[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810043382.0

[43] 公开日 2009 年 11 月 25 日

[11] 公开号 CN 101584696A

[22] 申请日 2008.5.21
[21] 申请号 200810043382.0
[71] 申请人 上海艾力斯医药科技有限公司
地址 201210 上海市哈雷路 1118 号 5 楼
[72] 发明人 郭建辉 何海英
权利要求书 3 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

包含喹唑啉衍生物的组合物及制备方法、用途

[57] 摘要

本发明提供了一种药用组合物，可用于治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病。本发明药用组合物包含 N－{4－［3－氯－4－(3－氟－苄氧基)苯基胺基］－喹唑啉－6－基}－丙烯酰胺对甲苯磺酸盐，以及药学上适用的载体或稀释剂，并且进一步地包含对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂。 本发明还提供了所述组合物的制备方法，以及用于制备治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的用途。

1. 用于治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的药用组合物，包含 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐，以及药学上适用的载体或稀释剂，并且进一步地包含对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂，稳定剂的用量与活性成分的重量比为 1:0.1-10。

2. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占药用组合物总重量 0.1%-90%。

3. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占药用组合物总重量 1%-50%。

4. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，包含 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的 A 晶型。

5. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，包含 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的 B 晶型。

6. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，包含 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的 C 晶型。

7. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述的药用组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、乳浊剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、酏剂、注射剂、栓剂或贴敷剂。

8. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述疾病是银屑病、类风湿性关节炎、支气管炎、血管生成、动脉粥样硬化、老年黄斑变性、糖尿病性视网膜病。

9. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述疾病是癌症。

10. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂选自以下物质一种或几种的组合：羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚维酮、十二烷基磺酸钠、淀粉、可压性淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、硬脂酸、硬脂酸钙、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、胶态二氧化硅、硅酸镁铝、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸。

11. 如权利要求 1 至 10 任一所述的组合物，其特征在于，所述组合物中含有药理活性成分的重量为 5mg-1000mg。

12. 如权利要求 1 至 10 任一所述的组合物，其特征在于，所述组合物中含有药理活性成分的重量为： 5mg, 10mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 1000mg。

13. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述组合物为口服固体制剂，所述 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占药用组合物总重量 1%-50%，所述的载体材料包括填充剂、崩解剂、润湿剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、助流剂、矫味剂、矫嗅剂、着色剂中一种或几种，以及如权利要求 1 所述的对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂，稳定剂与活性成分的重量比为 1：0.5-10。

14. 如权利要求 13 所述的组合物，其特征在于，所述填充剂选自以下物质一种或几种的组合：淀粉、可压性淀粉、糊精、蔗糖、乳糖、果糖、葡萄糖、木糖醇、甘露醇、微晶纤维素、碳酸钙、碳酸镁、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、氧化镁、氢氧化铝、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠；崩解剂可选自以下物质一种或几种的组合：淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基甲基纤维素，以及泡腾崩解剂和表面活性剂，所述表面活性剂可选自以下物质一种或几种的组合：十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆、吐温类、溴化十六烷三甲胺、月桂醇硫酸钠、硬脂醇

磺酸钠、聚氧乙烯高级脂肪醇、蔗糖酯、山梨醇脂肪酯、大豆磷脂、海藻酸、海藻酸钠、胶体硅酸镁铝；润湿剂可选自以下物质一种或几种的组合：蒸馏水、乙醇；粘合剂可选自以下物质一种或几种的组合：羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、糊精、葡萄糖及其糖浆、蔗糖及其糖浆、乳糖及其糖浆、果糖及其糖浆、山梨醇、明胶胶浆、阿拉伯胶浆、黄蓍胶浆、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钙、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸、海藻酸钠、聚乙二醇、胶体硅酸镁铝；润滑剂可选自以下物质一种或几种的组合：硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸镁、聚乙二醇、硬脂基富马酸钠；助流剂可选自以下物质一种或几种的组合：胶体二氧化硅、粉状纤维素、三硅酸镁、滑石粉。

15. 如权利要求 13 所述的组合物，其特征在于，所述对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂选自以下物质一种或几种的组合：羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚维酮、十二烷基磺酸钠、淀粉、可压性淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、硬脂酸、硬脂酸钙、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、胶态二氧化硅、硅酸镁铝、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸。

16. 如权利要求 13 至 15 任一所述的组合物，其特征在于，所述组合物中含有药理活性成分的重量为 10mg-1000mg。

17. 如权利要求 13 至 15 任一所述的组合物，其特征在于，所述组合物中含有药理活性成分的重量为：10mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 1000mg。

18. 如权利要求 1 至 17 任一所述组合物用于制备治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的药用组合物的用途。

包含喹唑啉衍生物的组合物及制备方法、用途

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，涉及一种对哺乳动物 erbB 家族蛋白酪氨酸激酶（PTKs）的异常活性具有抑制作用的喹唑啉衍生物的药用组合物。本发明还提供所述药用组合物的制备方法，本发明还提供所述组合物在制备治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的药物的用途。

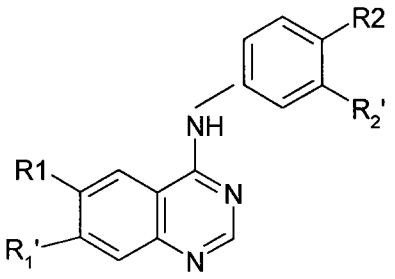
背景技术

PTKs 催化参与调节细胞生长和分化的各种蛋白中特异性酪氨酸残基的磷酸化（A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 1, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp. L, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol.; 1994, 5(6), 377-387; R.F Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr, Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401）。许多 PTKs 的不适当的或不受控制的激活，即异常 PTK 活性，例如过度表达或突变将导致不受控制的细胞生长，从而导致许多疾病。已知的疾病包括银屑病、类风湿性关节炎、支气管炎以及癌症，以及其他例如血管生成、动脉粥样硬化、老年黄斑变性、糖尿病性视网膜病等疾病。目前，包括 c-erbB-2、EGFr 和 erbB-4 的 erbB 家族是作为治疗靶的一组 PTKs，尤其是在过度增生性疾病，特别是在人类恶性病变中的治疗中，显示出潜在的作用，例如非小细胞肺癌、膀胱癌、及头颈部癌的治疗。此外，增强的 c-erB-2 活性已经涉及到乳房癌、卵巢癌、胃癌及胰腺癌。因而，抑制 erbB 家族 PTKs 可以提供以异常 erbB 家族 PTK 活性为特征的疾病的治疗。erbB家族PTKs的生物学作用及其与各种病症的关系在例如美国专利US5773476、WO99/35146、M.C. Hung 等，Seminars in Oncology, 26:4, Suppl. 12(8 月)1999, 51-59; Ullrich 等，Cell, 61:203-212, 4 月, 20, 1990; Modjitahedi 等，Int' l.j. of Oncology, 13:335-342,1998; 以及 J.R. Wooburn, Pharmacol. Ther., 82:2-3, 241-250, 1999 中已有讨论。

