

## (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2月11日 (11.02.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/023195 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 241/18* (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)  
*C07D 241/20* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/495* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/106901

(22) 国际申请日: 2020年8月4日 (04.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201910731106.1 2019年8月8日 (08.08.2019) CN  
201911059942.6 2019年11月1日 (01.11.2019) CN

(71) 申请人: 漳州片仔癀药业股份有限公司 (ZHANGZHOU PIEN TZE HUANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国福建省漳州市上街, Fujian 363000 (CN)。

(72) 发明人: 陈志亮 (CHEN, Zhiliang); 中国福建省漳州市上街, Fujian 363000 (CN)。 罗志毅 (LUO, Zhiyi); 中国福建省漳州市上街, Fujian 363000 (CN)。 庄毅超 (ZHUANG, Yichao); 中国福建省漳州市上街, Fujian 363000 (CN)。 林锦霞 (LIN, Jinxia); 中国福建省漳州市上街, Fujian 363000 (CN)。 高龙辉 (GAO, Longhui); 中国福建省漳州市上街, Fujian 363000 (CN)。 付志飞 (FU, Zhifei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 罗妙荣 (LUO, Miaorong); 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)。 黎健 (LI, Jian); 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:

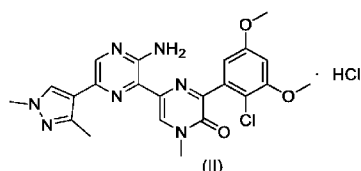
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权 (细则4.17(iii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM D OF PYRAZINE-2(1H)-KETONE COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 吡嗪-2(1H)-酮类化合物的D晶型及其制备方法



(57) Abstract: Disclosed are a crystal form of a pyrazine-2(1H)-ketone compound and a preparation method therefor. Specifically disclosed is a method for preparing a compound of formula (II) and a crystal form thereof.

(57) 摘要: 公开了一种吡嗪-2(1H)-酮类化合物的晶型及其制备方法, 具体公开了式(II)化合物及其晶型的制备方法。



WO 2021/023195 A1

## 吡嗪-2(1H)-酮类化合物的 D 晶型及其制备方法

## 本申请主张如下优先权：

CN201910731106.1, 2019 年 8 月 8 日；

CN201911059942.6, 2019 年 11 月 1 日。

## 技术领域

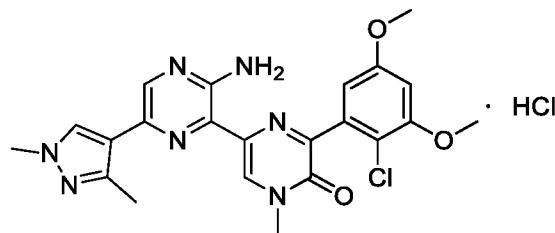
本发明涉及一种吡嗪-2(1H)-酮类化合物的晶型及其制备方法，具体涉及式 (II) 化合物及其晶型的制备方法。

## 背景技术

成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 是成纤维细胞生长因子 (FGF) 信号传导的受体，其家族由四个成员 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4) 组成，为由细胞外免疫球蛋白 (Ig) 样结构域、疏水性跨膜区域和包括酪氨酸激酶区域的细胞内部分所组成的糖蛋白。成纤维细胞生长因子 (FGF) 通过这些受体 (FGFR) 在细胞增殖、细胞分化、细胞迁移和血管生成等许多生理学调节过程中发挥重要作用。有许多证据将 FGF 信号通路异常 (高表达、基因扩增、基因突变、染色体重组等) 与肿瘤细胞增殖、迁移、入侵和血管形成等许多病理过程直接相关联。因此，FGFR 成为了一类重要治疗靶点，吸引了广泛的研发兴趣。

## 发明内容

本发明提供了式 (II) 化合物的 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 $\theta$  角处具有特征衍射峰：  
9.42 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、26.28 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、27.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。



(II)

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 $\theta$  角处具有特征衍射峰：9.42 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、10.92 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、14.60 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、20.08 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、23.19 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、24.11 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、26.28 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、27.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 $\theta$  角处具有特征衍射峰：9.42 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、10.92 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、14.60 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、19.31 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、20.08 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、23.19 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、24.11 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、24.92 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、26.28 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、27.08 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、27.72 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 、29.29 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 $\theta$  角处具有特征衍射峰：9.42°、10.92°、14.60°、16.61°、19.31°、20.08°、23.19°、24.11°、24.92°、26.28°、27.08°、27.72°、29.29°、30.39°、33.92°、38.33°。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 XRPD 图谱如图 1 所示。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示。

表 1：式 (II) 化合物的 D 晶型 XRPD 图谱解析数据

编号	2 $\theta$ 角 (°)	面间距 (Å)	强度	相对强度 (%)	编号	2 $\theta$ 角 (°)	面间距 (Å)	强度	相对强度 (%)
1	9.42	9.39	562.76	80.09	9	24.92	3.57	179.29	25.51
2	10.92	8.10	301.58	42.92	10	26.28	3.39	467.91	66.59
3	14.60	6.07	366.95	52.22	11	27.08	3.29	158.73	22.59
4	16.61	5.34	72.51	10.32	12	27.72	3.22	702.70	100.00
5	19.31	4.60	159.94	22.76	13	29.29	3.05	143.32	20.40
6	20.08	4.42	182.15	25.92	14	30.39	2.94	87.06	12.39
7	23.19	3.84	193.08	27.48	15	33.92	2.64	41.82	5.95
8	24.11	3.69	163.29	23.24	16	38.33	2.35	84.58	12.04

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其差示扫描量热曲线在 179.1°C $\pm$ 2.0°C 处具有吸热峰的起始点，在 247.1°C $\pm$ 2.0°C 处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 DSC 图谱如图 2 所示。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，热重分析曲线在 190.0°C $\pm$ 3.0°C 失重达 7.11%，在 250.0°C $\pm$ 3.0°C 失重达 12.10%，在 290.0°C $\pm$ 3.0°C 失重达 14.12%。

