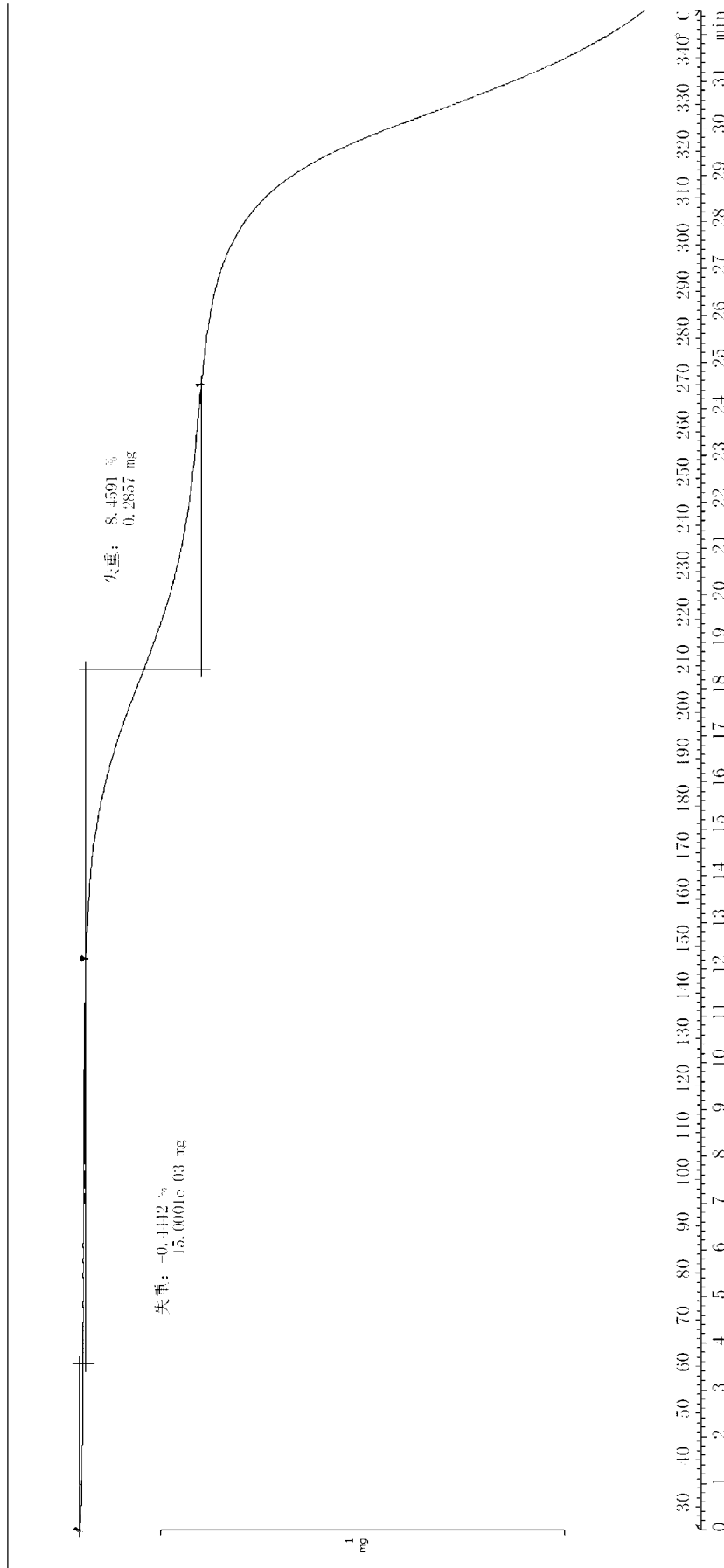


图 4

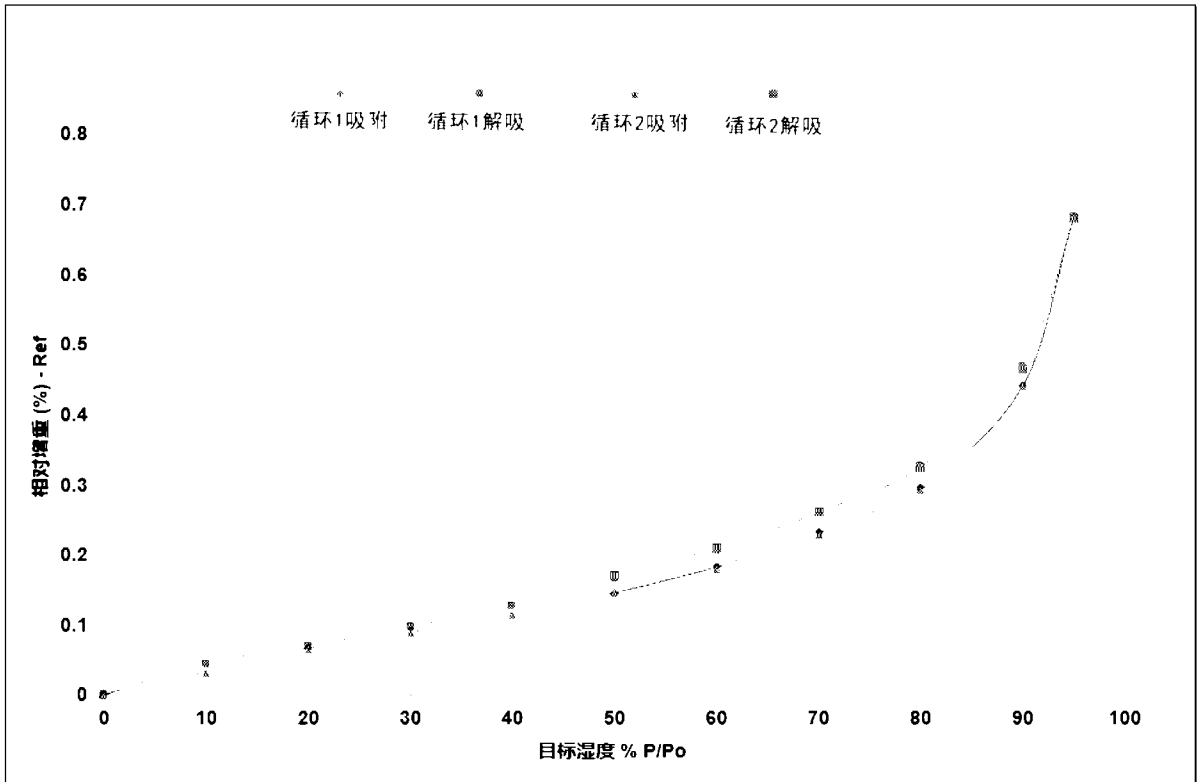


图 5

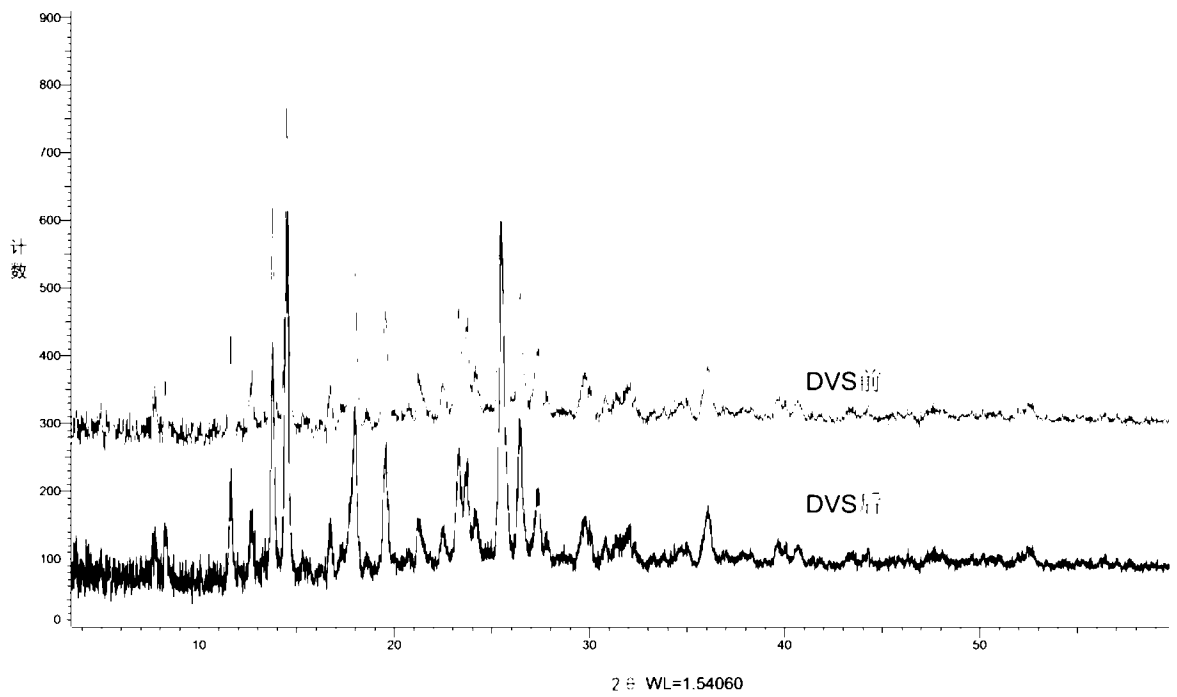


图 6

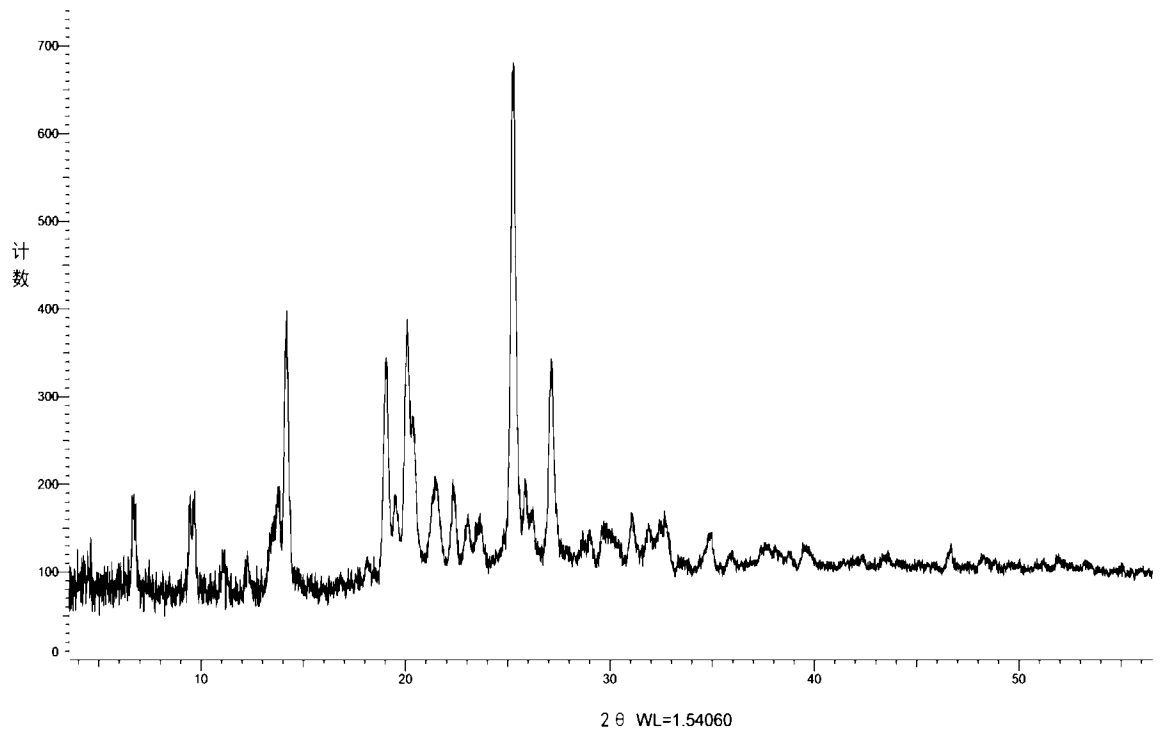


图 7

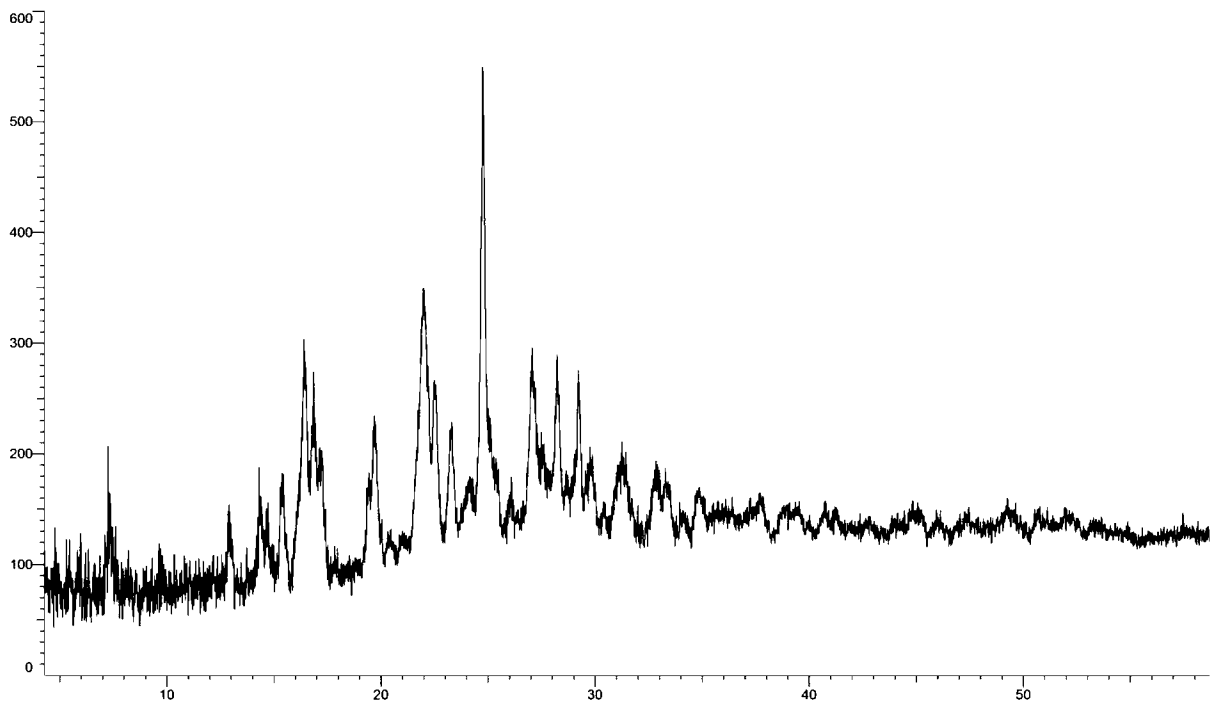


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/084452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D487/04(2006.01)i; A61K31/4188(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P29/00(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) C07D487/-; A61K31/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, VEN, DWPI, STN(CAPLUS, REGISTRY): 恒瑞医药, 吡咯, 咪唑, 嘧啶, 吡唑, 富马酸, 肿瘤, 癌症, 抗炎, 晶体, 晶型, pyrrol+, imidazo+, pyrimidin+, pyrazol+, fumaric acid, tumor, cancer, anti-inflammatory, crystal, ERK, extracellular signal regulated kinase, 基于权利要求1的式(I)化合物的structural formula search, structural formula search 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.