公开文献中记载了 PTKs 抑制剂和/或喹唑啉衍生物的相关技术，如 WO9630347（中国专利 CN96102992）涉及一些 4-（取代苯氨基）喹唑啉衍生物、其前药和其药学上可接受的盐，用于治疗过度增生疾病。WO9738983（中国专利 CN97194458）提供了作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的化合物。WO00006555（中国专利 CN99808949）也涉及某些取代的喹唑啉的衍生物具有 PTKs 抑制活性。WO9935146（中国专利 CN99803887）也公开了作为 PTKs 抑制剂的二环杂芳族化合物。WO2006071017 中，记载了一系列喹唑啉化合物。又如在中国专利申请 CN01817895.2、CN93103566.X、CN98807303.X、CN96193526.X、CN01812051.2、CN99803887.3、CN200410089867.5、CN03811739.8，美国专利例如 US5521184、US6894051、US6958335、US5457105、US5616582、US5770599、US5747498、US6900221、US6391874、US6713485、US6727256、US6828320、US7157466 中，均提及多种类型的喹唑啉类化合物具有抑制 PTKs 的活性，已经上市的药物例如 FDA 批准的 Laptinib 、Gefitinib 、Erlotinib 、Imatinib 等。

提供新的对哺乳动物 PTKs 具有抑制作用的化合物，使其具有良好的生物学性质和良好的制剂适应性，能制备为满足制剂过程要求、储存过程中稳定、生物利用度高的药用组合物，无疑将推进以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的治疗进展，更好地满足临床的迫切需要。

在申请人于 2006 年 1 月 20 日提交、2007 年 7 月 25 日公开的中国专利申请 CN200610023526.7，及 2006 年 10 月 20 日提交的 PCT/CN2006/002786， 2007 年 7 月 26 日公开的 PCT 申请 WO2007/082434 中，申请人提出一系列具有如式 I 所示的喹唑啉化合物：



式 I

申请人经过深入研究探索，揭示该系列化合物具有 PTKs 抑制活性。其中，

特别提出 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对 erbB-2 激酶有优越的抑制活性。实验证明，其对人表皮样鳞癌细胞 A431、人乳腺癌细胞 BT-474 有明显的抑制生长的作用，对移植于裸鼠的人表皮样鳞癌 A431 的抑瘤作用明显。该份申请全文引入本申请作为参考。

申请人经过进一步研究，将提供 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺溶解度改善的衍生物，以及该溶解度改善的衍生物的组合物。

发明内容

本发明提供以 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的药学上可接受的盐作为活性成分，并含有药学上适用的载体或稀释剂的药用组合物。所述组合物对哺乳动物体内的 erbB 家族的蛋白酪氨酸激酶的信号传导具有抑制、调节和/调控作用，用于治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病时，显示出优越的疗效和安全性。

本发明还提供所述药用组合物的制备方法，以及所述组合物在制备治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的药用组合物的用途。

本发明还提供一种治疗哺乳动物以异常 erbB 家族 PTK 活性为特征的疾病的方法，包括施用给患病个体药理有效量的本发明的喹唑啉化合物或包含有药理有效量的本发明的喹唑啉化合物的组合物，尤其提供一种以口服方式施用，尤其是哺乳动物肿瘤的治疗。

在本文中，“异常 erbB 家族 PTKs 活性所导致的异常增殖为特征的疾病”包括已知的疾病如银屑病、类风湿性关节炎、支气管炎以及癌症。要明确的是，所述疾病的种类并不限于此，基于“酪氨酸激酶介导”的疾病和病症，例如血管生成、动脉粥样硬化、老年黄斑变性、糖尿病性视网膜病等，都包括在本发明所述的“异常 erbB 家族 PTKs 活性所导致的异常增殖为特征的疾病”的范围之内。

在本文中，“肿瘤”与“癌症”的含义相同。

在本文中，“药理有效量”与“治疗有效量”是等同的含义，其意为：在普遍认同的医学判定范畴内，化合物的用量足以改善待治病情，且治疗时并未出现严重的副作用。某化合物的安全有效量应根据具体的待治病情、接受治疗的病人的年龄和生理状况、病情严重程度、疗程长短、药用载体及给药途径等因素而确定。具体到本发明，指较大多数需要 PTKs 抑制剂治疗的患者在服用本发明的具有 PTKs 抑制活性的化合物或含有所述化合物的药用组合物后，所希望产生的特定药理学反应的药物剂量。要理解的是，这种剂量在特定情况下，表示为口服剂量；在另外的特定情况下，可以是患者血中测定的药物水平。需要说明的是，在具体的治疗个体或实验对象中，纵使本领域技术人员认为该剂量是“治疗有效量”，但给予特定个体治疗本文所述的疾病，也并不总是有效的，这与个体的特殊性和个体之间的差异性有关。这种差异可能包括物种的差异、种族的差异以及同种族之间不同个体之间的差异。

在本文中，“活性成分”与“药理活性成分”具有相同的含义，指本发明喹唑啉衍生物，具体到每一处，根据上下文可确定其所指是一系列化合物、或特定的化合物。

在本文中，“N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的药学上可接受的盐”若无特别指出，包括其不同晶型、不同异构体、水合物等形式的盐。

在本文中，“组合物”系活性成分与至少一种载体或稀释剂共同存在的形式。要明确的是，“组合物”也不限于某种物理形态或形式。

喹唑啉衍生物的盐及晶型

本发明首先提供 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的溶解度改善的衍生物。

申请人经过深入而广泛的研究和大量试验，发现 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的盐具有非常有益的特性，解决了该化合物口服使用时在溶解性方面的问题。申请人于 2008 年 2 月 4 日提交的

PCT/CN2008/000318 中，提出 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的盐的形式，该申请全文引入本文作为参考。

