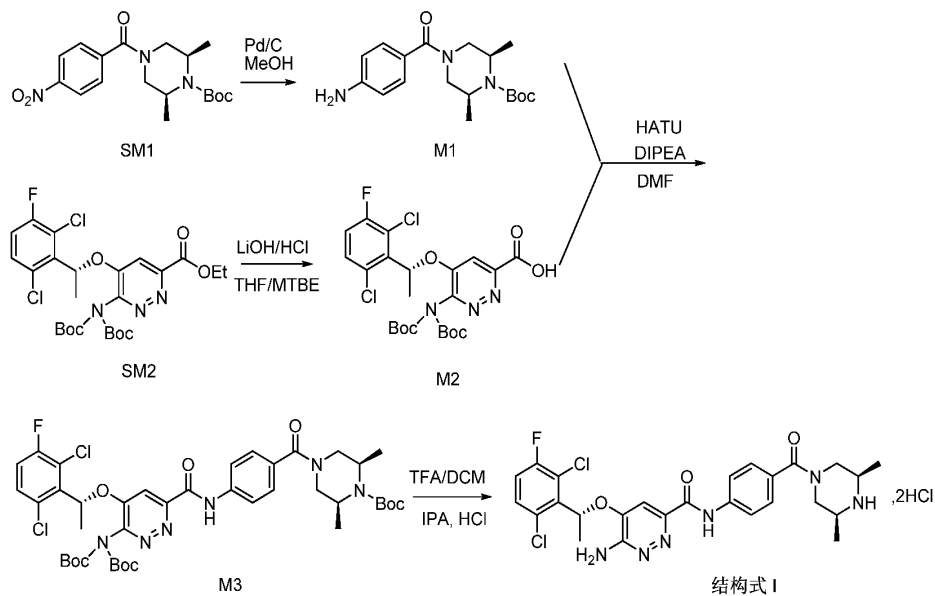
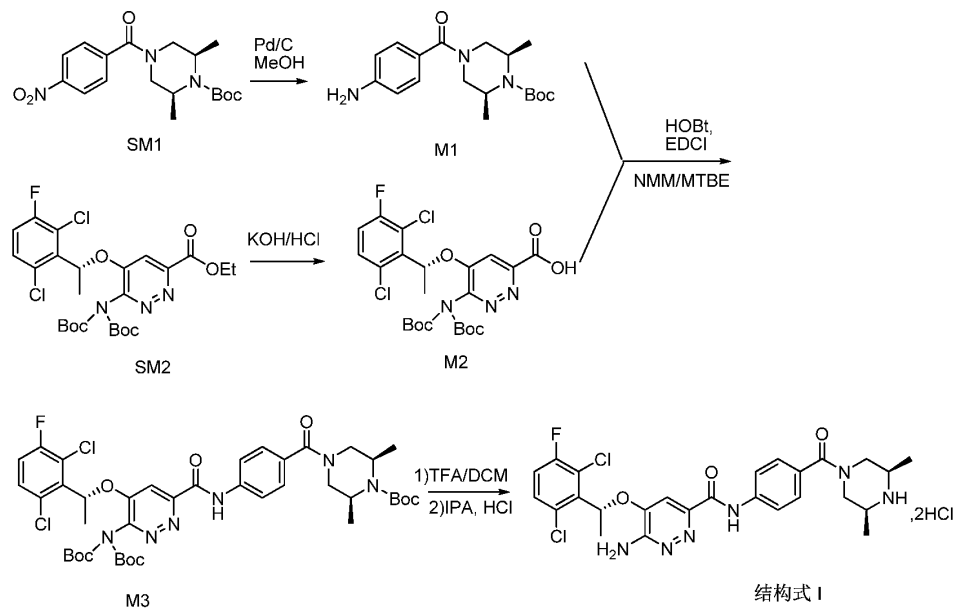


