

一种化合物的盐、其晶型以及制备方法与应用

本申请要求 2019 年 6 月 21 日提交的发明名称为“一种化合物的盐、其晶型以及制备方法与应用”的中国专利申请 No.201910542355.6 的优先权，将其内容完整并入本文作为参考。

技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及一系列 CDK4/6 抑制剂的盐、其晶型以及制备方法与应用。

背景技术

细胞周期是细胞生命活动的重要部分，在正常的细胞生长过程中，细胞周期进程的实现在于各级调控因子对细胞周期精确而严密的调控。这些调控因子的核心是细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(Cyclin Dependent Kinase, CDK) 及其正、负性调控因子——细胞周期蛋白(Cyclin) 和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制剂(CDI)。细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶和细胞周期蛋白形成的 CDK-Cyclin 复合物，参与细胞的生长、增殖、休眠或者进入凋亡。细胞周期的过程中，细胞周期蛋白周期性连续的表达和降解，并分别结合到由它们瞬时活化的 CDK 上，通过 CDK 活性，催化不同底物磷酸化，实现对细胞周期不同时期相的推进和转化作用。

目前 CDK 家族已经发现了 13 个成员，分别是 CDK1-CDK13；其中 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4 和 CDK6 与调节细胞增殖有关，CDK7、CDK8、CDK9、CDK11、CDK12 和 CDK13 参与调控转录。

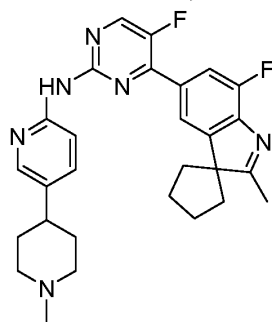
Cyclin 分为 A-L，不同的 CDK 分别连接不同亚型的 Cyclin。其中，Cyclin D 家族(Cyclin D1, D2, D3)，在 G1 期开始表达，结合并激活 CDK4 和 CDK6，形成 CDK4/6-Cyclin D 复合物，使包括视网膜母细胞瘤蛋白(Retinoblastoma protein, Rb)在内的一系列底物磷酸化。Rb 磷酸化后释放与其结合并被其抑制的蛋白，主要是转录因子 E2F 等，E2F 激活并转录进入 S 期所必须的一些基因(马珂，CDK4/6 抑制剂抗肿瘤作用研究进展，《国外医药·抗生素分册》，2013，34(5): 197-202)。如果由于各种因素使平衡被打破，无论是促进细胞增殖的信号增强，或者是抑制细胞增殖的信号减弱到某种程度，细胞增殖都会失控，进而出现肿瘤。研究发现，大约 80% 的人类肿瘤中存在 Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb 通路的异常(1. Malumbres M, Barbacid M., To cycle or not to cycle: a critical decision in

cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2001, 1(3):222; 2. Shapiro GI., Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment[J]. J Clinical Oncology, 2006, 24(11):1770)。这条通路的改变，加速了 G1 期进程，使得肿瘤细胞增殖加快而获得生存优势。因此，对其的干预成为一种治疗策略，CDK4/6 因此成为潜在的抗肿瘤的靶点之一。

CDK4/6 作为抗肿瘤靶点的优势在于：(1)大多数增殖的细胞依赖 CDK2 或者 CDK4/6 增殖，但 CDK4/6 的抑制剂不表现出“泛-CDK 抑制剂”的细胞毒性，如骨髓抑制和肠道反应。(2)临床前实验表明，如果细胞 Cyclin D 水平升高或者 p16INK4a 失活，能够增加细胞对药物的敏感性，由于肿瘤细胞相对于正常细胞存在上述现象，所以一定程度上增加了药物的靶向。

除了抑制肿瘤生长，也有 CDKs 抑制剂用于其它病症的治疗；如用于治疗心血管障碍，包括动脉粥样硬化、血管支架植入后再狭窄和其它由细胞异常增殖引起的心血管障碍；再如用于治疗真菌、原动物寄生虫（如恶性疟原虫）和 DNA 与 RNA 病毒感染引起的疾病，包括疟疾、艾滋病等。此外，还有研究发现 CDKs 抑制剂还可以用于自身免疫系统疾病（如牛皮癣、类风湿性关节炎、肾小球性肾炎和红斑狼疮等），抑制炎症细胞的增殖。

中国申请 CN 106810536 中报道了一种有效的 CDK4/6 抑制剂，5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺，如式 I 所示：



I

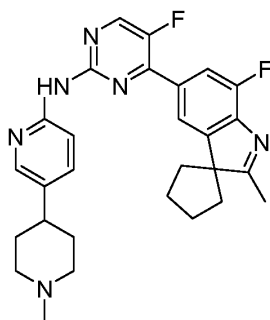
虽然该化合物是一种有效的 CDK4/6 抑制剂，但是该化合物在药物产品中的应用仍然存在问题，例如，1) 该化合物的游离碱（也称为游离胺）在水中的溶解度较低，即使筛选出的该化合物的最优的晶型 A（即下文中的对比例 1），在水中的溶解度也仅为 75μg/mL，且在模拟肠液中表现出较高的食物效应，即在模拟禁食肠液（FaSSiF）和喂食肠液（FeSSiF）中的溶解度相差较大，具有较高的食物效应风险，应用于患者时有较

高的食物效应风险，而且稳定性不好，温度稍高或光照条件下（例如 4500 lux）以及高温高湿条件下（例如 40 °C/75%RH）化合物纯度降低，不利于化合物的应用以及存储，因此，迫切需要提出合适的替代物以解决该类问题。

发明内容

本发明的第一目的在于提供 CDK4/6 抑制剂的盐，以更好地替代 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺，克服其在包括溶解性、食物效应风险大、及稳定性等方面的缺陷，同时具有较低的吸湿性。

具体而言，本发明提供了如式 I 所示的化合物的盐：



式 I

所述盐选自富马酸盐、马来酸盐、己二酸盐或琥珀酸盐，即 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的四类盐：5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐、马来酸盐、己二酸盐和琥珀酸盐。

虽然 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺已被证实是一种有效的 CDK4/6 抑制剂，但随后的研究表明是该化合物在药物产品中的应用仍然存在问题，为了寻找合适的替代物，发明人对 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的大量的盐进行了研究，然而在随后的进一步研究中发现，5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的各类盐在溶解度、食物效应、吸湿性和稳定性方面差异很大，很多盐相比于游离碱具有更差的稳定性和较高的吸湿性，为了得到更好的替代物，本发明通过大量试验，在包括但不限于盐酸盐，磷酸盐，乳酸盐，马来酸盐，富马酸盐，琥珀酸盐，苹果酸盐，己二酸盐，酒石酸盐，马尿酸盐，柠檬酸盐，乙醇酸盐，丙二酸盐，苯甲酸盐，龙胆酸盐，癸二酸盐，1-羟基-2-萘甲酸盐，

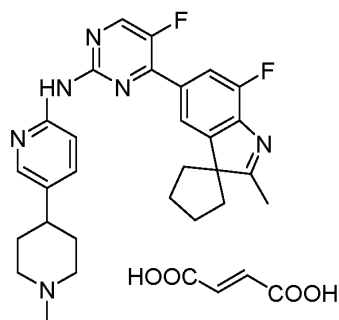
草酸盐，甲磺酸盐，乙二磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐，氢溴酸盐等大量的盐、以及各种反应条件下得到的上述盐的大量的晶型进行了研究，出乎预料地发现5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐，马来酸盐，琥珀酸盐，己二酸盐这四种具体的盐，相对于5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺及其它各种盐和晶型，具有下述一种或多种优异的特性：

- 1) 在水中和禁食肠液（FaSSIF）中具有更优异的溶解性；
- 2) 在禁食肠液（FaSSIF）和喂食肠液（FeSSiF）中的溶解度接近，具有较低的食物效应风险；
- 3) 具有更优异的稳定性；
- 4) 具有与游离碱最优的晶型A相当的较低的吸湿性。

作为本申请的并列方案之一，本发明提供了（5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐。

所述富马酸盐相比于游离碱在水中和 FaSSIF 中具有较高的溶解度，而且在 FaSSIF 和 FeSSiF 中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险。而且，在进行溶解度测试时，分散在水中、FaSSIF 和 FeSSiF 中的所述富马酸盐的晶型非常稳定，不会发生变化，而游离碱的其他盐如甲磺酸盐则会发生晶型的变化。同时，出乎预料地是，所述富马酸盐相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化，而通常在医药领域，化合物的碱转化成盐时，相对于游离碱会具有较高的吸湿性，比如本发明的所述游离碱的甲磺酸盐和盐酸盐的各晶型均具有较强的吸湿性，且吸湿后晶型发生变化。并且在高湿度和光照条件下，所述富马酸盐相对于游离碱和其他盐，具有更好的物理化学稳定性。

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐的富马酸离子与游离碱的比例（此处指摩尔比）为 $n:1$ ，其中 $n \geq 0.5$ ，优选 n 为 0.5、1 或 2，更优选 n 为 1，例如下述式 II 所示的单富马酸盐：



II。

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐包括一种或多种晶型，优选所述富马酸盐以一种晶型或多种多晶型混合存在，特别优选所述富马酸盐以一种晶型存在。

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐含（优选可变含量的）溶剂分子，优选所述盐中含（优选可变含量的）水分子。

本文中“含可变含量的溶剂分子”中的“可变含量”是指各种盐（如富马酸盐、己二酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐等）中，溶剂分子的数量可以不等，理想的如 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐与溶剂的摩尔比为 1:m，其中 $m \geq 0.5$ ，优选 m 为 0.5、1、2、3、4 或 5，更优选 m 为 0.5 或 1。

优选地，5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐包括下述一种晶型或多种晶型，优选所述富马酸盐为下述任一种富马酸盐的晶型或多种所述富马酸盐的晶型混合物，更优选为下述一种晶型，所述晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或
- (2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；或
- (3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；