如上述申请文件 PCT/CN2008/000318 所述，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺可以由药学及生理学可接受的酸或碱衍生的盐形式使用，这些盐包括但不限于与如下酸形成的盐：氢氯酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、或羟乙磺酸，卤化物的盐同样适用。其他盐包括：与碱金属或碱土金属（如钠、钾、钙或镁）形成的盐。

申请人特别提供 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的对甲苯磺酸盐的形式，它适用于作为 erbB 家族 PTKs 的抑制剂。这种盐的形式具有优于之前申请中所述化合物的物理化学性能，例如在吸湿性上，即使暴露于湿度较宽的范围之下，也仅吸收少量的水；并且，该化合物可以稳定的结晶形式存在，因而增强了其作为药物的适合性。申请人于 2008 年 3 月 25 日提交的中国专利申请 CN200810043189.7 中对 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的对甲苯磺酸盐的结晶形式进行了具体描述，在该申请中，将 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的对甲苯磺酸盐的结晶定义为 A、B、C 三种晶型。该申请全文引入本文作为参考。

需强调的是，在 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺所成的盐形、盐的制备方法以及晶型研究成果的基础上，受其启发，经过常规的研究工作，申请人在之前提交的专利申请 CN200610023526.7、PCT/CN2006/002786 中述及的一系列化合物也可依据基本相同的原理形成一定的盐形和/或晶型，因而也包括在本发明范围之内。

药用组合物

申请人进一步对上述 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物进行了研究。本发明中，申请人提供了

包含对活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐具有分散和/或保护作用的稳定剂，以增强该活性成分在制剂上的适用性。

本发明中提供的对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂选自以下物质一种或几种的组合：羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚维酮、十二烷基磺酸钠、淀粉、可压性淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、硬脂酸、硬脂酸钙、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、胶态二氧化硅、硅酸镁铝、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸。

对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂达到以下技术效果：（1）将N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐制备为组合物时，使活性成分能够在载体或稀释剂中均匀分散，同时，这种分散状态在储存过程中能够稳定保持。这将无疑有益于制剂的稳定。因为稳定剂的存在，避免了分散程度的变化而导致的活性成分生物效用的改变。（2）在制备为有压制过程的固体制剂时，稳定剂既保证了活性成分在单位组合物的均匀分散，使制得的制剂具备良好的含量均一性；同时，保护其在压制过程保持原有的晶型和结晶度，从而避免了这些参数的改变而导致的活性成分的生物盗用的改变。。另外，通过稳定剂的使用，还意外地提高了制剂的溶出度，提高了制剂的生物利用度。

稳定剂的用量与活性成分的重量比为 1:0.1-10。在制备本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物时，通常先将 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐与稳定剂充分混合，以起到稳定剂的分散和/或保护作用。本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物的一个方案是：制备为口服液体制剂，例如：混悬液、糖浆、酏剂、溶液剂等。此时，通常选用具有表面活性或能够在作为溶剂的液体中分散为

均相或非均相液体的物质作为稳定剂，例如十二烷基磺酸钠、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸等。可选用的溶剂例如生理上可接受的溶剂种类：蒸馏水、生理盐水、生理可接受浓度的乙醇溶液等。制备时，首先将稳定剂与活性成分混合，再加入少量溶剂进行均匀混合后，以常规方法制备为相应制剂。在口服液体制剂中，活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占液体制剂总重量的 0.1%-90%。

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物的另一个方案是：制备为口服固体制剂，例如：可口服的片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、丸剂、干混悬剂。此时，通常选用如下物质作为稳定剂：羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚维酮、淀粉、可压性淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、硬脂酸、硬脂酸钙、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、胶态二氧化硅、硅酸镁铝、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸等。稳定剂的用量与活性成分的重量比优选为 1:0.1-10。制备时，首先将活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐与稳定剂均匀混合，再与其他载体或稀释剂混合进行后续的制备过程。

制备为口服固体制剂时，本发明组合物中还包括药学上可接受的载体或稀释剂。在这些所述的载体材料包括填充剂、崩解剂、润湿剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、助流剂、矫味剂、矫嗅剂、着色剂中一种或几种。所述填充剂选自以下物质一种或几种的组合：淀粉、可压性淀粉、糊精、蔗糖、乳糖、果糖、葡萄糖、木糖醇、甘露醇、微晶纤维素、碳酸钙、碳酸镁、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、氧化镁、氢氧化铝、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠；崩解剂可选自以下物质一种或几种的组合：淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基甲基纤维素，以及泡腾崩解剂和表面活

性剂，所述表面活性剂可选自以下物质一种或几种的组合：十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆、吐温类、溴化十六烷三甲胺、月桂醇硫酸钠、硬脂醇磺酸钠、聚氧乙烯高级脂肪醇、蔗糖酯、山梨醇脂肪酯、大豆磷脂、海藻酸、海藻酸钠、胶体硅酸镁铝；润湿剂可选自以下物质一种或几种的组合：蒸馏水、乙醇；粘合剂可选自以下物质一种或几种的组合：羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、糊精、葡萄糖及其糖浆、蔗糖及其糖浆、乳糖及其糖浆、果糖及其糖浆、山梨醇、明胶胶浆、阿拉伯胶浆、黄蓍胶浆、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钙、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸、海藻酸钠、聚乙二醇、胶体硅酸镁铝；润滑剂可选自以下物质一种或几种的组合：硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸镁、聚乙二醇、硬脂基富马酸钠；助流剂可选自以下物质一种或几种的组合：胶体二氧化硅、粉状纤维素、三硅酸镁、滑石粉。当然，所述载体不限于上述种类，只要适合活性成分的特性和特定的制剂过程，在制备固体药用组合物时通常使用的添加剂均可包括在本发明口服固体组合物中。

优选的，在固体口服制剂中，活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占固体制剂总重量的 1%-50%，进一步优选为 5%-50%，更优选为 10%-30%。

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物的另一个方案为：制备为以其他方式给药的制剂形式，如非口服的液体制剂，如可进行静脉注射、肌肉注射或瘤体注射的注射剂形式。此时多选用具有表面活性的稳定剂。可用的载体或稀释剂包括注射用水、生理盐水、生理上可接受的无毒非挥发性油。N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占组合物重量的百分比可以为 0.1%-90%。

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物还可包括其他方案，例如还可制备为体外局部用药，如洗剂、霜剂和凝胶剂等。对于栓剂，可供直肠或其他腔道用药，可用药物与一种合适的无刺激性赋形剂混合而成，赋形剂在常温下为固体，而在肠内温度下为液