PX	CN 114315837 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 12 April 2022 (2022-04-12) claims 1-14	1-10
PX	WO 2022068860 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 07 April 2022 (2022-04-07) claims 1-14	1-10
X	WO 2020200069 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 08 October 2020 (2020-10-08) claims 15 and 19-21	1-10
A	CN 107922387 A (ASANA BIOSCIENCES L.L.C.) 17 April 2018 (2018-04-17) entire document	1-10
A	WO 2016192063 A1 (CHANGZHOU JIEKAI PHARMATECH CO., LTD. et al.) 08 December 2016 (2016-12-08) entire document	1-10
<input 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 04 July 2023		Date of mailing of the international search report 05 July 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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/084452

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114315837	A	12 April 2022	CN	114315837	B	16 June 2023
WO	2022068860	A1	07 April 2022	TW	202221001	A	01 June 2022
				AU	2021354821	A1	08 June 2023
				CA	3194077	A1	07 April 2022
WO	2020200069	A1	08 October 2020	BR	112021018924	A2	01 February 2022
				MX	2021011823	A	22 October 2021
				CA	3135070	A1	08 October 2020
				TW	202102505	A	16 January 2021
				JP	2022528083	A	08 June 2022
				US	2022185818	A1	16 June 2022
				AU	2020251621	A1	04 November 2021
				KR	20210146956	A	06 December 2021
				EP	3950690	A1	09 February 2022
				EP	3950690	A4	07 December 2022
CN	107922387	A	17 April 2018	BR	112017026159	A2	14 August 2018
				JP	2021105004	A	26 July 2021
				JP	7093438	B2	29 June 2022
				AU	2020273302	A1	17 December 2020
				AU	2020273302	B2	11 August 2022
				RU	2017139727	A	16 July 2019
				DK	3842429	T3	07 November 2022
				PL	3842429	T3	20 February 2023
				US	2016362407	A1	15 December 2016
				US	10751332	B2	25 August 2020
				IL	255613	A	31 January 2018
				IL	255613	B	25 March 2021
				US	2020179356	A1	11 June 2020
				US	11103491	B2	31 August 2021
				WO	2016205418	A1	22 December 2016
				MX	2017014584	A	26 February 2018
				PT	3842429	T	21 November 2022
				KR	20210022160	A	02 March 2021
				MX	2021000148	A	25 March 2021
				AU	2016280717	A1	21 December 2017
				AU	2016280717	B2	03 December 2020
				AU	2016280717	C1	13 May 2021
				EP	3307727	A1	18 April 2018
				CA	2986587	A1	22 December 2016
				US	2016362406	A1	15 December 2016
				US	9896445	B2	20 February 2018
				US	2023051842	A1	16 February 2023
				JP	2018517685	A	05 July 2018
				JP	6909729	B2	28 July 2021
				US	2017362216	A1	21 December 2017
				US	10471051	B2	12 November 2019
				ZA	201707526	B	28 November 2018
				KR	20180014706	A	09 February 2018
				ES	2930050	T3	05 December 2022
				EP	3842429	A1	30 June 2021
				EP	3842429	B1	07 September 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/084452

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016192063	A1	08 December 2016	US	2018179211	A1	28 June 2018
				US	10479791	B2	19 November 2019
.....							