本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的 D 晶型，其 TGA 图谱如图 3 所示。

本发明还提供了上述式 (II) 化合物 D 晶型在制备治疗与 FGFR 相关疾病的药物中的应用。

## 技术效果

式 (II) 化合物 D 晶型稳定性好，易于成药，根据式 (I) 化合物的三氟乙酸盐的实验例可知，式 (II) 化合物 D 晶型对野生型 FGFR 都展现出较好的抑制活性，且 FGFR2、3 对 FGFR1、4 的选择性较高。式 (II) 化合物 D 晶型的小鼠药代动力学指标良好。

式 (I) 化合物的三氟乙酸盐对野生型 FGFR 都展现出较好的抑制活性，且 FGFR2、3 对 FGFR1、4 的选择性较高。式 (I) 化合物的三氟乙酸盐小鼠药代动力学指标良好。

## 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具有下列含义。一个特定的术语或短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。当本文中出现了商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的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：eq 代表当量、等量；PE 代表石油醚；DMSO 代表二甲亚砜；MeOH 代表甲醇；TFA 代表三氟乙酸。

本发明所使用的溶剂可经市售获得，市售化合物采用供应商目录名称。将混合溶剂加入到反应液中时，可以先将各个溶剂混合，然后加入到反应液中；或依次向反应液中加入各个单一溶剂，在反应体系中混合。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 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

大约 10 ~ 20 mg 样品用于 XRPD 检测。

详细的 XRPD 参数如下：

光管：Cu, k2, ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ).

光管电压：40 kV，光管电流：40 mA

发散狭缝：0.60 mm

探测器狭缝：10.50 mm

防散射狭缝：7.10 mm

扫描范围：4-40 deg

步径：0.02 deg

步长：0.12 秒

样品盘转速：15 rpm

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

取样品 (0.5 ~ 1 mg)置于 DSC 铝锅内进行测试, 方法为: 25°C – 300 或 350°C, 10 °C/min。

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

取样品 (2 ~ 5 mg)置于 TGA 铂金锅内进行测试, 在 25 mL/min N<sub>2</sub> 条件下, 以 10 °C/min 的升温速率, 加热样品从室温到 300 度或失重 20%。