权利要求书

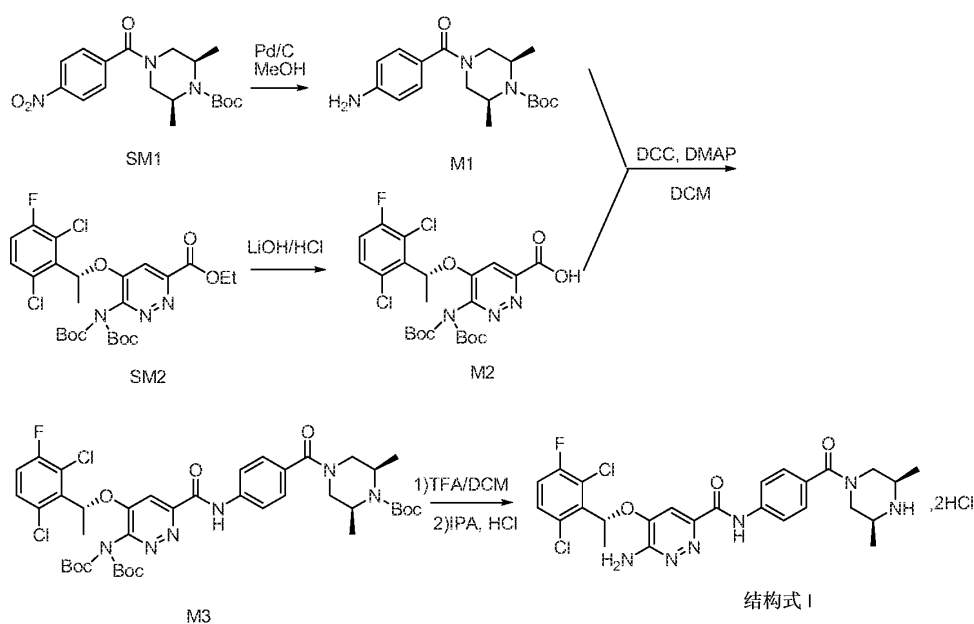
1. 结构式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤



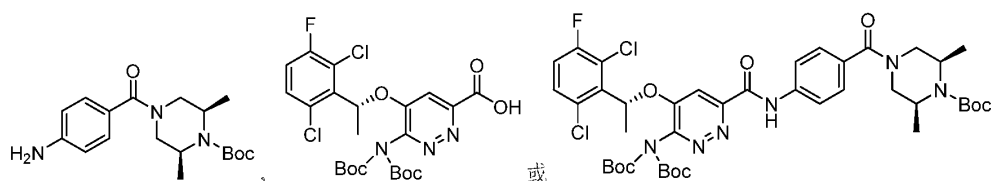
2. 结构式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤



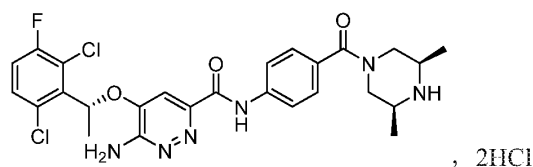
3. 结构式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤



4. 中间体化合物:



5. 结构式 I 所示化合物、其水合物和/或其溶剂化物的晶型,



结构式 I。

6. 根据权利要求 5 所述的结构式 I 所示化合物的晶型, 其特征在于: 该晶型 X 射线衍射谱图具有衍射角 2θ 为 $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的结构式 I 所示化合物的晶型, 其特征在于: 该晶型 X 射线粉末衍射谱图具有衍射角 2θ 为 $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

8. 根据权利要求 5-7 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型, 其特征在于: 该晶型 X 射线粉末衍射谱图具有衍射角 2θ 为 $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $30.7 \pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

9. 根据权利要求 5-8 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：具有约如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

10. 根据权利要求 5-9 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：该晶型为二水合物。

5 11. 根据权利要求 5 所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 和 $21.1\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

12. 根据权利要求 5 或 11 所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

10 13. 根据权利要求 5、11 或 12 所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：该晶型 X 射线粉末衍射谱图中具有衍射角 2θ 为 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

14. 根据权利要求 5、11-13 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：具有约如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图。

15 15. 根据权利要求 5、11-14 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于：该晶型为三水合物。

16. 根据权利要求 5-15 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于，所述晶型纯度 $\geq 85\%$ 。

20 17. 根据权利要求 5-16 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于，所述晶型纯度 $\geq 95\%$ 。

18. 根据权利要求 5-17 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，其特征在于，所述晶型纯度 $\geq 99\%$ 。

19. 一种药物组合物，其特征在于：含有治疗有效量的权利要求 5-18 任一项所述的晶型，和药学上可接受的辅料、辅助剂和/或载体。

25 20. 一种药物组合物，其特征在于：含有治疗有效量的权利要求 5-18 任一项所述的晶型，联用至少一种其他有效成分。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物为口服制剂。

30 22. 根据权利要求 19-21 任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物为片剂或胶囊。

23. 根据权利要求 19-22 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 20 至 150mg 权利要求 5-18 任一项所述的晶型, 用至少一种辅料、辅助剂和/或载体调配到总量约为 50mg 至 500mg。

24. 根据权利要求 19-23 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述辅料、辅助剂 5 和/或载体为微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、聚维酮、羟丙基纤维素和/或硬脂酸。

25. 根据权利要求 19-24 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物中含有 0.01 重量%~99 重量%的权利要求 5-18 任一项所述的晶型。

26. 根据权利要求 19-25 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物 10 中含有 0.1 重量%~70 重量%权利要求 5-18 任一项所述的晶型。