优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

或

- (2) 4.5°、8.9°、10.5°、17.9°、18.3°、20.6°、22.5° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；
或
(3) 5.9°、14.4°、17.6°、18.6°、21.6°、23.6°、23.9° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；
更优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：
(1) 5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、15.7°、17.2°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或
(2) 4.5°、8.9°、10.5°、17.1°、17.9°、18.3°、20.6°、22.5°、23.9° 和 27.5° 处显示出特征衍射峰；或
(3) 5.9°、11.7°、14.4°、17.6°、18.6°、21.6°、23.6°、23.9°、25.0° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

所述富马酸盐的晶型尤其优选具有选自下述 (1) ~ (3) 任一项的 XRPD 数据和/或图谱：

- (1) 基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 2 所示的 XRPD 图谱；
(2) 基本如表 2 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 5 所示的 XRPD 图谱；
(3) 基本如表 3 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 8 所示的 XRPD 图谱。

上述 (1)、(2)、(3) 分别对应于 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐的 A 晶型（下文简称富马酸盐 A 晶型）、B 晶型（下文简称富马酸盐 B 晶型）、C 晶型（下文简称富马酸盐 C 晶型）的 XRPD 信息。

上述各晶型可以通过 X 射线衍射 (XRPD)，差式扫描量热法 (DSC)，热重分析 (TGA)，或核磁共振法加以区分。

关于富马酸盐 A 晶型：

进一步地，上述富马酸盐 A 晶型的 DSC 图谱在 254.6°C 时出现吸热峰；

进一步地，上述富马酸盐 A 晶型从室温加热至 180 °C 有 2.50% 的失重；

优选地，上述富马酸盐 A 晶型具有基本如图 3 所示的 DSC 和 TGA 图。

本发明所述的富马酸盐 A 晶型具有较高的结晶度和较高的熔点，相比于游离碱在水中和 FaSSIF 中具有较高的溶解度，而且在 FaSSIF 和 FeSSIF 中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险；而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下，相对于游离碱，具有

更好的物理化学稳定性。

关于富马酸盐B晶型：

进一步地，上述富马酸盐B晶型的DSC图谱在254.4℃时出现吸热峰；

进一步地，上述富马酸盐B晶型从室温加热至130℃有2.71%的失重。

优选地，上述富马酸盐B晶型具有基本如图6所示的DSC和TGA图。

本发明所述的富马酸盐B晶型具有较高的结晶度和较高的熔点，相比于游离碱在水中和FaSSIF中具有较高的溶解度，而且在FaSSIF和FeSSIF中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险；而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下，相对于游离碱，具有更好的物理化学稳定性。

关于富马酸盐C晶型：

进一步地，上述富马酸盐C晶型的DSC图谱在240.2℃时出现吸热峰；

进一步地，上述富马酸盐C晶型从室温加热至130℃有1.95%的失重。

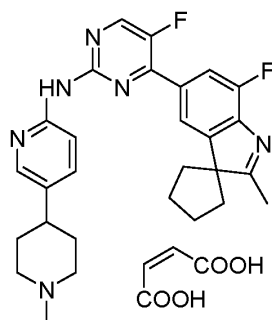
优选地，上述富马酸盐C晶型具有基本如图9所示的DSC和TGA图。

本发明所述的富马酸盐C晶型具有较高的结晶度和较高的熔点，FeSSIF具有较高的溶解度，而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生晶型的变化。同时在高湿度和光照条件下相对于游离碱具有更好的物理化学稳定性。

作为本申请的并列方案之二，本发明提供了一种CDK4/6抑制剂的马来酸盐，即(5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺)的马来酸盐。

所述马来酸盐相比于游离碱在水中和FaSSIF中具有较高的溶解度，而且在FaSSIF和FeSSIF中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险。而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下具有更好的物理化学稳定性。

在一个实施方案中，本发明的5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的马来酸盐的马来酸离子与游离碱的比例为n:1，其中 $n \geq 0.5$ ，优选n为0.5、1或2，更优选n为1，例如下述式III所示的单马来酸盐。



III

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的马来酸盐包括一种晶型或多种多晶型，优选所述马来酸盐以一种晶型或多种多晶型混合存在，特别优选所述马来酸盐以一种晶型存在。

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐含（优选可变含量的）溶剂分子，优选所述盐中含（优选可变含量的）水分子。

优选地所述马来酸盐包括下述一种马来酸盐的晶型或多种马来酸盐的晶型，优选所述马来酸盐为下述任一种马来酸盐的晶型或多种所述马来酸盐的晶型混合物，特别优选为下述任一种马来酸盐的晶型；

所述晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 7.8° 、 9.0° 、 15.7° 、 18.4° 和 22.7° 处显示出特征衍射峰；或
- (2) 5.7° 、 13.7° 、 17.9° 、 18.9° 和 23.6° 处显示出特征衍射峰；

优选所述马来酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 7.3° 、 7.8° 、 9.0° 、 15.7° 、 17.9° 、 18.4° 、 20.7° 和 22.7° 处显示出特征衍射峰；或
- (2) 5.7° 、 13.7° 、 17.6° 、 17.9° 、 18.9° 、 21.9° 、 23.6° 和 24.8° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述马来酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 7.3° 、 7.8° 、 9.0° 、 13.6° 、 15.7° 、 17.9° 、 18.4° 、 20.7° 、 22.7° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

- (2) 5.7° 、 13.7° 、 14.1° 、 17.2° 、 17.6° 、 17.9° 、 18.9° 、 21.9° 、 23.6° 和 24.8° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述马来酸盐的晶型具有选自下述 (1) ~ (2) 任一项的 XRPD 数据和/

或图谱：

(1) 基本如表 4 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 11 所示的 XRPD 图谱；

(2) 基本如表 5 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 14 所示的 XRPD 图谱。

上述 (1)、(2) 分别对应于 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的马来酸盐的 A 晶型（下文简称马来酸盐 A 晶型）、B 晶型（下文简称马来酸盐 B 晶型）的 XRPD 信息。

上述各晶型可以通过X射线粉末衍射（XRPD），差式扫描量热法（DSC），或核磁共振法加以区分。

关于马来酸盐A晶型：

进一步地，上述马来酸盐A晶型的DSC图谱在188.3℃时出现吸热峰；

进一步地，上述马来酸盐A晶型从室温加热至130℃有3.48%的失重。

优选地，上述马来酸盐A晶型具有基本如图12所示的DSC和TGA图。

本发明所述的马来酸盐A晶型具有较高的结晶度和较高的熔点，相比于游离碱在水中和FaSSIF中具有较高的溶解度，而且在 FaSSIF 和 FeSSIF 中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险。而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下具有更好的物理化学稳定性。

关于马来酸盐B晶型：

进一步地，上述马来酸盐B晶型的DSC图谱在216.6℃时出现吸热峰；

进一步地，上述马来酸盐B晶型从室温加热至130℃有3.61%的失重。

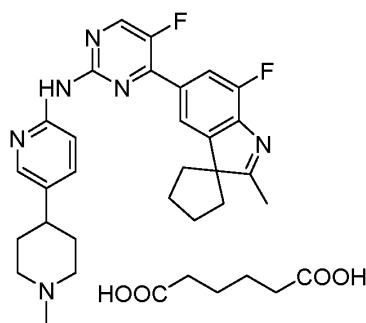
优选地，上述马来酸盐B晶型具有基本如图15所示的DSC和TGA图。

本发明所述的马来酸盐B晶型具有较高的结晶度和较高的熔点，相比于游离碱在水中和FaSSIF中具有较高的溶解度，而且在 FaSSIF 和 FeSSIF 中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险。而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下具有更好的物理化学稳定性。

作为本申请的并列方案之三，本发明提供了（5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的己二酸盐：所述己二酸盐相比于游离碱在水中和 FaSSIF 中具有较高的溶解度，而且在 FaSSIF 和 FeSSIF 中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险。而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下具有更好

的物理化学稳定性。

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-咪唑]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的己二酸盐的己二酸离子与游离碱的比例为 $n:1$ ，其中 $n \geq 0.5$ ，优选 n 为 0.5、1 或 2，更优选 n 为 1，例如下述式 IV 所示的单己二酸盐。



式IV

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-咪唑]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的己二酸盐包括一种晶型或多种多晶型或能够以一种晶型或多种多晶型混合存在，优选所述盐以一种晶型存在。

在一个实施方案中，本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-咪唑]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的己二酸盐含（优选可变含量的）溶剂分子，优选所述盐中含（优选可变含量的）水分子。

优选地，所述 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-咪唑]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的己二酸盐包括下述晶型（下文也可称为己二酸盐 A 晶型）或仅以下述己二酸盐的晶型存在，所述晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在： 4.3° 、 8.5° 、 15.7° 、 21.7° 和 28.2° 处显示出特征衍射峰。

优选所述己二酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.9° 、 21.7° 和 28.2° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述己二酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.3° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.4° 、 19.9° 、 21.7° 和 28.2° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述己二酸盐的晶型具有：具有基本如表6所示的XRPD数据；和/或，基

本如图17所示的XRPD图谱。

上述晶型可以通过X射线衍射 (XRPD), 差式扫描量热法 (DSC), 或核磁共振法加以确认。

进一步地, 上述己二酸盐A晶型的DSC图谱在171.8 °C时出现吸热峰;

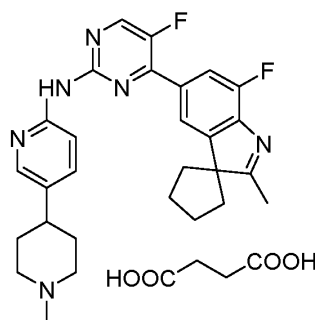
进一步地, 上述己二酸盐A晶型从室温加热至130 °C有0.95%的失重。

优选地, 上述己二酸盐A晶型具有基本如图18所示的DSC和TGA图。

作为本申请的并列方案之四, 本发明提供了 (5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺)的琥珀酸盐。

所述琥珀酸盐相比于游离碱在水中和FaSSIF中具有较高的溶解度, 而且在 FaSSIF 和 FeSSIF 中具有相近的溶解度, 即, 较低的食物效应风险。而且, 出乎预料地是, 相比于游离碱具有相当的低吸湿性, 且吸湿后晶型稳定, 不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下具有更好的物理化学稳定性。