### 附图说明

图 1 为式 (II) 化合物 D 晶型的 Cu-K $\alpha$  辐射的 XRPD 谱图。

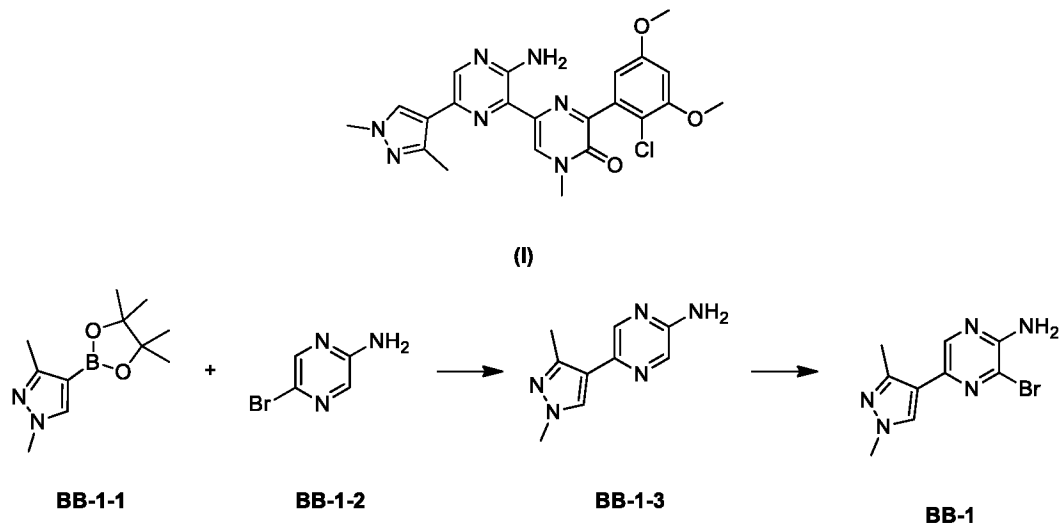
图 2 为式 (II) 化合物 D 晶型的 DSC 谱图。

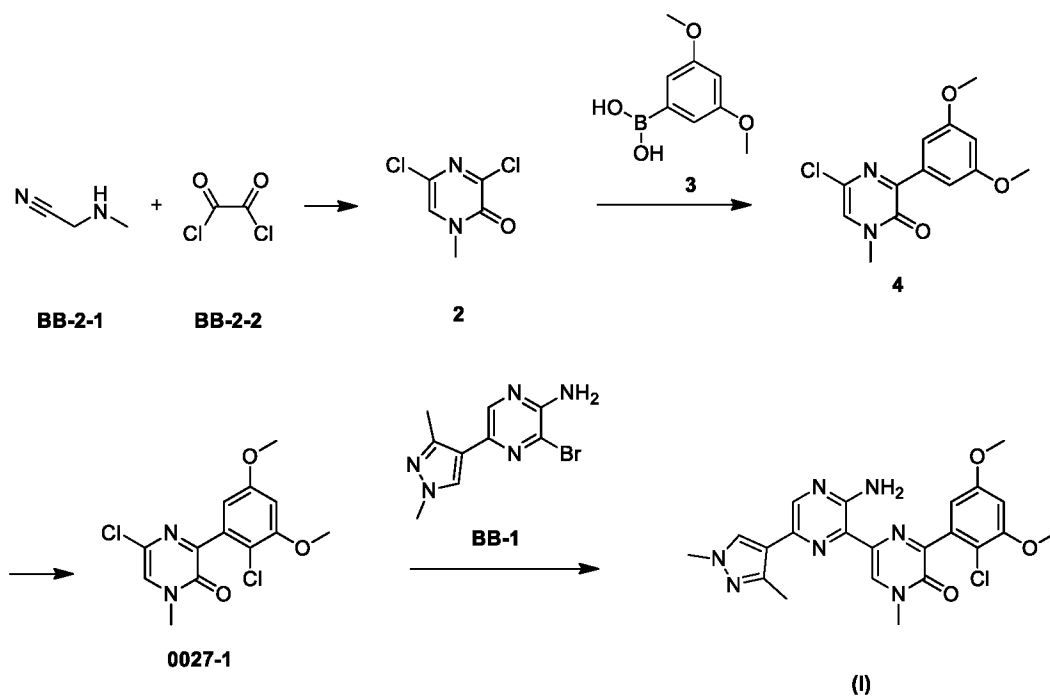
图 3 为式 (II) 化合物 D 晶型的 TGA 谱图。

### 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) 化合物及其三氟乙酸盐的制备的合成





### 步骤 1: 化合物 BB-1-3 的合成

将化合物 BB-1-2 (2.0 g, 11.49 mmol, 1 eq) 和化合物 BB-1-1 (2.6 g, 11.49 mmol, 1 eq) 溶解到水 (6.0 mL) 和二氧六环 (25.0 mL) 中, 然后再加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (841 mg, 1.15 mmol, 0.1 eq) 和碳酸钾 (4.8 g, 34.48 mmol, 3 eq), 在氮气保护下加热至 100°C 反应 16 小时。将所得反应液抽滤旋干, 粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1) 纯化得到化合物 BB-1-3。

MS (ESI)  $m/z$ : 190.0  $[M+H]^+$ 。

### 步骤 2: 化合物 BB-1 的合成

将化合物 BB-1-3 (0.5 g, 2.64 mmol, 1 eq) 和吡啶 (209 mg, 2.64 mmol, 213.28  $\mu$ L, 1 eq) 加入到氯仿 (20.0 mL) 中, 冷却至 0°C 然后再加入溴素 (422 mg, 2.64 mmol, 136.22  $\mu$ L, 1 eq)。在室温 28°C 下反应 18 小时。将反应物用硫代硫酸钠 (1.0 mL) 淬灭, 然后抽滤, 将滤液浓缩, 粗品使用快速硅胶柱层析法纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 1:1)。得到化合物 BB-1。MS (ESI)  $m/z$ : 267.9  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.12 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H)。

### 步骤 3: 化合物 2 的合成

在氮气的保护下, 将化合物 BB-2-1 (2.0 g, 18.77 mmol, 2.17 mL, 1 eq, HCl) 溶解到氯苯 (15.0 mL) 中, 25°C 滴加化合物 BB-2-2 (8.3 g, 65.69 mmol, 5.8 mL, 3.5 eq), 混合物在缓慢升温至 90°C 搅拌 16 小时。向反应体系中加入水 (30.0 mL) 和乙酸乙酯 (30.0 mL), 静置分层, 同时水相用乙酸乙酯 (20.0 mL, 20.0 mL, 20.0 mL) 萃取三次。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30.0 mL) 洗涤一次, 最后用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并减压浓缩。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 2:1) 分离纯化, 得到化合物 2。MS (ESI)  $m/z$ : 178.7  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.26 (s, 1H), 3.61 (s, 3H)。

#### 步骤 4: 化合物 4 的合成

在微波管中, 在氮气的保护下, 将化合物 2(0.2 g, 1.12 mmol, 1 eq) 和化合物 3 (213 mg, 1.17 mmol, 1.05 eq) 溶解到二氧六环 (1.5 mL) 和水 (1.5 mL) 的混合溶液中, 加入四三苯基磷钼 (65 mg, 55.86  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq)、碳酸钠 (130 mg, 1.23 mmol, 1.1 eq), 混合物在 120°C微波搅拌 30 分钟。直接浓缩反应液。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0-0:1)(TLC 检测 石油醚: 乙酸乙酯=1:1)分离, 得到化合物 4。MS (ESI)  $m/z$ : 281.0  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.59 (t, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.61 (s, 3H)。

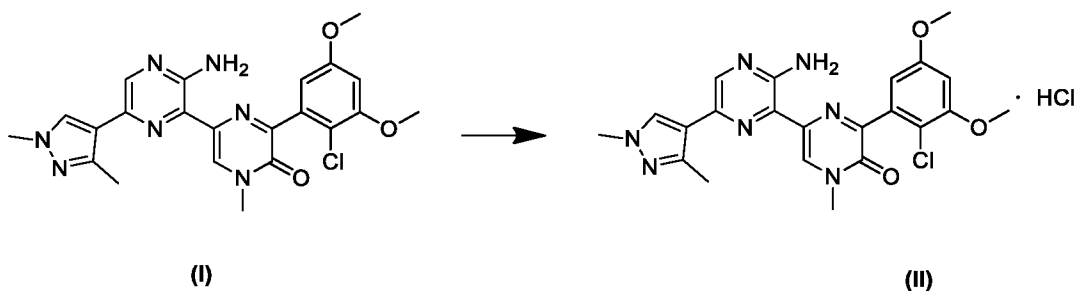
#### 步骤 5: 化合物 0027-1 的合成

在氮气的保护下, 将化合物 4 (250 mg, 890.61  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 溶解到乙腈 (20.0 mL) 和二氯甲烷 (5.0 mL) 的混合溶剂中, 0°C缓慢滴加磺酰氯 (84 mg, 623.43  $\mu\text{mol}$ , 62.33  $\mu\text{L}$ , 0.7 eq) 的乙腈 (2.5 mL) 溶液, 混合物在 0°C搅拌 10 分钟。向反应液中加入甲醇 (5.0 mL) 淬灭反应, 并减压浓缩干。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0-1:1)(TLC 检测 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离, 得到化合物 0027-1。MS (ESI)  $m/z$ : 314.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 步骤 6: 式 (I) 化合物的合成

在三口瓶中, 将化合物 0027-1 (59 mg, 186.49  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), 双联噻哪醇硼酸酯 (52 mg, 205.14  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq), 醋酸钯 (5 mg, 20.51  $\mu\text{mol}$ , 0.11 eq)和 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (20 mg, 41.03  $\mu\text{mol}$ , 0.22 eq), 乙酸钾 (60 mg, 615.42  $\mu\text{mol}$ , 3.3 eq)加入到二氧六环 (4.0 mL) 溶液中, 用氮气置换反应体系中的空气, 并在氮气的饱和下, 升温至 100 °C回流搅拌 30 分钟,降至 25 °C, 加入化合物 BB-1 (50 mg, 186.49  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), [1,1' - 双(二苯基膦基)二茂铁] 氯化钯的二氯甲烷络合物 (15 mg, 18.65  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq), 碳酸钾 (77 mg, 559.47  $\mu\text{mol}$ , 3 eq), 二氧六环 (4.0 mL) 和水 (2.0 mL), 用氮气置换反应体系中的空气, 并在氮气的饱和下, 升温至 100 °C回流搅拌 8 小时。直接浓缩反应液。将得到的粗品, 用高效液相色谱分离纯化(色谱柱: Boston Green ODS150 $\times$ 30mm 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水(0.1%TFA)-ACN];B%: 30%-60%, 8min) 得到式 (I) 化合物的三氟乙酸盐。MS (ESI)  $m/z$ : 468.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.79 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。该盐溶于二氯甲烷, 加饱和碳酸钠洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得式 (I) 化合物。  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.71 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

