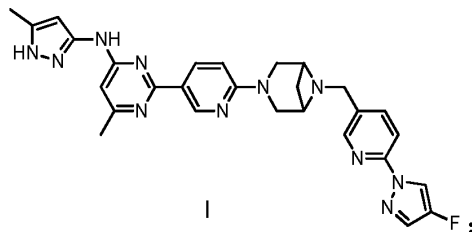


权 利 要 求 书

1. 化合物 I 的盐，其中所述盐选自富马酸盐和对甲苯磺酸盐



优选地，化合物 I 的盐为化合物 I 的富马酸盐，其中化合物 I 与富马酸的摩尔比为 1:1。

2. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 富马酸盐晶型 A，其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱包括在约 $5.44 \pm 0.2^\circ$ ， $9.75 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $18.43 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 $17.28 \pm 0.2^\circ$ ， $18.13 \pm 0.2^\circ$ ， $26.55 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $27.86 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 $10.99 \pm 0.2^\circ$ ， $12.09 \pm 0.2^\circ$ ， $13.89 \pm 0.2^\circ$ ， $14.87 \pm 0.2^\circ$ ， $16.25 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $19.11 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，进一步优选还包括在约 $15.63 \pm 0.2^\circ$ ， $20.48 \pm 0.2^\circ$ ， $21.55 \pm 0.2^\circ$ ， $22.14 \pm 0.2^\circ$ ， $22.55 \pm 0.2^\circ$ ， $23.56 \pm 0.2^\circ$ ， $23.83 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $29.86 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，并且更进一步优选还包括在约 $12.84 \pm 0.2^\circ$ ， $16.56 \pm 0.2^\circ$ ， $16.74 \pm 0.2^\circ$ ， $17.02 \pm 0.2^\circ$ ， $19.70 \pm 0.2^\circ$ ， $21.08 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $25.64 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰。

3. 如权利要求 2 所述的化合物 I 的盐，其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 1 或图 2 所示，并且优选如图 1 或图 2 所示；

优选地，所述晶型 A 中化合物 I 与富马酸的摩尔比为 1:1。

4. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 富马酸盐晶型 B，其特征在于所述晶型 B 的 XRPD 图谱包括在约 $9.12 \pm 0.2^\circ$ ， $16.57 \pm 0.2^\circ$ ， $24.78 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $25.74 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 $15.64 \pm 0.2^\circ$ ， $18.05 \pm 0.2^\circ$ ， $21.13 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $22.08 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，更优选还包括在约 $13.62 \pm 0.2^\circ$ ， $15.29 \pm 0.2^\circ$ ， $21.81 \pm 0.2^\circ$ ， $25.58 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $26.91 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，并且进一步优选还包括在约 $5.70 \pm 0.2^\circ$ ， $11.50 \pm 0.2^\circ$ ， $16.26 \pm 0.2^\circ$ ， $17.31 \pm 0.2^\circ$ ， $19.64 \pm 0.2^\circ$ ， $23.87 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $27.24 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰。

5. 如权利要求 4 所述的化合物 I 的盐，其特征在于所述晶型 B 的 XRPD 图谱基本上如图 4 所示，并且优选如图 4 所示。

6. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐，其为化合物 I 富马酸盐晶型 C，其特征在于所述晶型 C 的 XRPD 图谱包括在约 $9.13 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $26.08 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处的衍射峰，优选还包括在约 $11.09 \pm 0.2^\circ$ ， $17.63 \pm 0.2^\circ$ ， $18.08 \pm 0.2^\circ$ ，

20.21±0.2°, 22.31±0.2°和/或 27.92±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 更优选还包括在约 10.05±0.2°, 13.27±0.2°, 13.78±0.2°, 14.39±0.2°和/或 17.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 并且进一步优选还包括在约 8.58±0.2°, 16.84±0.2°, 23.12±0.2°和/或 25.13±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

7. 如权利要求 6 所述的化合物 I 的盐, 其特征在于所述晶型 C 的 XRPD 图谱基本上如图 6 或图 38 所示, 并且优选如图 6 或图 38 所示。

8. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐, 其为:

化合物 I 富马酸盐晶型 D, 其特征在于所述晶型 D 的 XRPD 图谱基本上如图 13 所示, 并且优选如图 13 所示;

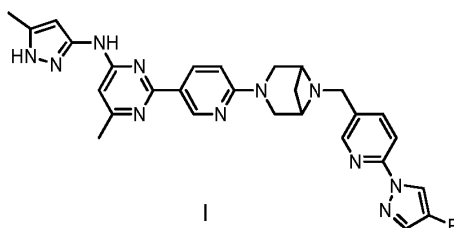
化合物 I 富马酸盐晶型 F, 其特征在于所述晶型 F 的 XRPD 图谱基本上如图 16 所示, 并且优选如图 16 所示; 或者

化合物 I 富马酸盐晶型 G, 其特征在于所述晶型 G 的 XRPD 图谱基本上如图 19 所示, 并且优选如图 19 所示。

9. 如权利要求 1 所述的化合物 I 的盐, 其为化合物 I 对甲苯磺酸盐晶型 A, 其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱包括在约 4.69±0.2°和/或 13.87±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 优选还包括在约 16.98±0.2°, 18.23±0.2°, 19.27±0.2°, 19.98±0.2°, 22.08±0.2°, 23.35±0.2°和/或 25.78±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 更优选还包括在约 8.25±0.2°, 12.23±0.2°, 15.60±0.2°, 17.83±0.2°, 22.49±0.2°, 24.30±0.2°, 25.17±0.2°和/或 28.13±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 并且进一步优选还包括在约 10.65±0.2°, 12.77±0.2°和/或 20.84±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

10. 如权利要求 9 所述的化合物 I 的盐, 其特征在于所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本上如图 7 所示, 并且优选如图 7 所示。

11. 化合物 I, 其为结晶形式, 优选为晶型 I

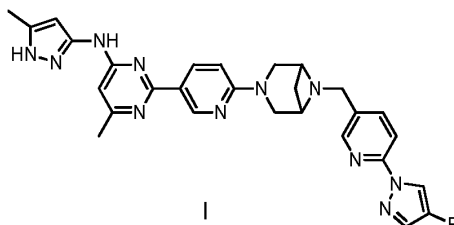


其中所述晶型 I 的 XRPD 图谱包括在约 18.00±0.2°, 19.55±0.2°, 22.62±0.2°和/或 27.20±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 优选还包括在约 5.53±0.2°, 15.95±0.2°和/或 18.77±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 更优选还包括在约 14.12±0.2°, 14.89±0.2°, 16.89±0.2°, 20.13±0.2°, 20.36±0.2°, 21.71±0.2°, 24.86±0.2°和/或 25.67±0.2°的 2θ 处的衍射峰, 并且进一步优选还包括在约 11.18±0.2°, 12.33±0.2°,

12.67±0.2°, 12.95±0.2°, 14.46±0.2°, 18.36±0.2°, 20.87±0.2°, 25.13±0.2°, 26.16±0.2°, 26.84±0.2°, 27.80±0.2°和/或 28.28±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

12. 如权利要求 11 所述的化合物 I, 其特征在于所述晶型 I 的 XRPD 图谱基本上如图 10 所示, 并且优选如图 10 所示。

13. 化合物 I, 其为结晶形式, 优选为晶型 II

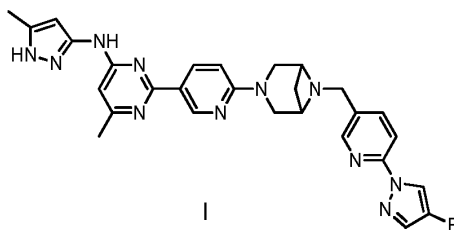


I

其中所述晶型 II 的 XRPD 图谱包括在约 15.03±0.2°, 16.25±0.2°, 20.61±0.2°, 21.69±0.2°和/或 22.61±0.2°的 2θ 处的衍射峰;

优选地, 所述晶型 II 的 XRPD 图谱基本上如图 22 所示, 并且优选如图 22 所示。

14. 化合物 I,



I

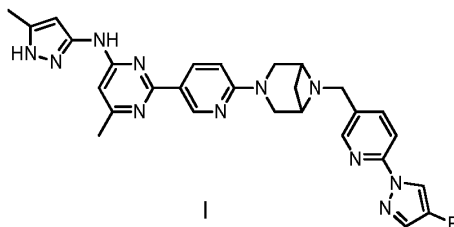
其为:

化合物 I 晶型 III, 其 XRPD 图谱基本上如图 25 所示, 并且优选如图 25 所示;

化合物 I 晶型 IV, 其 XRPD 图谱基本上如图 28 所示, 并且优选如图 28 所示;

化合物 I 晶型 V, 其 XRPD 图谱基本上如图 31 所示, 并且优选如图 31 所示。

15. 化合物 I, 其为结晶形式, 优选为化合物 I 晶型 VI



I

其中所述晶型 VI 的 XRPD 图谱包括在约 18.04±0.2°, 19.56±0.2°, 20.61±0.2°, 21.69±0.2°和/或 22.61±0.2°的 2θ 处的衍射峰;

22.63±0.2°和/或 27.24±0.2°的 2θ 处的衍射峰；优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 5.53±0.2°，15.91±0.2°和/或 18.70±0.2°的 2θ 处的衍射峰；更优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 14.14±0.2°，14.88±0.2°，16.90±0.2°和/或 20.37±0.2°的 2θ 处的衍射峰；进一步优选地，化合物 I 晶型 VI 的 XRPD 图谱还包括在约 11.17±0.2°，12.95±0.2°，20.89±0.2°，25.15±0.2°，26.21±0.2°，26.93±0.2°和/或 27.81±0.2°的 2θ 处的衍射峰。

16. 如权利要求 15 所述的化合物 I，其特征在于所述晶型 VI 的 XRPD 图谱基本上如图 34 所示，并且优选如图 34 所示。

17. 药物组合物，其包含权利要求 1-10 任一项所述的化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或权利要求 11-16 任一项所述的结晶形式的化合物 I (例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，以及一种或多种药学上可接受的载体。

18. 一种预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的方法，其包括向有此需要的个体给药治疗有效量的权利要求 1-10 任一项化合物 I 的盐(例如化合物 I 富马酸盐或对甲苯磺酸盐，特别是化合物 I 富马酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、晶型 F 或晶型 G，或者对甲苯磺酸盐晶型 A)或权利要求 11-16 任一项结晶形式的化合物 I (例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 或晶型 VI)，或其任意组合；所述与 RET 活性相关的疾病或病况为肠易激综合征，或者为癌症或肿瘤，包括肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。