在一个实施方案中, 本发明的5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的琥珀酸盐的琥珀酸离子与游离碱的比例为n:1, 其中 $n \geq 0.5$, 优选n为0.5、1或2, 更优选n为1, 例如下述式V所示的单琥珀酸盐。



式V

在一个实施方案中, 本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的琥珀酸盐包括一种晶型或多种多晶型或能够以一种晶型或多种多晶型混合存在, 优选所述盐以一种晶型存在。

在一个实施方案中, 本发明的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的琥珀酸盐含 (优选可变含量的) 溶剂分子, 优选所述盐中含 (优选可变含量的) 水分子。

优选地, 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡

啉-2-基)嘧啶-2-胺的琥珀酸盐包括下述晶型(下文也可称为琥珀酸盐 A 晶型)或仅以下述琥珀酸盐的晶型存在,所述晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在:

5.4°、13.9°、16.0°、21.1° 和 24.3° 处显示出特征衍射峰;优选所述琥珀酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在:

5.4°、9.5°、10.1°、13.9°、16.0°、18.6°、21.1° 和 24.3° 处显示出特征衍射峰;更优选所述琥珀酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在:

5.4°、9.5°、10.1°、13.4°、13.9°、16.0°、17.7°、18.6°、21.1° 和 24.3° 处显示出特征衍射峰;或

尤其优选所述琥珀酸盐 A 晶型具有:基本如表 8 所示的 XRPD 数据;和/或,基本如图 22 所示的 XRPD 图谱。

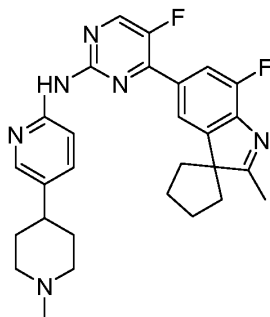
关于琥珀酸盐A晶型:

进一步地,上述琥珀酸盐A晶型的DSC图谱在192.3°C和235.9°C时出现吸热峰;

进一步地,上述琥珀酸盐A晶型从室温加热至130°C有2.43%的失重。

优选地,上述琥珀酸盐A晶型具有基本如图23所示的DSC和TGA图。

作为尤其优选的技术方案,本发明同时提供了如式 I 所示化合物的富马酸盐的晶型:



式 I

所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在:

- (1) 7.0°、13.9°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰;或
- (2) 4.5°、10.5°、18.3°、20.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰;或
- (3) 5.9°、14.4°、18.6°、23.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰;

优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在:

- (1) 5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰;

或

(2) 4.5°、8.9°、10.5°、17.9°、18.3°、20.6°、22.5° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；

或

(3) 5.9°、14.4°、17.6°、18.6°、21.6°、23.6°、23.9° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、15.7°、17.2°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

(2) 4.5°、8.9°、10.5°、17.1°、17.9°、18.3°、20.6°、22.5°、23.9° 和 27.5° 处显示出特征衍射峰；或

(3) 5.9°、11.7°、14.4°、17.6°、18.6°、21.6°、23.6°、23.9°、25.0° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

优选所述富马酸盐的晶型具有选自下述 (1)~(3) 任一项的 XRPD 数据和/或图谱：

(1) 基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 2 所示的 XRPD 图谱；

(2) 基本如表 2 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 5 所示的 XRPD 图谱；

(3) 基本如表 3 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 8 所示的 XRPD 图谱。

特别是，所述富马酸盐 A 晶型，所述富马酸盐 A 晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

7.0°、13.9°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、15.7°、17.2°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述富马酸盐的晶型具有：

基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 2 所示的 XRPD 图谱。

进一步地，上述富马酸盐 A 晶型的 DSC 图谱在 254.6°C 时出现吸热峰；

进一步地，上述富马酸盐 A 晶型从室温加热至 180 °C 有 2.50% 的失重；

优选地，上述富马酸盐 A 晶型具有基本如图 3 所示的 DSC 和 TGA 图。

本发明所述的富马酸盐 A 晶型具有较高的结晶度和较高的熔点，相比于游离碱在水中和 FaSSIF 中具有较高的溶解度，而且在 FaSSIF 和 FeSSIF 中具有相近的溶解度，即，较低的食物效应风险；而且，出乎预料地是，相比于游离碱具有相当的低吸湿性，

且吸湿后晶型稳定，不会发生变化。同时在高湿度和光照条件下，相对于游离碱，具有更好的物理化学稳定性。

本发明还提供了上述富马酸盐A晶型的制备方法，包括使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应，反应溶剂为有机溶剂或所述有机溶剂的水溶液。

本发明所述的制备方法，作为原料的“5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺”，可以是市售粗品，也可以并尤其优选为按照CN 106810536的实施例17的方法制备的5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺。本发明中所述有机溶剂不受特别限制，只要能够实现使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应得到富马酸盐A晶型即可。优选地，所述有机溶剂为极性有机溶剂；进一步优选，所述有机溶剂为醇、酮、卤代烷烃、醚和酯中的一种或多种；更优选地所述有机溶剂为C₁-C₅直链或支链链烷醇、丙酮、THF、乙酸乙酯、二氯甲烷、和氯仿中的一种或多种。其中，所述C₁-C₅直链或支链链烷醇优选为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇；更优选地，所述有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷和氯仿中的一种或多种。

优选地，所述方法还包括：在使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸混合时，将富马酸缓慢地滴入5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺中。

优选地，在20℃至使反应溶剂回流的温度使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应。

优选地，所述方法还包括：在使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应前，先将5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解。

优选地，将5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解所使用的溶剂包括第一溶剂和第二溶剂，其中所述第一溶剂为酮、醚、酯和醇中的一种或多种，优选为一种或多种醇、进一步优选所述第一溶剂为C₁-C₅直链和支链链烷醇中的一种或多种，更优选为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多

种；所述第二溶剂为二氯甲烷、氯仿或二者的组合。

所述第一溶剂和第二溶剂地混合体积比不受特别限制，只要能使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解即可。

优选地，所述第一溶剂和第二溶剂地混合体积比为1：(1-10)、优选为1：(1-3)，最优选为1：1，此时尤为理想的组合为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中一种或多种作为第一溶剂，二氯甲烷、氯仿或二者的组合作为第二溶剂。

进一步优选地，所述方法还包括：在将5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解后，对得到的溶液进行过滤，以除去5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺中的杂质，以确保以高质量、高纯度地形成富马酸盐A晶型。

进一步优选地，所述方法还包括：在使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应前，将溶解5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺所用的溶剂蒸出。

进一步优选地，所述方法还包括：在使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应完成后，将反应体系降温至10-35℃，优选降温至20-30℃，以使富马酸盐A晶型充分析出。

作为本发明的其中一种具体的优选方式，所述方法包括：将5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺在溶剂中溶解，所述溶剂为第一溶剂和第二溶剂的混合物，其中所述第一溶剂为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇；所述第二溶剂为二氯甲烷或氯仿，二者的体积比为1：(1-3)；

将溶解5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺所用的溶剂蒸出，以确保能较稳定地形成富马酸盐A晶型。

将富马酸缓慢地滴入上述溶剂蒸出后的5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺中，使二者在溶剂中反应，所述的溶剂为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇。反应温度为20℃至使所述溶剂回流的温度。

在使5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应完成后，将反应体系降温至20-30℃，以使富马酸盐A晶型充分析出。

采用上述制备方法，本发明可重复、稳定、高效地制得所述富马酸盐A晶型，确保晶体质量。

本发明的另一目的在于提供一种药物组合物，该药物组合物含有治疗有效量的上述5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐，马来酸盐，琥珀酸盐或己二酸盐中的至少一种。

优选地，所述药物组合物中还包括药学上可以接受的辅料，所述药物上可接受的辅料包括载体、稀释剂、和赋形剂中的一种或多种。

“至少一种药物上可接受的载体、稀释剂、或赋形剂”可轻易地由此技术中一般具有技能的技术人员选定，且由所需给药方式决定。适宜的给药方式的说明性实施例包括经口、经鼻、非经肠、局部、经皮、及经直肠。

本发明的药物组合物可为熟悉此项技术者认为适合的任何药物形式。适宜的药物形式包括固体、半固体、液体、或冻干的制剂，如片剂、粉末剂、胶囊剂、栓剂、混悬剂、脂质体及喷雾剂。

本发明的另一目的在于提供试剂盒，该试剂盒包括上述5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的富马酸盐，马来酸盐，琥珀酸盐或己二酸盐中的至少一种、和一种或多种其他具有生物活性的物质；优选所述试剂盒中还包括药学上可以接受的辅料；更优选所述药学上可以接受的辅料包括载体、稀释剂、和赋形剂中的至少一种；

优选地，所述其它具有生物活性的物质包括但不限于抗癌剂、免疫抑制剂、抗病毒剂等。

优选地，所述其它具有生物活性的物质包括烷化剂、抗代谢类抗肿瘤药、铂络合剂、抗生素类抗肿瘤药、天然来源抗肿瘤药、激素类抗肿瘤药、VEGFR或EGFR抑制剂、抗体抗肿瘤药、mTOR抑制剂、治疗脑瘤类用药等。

优选地，所述烷化剂包括环磷酰胺、异环磷酰胺、塞替派、司莫司汀、盐酸氮芥、白消安、苯丁酸氮芥、苯丙氨酸氮芥、硝卡芥、氮甲、卡莫司汀、洛莫司汀、六甲蜜胺、二溴甘露醇、替莫唑胺等；所述抗代谢类抗肿瘤药包括阿糖胞苷、氟尿嘧啶、甲氨喋呤、羟基脲、替加氟、甲异脲、巯嘌呤等；所述铂络合剂(如顺铂、卡铂、奥沙利铂等)；所述抗生素类抗肿瘤药包括放线菌素D、丝裂霉素、阿霉素、平阳霉素、表柔比星、吡柔比星、柔红霉素、博来霉素等；所述天然来源抗肿瘤药包括高三尖杉酯碱及其衍生物、

