

(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
2018年6月21日 (21.06.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/108079 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/14 (2006.01) **A61K 31/551** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/115698

(22) 国际申请日: 2017年12月12日 (12.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201611174146.3 2016年12月13日 (13.12.2016) CN
201710426594.6 2017年6月8日 (08.06.2017) CN
201710593933.X 2017年7月20日 (20.07.2017) CN

(71) 申请人: 南京药捷安康生物科技有限公司 (NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO. LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新区药谷大道11号加速器二期09栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴永谦 (WU, Frank); 中国江苏省南京市高新区药谷大道11号加速器二期09栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(74) 代理人: 北京柏杉松知识产权代理事务所 (普通合伙) (PATENTSINO IP FIRM); 中国北京市西城区北三环中路27号商厦大厦413室, Beijing 100029 (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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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,

(54) Title: MULTI-KINASE INHIBITOR COMPOUND, AND CRYSTAL FORM AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 多激酶抑制剂化合物、其晶型及用途

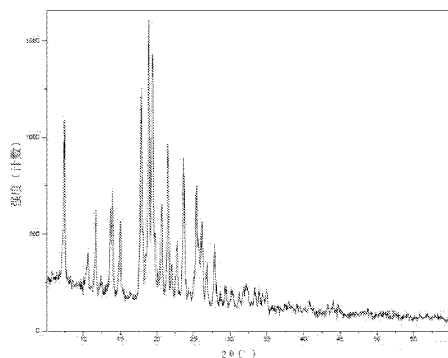
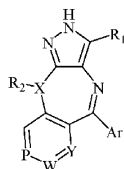


图 1



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a compound as represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt and stereoisomer thereof, wherein R1, R2, X, Y, P, W, and Ar are as defined in the description. The compound of formula (I) of the present invention can be used in the preparation of a drug for treating cancers mediated by multi-kinase abnormalities. Also provided is a crystal form I of a compound 4-(5-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,10-dihydropyrazole[4,3-b]pyrido[4,3-e] [1,4]diazepin-8-yl)morpholine, wherein in an X-ray powder diffraction pattern of crystal form I, there are characteristic peaks at $7.4 \pm 0.2^\circ$, $17.9 \pm 0.2^\circ$, $18.9 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $21.5 \pm 0.2^\circ$, and $23.7 \pm 0.2^\circ$.

(57) 摘要: 本发明涉及式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, R1、R2、X、Y、P、W、Ar如说明书中所定义。本发明式(I)化合物可用于制备治疗由多激酶异常介导的癌症的药物。本发明还提供了化合物4-(5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑[4,3-b]吡啶并[4,3-e][1,4]二氮杂卓-8-基)吗啉的晶型I, 其中, 该晶型I的X射线粉末衍射图谱中, 在 $7.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[见续页]

WO 2018/108079 A1

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)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。