27. 根据权利要求 19-26 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物中含有 1 重量%~70 重量%权利要求 5-18 任一项所述的晶型。

28. 根据权利要求 19-27 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物中含有 1 重量%~50 重量%权利要求 5-18 任一项所述的晶型。

29. 根据权利要求 19-28 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物 15 中含有 1 重量%~30 重量%权利要求 5-18 任一项所述的晶型。

30. 根据权利要求 19-29 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物中含有 10 重量%~30 重量%权利要求 5-18 任一项所述的晶型。

31. 权利要求 5-18 任一项所述的晶型或权利要求 19-30 任一项所述的药物组合物在 20 制备治疗患者的疾病、病症或病状的药物中的用途, 其中所述疾病、病症或病状由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1 或 ROS1 融合蛋白、TRKA 或 TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{WT} 或 ALK 融合蛋白介导。

32. 根据权利要求 31 所述的用途, 其中所述 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。

33. 根据权利要求 31 或 32 所述的用途, 其中所述疾病、病症或病状是癌症和/或增殖性疾病。 25

34. 根据权利要求 31-33 任一项所述的用途, 其中所述疾病、病症或病状是肺癌、黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌、皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、淋巴瘤、成神经细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾细胞癌和/或头颈部鳞状细胞癌。

35. 根据权利要求 31-34 任一项所述的用途, 其中所述疾病、病症或病状是对克唑 30

替尼治疗有耐药性的非小细胞肺癌。

36. 根据权利要求 31-34 任一项所述的用途，其中所述疾病、病症或病状是黑色素瘤。

37. 根据权利要求 31-34 任一项所述的用途，其中所述疾病、病症或病状是神经性
5 疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病和/或心血管疾病。

38. 根据权利要求 37 所述的用途，其中，所述精神性疾病是精神分裂症、抑郁症和/或物质成瘾或滥用。

39. 根据权利要求 38 所述的用途，其中所述物质成瘾或滥用是可卡因、烟草或酒精的成瘾或滥用。

10 40. 一种治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：对患者施用权利要求 5-18 任一项所述的晶型或权利要求 19-30 任一项所述的药物组合物。

41. 根据权利要求 40 所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：所述的疾病、病症或病状是由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1 或 ROS1 融合蛋白、TRKA 或 TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{ATL} 或 ALK 融合蛋白介导。

15 42. 根据权利要求 41 所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：所述 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。

43. 根据权利要求 40-42 任一项所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：所述的疾病、病症或病状是癌症和/或增殖性疾病。

44. 根据权利要求 40-43 任一项所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征
20 在于：所述的疾病、病症或病状是肺癌、黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、脑瘤、肾癌、卵巢癌、胃癌、皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、淋巴瘤、成神经细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾细胞癌和/或头颈部鳞状细胞癌。

45. 根据权利要求 40-44 任一项所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：其中所述疾病、病症或病状是对克唑替尼治疗有耐药性的非小细胞肺癌。

25 46. 根据权利要求 40-44 任一项所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其中所述疾病、病症或病状是黑色素瘤。

47. 根据权利要求 40 所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：所述疾病、病症或病状是神经性疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病和/或心血管疾病。

48. 根据权利要求 47 所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：所述
30 精神性疾病是精神分裂症、抑郁症和/或物质成瘾或滥用。

49. 根据权利要求 48 所述的治疗患者疾病、病症或病状的方法，其特征在于：所述物质成瘾或滥用是可卡因、烟草或酒精的成瘾或滥用。

50. 制备权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型的方法，其特征在于：包括如下的步骤：

5 结构式 I 所示化合物的无定型样品，置于离心管中，室温敞口置于乙醇或乙腈密闭溶剂气氛中静置扩散 6~10 天，制得该晶型；或者，

结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入乙醇溶剂后，置于 4℃~25℃下，搅拌，过滤，制得该晶型；或者，

4℃~25℃下，将结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入到乙醇中，溶解成澄清溶液
10 后过滤，在搅拌下向滤液内滴加正庚烷至析出大量晶型，过滤制得该晶型；或者，

55℃~70℃下，将结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入到甲基叔丁基醚/乙醇或正庚烷/乙醇中，溶解成澄清溶液后过滤，所得滤液置于-20℃，搅拌至析出固体，制得该晶型；或者，

将结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入到甲醇中，溶解成澄清溶液后过滤，置于
15 35℃-50℃下敞口挥发，制得该晶型；或者，

将结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入甲醇，溶解成澄清溶液，过滤，加入羧甲基纤维素，置于室温下敞口挥发，制得该晶型。

51. 制备权利要求 11-15 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型的方法，其特征在于：包括如下的步骤：