长春新碱及其衍生物、羟喜树碱及其衍生物、依托泊苷及其衍生物、长春地辛及其衍生物、长春碱及其衍生物、重酒石酸长春瑞宾、紫杉醇及其衍生物、秋水仙碱及其衍生物、榄香烯及其衍生物等；所述激素类抗肿瘤药包括氨鲁米特、他莫昔芬、地塞米松、度他雄胺、氟他胺、戈那瑞林、醋酸亮丙瑞林、来曲唑等；所述VEGFR或EGFR抑制剂包括舒尼替尼、索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼、埃罗替尼、凡德替尼、帕唑帕尼、拉帕替尼、卡奈替尼、阿法替尼、木利替尼、达沙替尼、来那替尼等；所述抗体抗肿瘤药包括曲妥单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、伊匹单抗、奥法木单抗、雷莫卢单抗等；所述mTOR抑制剂包括依维莫司、西罗莫司、佐他莫司等；所述治疗脑瘤类用药包括替莫唑胺等。

进一步优选地，将所述CDK4/6抑制剂的盐与替莫唑胺联用，以获得在脑瘤治疗方面理想的效果。

本发明同时提供了所述化合物（也可称为CDK4/6抑制剂）的盐、所述药物组合物或所述试剂盒在制备治疗对细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制具有反应的疾病的药物中的应用；以及使用所述CDK4/6抑制剂的盐型或所述药物组合物对细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制具有反应的疾病的治疗方法。

优选地，所述疾病包括但不限于脑瘤、乳腺癌、泌尿生殖癌、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、头颈癌或膀胱癌、白血病、增生、胃癌、结肠癌、喉癌、淋巴系统癌、生殖泌尿道癌、骨癌、前列腺癌、小细胞型肺癌、神经胶质瘤、结肠直肠癌、肾癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系统癌、淋巴瘤、骨髓瘤、甲状腺滤泡状癌；间质来源的肿瘤；中枢或周围神经系统的肿瘤；黑色素瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮病；角化棘皮瘤；甲状腺滤泡状癌；卡波西氏(Kaposi's) 肉瘤、慢性淋巴细胞白血病、外套细胞淋巴瘤、大B 细胞淋巴瘤。

优选所述间质来源的肿瘤为纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；所述中枢或周围神经系统的肿瘤为星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤。

应用时，将有效量的上述CDK4/6抑制剂的盐施予患者，以治疗、缓解或预防上述疾病，具体的形式可采用已知的多种手段，本发明对此不作特别限定。

此处“治疗”或者“缓解”指的是施用本文公开的CDK4/6抑制剂的盐的至少一种或其他可配伍使用的活性成分给确认需要其的受试者，例如，所述受试者患有肺癌。

此处“有效量”指的是本文公开的CDK4/6抑制剂的盐的以下量，所述量可在受试者中

有效“治疗”(如上所定义)疾病或机能紊乱。

在本发明中,“联合产品”(或称为“试剂盒”)不仅是指含有所有组分的剂型(所谓的固定联合产品),和含有相互分离的组分的联合产品包装,而且还指同时或顺序施用的分离组分,只要这些组分用于预防和/或治疗同一疾病即可。

附图说明

图1为富马酸盐A晶型在 CD_3OD 中的 ^1H -NMR图。

图2为富马酸盐A晶型的XRPD图谱,其中,横坐标的“Position[°2theta](Copper(Cu))”翻译为“位置(2 θ)(°)(铜(Cu))”,是指以(°)表示的2 θ 角;纵坐标的“Counts”翻译为“计数”,是指衍射峰强度(下同)。

图3为富马酸盐A晶型的DSC和TGA图,其中,横坐标“Temperature(°C)”翻译为“温度”;左侧纵坐标的“Weight(%)”翻译为“重量(%)”,右侧纵坐标“Heat Flow(W/g)”是指“热流量(W/g)”(下同)。

图4为富马酸盐B晶型在 CD_3OD 中的 ^1H -NMR。

图5为富马酸盐B晶型的XRPD图谱。

图6为富马酸盐B晶型的DSC和TGA图。

图7为富马酸盐C晶型在 CD_3OD 中的 ^1H -NMR。

图8为富马酸盐C晶型的XRPD图谱。

图9为富马酸盐C晶型的DSC和TGA图。

图10为马来酸盐A晶型在 CD_3Cl 中的 ^1H -NMR。

图11为马来酸盐A晶型的XRPD图谱。

图12为马来酸盐A晶型的DSC和TGA图。

图13为马来酸盐B晶型在 CD_3Cl 中的 ^1H -NMR。

图14为马来酸盐B晶型的XRPD图谱。

图15为马来酸盐B晶型的DSC和TGA图。

图16为己二酸盐A晶型在 CD_3OD 的 ^1H -NMR。

图17为己二酸盐A晶型的XRPD图谱。

图18为己二酸盐A晶型的DSC和TGA图。

图19为游离胺A晶型的XRPD图谱。

图 20 为游离胺 A 晶型的 DSC 和 TGA 图。

图 21 为琥珀酸盐 A 晶型在 CDCl_3 中的 $^1\text{H-NMR}$ 。

图 22 为琥珀酸盐 A 晶型的 XRPD 图谱。

图 23 为琥珀酸盐 A 晶型的 DSC 和 TGA 图。

图 24 为甲磺酸盐 A 晶型在 CD_3OD 中的 $^1\text{H-NMR}$ 。

图 25 为甲磺酸盐 A 晶型的 XRPD 图谱。

图 26 为甲磺酸盐 A 晶型的 DSC 和 TGA 图。

图 27 为盐酸盐 B 晶型的 XRPD 图谱。

图 28 为盐酸盐 B 晶型的 DSC 和 TGA 图。

图 29 为马来酸盐 B 晶型在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图。

图 30 为富马酸盐 A 晶型在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图。

图 31 为琥珀酸盐 A 晶型在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图。

图 32 为己二酸盐 A 晶型在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图。

图 33 为盐酸盐 A 晶型在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图。

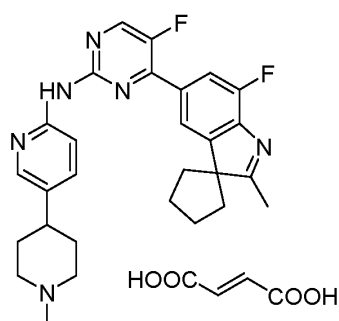
图 34 为甲磺酸盐 A 晶型在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图。

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例，都属于本发明保护的范围。

实施例1

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺富马酸盐的制备 (A 晶型) 的制备



氮气保护下，室温，向反应釜中加入二氯甲烷（22.0 体积）和乙醇（22.0 体积），边搅拌边加入 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺（2.070kg），升温至 30-40 摄氏度，搅拌直至全部溶解，降温至室温，将溶液转移至溶剂桶中备用。在氮气保护下，将上述溶液通过微孔过滤器过滤，并转移至反应釜中，搅拌，常压蒸出二氯甲烷和乙醇，然后保持反应釜温度至 80 ± 5 摄氏度，将富马酸（1.0 eq）的乙醇溶液（12 体积）通过微孔过滤器缓慢滴入反应釜中，保温搅拌过夜。降温至 20-30 摄氏度，继续搅拌至少 1 个小时，离心，收集滤饼。将滤饼置于真空干燥箱中，干燥过夜，得到 1.605kg 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺富马酸盐的 A 晶型，收率 63.6%。

$^1\text{H-NMR}$ 表明该晶型为单富马酸盐（图 1）；XPRD 图如图 2 所示，XRPD 数据如表 1 所示；DSC 数据显示，加热至 254.6 摄氏度时出现吸热峰，TGA 数据显示，从室温加热至 180 摄氏度有 2.50% 的失重（图 3）。

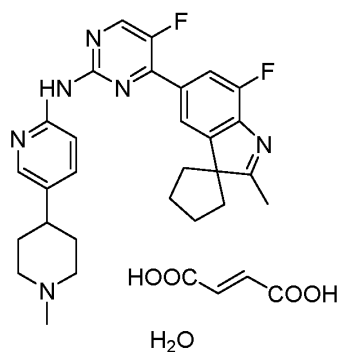
表 1 富马酸盐 A 晶型的 X 衍射数据

2θ ($^\circ$)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
5.5	507.2	20.3
5.9	344.0	13.8
7.0	617.6	24.8
9.2	593.5	23.8
10.6	571.7	22.9
10.9	422.6	16.9
13.0	241.5	9.7
13.9	2056.4	82.4
14.6	417.5	16.7

15.7	501.5	20.1
16.0	321.9	12.9
16.4	297.2	11.9
17.2	433.7	17.4
17.6	319.6	12.8
18.4	661.7	26.5
18.6	579.3	23.2
19.1	379.9	15.2
20.9	319.0	12.8
21.8	1299.5	52.1
24.1	2494.3	100.0
24.9	263.3	10.6
25.9	342.6	13.7
26.6	454.3	18.2
27.0	288.5	11.6
30.8	236.4	9.5

实施例 2

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺富马酸盐的制备 (B 晶型) 的制备



称取 349.7 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺至 20 毫升玻璃瓶中, 加入 5 毫升 THF, 然后将含有 83.4 毫

克富马酸的 THF (3.75 毫升) 溶液滴入玻璃瓶中, 室温搅拌 4 天, 离心分离固体, 50 摄氏度干燥 1.5 h, 得到 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺富马酸盐 B 晶型。

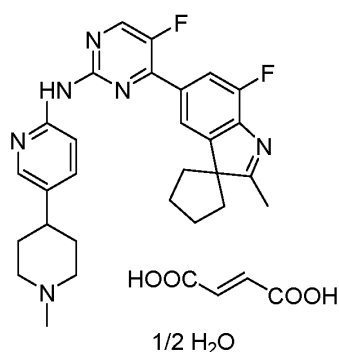
¹H-NMR 表明该晶型为单富马酸盐 (图 4); XPRD 图如图 5 所示, XRPD 数据如表 2 所示; DSC 数据显示, 在 254.4 摄氏度时出现吸热峰, TGA 数据显示, 从室温加热至 130 摄氏度有 2.71% 的失重 (图 6)。

表 2 富马酸盐 B 晶型的 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
4.5	885.8	100.0
8.9	229.0	25.9
10.5	272.8	30.8
14.5	181.2	20.5
15.9	192.7	21.8
17.1	205.0	23.1
17.9	213.0	24.1
18.3	389.3	44.0
20.6	541.1	61.1
21.7	106.6	12.0
22.5	295.6	33.4
23.9	421.0	47.5
24.8	159.9	18.1
25.9	119.9	13.5
27.5	267.5	30.2
31.4	118.6	13.4