体从而溶解、将药物释放到直肠中，如可可脂或聚乙二醇。

从易于制备和给药的立场看，优选的药物组合物是固态组合物，尤其是片剂、固体填充的胶囊。从给药的便利性考虑，口服给药是优选的。因此本发明特别提供一种含有 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的对甲苯磺酸盐的口服固体组合物。并且本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的对甲苯磺酸盐的口服固体组合物具有良好的制剂特性，稳定性好，生物利用度高。

本发明稳定剂还可以是各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。

所述的药用组合物可制备为适宜的制剂形式供治疗使用；还可进行适当的调整，制备为其他的适宜的产品形式，如食品、保健品等。

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的三种晶型在制备为药用组合物时，可单独或混合使用。

本发明药用组合物还可将本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐与其他具有抗癌作用的药理活性成分一起，制成治疗癌症的药品或保健品。其他具有抗癌作用的药理活性成分包括：顺铂、5-FU、长春新碱、紫杉醇，以及具有抗癌作用的抗生素等。

用途

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐及其药用组合物，可用于抑制、调节和/调控 erbB 家族酪氨酸激酶的信号传导。具体地，本发明含有 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物可用于哺乳动物以异常 erbB 家族 PTKs 活性为特征的疾病的治疗，包括给哺乳动物施用含有药理有效量的 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物。

本文所述的以异常erbB家族PTKs活性为特征的疾病在这里包括已知的疾病如银屑病、类风湿性关节炎、支气管炎、癌症、血管生成、动脉粥样硬化、老年黄斑变性、糖尿病性视网膜病等；哺乳动物的肿瘤，包括乳腺癌、非小细胞癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌和表皮样鳞癌，尤其是erbB-2高度表达的肺癌、卵巢癌、乳腺癌等。

在使用本发明化合物治疗以异常erbB家族PTKs活性为特征的肿瘤时，还可与其他药物联用。如与顺铂、5-FU、长春新碱、紫杉醇，以及具有抗癌作用的抗生素等联用。

本发明具有PTKs抑制活性的喹唑啉衍生物的有效剂量可随给药的模式和待治疗的疾病的严重程度而变化。通过研究发现，当本发明的化合物每天以约0.5mg—2000mg的用量给予个体时，能够得到令人满意的效果，较佳地每天以2-4次分开的剂量给予，或者也可以缓释形式给药。对大部分大型哺乳动物而言，每天的总剂量约为5mg—2000mg。适用于内服的每日剂量，包含固体或液体形式的组合物，包含100mg—2000mg的本发明喹唑啉衍生物。适用于非口服的每日剂量为 5 mg—2000mg。当然，如可以理解的，可根据个体的不同情况，调节此剂量方案以提供最佳的治疗应答。

本发明提供的 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物，具有良好的制剂特性和物理化学稳定性；用于口服时，服用方便，具有优越的生物利用度，非常适用于临床治疗使用。

本发明含有 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物，用于治疗以异常erbB家族PTKs活性为特征的疾病，例如哺乳动物的肿瘤时，药理实验表明，其具有显著的抑瘤效果和低的毒副作用，使用更安全。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考。此外应理解，在阅读了本发明的上述内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

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

本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。

具体实施方式

（一）化合物的制备

本发明提供N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺及其对甲苯磺酸盐不同晶型的制备，以下分别为实施例 1 至 4 中说明。

实施例 1：N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的制备

实施例 2： N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 A 的制备

实施例 3： N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 B 的制备

实施例 4： N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 C 的制备

实施例 1 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的制备：

步骤 A：4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-硝基喹唑啉的制备

将 4-氯-6-硝基-喹唑啉 1.20g（5.7mmol，其制备参照 WO2007/082434）和 4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯胺 1.37g（5.6mmol，其制备参照 WO2007/082434）溶于 80mL 异丙醇中，回流反应 3h，当体系中析出大量黄色固体，过滤，滤饼用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤至 pH=8。真空干燥，得到黄色固体 1.62g（3.75mmol）。经鉴别该化合物为 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-硝基喹唑啉，收率 67%。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 11.30(1H, br), 9.54-9.48(1H, m),

8.45-8.41(1H, m), 8.31-8.25(1H, m), 7.98-7.89(1H, m), 7.50-7.47(1H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 7.05-6.96(1H, m), 6.90-6.80(2H, m), 7.74-7.60(2H, m), 4.84(2H, s)。

步骤 B：4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-胺基喹唑啉的制备

在一个装有回流冷凝装置的烧瓶中加入按照步骤 A 的方法制备的 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-硝基喹唑啉 1.60g（3.77mmol），还原铁粉 1.05g（18.85mmol，5eq），冰醋酸 2mL，甲醇 40mL，85℃油浴下回流反应 2.5h 后，过滤除去铁粉，滤液用乙酸乙酯稀释，碳酸氢钠溶液洗涤，水洗，有机相干燥、浓缩，得到黄色固体 900mg（2.28mmol）。经鉴别该化合物为 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-胺基喹唑啉，收率 61％。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO)： δ 9.32(1H, s), 8.31(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.64Hz), 7.73(1H, dd, J=2.64Hz, 8.80Hz), 7.54-7.43(2H, m), 7.36-7.28(3H, m), 7.26-7.14(3H, m), 5.57(2H, br), 5.27(2H, s)。

步骤 C：N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺的制备

在冰浴下冷却下加按照步骤 B 的方法制备的 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-胺基喹唑啉 1.2g（3.04mmol），三乙胺 0.6mL（4.58mmol，1.5eq），丙烯酰氯 0.28mL（3.33mmol，1.1eq），THF 40mL，逐渐升至室温反应，3h 后，停止反应，过滤，滤饼水洗至中性，干燥，得到黄色固体 1.0g（2.23mmol）。经鉴别该化合物为 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺，收率 67%。MS：449。mp：222-225℃。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$+DMSO)： δ 8.75(1H, s), 8.60-8.52(2H, m), 7.81(1H, d, J=2.44Hz), 7.69(2H, s), 7.54(1H, dd, J=2.56Hz, 8.92Hz), 7.30-7.22(2H, m), 7.18-7.08(2H, m), 6.96-6.86(2H, m), 6.37(2H, d, J=5.86Hz), 5.67(1H, t, J=5.86Hz), 5.06(2H, s)。