#### 实施例 2: 式 (II) 化合物的制备



将式 (I) 化合物(44.4 g, 94.89 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (450 mL) 中, 随后滴加氯化氢 (4 M, 94.89 mL, 4 eq) 的乙酸乙酯溶液, 在 25°C 搅拌 3 hrs。将反应液过滤得黄色固体, 油泵拉干。得式 (II) 化合物。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.82 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.8Hz, 1H) 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

### 实施例 3: 式 (II) 化合物的 D 晶型的制备

将式 (II) 化合物 (0.4 g, 793.07 μmol, 1 eq) 加入到乙腈 (6 mL) 中, 在 50°C 搅拌 60 hrs, 过滤。滤饼在 50 °C 的真空干燥箱烘干 3.5 hrs 得到式 (II) 化合物的 D 晶型。

### 实验例 1: 野生型激酶体外抑制活性评价

采用 <sup>33</sup>P 同位素标记激酶活性测试 (Reaction Biology Corp) 测定 IC<sub>50</sub> 值来评价受试化合物对人 FGFR1、FGFR4 的抑制能力。

缓冲液条件: 20 mM 4- (2-羟乙基) -1-哌嗪乙磺酸 (Hepes)(pH 7.5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM 乙二醇-双-(2-氨基乙醚)四乙酸 (EGTA), 0.02% 聚氧乙烯月桂醚 (Brij35), 0.02 mg/ml 牛血清白蛋白 (BSA), 0.1 mM 钒酸钠 (Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>), 2 mM 二硫苏糖醇 (DTT), 1% DMSO。

实验步骤: 室温下, 将受试化合物溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 溶液待用。将底物溶解在新配制的缓冲液中, 向其中加入受测激酶并混合均匀。利用声学技术 (Echo 550) 将溶有受试化合物的 DMSO 溶液加入上述混匀的反应液中。反应液中化合物浓度为 10 μM, 3.33 μM, 1.11 μM, 0.370 μM, 0.123 μM, 41.2 nM, 13.7 nM, 4.57 nM, 1.52 nM, 0.508 nM, 或为 10 μM, 2.50 μM, 0.62 μM, 0.156 μM, 39.1 nM, 9.8 nM, 2.4 nM, 0.61 nM, 0.15 nM, 0.038 nM。孵化 15 分钟后, 加入 <sup>33</sup>P-ATP (活度 0.01 μCi/μL, 相应浓度列在表 2 中) 开始反应。FGFR1、FGFR4 和其底物的供应商货号、批号以及在反应液中的浓度信息列在表 2 中。反应在室温下进行 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, 测定滤纸上残留的磷酸化底物的放射性。激酶活性数据用含有受试化合物的激酶活性和空白组 (仅含有 DMSO) 的激酶活性的比对表示, 通过 Prism4 软件 (GraphPad) 进行曲线拟合得到 IC<sub>50</sub> 值, 实验结果如表 3 所示。

表 2: 体外测试中激酶、底物和 ATP 的相关信息。

激酶	供应商	Cat#	Lot #	ATP 浓度(μM)
FGFR1	Invitrogen	PV3146	28427Q	5



FGFR2	Invitrogen	PV3368	31517I	5
FGFR3	Invitrogen	PV3145	28459R	30
FGFR4	Invitrogen	P3054	26967J	2.5

底物	供应商	Cat#	Lot #	反应液中底物浓度( $\mu\text{M}$ )
pEY (mg/ml) + Mn	Sigma	P7244-250MG	062K5104V	0.2
pEY (mg/ml) + Mn	Sigma	P7244-250MG	062K5104V	0.2
pEY (mg/ml) + Mn	Sigma	P7244-250MG	062K5104V	0.2
pEY (mg/ml) + Mn	Sigma	P7244-250MG	062K5104V	0.2

表 3: 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)				选择性	
	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FGFR1/2	FGFR1/3
式(I)化合物的三氟乙酸盐	2.12	0.53	0.69	106	4.02	3.06

**结论:** 式(I)化合物的三氟乙酸盐对野生型FGFR都展现出较好的抑制活性, 且FGFR2、3对FGFR1、4的选择性较高。

### 实验例2: 化合物药代动力学评价

实验目的: 测试化合物在小鼠体内药代动力学

实验材料:

CD-1小鼠(雄性)、溶媒 (0.5% (w/v) 甲基纤维素 0.5% (v/v) 吐温80水溶液)、化合物0027的三氟乙酸盐。

#### 1、给药制剂的配制:

溶媒为 0.5% (w/v) 甲基纤维素 0.5% (v/v) 吐温 80 水溶液, 并根据以下程序进行配制:

- 加入约 50%体积的纯化水于合适的容器中, 并加热到约 60°C至 70°C。
- 当水温到达指定值范围时, 关掉加热器。缓慢加入所需量的甲基纤维素于上述容器中并不断搅拌。
- 4°C持续搅拌直到目测为澄清溶液。
- 加入所需体积吐温 80 至上述溶液中。持续搅拌至目测吐温 80 均匀分散, 且为澄清溶液。
- 用适量纯水将上述溶液定容到最终体积。
- 持续搅拌直至均一溶液形成。

灌胃给药制剂的配制：

- a.称取适量的供试品放入玻璃瓶内；
- b.加入 70%体积的溶媒（0.5%（w/v）甲基纤维素 0.5%（v/v）吐温 80 水溶液）；
- c.搅拌制剂直至目视均一，需要的时候水浴超声；
- e.补足剩余体积的 0.5%甲基纤维素+0.5%吐温 80，搅拌均匀。