A. 主题的分类 C07D487/04(2006.01)i; A61K31/4188(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P29/00(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) C07D487/-; A61K31/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNABS, VEN, DWPI, STN (CAPLUS, REGISTRY), 恒瑞医药, 吡咯, 咪唑, 嘧啶, 吡唑, 富马酸, 肿瘤, 癌症, 抗炎, 晶体, 晶型, pyrrol+, imidazo+, pyrimidin+, pyrazol+, fumaric acid, tumor, cancer, anti-inflammatory, crystal, ERK, extracellular signal regulated kinase, 基于权利要求1的式(I)化合物的结构式检索		
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
PX	CN 114315837 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年4月12日 (2022 - 04 - 12) 权利要求1-14	1-10
PX	WO 2022068860 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年4月7日 (2022 - 04 - 07) 权利要求1-14	1-10
X	WO 2020200069 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年10月8日 (2020 - 10 - 08) 权利要求15, 19-21	1-10
A	CN 107922387 A (阿沙纳生物科学公司) 2018年4月17日 (2018 - 04 - 17) 全文	1-10
A	WO 2016192063 A1 (CHANGZHOU JIEKAI PHARMATECH CO LTD等) 2016年12月8日 (2016 - 12 - 08) 全文	1-10
<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7月4日		国际检索报告邮寄日期 2023年7月5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 王俊 电话号码 (+86) 010-62086346

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/084452

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	114315837	A	2022年4月12日	CN	114315837	B	2023年6月16日
WO	2022068860	A1	2022年4月7日	TW	202221001	A	2022年6月1日
				AU	2021354821	A1	2023年6月8日
				CA	3194077	A1	2022年4月7日
WO	2020200069	A1	2020年10月8日	BR	112021018924	A2	2022年2月1日
				MX	2021011823	A	2021年10月22日
				CA	3135070	A1	2020年10月8日
				TW	202102505	A	2021年1月16日
				JP	2022528083	A	2022年6月8日
				US	2022185818	A1	2022年6月16日
				AU	2020251621	A1	2021年11月4日
				KR	20210146956	A	2021年12月6日
				EP	3950690	A1	2022年2月9日
				EP	3950690	A4	2022年12月7日
CN	107922387	A	2018年4月17日	BR	112017026159	A2	2018年8月14日
				JP	2021105004	A	2021年7月26日
				JP	7093438	B2	2022年6月29日
				AU	2020273302	A1	2020年12月17日
				AU	2020273302	B2	2022年8月11日
				RU	2017139727	A	2019年7月16日
				DK	3842429	T3	2022年11月7日
				PL	3842429	T3	2023年2月20日
				US	2016362407	A1	2016年12月15日
				US	10751332	B2	2020年8月25日
				IL	255613	A	2018年1月31日
				IL	255613	B	2021年3月25日
				US	2020179356	A1	2020年6月11日
				US	11103491	B2	2021年8月31日
				WO	2016205418	A1	2016年12月22日
				MX	2017014584	A	2018年2月26日
				PT	3842429	T	2022年11月21日
				KR	20210022160	A	2021年3月2日
				MX	2021000148	A	2021年3月25日
				AU	2016280717	A1	2017年12月21日
				AU	2016280717	B2	2020年12月3日
				AU	2016280717	C1	2021年5月13日
				EP	3307727	A1	2018年4月18日
				CA	2986587	A1	2016年12月22日
				US	2016362406	A1	2016年12月15日
				US	9896445	B2	2018年2月20日
				US	2023051842	A1	2023年2月16日
				JP	2018517685	A	2018年7月5日
				JP	6909729	B2	2021年7月28日
				US	2017362216	A1	2017年12月21日
				US	10471051	B2	2019年11月12日
				ZA	201707526	B	2018年11月28日
				KR	20180014706	A	2018年2月9日
				ES	2930050	T3	2022年12月5日
				EP	3842429	A1	2021年6月30日
				EP	3842429	B1	2022年9月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/084452

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)
W0	2016192063	A1	2016年12月8日	US	2018179211	A1	2018年6月28日
				US	10479791	B2	2019年11月19日