实施例 2 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 A 的制备

将按照实施例 1 所述的方法制备的 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺 3g（6.68mmol）溶于 50mL 四氢呋喃/甲醇的混合溶剂（THF/CH_3OH=1/1）中，向体系中缓慢滴加对甲苯磺酸（6eq，7.62g）的四氢呋喃/甲醇混合溶液（THF/CH_3OH=1/1）38mL，在滴加过程中，体系缓慢析出大量黄绿色固体，过滤，滤饼水洗。真空干燥得黄绿色结晶性粉末 2.93g，收率 70%。熔点为 245℃。在本申请中定义该晶型为晶型 A。

实施例 3：N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 B

将按照实施例 2 所述的方法制备的 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 A 3g（4.84mmol）加至 70mL 四氢呋喃/水的混合溶剂（THF/H_2O=4/1）中，缓慢升温至 65℃，继续保温 20min 后缓慢冷却至室温，然后在 2℃下静置 16h。过滤、滤饼水洗。真空干燥得浅黄色结晶性粉末 1.68g，收率 56%。熔点为 155℃。在本申请中定义该晶型为晶型 B。

实施例 4：N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 C

将按照实施例 2 或 3 所述的方法制备的 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 A 3g（4.84mmol）加至 60mL 四氢呋喃/水的混合溶剂（THF/H_2O=3/1）中，向体系中缓慢滴加对甲苯磺酸（6eq，7.62g）的四氢呋喃/甲醇混合溶液（THF/CH_3OH=2/1）38mL，在滴加过程中，体系缓慢析出大量黄色固体，过滤，滤饼水洗。真空干燥得黄色结晶性粉末 2.85g，收率 95%。熔点为 244℃。在本申请中定义该晶型为晶型 C。

（二）药理作用研究

发明人以 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐作为模型药物，对该系列化合物在哺乳动物体内的吸收情况和药理作用进行了研究，具体参见如下实施例：

实施例 5　SD 大鼠（Sprague Dawley 大鼠）药物吸收实验

实施例 6　对移植于 BALB/cA 裸鼠的人体表皮样鳞癌 A431 的抑瘤作用

实施例 7　对移植于 BALB/cA 裸鼠的人卵巢癌 SKOV-3 的抑瘤作用

实施例 8　长期给药毒性试验

实施例 5　SD 大鼠（Sprague Dawley 大鼠）药物吸收实验

灌胃给药(ig)：健康 SD 大鼠 16 只，雄性，体重 200～250g，随机分成四组。分别灌胃给予上述实施例 1 所得的化合物（21.68 mg/kg）、其对甲苯磺酸盐的晶型 A、晶型 B、或晶型 C（30mg/kg），于给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、7.0、9.0、12 和 24 小时采集血样，分离制备血浆，采用液相色谱/串联质谱法测定血浆中药物的浓度，得到药物浓度-时间曲线。

其主要的药物动力学参数如下表所示：

	剂量 (mg/kg)	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-t}(ng.h/mL)	$T_{1/2}$(h)
化合物	21.68	0.75	32	106	1.81
晶型A	30	2.83	187	977	1.49
晶型B	30	1.25	253	978	1.23
晶型C	30	2.25	161	577	1.27

静脉注射(iv)：健康 SD 大鼠 4 只，雄性，体重 200～250g，静脉给予化合物

一的对甲苯磺酸盐（5 mg/kg），于给药后 5min、15min、0.5、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0 和 7.0 小时采集血样，分离制备血浆，采用液相色谱/串联质谱法测定血浆中药物的浓度，得到药物浓度-时间曲线。其主要的药物动力学参数如下表所示：

化合物	剂量 (mg/kg)	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-t}(ng.h/mL)	$T_{1/2}$(h)
对甲苯磺酸盐	5	0.083	1745	1860	1.55

经剂量校正后，按 AUC_{0-t} 计算，实施例 1 所得的化合物一灌胃给药的绝对生物利用度为 0.95%，晶型 A 灌胃给药的绝对生物利用度为 8.75%，晶型 B 灌胃给药的绝对生物利用度为 8.76%，晶型 C 灌胃给药的绝对生物利用度为 5.17%。

实施例 6 对移植于 BALB/cA 裸鼠的人体表皮样鳞癌 A431 的抑瘤作用

取生长良好的 A431 实体瘤，无菌条件下切割成 2-3mm 大小的均匀小块，用套管针于每只 BALB/cA 裸鼠右腋皮下接种一块，接种后 7 日起随机分组，开始连续经口灌胃给药 13 天，并用游标卡尺每 4 天测瘤块的长径（a）、短径（b），根据公式 $V=ab^2/2$ 计算肿瘤体积（mm^3），接种后 23 天脱颈处死动物，解剖取瘤块，称瘤重，计算抑瘤率。

结果如下表所示，表明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的晶型 A 具有明显的抑瘤作用。

组别	剂 量 (mg/kg)	给 药方式	动物数		动物体重(g)（去瘤后）	瘤重(g) $\bar{x}$ ±SD	抑瘤率 %
			始	终			
溶剂对	25mL/kg	ig	7	7	22.40±2.81	1.13±0.18	0

照							
晶型A	25	ig	5	5	21.58±2.18	0.79±0.20	29.99
	50	ig	5	5	22.87±3.96	0.69±0.17	38.67
	100	ig	5	5	22.13±1.83	0.64±0.23	43.63

实施例 7 对移植于 BALB/cA 裸鼠的人卵巢癌 SKOV-3 的抑瘤作用

取生长旺盛期的 SKOV-3 瘤组织剪切成 1.5 mm^3 左右均匀小块，在无菌条件下，用套针管接种于 BALB/cA 裸鼠右侧腋窝皮下。裸鼠移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径，待肿瘤生长至 80-100 mm^3 后将动物随机分组。受试物实验组剂量如上述经口灌胃每日一次，连续用药 3 周。阳性对照药 MMC(丝裂霉素)的剂量为 5mg/kg 于第 1 天静脉给药 1 次。阴性对照组为 0.5%CMC-Na(羧甲基纤维素钠) 0.2mL/只。每周 2 次测量肿瘤长径（a)、短径（b)，同时称裸鼠体重。根据公式 $V=ab^2/2$ 计算肿瘤体积（mm^3)。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积（relative tumor volume，RTV)（计算公式为： $RTV = V_t/V_0$，其中 V_0 为分笼给药时测量所得肿瘤体积，V_t 为每一次测量时的肿瘤体积)。抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增殖率 T/C（%)，计算公式如下：

$$T/C\ (\%) = (T_{RTV} / C_{RTV}) \times 100$$

T_{RTV}：治疗组 RTV ；C_{RTV}：阴性对照组 RTV。

疗效评价标准：T/C(%) > 60%为无效，T/C(%) ≤ 60%为有效。

结果如下表所示，表明化合物对甲苯磺酸盐的晶型 A 具有明显的抑瘤作用。

组别	剂量、给药方式		动物数		肿瘤体积 (mm^3)		RTV	T/C
			开始	最后	V_0	V_{21}		(%)
0.5%CMC-Na	0.2mL/只	ig	12	12	85± 35	638± 339	9.6± 5.4	