实施例 3

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺富马酸盐的制备 (C 晶型) 的制备



称取 349.7 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺至 20 毫升玻璃瓶中，加入 5 毫升异丙醇/水（19:1），然后将含有 83.4 毫克富马酸的异丙醇/水（19:1；3.75 毫升）溶液滴入玻璃瓶中，室温搅拌 4 天，离心分离固体，50 摄氏度干燥 1.5 h，得到富马酸盐 C 晶型。

¹H-NMR 表明该晶型为单富马酸盐（图 7）；XPRD 图如图 8 所示，XRPD 数据如表 3 所示；DSC 数据显示，在 240.2 摄氏度时开始出现吸热峰，TGA 数据显示，从室温加热至 130 摄氏度有 1.95% 的失重（图 9）。

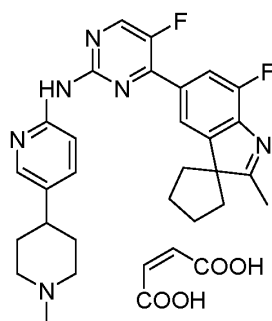
表 3 富马酸盐 C 晶型 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
5.9	1000.9	100.0
11.7	121.2	12.1
14.4	286.6	28.6
17.6	195.8	19.6
18.6	634.9	63.4
21.6	152.0	15.2
23.6	287.7	28.8
23.9	267.4	26.7
25.0	147.9	14.8
28.4	138.3	13.8

实施例 4

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)

嘧啶-2-胺马来酸盐的制备（A 晶型）的制备



称取 3.5 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺和 8.4 毫克马来酸至 5 毫升玻璃瓶中，加入 1 毫升 THF，室温搅拌 4 天，离心分离，50 摄氏度干燥 5 小时，得到 4.0 毫克马来酸盐 A 晶型，收率 92.5%。

¹H-NMR 表明该晶型为单马来酸盐（图 10）；XPRD 图如图 11 所示，XRPD 数据如表 4 所示；DSC 数据显示，加热至 188.3 摄氏度时出现吸热峰，TGA 数据显示，从室温加热至 130 摄氏度有 3.48%的失重（图 12）。

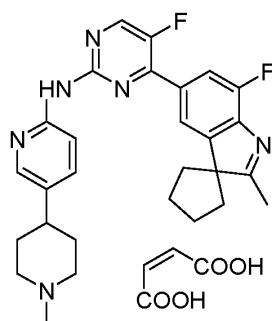
表 4 马来酸盐 A 晶型 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
7.3	187.3	38.1
7.8	469.9	95.6
9.0	491.6	100.0
13.6	101.6	20.7
15.7	268.9	54.7
17.9	165.1	33.6
18.5	181.3	36.9
20.7	106.3	21.6
22.7	272.7	55.5
24.1	111.2	22.6
26.8	82.2	16.7

实施例 5

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)

嘧啶-2-胺马来酸盐的制备 (B 晶型) 的制备



称取 353.5 毫克 5-氟-4-(7-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺至 20 毫升玻璃瓶中, 加入 5 毫升 IPA/H₂O(19:1,v/v), 将含有 83.7 毫克马来酸的 IPA/H₂O(19:1,v/v; 3.75 毫升)溶液滴入玻璃瓶中, 室温搅拌 4 天, 离心分离, 50 摄氏度干燥 5 小时, 得到 405.1 毫克马来酸盐 B 晶型, 收率 92.7%。

¹H-NMR 表明该晶型为单马来酸盐 (图 13); XPRD 图如图 14 所示, XRPD 数据如表 5 所示; DSC 数据显示, 加热至 216.6 摄氏度时出现吸热峰, TGA 数据显示, 从室温加热至 130 摄氏度有 3.61%的失重 (图 15)。

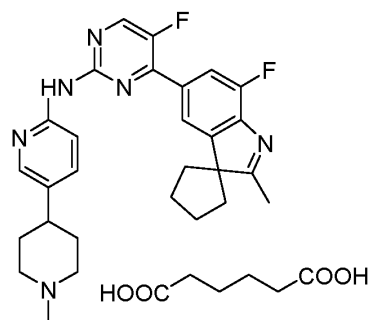
表 5 马来酸盐 B 晶型 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
5.7	2475.2	100.0
8.5	322.4	13.0
11.4	253.9	10.3
13.7	677.5	27.4
14.1	425.5	17.2
17.2	465.2	18.8
17.6	802.0	32.4
17.9	1711.9	69.2
18.9	1124.1	45.4
20.5	326.0	13.2
21.9	465.5	18.8
22.4	324.3	13.1
22.9	298.8	12.1

23.6	1240.8	50.1
23.8	797.8	32.2
24.8	647.1	26.1
26.1	247.5	10.0
26.5	387.8	15.7
26.8	407.5	16.5

实施例 6

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺己二酸盐 (A 晶型) 的制备



称取 350.6 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺至 20 毫升玻璃瓶中, 加入 5 毫升 THF, 将含有 105.4 毫克己二酸的四氢呋喃溶液 (3.75 毫升) 滴入玻璃瓶中, 室温搅拌 4 天, 离心分离固体, 50 摄氏度干燥 5 小时, 得到 362.4 毫克己二酸盐 A 晶型, 收率 79.5%。

¹H-NMR 表明该晶型为单己二酸盐 (图 16); XPRD 图如图 17 所示, XRPD 数据如表 6 所示; DSC 数据显示, 加热至 171.8 摄氏度时出现吸热峰, TGA 数据显示, 从室温加热至 130 摄氏度有 0.95% 的失重 (图 18)。

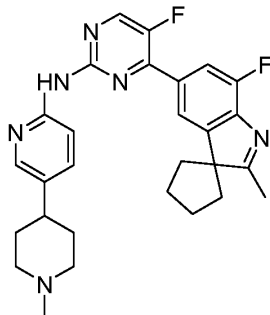
表 6 己二酸盐 A 晶型 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
4.3	1310.5	47.0
8.5	283.3	10.2
13.0	226.3	8.1

15.3	282.7	10.1
15.7	436.1	15.6
15.9	391.6	14.0
18.2	327.3	11.7
19.4	275.9	9.9
19.9	357.1	12.8
20.5	269.9	9.7
21.7	2790.8	100.0
28.2	913.2	32.7

对比例 1

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺（A 晶型）的制备



将按照 CN 106810536 的实施例 17 的方法制备的 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 300 g 和 3 升四氢呋喃加入到 10 升的反应釜中，将反应釜加热至 70 度直到固体完全溶解，并回流反应 1 小时，然后缓慢降温冷却，析出固体，过滤，滤饼用正己烷洗涤，红外灯烘干得到 260 g 浅黄色固体,即游离胺 A 晶型，收率 86.66%。

XPRD 图如图 19 所示，XRPD 数据如表 7 所示；DSC 数据显示，加热至 222.0 摄氏度时出现吸热峰，TGA 数据显示，从室温加热至 150 摄氏度有 1.71%的失重（图 20）。

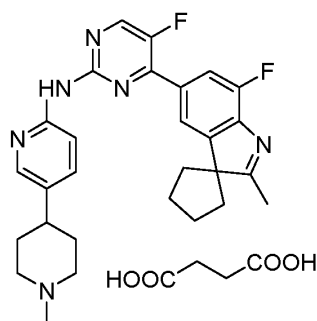
表 7 游离胺 A 晶型 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
5.5	649.9	88.9

10.9	187.5	25.7
12.7	249.1	34.1
14.8	125.1	17.1
15.3	407.6	55.8
16.3	730.9	100.0
17.2	138.2	18.9
17.8	172.2	23.6
18.7	83.9	11.5
21.8	103.2	14.1
22.8	351.8	48.1
23.5	217.0	29.7
26.0	229.5	31.4
27.3	105.4	14.4
28.4	42.9	5.9
30.0	77.9	10.7
32.7	58.1	7.9
35.4	30.1	4.1
37.1	27.0	3.7

实施例 7

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺琥珀酸盐 (A 晶型) 的制备



将 351.6 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-

基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺和 5 毫升丙酮加入到反应瓶中,磁力搅拌,然后将含有 85.1 毫克琥珀酸的 3.75 毫升丙酮溶液滴加入反应瓶中,室温搅拌四天,离心分离固体,50 摄氏度干燥 5 小时,得到 377.7 毫克固体,即琥珀酸盐 A 晶型,收率 86.5%。

$^1\text{H-NMR}$ 表明该晶型为单琥珀酸盐(图 21);XPRD 图如图 22 所示,XRPD 数据如表 8 所示;DSC 数据显示,在 192.3°C 和 235.9°C 摄氏度时出现吸热峰,TGA 数据显示,从室温加热至 130 摄氏度有 2.4%的失重(图 23)。

表 8 琥珀酸盐 A 晶型 X 衍射数据

2 θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
5.4	964.3	87.7
8.0	72.4	6.6
9.5	451.7	41.1
10.1	432.1	39.3
12.3	219.2	19.9
13.4	417.6	38.0
13.9	460.9	41.9
14.8	258.0	23.5
15.5	120.9	11.0
16.0	487.2	44.3
17.7	281.0	25.6
18.6	420.7	38.2
19.0	231.8	21.1
19.4	167.6	15.2
20.3	249.4	22.7
21.1	676.5	61.5
22.1	229.1	20.8
23.8	155.3	14.1
24.3	1100.1	100.0
25.3	328.3	29.9
26.1	178.0	16.2

27.0	90.7	8.2
27.9	90.4	8.2
29.4	142.3	12.9
30.2	122.4	11.1

对比例 2

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺甲磺酸盐 (A 晶型) 的制备

将 61.1 毫克甲磺酸和 305.3 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺加入到反应瓶中, 加入 10 毫升乙酸乙酯, 室温搅拌 3 天, 离心分离固体, 50 摄氏度干燥 3 小时, 得到 370.2 毫克固体, 即甲磺酸盐 A 晶型, 产率 101.0%。