## 2、给药

第 1、2 组动物分别通过单次灌胃给予 5 mg/mL, 30 mg/mL 的化合物，给药体积为 10 mL/kg。

在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。

## 3、样品采集和处理

通过隐静脉采血方式在规定的时间内采集（0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h）全血样品（30  $\mu$ L），并在试验记录中记录实际采血时间。采集时间点可接受的误差为给药 1 小时内时间点 $\pm$ 1 分钟，其他时间点的为理论时间 $\pm$ 5%。

所有血样立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA的商品化离心管中。血样采集后，4 $^{\circ}$ C，3200转/分钟离心10分钟吸取上清血浆，迅速至于干冰中，保持-20 $^{\circ}$ C或更低温度，用于 LC-MS/MS 分析。并计算药代参数，实验结果：见表 4。

表4 药代动力学测试结果

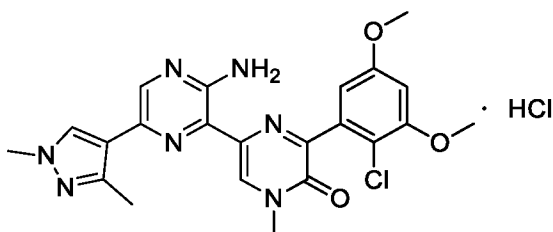
化合物	式(I)化合物的三氟乙酸盐	
参数\给药剂量	50 mpk	300 mpk
C <sub>max</sub> (nM)	14800	42100
T <sub>max</sub> (hr)	1.00	7.00
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.46	ND
T <sub>last</sub> (hr)	ND	24.0
AUC <sub>0-last</sub> (nM.hr)	85826	699413
AUC <sub>0-inf</sub> (nM.hr)	95847	ND
MRT <sub>0-last</sub> (h)	4.33	11.1
MRT <sub>0-inf</sub> (h)	5.39	ND

ND 代表:未确定

结论：式(I)化合物的三氟乙酸盐小鼠药代动力学指标良好。

## 权 利 要 求 书

1.式(II)化合物的D晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 $2\theta$ 角处具有特征衍射峰: $9.42\pm 0.20^\circ$ 、 $26.28\pm 0.20^\circ$ 、 $27.72\pm 0.20^\circ$ 。



(II)

2.根据权利要求1所述的D晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 $2\theta$ 角处具有特征衍射峰: $9.42\pm 0.20^\circ$ 、 $10.92\pm 0.20^\circ$ 、 $14.60\pm 0.20^\circ$ 、 $20.08\pm 0.20^\circ$ 、 $23.19\pm 0.20^\circ$ 、 $24.11\pm 0.20^\circ$ 、 $26.28\pm 0.20^\circ$ 、 $27.72\pm 0.20^\circ$ 。

3.根据权利要求2所述的D晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 $2\theta$ 角处具有特征衍射峰: $9.42\pm 0.20^\circ$ 、 $10.92\pm 0.20^\circ$ 、 $14.60\pm 0.20^\circ$ 、 $19.31\pm 0.20^\circ$ 、 $20.08\pm 0.20^\circ$ 、 $23.19\pm 0.20^\circ$ 、 $24.11\pm 0.20^\circ$ 、 $24.92\pm 0.20^\circ$ 、 $26.28\pm 0.20^\circ$ 、 $27.08\pm 0.20^\circ$ 、 $27.72\pm 0.20^\circ$ 、 $29.29\pm 0.20^\circ$ 。

4.根据权利要求3所述的D晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 $2\theta$ 角处具有特征衍射峰: $9.42^\circ$ 、 $10.92^\circ$ 、 $14.60^\circ$ 、 $16.61^\circ$ 、 $19.31^\circ$ 、 $20.08^\circ$ 、 $23.19^\circ$ 、 $24.11^\circ$ 、 $24.92^\circ$ 、 $26.28^\circ$ 、 $27.08^\circ$ 、 $27.72^\circ$ 、 $29.29^\circ$ 、 $30.39^\circ$ 、 $33.92^\circ$ 、 $38.33^\circ$ 。

5.根据权利要求4所述的D晶型,其XRPD图谱如图1所示。

6.根据权利要求1~5任意一项所述的D晶型,其差示扫描量热曲线在 $179.1^\circ\text{C}\pm 2.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点,在 $247.1^\circ\text{C}\pm 2.0^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

7.根据权利要求6所述的D晶型,其DSC图谱如图2所示。

8.根据权利要求1~5任意一项所述的D晶型,热重分析曲线在 $190.0^\circ\text{C}\pm 3.0^\circ\text{C}$ 失重达7.11%,在 $250.0^\circ\text{C}\pm 3.0^\circ\text{C}$ 失重达12.10%,在 $290.0^\circ\text{C}\pm 3.0^\circ\text{C}$ 失重达14.12%。