MMC	5mg/kg	iv	6	6	83± 13	258± 77	3.1± 0.5	32.0
晶型A	200mg/kg	ig	6	6	86± 13	303± 72	3.5± 0.8	36.9
	100mg/kg	ig	6	6	87± 41	345± 88	4.3± 1.3	45.0
	50mg/kg	ig	6	6	79± 28	421± 89	5.1± 1.7	53.0

V_0指给药前肿瘤体积，V_{21}指连续用药 3 周后肿瘤体积

移植于 BALB/cA 裸鼠的人体表皮样鳞癌 A431 为 EGFR (erbB-1)高表达的动物模型，移植于 BALB/cA 裸鼠的人卵巢癌 SKOV-3 为 erbB-2 高表达的动物模型。由实验结果可知，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐对这两种模型的肿瘤生长具有显著抑制作用。

实施例 8 长期给药毒性试验

健康 SD 大鼠 80 只，雄性，体重 200～250g，随机分成 16 组。分别灌胃给予化合物对甲苯磺酸盐晶型 A、晶型 B、晶型 C 或空白溶剂（设 20、50、100、500 、800mg/(kg·天) 5 个剂量组和 1 个溶剂对照组)。连续给药 4 周结果显示：给予 20、50、100、500、800mg/(kg·天)的晶型 A、晶型 B 或者晶型 C 的大鼠体征、外观、行为、活动、粪便形状未见异常，进食量正常，体重和体重增长与溶剂对照组基本相似，无统计学差异。血液学、血液生化学、心电图、体温和尿液检查结果显示，各项检查指标与对照组相似，均在正常值范围内波动。表明化合物对甲苯磺酸盐的结晶形式毒性低、给药安全性高。

（三）稳定性研究

申请人对本发明的 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的稳定性。

实施例 9 高温稳定性研究

取少量所述化合物对甲苯磺酸盐的晶型 A，置于 60℃高温环境下保存一个月，

并于第 0、10 和 30 天检测结晶形式 A 的纯度，以此为依据导出晶型 A 的热稳定性，同法导出晶型 B 和晶型 C 的热稳定性。实验结果如下表所示：

晶型	晶型A			晶型B			晶型C		
检测时间(天)	0	10	30	0	10	30	0	10	30
纯度(%)	98.64	98.64	98.64	99.26	99.21	99.11	99.03	97.08	97.55

从上述实验结果可知在 60℃高温环境下保存，晶型 A 和晶型 B 的纯度几乎不变，晶型 C 的纯度稍有下降。这表明了本发明提供的晶型 A 和晶型 B 具有优异的热稳定性，晶型 C 具有良好的热稳定性。

实施例 10　光稳定性研究

取少量所述化合物对甲苯磺酸盐的晶型 A，置于照度为 4500lx±500lx 光照环境下保存一个月，并于第 0、10 和 30 天检测结晶形式 A 的纯度，以此为依据导出晶型 A 的光稳定性，同法导出晶型 B 和晶型 C 的光稳定性。实验结果如下表所示：

晶型	晶型A			晶型B			晶型C		
检测时间	0	10	30	0	10	30	0	10	30
纯度(%)	98.64	98.16	97.24	99.26	99.26	99.24	99.03	98.54	98.42

从上述实验结果可知在照度为 4500lx±500lx 光照环境下保存，晶型 B 的纯度几乎不变，晶型 A 和晶型 C 的纯度稍有下降。这表明了本发明提供的晶型 B 具有优异的光稳定性、晶型 A 和晶型 C 具有良好的光稳定性。

实施例 11　吸湿性研究

取少量所述化合物对甲苯磺酸盐的晶型 A，置于湿度为 92.5%高湿环境下保存一个月，并于第 0、10 和 30 天检测结晶形式 A 的纯度，以此为依据导出晶型 A 的吸湿性，同法导出晶型 B 和晶型 C 的吸湿性。实验结果如下表所示：

晶型	晶型A			晶型B			晶型C		
检测时间	0	10	30	0	10	30	0	10	30
纯度(%)	98.64	98.62	98.62	99.26	99.25	99.24	99.03	98.27	98.08

从上述实验结果可知在湿度为92.5%高湿环境下保存，晶型A和晶型B的纯度几乎不变，晶型C的纯度稍有下降。这表明了本发明提供的晶型A和晶型B在高湿环境下非常稳定、晶型C在高湿环境下较稳定。

上述实验结果表明本发明提供的结晶形式在高温、光照或高湿的环境下均比较稳定。

（四）制剂适应性研究

药物施用于患者时，须具备一定的制剂形式。申请人对N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的制剂适用性进行了研究，并提出符合要求的组合物技术方案。

申请人首先将N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐按照公知常识和现有技术中类似药物所提供的启示，进行处方设计和组合物的制备，首先是作为活性成分的N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐极难在载体或稀释剂中均匀分散且在可达到的分散程度下极易重新聚集；此外若在制剂过程中有压制过程，例如挤压制粒或压片的过程，活性成分N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的结晶度发生明显改变。为此，在本发明中，申请人提供了包含对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂的N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物，所述组合物还包括药学上适用的载体或稀释剂。经过添加所述的稳定剂，还意外地达到了提高N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐在制剂中的溶出度，从而提高生物利用度的有益效果。

本发明中，申请人提供了包含对活性成分N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯

基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐具有分散和/或保护作用的稳定剂，以增强该活性成分在制剂上的适用性。本发明中提供的对活性成分具有分散和/或保护作用的稳定剂选自以下物质一种或几种的组合：羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚维酮、十二烷基磺酸钠、淀粉、可压性淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、硬脂酸、硬脂酸钙、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、胶态二氧化硅、硅酸镁铝、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸。