20 将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，加入甲醇、乙醇或水中，溶解成澄清溶液后过滤，置于室温（20℃）-40℃下敞口挥发干，制得该晶型；或者，

将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，加入甲醇/水、甲醇/丙酮、
甲醇/乙酸乙酯、甲醇/甲基叔丁基醚、甲醇/四氢呋喃、甲醇/二氯甲烷、乙醇/水、乙醇/
丁酮、乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/正庚烷、三氟乙醇/水、三氟乙醇/乙酸乙酯、三氟乙醇/四
25 氢呋喃、水/甲醇、水/乙醇、水/三氟乙醇、水/异丙醇、水/丙酮、水/四氢呋喃或水/乙腈，，
溶解成澄清溶液后过滤，置于室温（20℃）-40℃下敞口挥发干，制得该晶型；或者，

将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，加入低级醇、水、硝基
甲烷、丁酮、乙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯或正庚烷中，形成混悬液，至于室温-40℃
下，搅拌 4~5 天，取混悬液离心，制得该晶型；或者，

30 将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，加入水饱和的乙酸乙酯

层、乙酸乙酯饱和的水层、乙醇/乙醚、甲苯/乙腈、丁酮/乙醇或甲苯/异丙醚，形成混悬液，置于 4℃-40℃ 搅拌 4-5 天，离心，制得该晶型；或者，

将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，室温下加入甲醇、丙酮/水（3:1v/v）或乙腈/水（3:2v/v）溶剂中，溶解成澄清溶液后，添加羟丙基纤维素、乙基纤维素、聚维酮 K30、聚烯丙基胺盐酸盐、羧甲基纤维素或聚乙烯醇后，置于室温下，敞口挥发，制得该晶型；或者，

将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，在 60℃-70℃ 下，加入低级醇或水，溶解成澄清溶液，置于 4℃ 搅拌至析出晶型，制得该晶型；或者，

将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，在 55℃-70℃ 下，加入丙酮/三氟乙醇、丙酮/水、二恶烷/水、乙腈/水或甲基叔丁基醚/正丙醇中，溶解成澄清溶液，过滤，滤液置于 -20℃ 搅拌至析出晶型，过滤，制得该晶型；或者，

将权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，在 60℃-70℃ 下，加入硝基甲烷/甲醇、乙腈/甲醇、丁酮/乙醇、乙酸乙酯/乙醇、1,4-二氧六环/乙醇或者四氢呋喃/水中，溶解成澄清溶液，过滤，室温下挥发，制得该晶型；或者，

取权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，在室温下，加入甲醇、乙醇、水、三氟乙醇、正丙醇或二甲亚砜，溶解成澄清溶液后，过滤，向滤液内滴加丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、异丙醚、乙酸异丙酯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、正庚烷、二氯甲烷或氯仿，至析出大量晶型，制得该晶型；或者，

取权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，在室温下，加入甲醇或乙醇，溶解成澄清溶液后，过滤，向滤液内滴加二氯甲烷或四氢呋喃，室温挥发溶剂，制得该晶型；或者，

取结构式 I 所示化合物的无定型样品，置于离心管中，然后将该离心管置于正丁醇、水、硝基甲烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯气氛中扩散，制得该晶型；或者，

取结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入正丙醇、水、丁酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、乙醚、乙酸异丙酯、1,4-二氧六环、乙腈、氯仿、仲丁醇、硝基甲烷或甲苯中，然后置于 -4℃-40℃ 下，搅拌 30 分钟，过滤，制得该晶型；或者，

取结构式 I 所示化合物的无定型样品，加入异丙醚/甲醇、乙酸乙酯/甲醇、1,4-二氧六环/甲醇、丁酮/乙醇、乙腈/乙醇、正庚烷/乙醇、硝基甲烷/三氟乙醇、乙醚/三氟乙醇、四

氢呋喃/三氟乙醇、丙酮/水、四氢呋喃/水、乙腈/水、甲基叔丁基醚/异丙醇、乙酸异丙酯/正丙醇、甲基环己烷/正丁醇、丙酮/二甲亚砜、乙酸乙酯/二甲亚砜、乙腈/二甲亚砜、甲基叔丁基醚/氯仿或者甲苯/乙酸乙酯，形成混悬液后，置于 4℃-40℃ 下搅拌，过滤，制得该晶型；或者，

- 5 取结构式 I 所示化合物的无定型样品，敞口静置于湿度为 85% RH 的室温下，静置，制得该晶型；或者，

取权利要求 6-10 任一项所述的结构式 I 所示化合物的晶型，加入水或甲醇，溶解成澄清溶液，过滤，旋干，制得该晶型。