9.根据权利要求8所述的D晶型,其TGA图谱如图3所示。

10.根据权利要求1~9任意一项所述的式(II)化合物的D晶型在制备治疗与FGFR相关疾病的药物中的应用。

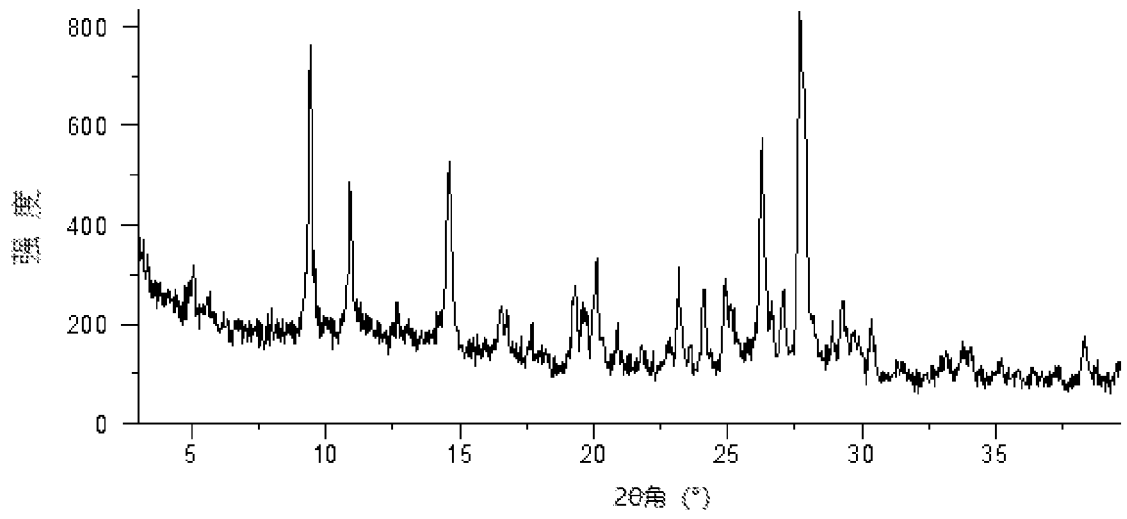


图 1

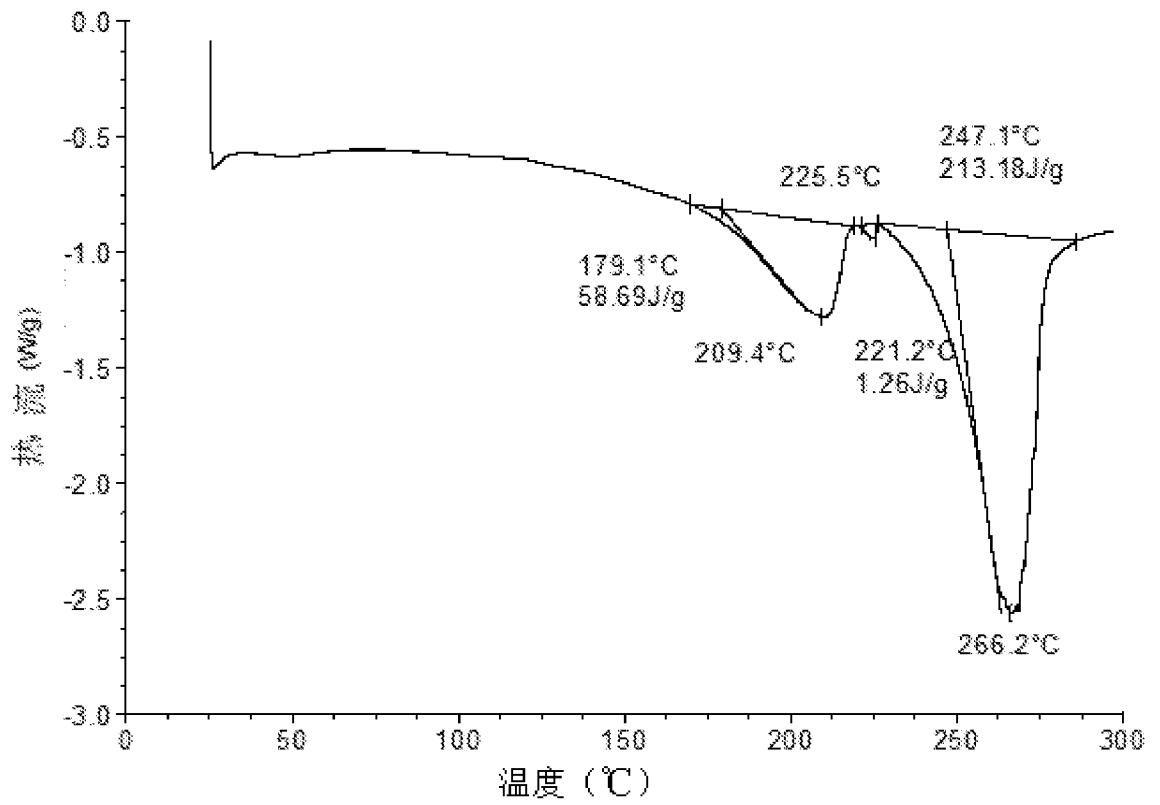


图 2

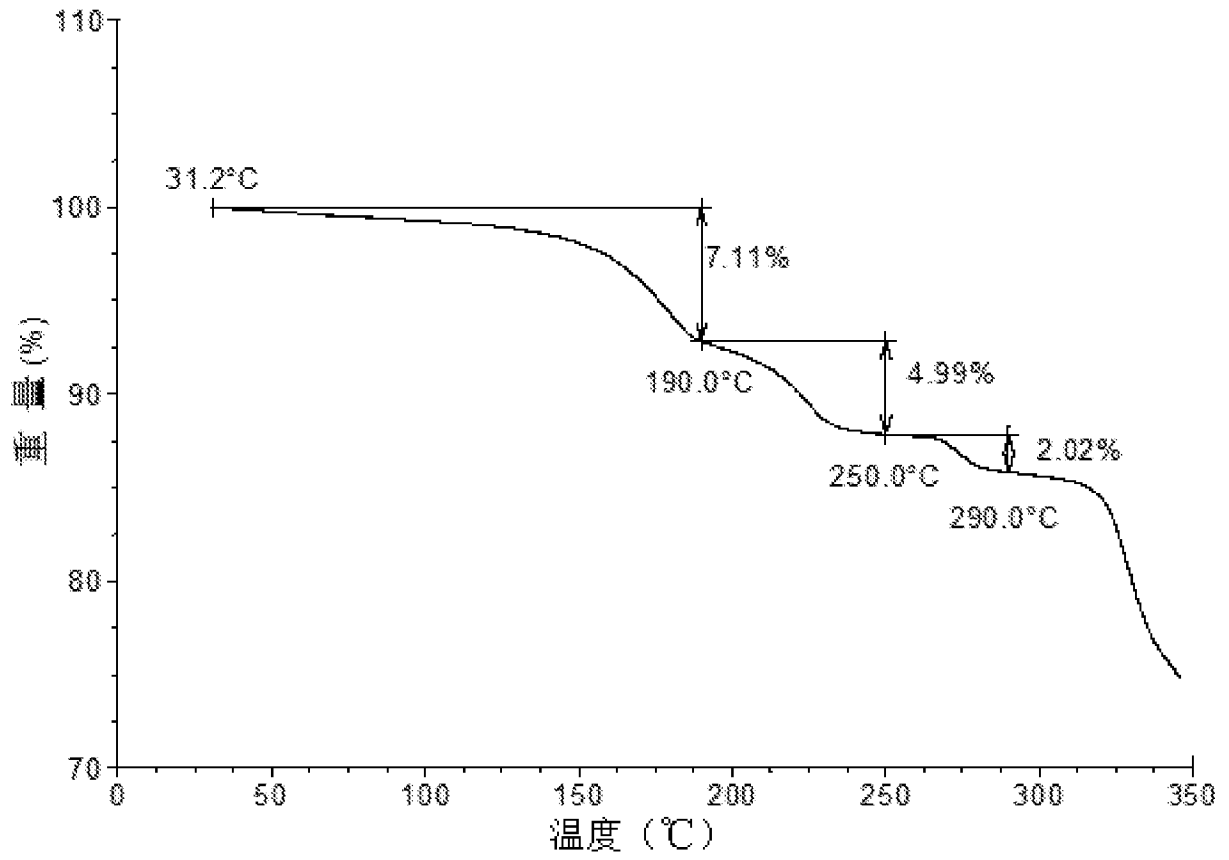


图 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/106901**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 241/18(2006.01)i; C07D 241/20(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 241/-; 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) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 吡嗪, 成纤维细胞生长因子, STN structural search, pyrazine+, FGFR		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019154364 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 15 August 2019 (2019-08-15) see description embodiment 4, abstract	1-10
A	WO 2017070708 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 27 April 2017 (2017-04-27) see claim 1, description page 176, paragraph [00239], abstract	1-10
A	CN 104540809 A (BLUEPRINT MEDICINES CORP.) 22 April 2015 (2015-04-22) entire document	1-10
A	CN 107438607 A (INCYTE CORPORATION) 05 December 2017 (2017-12-05) entire document	1-10
A	CN 101468965 A (MERCK & CO., INC.) 01 July 2009 (2009-07-01) 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.		
<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>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>10 October 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>06 November 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/106901**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019154364	A1	15 August 2019	None			
WO	2017070708	A1	27 April 2017	AU	2016341445	A1	10 May 2018
				MX	2018004892	A	10 December 2018
				EP	3365335	A1	29 August 2018
				US	10208024	B2	19 February 2019
				US	2017260168	A1	14 September 2017
				US	2019300511	A1	03 October 2019
				CA	3002560	A1	27 April 2017
CN	104540809	A	22 April 2015	US	2014378481	A1	25 December 2014
				RU	2015104342	A	27 August 2016
				AU	2017272281	A1	04 January 2018
				US	10196436	B2	05 February 2019
				MX	2015000405	A	14 July 2015
				US	9126951	B2	08 September 2015
				NZ	703495	A	23 February 2018
				CN	104540809	B	11 December 2018
				US	9340514	B2	17 May 2016
				IL	236611	D0	26 February 2015
				AU	2013290074	A1	29 January 2015
				WO	2014011900	A3	27 February 2014