稳定剂的用量与活性成分的重量比为 1:0.1-10。在制备本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的药用组合物时，通常先将 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐与稳定剂充分混合，以起到稳定剂的分散和/或保护作用。

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物的一个方案是：制备为口服液体制剂，例如：混悬液、糖浆、酏剂、溶液剂等。此时，通常选用具有表面活性或能够在作为溶剂的液体中分散为均相或非均相液体的物质作为稳定剂，例如十二烷基磺酸钠、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸等。可选用的溶剂例如生理上可接受的溶剂种类：蒸馏水、生理盐水、生理可接受浓度的乙醇溶液等。制备时，首先将稳定剂与活性成分混合，再加入少量溶剂进行均匀混合后，以常规方法制备为相应制剂。在口服液体制剂中，活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占液体制剂总重量的 0.1%-90%。

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物的另一个方案是：制备为口服固体制剂，例如：可口服的片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、丸剂、干混悬剂。此时，通常选用如下物质作为

稳定剂：羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚维酮、淀粉、可压性淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、硬脂酸、硬脂酸钙、卵磷脂、右旋糖苷、胆固醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、胶态二氧化硅、硅酸镁铝、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚赖氨酸等。稳定剂的用量与活性成分的重量比优选为 1:1-10。制备时，首先将活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐与稳定剂均匀混合，再与其他载体或稀释剂混合进行后续的制备过程。

制备为口服固体制剂时，本发明组合物中还包括药学上可接受的载体或稀释剂。在这些所述的载体材料包括填充剂、崩解剂、润湿剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、助流剂、矫味剂、矫嗅剂、着色剂中一种或几种。所述填充剂选自以下物质一种或几种的组合：淀粉、可压性淀粉、糊精、蔗糖、乳糖、果糖、葡萄糖、木糖醇、甘露醇、微晶纤维素、碳酸钙、碳酸镁、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、氧化镁、氢氧化铝、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠；崩解剂可选自以下物质一种或几种的组合：淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基甲基纤维素，以及泡腾崩解剂和表面活性剂，所述表面活性剂可选自以下物质一种或几种的组合：十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆、吐温类、溴化十六烷三甲胺、月桂醇硫酸钠、硬脂醇磺酸钠、聚氧乙烯高级脂肪醇、蔗糖酯、山梨醇脂肪酯、大豆磷脂、海藻酸、海藻酸钠、胶体硅酸镁铝；润湿剂可选自以下物质一种或几种的组合：蒸馏水、乙醇；粘合剂可选自以下物质一种或几种的组合：羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、糊精、葡萄糖及其糖浆、蔗糖及其糖浆、乳糖及其糖浆、果糖及其糖浆、山梨醇、明胶胶浆、阿拉伯胶浆、黄蓍胶浆、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钙、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸、海藻酸钠、聚乙二醇、胶体硅酸镁铝；润滑剂可选自以下物质一种或几种的组合：硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸镁、聚乙二醇、硬脂基富马酸钠；助流剂可选自以下物质一种或几种的组合：胶体二氧化硅、粉状纤维素、三硅酸镁、滑石粉。

当然，所述载体不限于上述种类，只要适合活性成分的特性和特定的制剂过程，在制备固体药用组合物时通常使用的添加剂均可包括在本发明口服固体组合物中。

优选的，在固体口服制剂中，活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占固体制剂总重量的 1%-50%，进一步优选为 5%-50%，更优选为 10%-30%

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物的另一个方案为：制备为以其他方式给药的制剂形式，如非口服的液体制剂，如可进行静脉注射、肌肉注射或瘤体注射的注射剂形式。此时多选用具有表面活性的稳定剂。可用的载体或稀释剂包括注射用水、生理盐水、生理上可接受的无毒非挥发性油。N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占组合物重量的百分比可以为 0.1%-90%。

本发明 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐药用组合物还可包括其他方案，例如还可制备为体外局部用药，如洗剂、霜剂和凝胶剂等。对于栓剂，可供直肠或其他腔道用药，可用药物与一种合适的无刺激性赋形剂混合而成，赋形剂在常温下为固体，而在肠内温度下为液体从而溶解、将药物释放到直肠中，如可可脂或聚乙二醇。

本发明稳定剂还可以是各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。

以举例目的，进一步说明在本发明固体口服组合物中稳定剂的使用。所述药理活性成分在组合物中的重量百分比优选为 1%-50%,进一步优选为 5%-50%,更优选为 10%-30%。稳定剂的用量与活性成分的重量比优选为 1:0.5-5，更优选为 1:0.5-2。制备时，首先将活性成分 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐与稳定剂均匀混合，再与其他载体或稀释剂混合进行后续的制备过程。

在具体的制剂处方中，稳定剂的种类可以与处方中其他用途的辅料相同，例如，以举例的目的，在一个含有本发明活性成分的片剂处方中含有可压性淀粉，

与活性成分相混合的那部分可压性淀粉作为稳定剂，其余的可压性淀粉还可作为其常规用途，如作为填充剂、崩解剂、干燥粘合剂的作用。在片剂组合物中还包含的载体材料包括填充剂、崩解剂、润湿剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、助流剂、矫味剂、矫嗅剂、着色剂中一种或几种。

一个优选的片剂形式的药用组合物中，稳定剂选用可压性淀粉，其余包含的载体材料包括填充剂可压性淀粉和微晶纤维素、崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮、润滑剂硬脂酸和滑石粉其中之一。更具体地，在该片剂形式的药用组合物中，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占组合物的重量百分比为 10%-30%,作为稳定剂的可压性淀粉占组合物的重量百分比为 5%-60%，其他载体包括：可压性淀粉占组合物的重量百分比为 10%-50%，微晶纤维素占组合物的重量百分比为 5%-60%,交联聚乙烯吡咯烷酮占组合物的重量百分比为 2%-15%,硬脂酸占组合物的重量百分比为 0-10%，滑石粉占组合物的重量百分比为 0-5%。

另一个优选的片剂形式的药用组合物的组成为：稳定剂选用泊洛沙姆 188，其余载体包括：填充剂微晶纤维素、崩解剂交联羧甲基纤维素钠，润滑剂硬脂酸镁，具体地，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐占组合物的重量百分比为 5%-15%,泊洛沙姆 188 占组合物的重量百分比为 2.5%-30%,，微晶纤维素占组合物的重量百分比为 2%-60%,交联交联羧甲基纤维素钠占组合物的重量百分比为 5%-10%,硬脂酸镁占组合物的重量百分比为 3%-10%。