¹H-NMR 表明该晶型为单甲磺酸盐 (图 24); XPRD 图如图 25 所示, XRPD 数据如表 9 所示; DSC 数据显示, 加热至 102.9 摄氏度时出现宽吸热峰, TGA 数据显示, 从室温加热至 150 摄氏度有 11.07% 的失重 (图 26)。

表 9 甲磺酸盐 A 晶型 X 衍射数据

2θ (°)	Height [cts]	Rel. Int. [%]
6.1	79.1	12.8
8.3	342.7	55.5
12.3	133.6	21.6
13.3	193.9	31.4
15.3	67.6	11.0
16.6	222.3	36.0
18.4	617.1	100.0
18.9	201.9	32.7
20.8	259.9	42.1
25.4	212.8	34.5
28.0	240.3	38.9

对比例 3

5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (B 晶型) 的制备

称取 352.2 毫克 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺至 20 毫升玻璃瓶中, 并加入 5 毫升 THF。称取 60 微升盐酸并用 3.75 毫升 THF 稀释, 然后将得到的酸溶液逐步加入游离碱悬浊液中, 于室温搅拌 4 天。离心分离固体, 50 °C 干燥 5 小时, 收集 361.4 毫克固体, 即得到盐酸盐 B 晶型(产率: 83.3%)。

XPRD 图如图 27 所示; DSC 数据显示, 在 281.9 °C(起点温度)熔化前有三个吸热峰, TGA 数据显示, 在 200 °C 前存在 5.5%失重 (图 28)。

试验例 1

本试验例的目的在于对比本发明得到的各类盐 (也可以称为盐型) 与对比例所制得的晶型/盐型的溶解度。

实验方法: 溶解度测试在水、模拟禁食肠液(FaSSIF)以及模拟喂食肠液(FeSSIF)三种溶媒中进行, 用以评估本发明的盐的溶解度。

试验中, 分别将样品与溶媒在离心管中混合(起始投料量为 10 毫克/毫升), 再将离心管密封固定在转速为 25 转/分钟的旋转盘上, 在 37 °C 条件下旋转混合 24 小时后取样。对浑浊样品离心分离, 取过滤后的上清液测定 HPLC 浓度。若样品溶清, 则测试所得溶液浓度。

实验对象: 游离碱晶型 A、马来酸盐晶型 B、富马酸盐晶型 A、富马酸盐晶型 C、己二酸盐晶型 A、和琥珀酸晶型 A。

实验结果: 见表 10-12, 不同盐型和晶型在水中、FaSSIF 和 FeSSIF 中的溶解度。

表 10 不同盐型和晶型在水中的溶解度

样品名称	溶解度 (毫克/毫升)
游离碱晶型 A	0.075
马来酸盐晶型 B	12.9
富马酸盐晶型 A	6.3
富马酸盐晶型 C	0.48

己二酸盐晶型 A	6.5
琥珀酸盐晶型 A	7.5

如表 10 所示, 马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 富马酸盐晶型 C、己二酸盐晶型 A、和琥珀酸盐晶型 A 在水中的溶解度分别为 12.9、6.3、0.48、6.5、和 7.5 毫克/毫升, 显著高于游离碱晶型 A 在水中的溶解度 (0.075 毫克/毫升)。

表 11 不同盐型和晶型在 FaSSIF 中的溶解度

样品名称	溶解度 (毫克/毫升)
游离碱晶型 A	0.19
马来酸盐晶型 B	7.1
富马酸盐晶型 A	7.6
富马酸盐晶型 C	5.9
己二酸盐晶型 A	6.8
琥珀酸盐晶型 A	6.4

表 12 不同盐型和晶型在 FeSSIF 中的溶解度

样品名称	溶解度 (毫克/毫升)
游离碱晶型 A	10.2
马来酸盐晶型 B	7.8
富马酸盐晶型 A	8.0
富马酸盐晶型 C	13.6
己二酸盐晶型 A	11.6
琥珀酸盐晶型 A	10.7

如表 11 所示, 马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 富马酸盐晶型 C, 己二酸盐晶型 A、和琥珀酸盐晶型 A 在 FaSSIF 中的溶解度分别显著高于游离碱晶型 A 在 FaSSIF 中的溶解度 (0.19 毫克/毫升)。

如表 12 所示, 马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 富马酸盐晶型 C, 己二酸盐晶型 A、琥珀酸盐晶型 A 和甲磺酸盐晶型 A 在 FeSSIF 中的溶解度与游离碱晶型 A 在 FeSSIF 中的溶解度 (10.2 毫克/毫升) 相当, 但相对于游离碱晶型 A, 在禁食肠液 (FaSSIF) 和喂食肠液 (FeSSIF) 中的溶解度接近, 提示具有较低的食物效应风险。

试验例 2

本试验例对比了本发明所提供的各种盐型与对比例所制得的晶型/盐型的吸湿性。

25 °C 条件下, 通过动态水分吸附(DVS)试验, 测试上述实施例和对照例的代表性盐及游离碱在湿度达到 80%RH 时的水分吸附量, 以进行吸湿性比对。

试验对象: 游离碱晶型 A、马来酸盐晶型 B、富马酸盐晶型 A、己二酸盐晶型 A、琥珀酸盐晶型 A、甲磺酸盐晶型 A、和盐酸盐晶型 B。

实验结果: 测试结果如表 13 所示。其中, > 15%为非常吸湿, 2~15%为吸湿, 0.2~2%为略有吸湿性, <0.2%为几乎无吸湿性

表 13 不同盐型和晶型的吸湿性

样品名称	吸湿性 (%)	晶型是否变化
游离碱晶型 A	0.10	无变化
马来酸盐晶型 B	2.00	无变化
富马酸盐晶型 A	0.35	无变化
己二酸盐晶型 A	0.22	无变化
琥珀酸盐晶型 A	0.33	无变化
甲磺酸盐晶型 A	12.02	有变化
盐酸盐晶型 B	9.12	有变化

结果显示 (见图 29-34): 马来酸盐晶型 B、富马酸盐晶型 A、琥珀酸盐晶型 A 和己二酸盐晶型 A 在 25 °C/80%RH 条件下水分吸附量为 0.10~2.00%, 仅具有轻微吸湿性, 几乎与游离碱的吸湿性相当, 且 DVS 测试前后样品晶型未发生改变, 在相应测试条件下均表现出较好的物理稳定性; 而盐酸盐晶型 B 和甲磺酸盐晶型 A 在 25 °C/80%RH 条件下水分吸附量分别为 9.12%和 12.02%, 具有较高的吸湿性, 且 DVS 测试后样品转变为无定形。

试验例 3

本试验例对比了本发明所提供的各种盐型与对比例所制得的晶型/盐型的稳定性。

实验方法: 分别称取适量样品在光照 4500 lux、25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 条

件下敞口放置, 以进行 1 周固态稳定性试验评估。一周后对测试样品 HPLC 纯度测试以检测纯度变化。每种测试条件均设置三组平行试验。

实验对象: 游离碱晶型 A、马来酸盐晶型 B、富马酸盐晶型 A、富马酸盐晶型 C、己二酸盐晶型 A、琥珀酸盐晶型 A、和甲磺酸盐晶型 A。

实验结果: 测试结果如表 14 所示。

表 14 不同盐型和晶型的稳定性

晶型	起始纯度 (Area%)	测试条件	HPLC 纯度 1 周	
			Area %	相对起始%
游离碱晶型 A	100.00	光照 4500 lux	99.28	99.3
		25 °C/60%RH	100.0	100.0
		40 °C/75%RH	99.92	99.9
马来酸盐晶型 B	99.91	光照 4500 lux	99.83	99.9
		25 °C/60%RH	99.88	100.0
		40 °C/75%RH	99.89	100.0
富马酸盐晶型 A	99.92	光照 4500 lux	99.89	100.0
		25 °C/60%RH	99.89	100.0
		40 °C/75%RH	99.88	100.0
富马酸盐晶型 C	99.48	光照 4500 lux	99.46	100.0
		25 °C/60%RH	99.48	100.0
		40 °C/75%RH	99.48	100.0
己二酸盐晶型 A	99.90	光照 4500 lux	99.88	100.0
		25 °C/60%RH	99.88	100.0
		40 °C/75%RH	99.89	100.0
琥珀酸盐晶型 A	99.94	光照 4500 lux	99.90	100.0
		25 °C/60%RH	99.90	100.0
		40 °C/75%RH	99.90	100.00
甲磺酸盐晶型 A	99.81	光照 4500 lux	98.28	98.5

晶型	起始纯度 (Area%)	测试条件	HPLC 纯度	
			1 周	
			Area %	相对起始%
		25 °C/60%RH	99.73	99.9
		40 °C/75%RH	99.16	99.4

如表 14 所示, 游离胺晶型 A, 马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 富马酸盐晶型 C, 己二酸盐晶型 A, 琥珀酸盐晶型 A, 甲磺酸盐晶型 A 在光照 4500 lux 条件下放置一周, HPLC 相对起始纯度分别为 99.3%, 99.9%, 100%, 100%, 100%, 100%, 98.5%, 因此在光照条件下马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 己二酸盐晶型 A, 琥珀酸盐晶型 A 比游离胺晶型 A 更加稳定, 但是甲磺酸盐晶型 A 比游离胺晶型 A 更加不稳定。同时, 马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 富马酸盐晶型 C, 己二酸盐晶型 A 和琥珀酸盐晶型 A, 在 40 °C/75%RH 条件下也具有较高稳定性, 放置一周, HPLC 相对起始纯度均为 100%, 而甲磺酸盐晶型 A 的 HPLC 相对起始纯度为 99.4%, 因此在 40 °C/75%RH 条件下, 马来酸盐晶型 B, 富马酸盐晶型 A, 富马酸盐晶型 C, 己二酸盐晶型 A 和琥珀酸盐晶型 A 比游离碱稳定性更好或相当, 但是甲磺酸盐晶型 A 要比游离胺晶型 A 更加不稳定。

本发明所涉及的仪器信息和方法

(1) X 射线粉末衍射(XRPD)