				CA	2878412	A1	16 January 2014
				RU	2679130	C2	06 February 2019
				US	2015210694	A1	30 July 2015
				US	2018362613	A1	20 December 2018
				WO	2014011900	A2	16 January 2014
				JP	2015523383	A	13 August 2015
				AU	2017272281	B2	04 July 2019
				MX	369472	B	08 November 2019
				JP	6104377	B2	29 March 2017
				US	2017066812	A1	09 March 2017
				EP	2872491	A2	20 May 2015
				CN	109627239	A	16 April 2019
				HK	1206023	A1	31 December 2015
				IL	236611	A	26 February 2015
				US	8802697	B2	12 August 2014
				KR	20150029030	A	17 March 2015
				US	2014088100	A1	27 March 2014
				ZA	201500215	B	29 November 2017
				RU	2019102203	A	05 March 2019
				SG	11201500125Q	A	27 February 2015
				US	2019359682	A1	28 November 2019
				BR	112015000653	A2	05 November 2019
CN	107438607	A	05 December 2017	CR	20170390	A	23 October 2017
				US	10251892	B2	09 April 2019
				US	10632126	B2	28 April 2020
				ES	2751669	T9	21 May 2020
				EP	3259269	B1	04 September 2019
				JP	2018511573	A	26 April 2018
				EP	3617205	A1	04 March 2020
				MX	2017010673	A	21 March 2018

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/106901**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2016219822 B2	09 July 2020
		CL 2017002123 A1	16 March 2018
		KR 20170127467 A	21 November 2017
		TW 201639838 A	16 November 2016
		PE 20171514 A1	20 October 2017
		SG 11201706287 P A	28 September 2017
		HK 1246794 A1	14 September 2018
		EA 201791866 A1	29 December 2017
		US 2016244449 A1	25 August 2016
		PH 12017501481 A1	05 February 2018
		JP 6689871 B2	28 April 2020
		US 2017290839 A1	12 October 2017
		SG 10201913036 R A	27 February 2020
		EP 3259269 B9	29 July 2020
		BR 112017017418 A2	10 April 2018
		US 2019269693 A1	05 September 2019
		ES 2751669 T3	01 April 2020
		CO 2017008795 A2	16 January 2018
		EP 3259269 A1	27 December 2017
		IL 253691 D0	28 September 2017
		CA 2976790 A1	25 August 2016
		US 9708318 B2	18 July 2017
		WO 2016134320 A1	25 August 2016
		AU 2016219822 A1	31 August 2017
CN	101468965 A	01 July 2009	
		EP 1608622 A2	28 December 2005
		WO 2004084824 A2	07 October 2004
		EP 1608622 A4	01 April 2009
		WO 2004084824 A3	31 March 2005
		AU 2004224392 A1	07 October 2004
		CN 1791580 A	21 June 2006
		US 2006293339 A1	28 December 2006
		CA 2519677 A1	07 October 2004
		JP 2006521357 A	21 September 2006



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/106901

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 241/18(2006.01)i; C07D 241/20(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/4965(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>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 241/-; 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>WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS:吡嗪, 成纤维细胞生长因子, STN结构检索, pyrazine+, FGFR</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></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>WO 2019154364 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 参见说明书实施例4, 摘要</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017070708 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 2017年 4月 27日 (2017 - 04 - 27) 参见权利要求1, 说明书第176页, 第[00239]段, 摘要</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104540809 A (蓝印药品公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107438607 A (因赛特公司) 2017年 12月 5日 (2017 - 12 - 05) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101468965 A (默克公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 全文</td> <td>1-10</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	WO 2019154364 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 参见说明书实施例4, 摘要	1-10	A	WO 2017070708 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 2017年 4月 27日 (2017 - 04 - 27) 参见权利要求1, 说明书第176页, 第[00239]段, 摘要	1-10	A	CN 104540809 A (蓝印药品公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 全文	1-10	A	CN 107438607 A (因赛特公司) 2017年 12月 5日 (2017 - 12 - 05) 全文	1-10	A	CN 101468965 A (默克公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	WO 2019154364 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 参见说明书实施例4, 摘要	1-10																		
A	WO 2017070708 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 2017年 4月 27日 (2017 - 04 - 27) 参见权利要求1, 说明书第176页, 第[00239]段, 摘要	1-10																		
A	CN 104540809 A (蓝印药品公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 全文	1-10																		
A	CN 107438607 A (因赛特公司) 2017年 12月 5日 (2017 - 12 - 05) 全文	1-10																		
A	CN 101468965 A (默克公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 全文	1-10																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><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>“&amp;” 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 10日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 11月 6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>楼兴隆</p> <p>电话号码 86-(010)-53962160</p>																		

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/106901

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)
WO	2019154364	A1	2019年 8月 15日	无			
WO	2017070708	A1	2017年 4月 27日	AU	2016341445	A1	2018年 5月 10日
				MX	2018004892	A	2018年 12月 10日
				EP	3365335	A1	2018年 8月 29日
				US	10208024	B2	2019年 2月 19日
				US	2017260168	A1	2017年 9月 14日
				US	2019300511	A1	2019年 10月 3日
				CA	3002560	A1	2017年 4月 27日
CN	104540809	A	2015年 4月 22日	US	2014378481	A1	2014年 12月 25日
				RU	2015104342	A	2016年 8月 27日
				AU	2017272281	A1	2018年 1月 4日
				US	10196436	B2	2019年 2月 5日
				MX	2015000405	A	2015年 7月 14日
				US	9126951	B2	2015年 9月 8日
				NZ	703495	A	2018年 2月 23日
				CN	104540809	B	2018年 12月 11日
				US	9340514	B2	2016年 5月 17日
				IL	236611	D0	2015年 2月 26日
				AU	2013290074	A1	2015年 1月 29日
				WO	2014011900	A3	2014年 2月 27日
				CA	2878412	A1	2014年 1月 16日
				RU	2679130	C2	2019年 2月 6日
				US	2015210694	A1	2015年 7月 30日
				US	2018362613	A1	2018年 12月 20日
				WO	2014011900	A2	2014年 1月 16日
				JP	2015523383	A	2015年 8月 13日
				AU	2017272281	B2	2019年 7月 4日
				MX	369472	B	2019年 11月 8日
				JP	6104377	B2	2017年 3月 29日
				US	2017066812	A1	2017年 3月 9日
				EP	2872491	A2	2015年 5月 20日
				CN	109627239	A	2019年 4月 16日
				HK	1206023	A1	2015年 12月 31日
				IL	236611	A	2015年 2月 26日
				US	8802697	B2	2014年 8月 12日
				KR	20150029030	A	2015年 3月 17日
				US	2014088100	A1	2014年 3月 27日
				ZA	201500215	B	2017年 11月 29日
				RU	2019102203	A	2019年 3月 5日
				SG	11201500125Q	A	2015年 2月 27日
				US	2019359682	A1	2019年 11月 28日
				BR	112015000653	A2	2019年 11月 5日
CN	107438607	A	2017年 12月 5日	CR	20170390	A	2017年 10月 23日
				US	10251892	B2	2019年 4月 9日
				US	10632126	B2	2020年 4月 28日
				ES	2751669	T9	2020年 5月 21日
				EP	3259269	B1	2019年 9月 4日
				JP	2018511573	A	2018年 4月 26日
				EP	3617205	A1	2020年 3月 4日
				MX	2017010673	A	2018年 3月 21日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/106901

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)
		AU 2016219822 B2	2020年 7月 9日
		CL 2017002123 A1	2018年 3月 16日
		KR 20170127467 A	2017年 11月 21日
		TW 201639838 A	2016年 11月 16日
		PE 20171514 A1	2017年 10月 20日
		SG 11201706287P A	2017年 9月 28日
		HK 1246794 A1	2018年 9月 14日
		EA 201791866 A1	2017年 12月 29日
		US 2016244449 A1	2016年 8月 25日
		PH 12017501481 A1	2018年 2月 5日
		JP 6689871 B2	2020年 4月 28日
		US 2017290839 A1	2017年 10月 12日
		SG 10201913036R A	2020年 2月 27日
		EP 3259269 B9	2020年 7月 29日
		BR 112017017418 A2	2018年 4月 10日
		US 2019269693 A1	2019年 9月 5日
		ES 2751669 T3	2020年 4月 1日
		CO 2017008795 A2	2018年 1月 16日
		EP 3259269 A1	2017年 12月 27日
		IL 253691 D0	2017年 9月 28日
		CA 2976790 A1	2016年 8月 25日
		US 9708318 B2	2017年 7月 18日
		WO 2016134320 A1	2016年 8月 25日
		AU 2016219822 A1	2017年 8月 31日
<hr/>			
CN 101468965 A	2009年 7月 1日	EP 1608622 A2	2005年 12月 28日
		WO 2004084824 A2	2004年 10月 7日
		EP 1608622 A4	2009年 4月 1日
		WO 2004084824 A3	2005年 3月 31日
		AU 2004224392 A1	2004年 10月 7日
		CN 1791580 A	2006年 6月 21日
		US 2006293339 A1	2006年 12月 28日
		CA 2519677 A1	2004年 10月 7日
		JP 2006521357 A	2006年 9月 21日
<hr/>			