所述组合物中含有药理活性成分的重量为 10mg-1000mg。进一步的，所述组合物中含有药理活性成分的重量为：10mg,30mg,40mg,50mg,100mg,200mg,300mg,400mg, 500mg, 1000mg。

（五）组合物的研究制备

在使用本发明稳定剂后，可按照常规处方和制备方法，将组合物制备为常规制剂，如片剂、胶囊、混悬剂、糖浆剂、注射剂等。

以下以举例形式对本发明药用组合物的处方和制备作进一步的具体说明。在以下的实施例处方中，N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐以 API 表示，处方中各成分的重量单位均为克。

实施例 12 含有 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的片剂

片剂对比实施例

处方：

API 混合晶型	100
可压性淀粉	400
微晶纤维素	300
交联羧甲基纤维素钠	150
硬脂酸	20
滑石粉	30
总重	1000

制备：将 API 与处方中辅料充分混合，压制为片剂。

片剂实施例

片剂处方一

API 混合晶型	100
可压性淀粉（A）	100
可压性淀粉（B）	300
微晶纤维素	300
交联羧甲基纤维素钠	150
硬脂酸	20
滑石粉	30
总重	1000

制备：将 API 和可压性淀粉（A）充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入可压性淀粉（B）及微晶纤维素充分混合；将混合物过 80 目筛，加入其余辅料混合均匀后，直接压片，压得的片剂的硬度控制在 60-70 牛顿（N）。

片剂处方二

API A 晶型	500
脱乙酰壳多糖	250
微晶纤维素	200
交联聚乙烯吡咯烷酮	20
硬脂酸	20
滑石粉	10
总重	1000

制备：将 API 和脱乙酰壳多糖充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入其余辅料混合均匀后，直接压片，压得的片剂的硬度控制在 60-70 牛顿（N）。

片剂处方三

API B 晶型	200
可压性淀粉	200
微晶纤维素	400
交联羧甲基纤维素钠	100
硬脂酸	80
滑石粉	20
总重	1000

制备：将 API 与可压性淀粉充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入其余辅料混合均匀后，加入浓度为 70%的乙醇湿法制粒，干燥，整粒，压得的片剂的硬度控制在 60-70 牛顿（N）。

片剂处方四

API C 晶型	50
胶态二氧化硅	25
无水乳糖	600
交联聚乙烯吡咯烷酮	150
硬脂酸	60
滑石粉	40

总重 1000

制备：将 API 和胶态二氧化硅充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入其余辅料混合均匀后，直接压片，压得的片剂的硬度控制在 60-70 牛顿（N）。

片剂处方五

API B 晶型	250
泊洛沙姆 188	240
微晶纤维素	400
低代取代羟丙甲基纤维素	10
硬脂酸	100
总重	1000

制备：将 API 和泊洛沙姆 188 充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入其余辅料混合均匀后，直接压片，压得的片剂的硬度控制在 60-70 牛顿（N）。

将上述制得的片剂分别进行硬度、含量范围、崩解时限和溶出度的测定。溶出度依据下述试验条件进行测定：溶出介质：900ml 含有 1.2 mmol/L NaOH 的 3%十二烷基磺酸钠溶液；溶出条件：37℃ 100 转/分钟；取样品，以紫外分光光度计，在 246 nm 处测定；制作标准曲线，计算样品中含量及溶出度。

上述处方制备得到的片剂的硬度、崩解时限和溶出度的测定结果如下（以下溶出度均为 45 分钟时的溶出度），可知其具有良好的制剂特性。

处方编号	硬度(N)	含量范围（%）	崩解时限（min）	溶出度（%）
对比例	65	93.0-108.2	5.8	67.4
处方一	65	99.2-100.2	5.2	98.5
处方二	68	98.5-99.9	6.1	99.6
处方三	69	98.6-101.1	6.4	101.2
处方四	70	99.7-99.8	6.4	97.5
处方五	63	98.7-102.1	5.6	98.6

将上述处方制得的片剂按照中国药典中规定的稳定性试验方法，进行加速和常温条件下的稳定性试验，加速 3 个月和常温 3 个月的稳定性试验结果如下，可知所制得的制剂是稳定的。

处方编号	加速3月				常温3月			
	硬度(N)	含量范围(%)	崩解时限(min)	溶出度(%)	硬度(N)	含量范围(%)	崩解时限(min)	溶出度(%)
对比	65	94.3-106.3	5.6	59.6	66	93.6-107.9	5.5	64.6
一	66	97.3-98.8	6.0	99.2	65	97.4-101.0	5.3	99.5
二	67	97.8-99.8	6.5	99.8	68	98.2-99.8	6.0	99.3
三	70	98.5-101.0	6.8	98.7	68	99.7-101.1	6.5	99.2
四	70	97.6-100.2	7.0	98.5	69	97.8-99.9	6.6	98.8
五	63	98.6-101.2	6.0	98.6	64	98.5-100.5	6.5	97.9

实施例 13 含有 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺对甲苯磺酸盐的胶囊

胶囊处方一

API 混合晶型 30
可压性淀粉（A） 50

可压性淀粉（B） 350
微晶纤维素 400
交联羧甲基纤维素钠 120
滑石粉 50

总重 1000

制备：将 API 和可压性淀粉（A）充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入可压性淀粉（B）及微晶纤维素充分混合；将混合物过 80 目筛，加入其余辅料混合均匀后，加入浓度为 70%的乙醇湿法制粒，干燥，整粒，填充入胶囊。

胶囊处方二

API A 晶型	500
脱乙酰壳多糖	250
微晶纤维素	200
交联聚乙烯吡咯烷酮	20
硬脂酸	20
滑石粉	10
总重	1000

制备：将 API 和脱乙酰壳多糖充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入其余辅料混合均匀后，填充入胶囊。

胶囊处方三

API B 晶型	200
可压性淀粉	200
微晶纤维素	400
交联羧甲基纤维素钠	100
硬脂酸	80
滑石粉	20
总重	1000

制备：将 API 和可压性淀粉充分混合，使 API 均匀分散于其中，再加入其余辅料混合均匀后，填充入胶囊。

对制得的胶囊进行含量均匀度、溶出度的测定。测定结果表明，含量差异均低于 3%，45 分钟时的溶出度分别为：98.5%、97.8%、97.8%、98.6%。