XRPD 图谱在 PANalytical Empyrean 和 Bruker X 射线粉末衍射分析仪上通过反射模式采集, XRPD 测试参数如表 15 所示。

表 15 XRPD 测试参数

参数	PAAnalytical	PAAnalytical	Bruker
模式	Empyrean	X' Pert ³	D2 PHASER
X 射线	Cu, $k\alpha$, K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 强 度比例: 0.50	Cu, $k\alpha$, K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 强度比 例: 0.50	Cu, $k\alpha$, K α 1 (Å): 1.5406, K α 2 (Å): 1.54439 K α 2/K α 1 强度比 例: 0.50
X 射线光管设 定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	30 kV, 10 mA
发散狭缝	自动	1/8°	0.6 毫米
扫描模式	连续	连续	连续
扫描范围 (°2Theta)	3°-40°	3°-40°	3°-40°
扫描步长时间(s)	17.8	46.7	0.1
扫描步长 (°2Theta)	0.0167	0.0263	0.0201
扫描时间	5 分 30 秒	5 分 04 秒	3 分 27 秒

(2) 热重分析(TGA)和差示扫描量热(DSC)

TGA 和 DSC 图谱分别在 TA Q500/5000 热重分析仪和 TA Q200/2000 差示扫描量热仪上采集, 表 16 列出了测试参数。

表 16 DSC 和 TGA 测试参数

参数	TGA	DSC
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铂金盘，敞开	铝盘，压盖
温度范围	室温-目标温度	25 °C-目标温度
扫描速率(°C /分钟)	10	
保护气体	氮气	

(3) 高效液相色谱(HPLC)

高效液相色谱在 Agilent 1100 HPLC 上采集。具体仪器和测试参数见表 17。

表 17 HPLC 纯度测试参数

参数	设定值	
色谱柱	Phenomenex Gemini C18 110A (4.6 × 150 毫米, 3 微米)	
流动相	A: 20 毫摩尔 NH ₄ Ac 的水溶液(pH 9.0)	
	B: 乙腈	
梯度	时间 (分钟)	% B
	0.0	35
	15.0	40
	25.0	100
	28.0	100
	28.1	35
	30.0	35
时间	30.0 分钟	
后运行时间	3.0 分钟	
流速	1.0 毫升/分钟	
进样量	5 微升	
检测波长	272 纳米	
柱温	40 °C	
样品室温度	室温	
稀释液	乙腈:水=1:1	

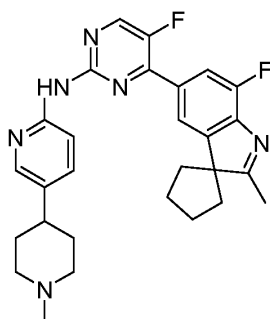
(4) 液态核磁(Solution NMR)

液态核磁谱图在Bruker 400M核磁共振仪上采集。

虽然, 上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述, 但在本发明基础上, 可以对之作一些修改或改进, 这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此, 在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进, 均属于本发明要求保护的范围。

权 利 要 求

1、如式 I 所示的化合物的盐：



式 I

所述盐选自富马酸盐、马来酸盐、己二酸盐或琥珀酸盐。

2、根据权利要求 1 所述的盐，其特征在于：所述盐中富马酸离子、马来酸离子、己二酸离子或琥珀酸离子与游离碱的摩尔比各自独立地为 $n:1$ ，其中 $n \geq 0.5$ ，优选 n 为 0.5、1 或 2，更优选 n 为 1；

和/或，所述盐包括一种或多种晶型，优选所述盐以一种晶型或多种晶型混合存在，特别优选所述盐以一种晶型存在；

和/或，所述盐中含溶剂分子，优选所述盐中含可变含量的溶剂分子，进一步优选所述盐中含水分子，优选可变含量的水分子。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的盐，其特征在于：所述富马酸盐包括下述一种富马酸盐的晶型或多种富马酸盐的晶型，优选所述富马酸盐为下述任一种富马酸盐的晶型或多种所述富马酸盐的晶型混合物，特别优选为下述任一种富马酸盐的晶型；

所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

(2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；或

(3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；

优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

或

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；

或

(3) 5.9°、14.4°、17.6°、18.6°、21.6°、23.6°、23.9° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；
更优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、15.7°、17.2°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

(2) 4.5°、8.9°、10.5°、17.1°、17.9°、18.3°、20.6°、22.5°、23.9° 和 27.5° 处显示出特征衍射峰；或

(3) 5.9°、11.7°、14.4°、17.6°、18.6°、21.6°、23.6°、23.9°、25.0° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述富马酸盐的晶型具有选自下述 (1) ~ (3) 任一项的 XRPD 数据和/或图谱：

(1) 基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 2 所示的 XRPD 图谱；

(2) 基本如表 2 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 5 所示的 XRPD 图谱；

(3) 基本如表 3 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 8 所示的 XRPD 图谱。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的盐，其特征在于：所述马来酸盐包括下述一种马来酸盐的晶型或多种马来酸盐的晶型，优选所述马来酸盐为下述任一种马来酸盐的晶型或多种所述马来酸盐的晶型混合物，特别优选为下述任一种马来酸盐的晶型；

所述马来酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 7.8°、9.0°、15.7°、18.4° 和 22.7° 处显示出特征衍射峰；或

(2) 5.7°、13.7°、17.9°、18.9° 和 23.6° 处显示出特征衍射峰；

优选所述马来酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 7.3°、7.8°、9.0°、15.7°、17.9°、18.4°、20.7° 和 22.7° 处显示出特征衍射峰；或

(2) 5.7°、13.7°、17.6°、17.9°、18.9°、21.9°、23.6° 和 24.8° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述马来酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

(1) 7.3°、7.8°、9.0°、13.6°、15.7°、17.9°、18.4°、20.7°、22.7° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

(2) 5.7°、13.7°、14.1°、17.2°、17.6°、17.9°、18.9°、21.9°、23.6° 和 24.8° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述马来酸盐的晶型具有选自下述 (1) ~ (2) 任一项的 XRPD 数据和/或图谱：

(1) 基本如表 4 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 11 所示的 XRPD 图谱；

(2) 基本如表 5 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 14 所示的 XRPD 图谱。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的盐，其特征在于：所述己二酸盐包括下述己二酸盐的晶型或仅以下述己二酸盐的晶型存在，所述己二酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在： 4.3° 、 8.5° 、 15.7° 、 21.7° 和 28.2° 处显示出特征衍射峰；

优选所述己二酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.9° 、 21.7° 和 28.2° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述己二酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.3° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.4° 、 19.9° 、 21.7° 和 28.2° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述己二酸盐的晶型具有基本如表 6 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 17 所示的 XRPD 图谱。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的盐，其特征在于：所述琥珀酸盐包括下述琥珀酸盐的晶型或仅以下述琥珀酸盐的晶型存在，所述琥珀酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

5.4° 、 13.9° 、 16.0° 、 21.1° 和 24.3° 处显示出特征衍射峰；

优选所述琥珀酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

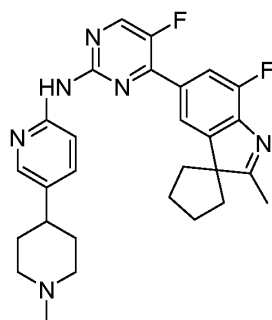
5.4° 、 9.5° 、 10.1° 、 13.9° 、 16.0° 、 18.6° 、 21.1° 和 24.3° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述琥珀酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

5.4° 、 9.5° 、 10.1° 、 13.4° 、 13.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 18.6° 、 21.1° 和 24.3° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述琥珀酸盐的晶型具有基本如表 8 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 22 所示的 XRPD 图谱。

7、如式 I 所示化合物的富马酸盐的晶型：



式 I

其特征在于：所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或
- (2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；或
- (3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

或

- (2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 和 23.9° 处显示出特征衍射峰；

或

- (3) 5.9° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述富马酸盐的晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

- (1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；或

- (2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.1° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.9° 和 27.5° 处显示出特征衍射峰；或

- (3) 5.9° 、 11.7° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、 25.0° 和 28.4° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述富马酸盐的晶型具有选自下述 (1) ~ (3) 任一项的 XRPD 数据和/或图谱：

- (1) 基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 2 所示的 XRPD 图谱；
- (2) 基本如表 2 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 5 所示的 XRPD 图谱；

(3) 基本如表 3 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 8 所示的 XRPD 图谱。

8、根据权利要求 7 所述的富马酸盐的晶型，其特征在于：所述富马酸盐的晶型以 $20\pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

7.0°、13.9°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

优选所述富马酸盐的晶型以 $20\pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

更优选所述富马酸盐的晶型以 $20\pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱至少在：

5.5°、7.0°、9.2°、10.6°、13.9°、15.7°、17.2°、18.4°、21.8° 和 24.1° 处显示出特征衍射峰；

尤其优选所述富马酸盐的晶型具有基本如表 1 所示的 XRPD 数据；和/或，基本如图 2 所示的 XRPD 图谱。

9、权利要求 8 所述的富马酸盐的晶型的制备方法，其特征在于：包括使 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应，反应溶剂为有机溶剂或所述有机溶剂的水溶液；

优选所述有机溶剂为极性有机溶剂；

进一步优选，所述有机溶剂为醇、酮、卤代烷烃、醚和酯中的一种或多种；

更优选所述有机溶剂选自 C₁-C₅ 直链或支链链烷醇、丙酮、THF、乙酸乙酯、二氯甲烷、和氯仿中的一种或多种；尤其优选地，所述有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷和氯仿中的一种或多种，更优选，所述有机溶剂为甲醇、乙醇、二氯甲烷和氯仿中的一种或多种，最优选，所述有机溶剂为乙醇、二氯甲烷，或二者的组合。

10、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于：所述方法还包括，在使 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸混合时，将富马酸缓慢地滴入 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺中；和/或

在 20°C 至使反应溶剂回流的温度，使 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应；和/或

所述方法还包括：在使 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应前，先将 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷

-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解。

11、根据权利要求 10 所述的方法，其特征在于：将 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解所使用的溶剂包括第一溶剂和第二溶剂，其中所述第一溶剂为酮、醚、酯和醇中的一种或多种，优选为一种或多种醇，更优选所述第一溶剂为 C₁-C₅ 直链和支链烷醇中的一种或多种，尤其优选为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多种；所述第二溶剂为二氯甲烷、氯仿或二者的组合；

优选地，所述第一溶剂和第二溶剂的混合体积比为 1: (0.1-10)，优选为 1: (1-3)，最优选为 1: 1。

12、根据权利要求 9-11 中任一项所述的方法，其特征在于：所述方法还包括，在将 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺溶解后，对得到的溶液进行过滤；和/或

所述方法还包括：在使 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应前，将溶解 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺所用的溶剂蒸出；和/或

所述方法还包括：在使 5-氟-4-(7'-氟-2'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-氮-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺与富马酸反应完成后，将反应体系降温至 10-35℃，优选降温至 20-30℃。

13、药物组合物，其特征在于，含有治疗有效量的权利要求 1-6 任一项所述的盐或权利要求 7-8 任一项所述的富马酸盐的晶型；优选地，所述药物组合物中还包括药学上可以接受的辅料；更优选所述药学上可以接受的辅料包括载体、稀释剂、和赋形剂中的至少一种。

14、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物进一步包含一种或多种其他具有生物活性的物质；

优选所述其他具有生物活性的物质选自抗癌剂、免疫抑制剂和抗病毒剂中的一种或多种；

更优选所述其它具有生物活性的物质选自烷化剂、抗代谢类抗肿瘤药、铂络合剂、抗生素类抗肿瘤药、天然来源抗肿瘤药、激素类抗肿瘤药、VEGFR 或 EGFR 抑制剂、抗体抗肿瘤药、mTOR 抑制剂、治疗脑瘤类用药中的一种或多种；

尤其优选：

所述烷化剂选自环磷酰胺、异环磷酰胺、塞替派、司莫司汀、盐酸氮芥、白消安、苯丁酸氮芥、苯丙氨酸氮芥、硝卡芥、氮甲、卡莫司汀、洛莫司汀、六甲蜜胺、二溴甘露醇、和替莫唑胺中的一种或多种；

所述抗代谢类抗肿瘤药选自阿糖胞苷、氟尿嘧啶、甲氨喋呤、羟基脲、替加氟、和甲异靛、巯嘌呤中的一种或多种；

所述铂络合剂选自顺铂、卡铂、和奥沙利铂中的一种或多种；

所述抗生素类抗肿瘤药选自放线菌素 D、丝裂霉素、阿霉素、平阳霉素、表柔比星、吡柔比星、柔红霉素、和博来霉素中的一种或多种；

所述天然来源抗肿瘤药选自高三尖杉酯碱及其衍生物、长春新碱及其衍生物、羟喜树碱及其衍生物、依托泊苷及其衍生物、长春地辛及其衍生物、长春碱及其衍生物、重酒石酸长春瑞滨、紫杉醇及其衍生物、秋水仙碱及其衍生物、和榄香烯及其衍生物中的一种或多种；

所述激素类抗肿瘤药选自氨鲁米特、他莫昔芬、地塞米松、度他雄胺、氟他胺、戈那瑞林、醋酸亮丙瑞林、和来曲唑中的一种或多种；

所述 VEGFR 或 EGFR 抑制剂选自舒尼替尼、索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼、埃罗替尼、凡德替尼、帕唑帕尼、拉帕替尼、卡奈替尼、阿法替尼、木利替尼、达沙替尼、和来那替尼中的一种或多种；

所述抗体抗肿瘤药选自曲妥单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、伊匹单抗、奥法木单抗、和雷莫卢单抗；所述 mTOR 抑制剂包括依维莫司、西罗莫司、和佐他莫司中的一种或多种；

所述治疗脑瘤类用药包括替莫唑胺。

15、试剂盒，其特征在于，包括权利要求 1-6 任一项所述的盐或权利要求 7-8 任一项所述的富马酸盐的晶型、和一种或多种其他具有生物活性的物质；优选所述试剂盒中还包括药学上可以接受的辅料；更优选所述药学上可以接受的辅料包括载体、稀释剂、和赋形剂中的至少一种；

优选所述其他具有生物活性的物质选自抗癌剂、免疫抑制剂和抗病毒剂中的一种或多种；

更优选所述其它具有生物活性的物质选自烷化剂、抗代谢类抗肿瘤药、铂络合剂、

抗生素类抗肿瘤药、天然来源抗肿瘤药、激素类抗肿瘤药、VEGFR 或 EGFR 抑制剂、抗体抗肿瘤药、mTOR 抑制剂、治疗脑瘤类用药中的一种或多种；

尤其优选：

所述烷化剂选自环磷酰胺、异环磷酰胺、塞替派、司莫司汀、盐酸氮芥、白消安、苯丁酸氮芥、苯丙氨酸氮芥、硝卡芥、氮甲、卡莫司汀、洛莫司汀、六甲蜜胺、二溴甘露醇、和替莫唑胺中的一种或多种；

所述抗代谢类抗肿瘤药选自阿糖胞苷、氟尿嘧啶、甲氨喋呤、羟基脲、替加氟、和甲异靛、巯嘌呤中的一种或多种；

所述铂络合剂选自顺铂、卡铂、和奥沙利铂中的一种或多种；

所述抗生素类抗肿瘤药选自放线菌素 D、丝裂霉素、阿霉素、平阳霉素、表柔比星、吡柔比星、柔红霉素、和博来霉素中的一种或多种；

所述天然来源抗肿瘤药选自高三尖杉酯碱及其衍生物、长春新碱及其衍生物、羟喜树碱及其衍生物、依托泊苷及其衍生物、长春地辛及其衍生物、长春碱及其衍生物、重酒石酸长春瑞宾、紫杉醇及其衍生物、秋水仙碱及其衍生物、和榄香烯及其衍生物中的一种或多种；

所述激素类抗肿瘤药选自氨鲁米特、他莫昔芬、地塞米松、度他雄胺、氟他胺、戈那瑞林、醋酸亮丙瑞林、和来曲唑中的一种或多种；

所述 VEGFR 或 EGFR 抑制剂选自舒尼替尼、索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼、埃罗替尼、凡德替尼、帕唑帕尼、拉帕替尼、卡奈替尼、阿法替尼、木利替尼、达沙替尼、和来那替尼中的一种或多种；

所述抗体抗肿瘤药选自曲妥单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、伊匹单抗、奥法木单抗、和雷莫卢单抗；所述 mTOR 抑制剂包括依维莫司、西罗莫司、和佐他莫司中的一种或多种；

所述治疗脑瘤类用药包括替莫唑胺。

16、根据权利要求 15 所述的试剂盒，其特征在于，所述其他具有生物活性的物质为替莫唑胺。

17、权利要求 1-6 任一项所述的盐、权利要求 7-8 任一项所述的富马酸盐的晶型、权利要求 13-14 任一项所述的药物组合物、或权利要求 15-16 任一项所述的试剂盒在制备治疗对细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制具有反应的疾病的药物中的应用。

18、根据权利要求 17 所述的应用，其特征在于：所述的疾病选自脑瘤、乳腺癌、泌尿生殖癌、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、头颈癌或膀胱癌；白血病、增生、胃癌、结肠癌、喉癌、淋巴系统癌、生殖泌尿道癌、骨癌、前列腺癌、小细胞型肺癌、神经胶质瘤癌、结肠直肠癌、肾癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系统癌、淋巴瘤、骨髓瘤、甲状腺滤泡状癌；间质来源的肿瘤；中枢或周围神经系统的肿瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮病；角化棘皮瘤；甲状腺滤泡状癌；卡波西氏(Kaposi's) 肉瘤、慢性淋巴细胞白血病、外套细胞淋巴瘤、或大 B 细胞淋巴瘤；

优选所述间质来源的肿瘤为纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；所述中枢或周围神经系统的肿瘤为星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤。

19. 权利要求 1-6 任一项所述的盐、权利要求 7-8 任一项所述的富马酸盐的晶型、权利要求 13-14 任一项所述的药物组合物、或权利要求 15-16 任一项所述的试剂盒，其用于治疗对细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制具有反应的疾病。

20. 权利要求 19 所述用途的盐、富马酸盐的晶型、药物组合物或试剂盒，其中所述的疾病选自脑瘤、乳腺癌、泌尿生殖癌、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、头颈癌或膀胱癌；白血病、增生、胃癌、结肠癌、喉癌、淋巴系统癌、生殖泌尿道癌、骨癌、前列腺癌、小细胞型肺癌、神经胶质瘤癌、结肠直肠癌、肾癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系统癌、淋巴瘤、骨髓瘤、甲状腺滤泡状癌；间质来源的肿瘤；中枢或周围神经系统的肿瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮病；角化棘皮瘤；甲状腺滤泡状癌；卡波西氏(Kaposi's) 肉瘤、慢性淋巴细胞白血病、外套细胞淋巴瘤或大 B 细胞淋巴瘤；

优选所述间质来源的肿瘤为纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；所述中枢或周围神经系统的肿瘤为星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤。

21. 一种治疗对细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制具有反应的疾病的方法，其包括对患有所述疾病的个体施用治疗有效量的权利要求 1-6 任一项所述的盐、权利要求 7-8 任一项所述的富马酸盐的晶型、权利要求 13-14 任一项所述的药物组合物、或施用权利要求 15-16 任一项所述的试剂盒。

22. 权利要求 21 所述的方法，其中所述的疾病包括脑瘤、乳腺癌、泌尿生殖癌、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、头颈癌或膀胱

癌；白血病、增生、胃癌、结肠癌、喉癌、淋巴系统癌、生殖泌尿道癌、骨癌、前列腺癌、小细胞型肺癌、神经胶质瘤癌、结肠直肠癌、肾癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系统癌、淋巴瘤、骨髓瘤、甲状腺滤泡状癌；间质来源的肿瘤；中枢或周围神经系统的肿瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮病；角化棘皮瘤；甲状腺滤泡状癌；卡波西氏(Kaposi's) 肉瘤、慢性淋巴细胞白血病、外套细胞淋巴瘤、大 B 细胞淋巴瘤；

优选所述间质来源的肿瘤为纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；所述中枢或周围神经系统的肿瘤为星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤。