(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101384600 B
(45)授权公告日 2012.07.11

(21)申请号 200780005843.9
(22)申请日 2007.02.16
(30)优先权数据
60/773,923 2006.02.16 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.08.18
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2007/062276 2007.02.16
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/095632 EN 2007.08.23
(73)专利权人 布里斯托尔-迈尔斯.斯奎布公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 魏正国 德里克·J·诺里斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 陈桉 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2005/0182058 A1,2005.08.18, 全文.
审查员 解佳烨

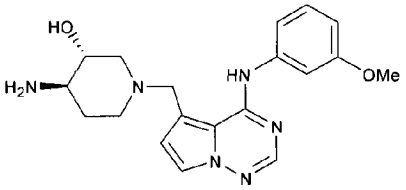
权利要求书 1 页 说明书 20 页 附图 9 页

(54)发明名称

(3R,4R)-4-氨基-1-[[4-[(3-甲氧基苯基)氨基]吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-5-基]甲基]哌啶-3-醇的结晶形式

(57)摘要

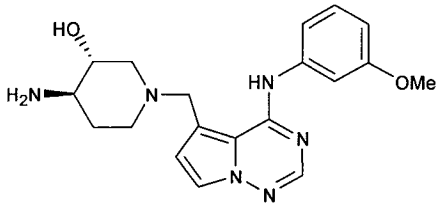
本发明提供式I化合物即(3R,4R)-4-氨基-1-[[4-[(3-甲氧基苯基)氨基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]甲基]哌啶-3-醇的结晶形式。本发明也提供包括(3R,4R)-4-氨基-1-[[4-[(3-甲氧基苯基)氨基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]甲基]哌啶-3-醇的一种或多种结晶形式的药物组合物,及提供使用(3R,4R)-4-氨基-1-[[4-[(3-甲氧基苯基)氨基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]甲基]哌啶-3-醇的一种或多种结晶形式治疗癌症和其它增生疾病的方法。



(I)

CN 101384600 B

1. 化合物 I 的结晶形式：



(I)

其中结晶形式由以下一类或多类表征：

a) 晶胞尺度：

a=6.72Å

b=10.93Å

c=26.12Å

α = 90.0°

β = 108.5°

γ = 90.0°

空间群：$P2_12_12_1$

化合物 I 的分子个数 / 不对称单位：1

其中对所述结晶形式的测量在 25℃进行；

b) 如图 1 所示的观察到的粉末 X 射线衍射图；和 / 或

c) 如表 1 所列的原子分数坐标。

2. 权利要求 1 的结晶形式，其由如图 7 所示的热重分析温谱图表征。

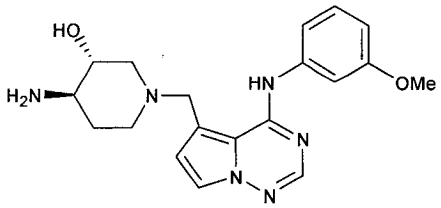
3. 权利要求 1 的结晶形式，其由在加热至 150℃时具有忽略不计的失重的热重分析温谱图表征。

4. 权利要求 1 的结晶形式，其由如图 4 所示的差示扫描量热温谱图表征。

5. 权利要求 1 的结晶形式，其具有 145℃至 149℃的熔点。

6. 一种药物组合物，其包括权利要求 1 的结晶形式和可药用载体或稀释剂。

7. 化合物 I 在制备用于治疗增生疾病的药物中的用途：



(I)

其中所述化合物 I 以权利要求 1 的结晶形式来提供。

8. 权利要求 7 的用途，其中所述增生疾病为非小细胞肺癌或胰腺癌。

(3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基］吡咯并 [2,1-F][1,2,4] 三嗪 -5- 基］甲基］哌啶 -3- 醇的结晶形式

技术领域

[0001] 本发明一般性地涉及 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基］吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基］甲基］哌啶 -3- 醇的结晶形式。本发明也涉及包括 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基］吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基］甲基］哌啶 -3- 醇结晶形式的药物组合物及使用 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基］吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基］甲基］哌啶 -3- 醇结晶形式治疗癌症和其它增生疾病 (proliferative disease) 的方法。

背景技术

[0002] 受体酪氨酸激酶 (RTK) 就生物化学信号传导穿过细胞质膜而言是重要的。这些跨膜分子特征性地由胞外配体结合域、质膜中的区段和胞内酪氨酸激酶域组成，其中胞外配体结合域经质膜中的区段与胞内酪氨酸激酶域连接。

[0003] 人表皮生长因子受体 (HER) 家族由四种不同的多肽组成，每种多肽都含有与其它蛋白质酪氨酸激酶同源的细胞质序列 (cytoplasmic sequence)。研究显示，HER1 和 HER2 在多种肿瘤类型中是过度表达的。已显示 HER1 在大多数实体瘤中是过度表达的，并且可通过一种配体（或多种配体）的自分泌表达或间质元件 (stromal element) 所进行的旁分泌配体表达来活化 HER1。已在 80-90％之多的结肠癌和非小细胞肺癌 (NSCLC) 中证实了 HER1 的表达。已显示在约 30％的乳腺癌中出现编码 HER2 蛋白质的基因的扩增和过度表达。临床研究已明确地显示 HER2 基因的扩增在乳腺癌中是预兆恶化结果的指征。除乳腺癌外，在 HER2 基因的扩增和过度表达与胃癌、唾液腺癌和膀胱癌之间存在良好的相关。已证实在乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌和胃癌及头部和颈部的鳞状细胞癌 (SCCHN) 中 HER1 和 HER2 是共表达的。由于 HER1 和 HER2 形成通过 EGF 和相关配体来活化的异源二聚体，所以相信异源二聚体的信号传导在这些肿瘤的病理中及在这些肿瘤对仅靶向于所述受体之一的药物的抵抗中发挥重要作用。肿瘤细胞中的受体共表达暗示，对 HER1 和 HER2 的共靶向与单独抑制受体中的一种相比，可更有效地对增殖进行调节。靶向于过度表达 HER2 的细胞的Herceptin®对 HER2/HER1 的异源二聚化没有任何影响。

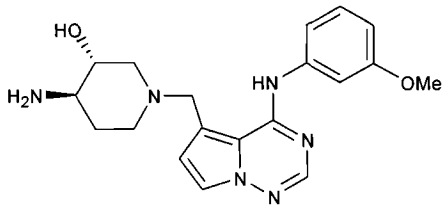
[0004] 血管内皮生长因子 (VEGF) 是促进有丝分裂的生长因子，其是肿瘤血管生成和内皮细胞上的 VEGF 受体 2(VEGFR2) 介导信号所需要的。已显示对 VEGF 信号传导进行抑制是临床证实的治疗实体瘤（尤其是结肠癌和 NSCLC) 的方法。肿瘤中 HER1 和 HER2 表达（同源二聚体和异源二聚体）的流行病学连同 VEGFR2 在维持肿瘤生长的脉管系统中的表达暗示，在肿瘤和内皮细胞中靶向于这三种信号转导途径的分子与单独抑制一种途径相比，可以是更有效的。

[0005] (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基］吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基］甲基］哌啶 -3- 醇是 HER1、HER2、HER4 和 VEGFR2 的强效抑制剂，其在多种肿瘤

细胞系中显示出广泛的抗增殖活性，并且在 HER2 和 HER1 驱动的肿瘤异种移植模型中显示出优秀的抗肿瘤效力。

[0006] (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基］吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基］甲基］哌啶 -3- 醇具有式 I 结构：

[0007]



(I)

[0008] 并且本申请将其称为“化合物 I”。化合物 I 抑制生长因子受体（诸如 HER1、HER2 和 HER4）的酪氨酸激酶活性，由此可将其用作抗癌药。化合物 I 披露在 2005 年 8 月 18 日公开的 US 20050182058A1 中，其被转让给本受让人，并且在此将其完整引入作为参考。

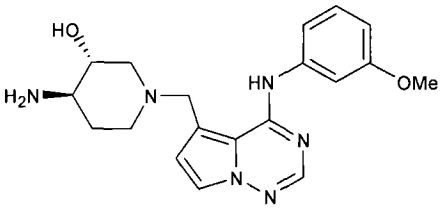
[0009] 典型地，在药物组合物的制备中，寻找具有平衡的期望性质的活性成分的形式，这些性质诸如为溶解速率、溶解度、生物利用度和 / 或贮存稳定性。例如，期望活性成分的形式具有所需溶解度和生物利用度，也具有足够的稳定性，从而使其在药物组合物的制备或贮存期间不会转化成具有不同溶解度和 / 或生物利用度的不同形式。期望化合物 I 的一种或多种形式具有允许制备适于治疗疾病（诸如癌症）的药物组合物的性质和稳定性。此外，期望化合物 I 的一种或多种形式，所述形式允许例如在制备过程中对化合物 I 进行分离和 / 或纯化。

[0010] 通过对所分离的各种形式进行广泛的研究，发现在室温至 50℃的温度，N-2 型与 N-1 型相比在热力学上是更稳定的。N-1 型在约 137℃熔化，并且重结晶成 N-2 型，而后者在约 150℃熔化。另外，N-1 和 N-2 的浆化混合物转化成 N-2 型，这表明就单向转化而言 N-2 型是更稳定的。

发明内容

[0011] 本发明的第一方面提供化合物 I 的结晶形式：

[0012]



(I)

[0013] 其包括 N-2 型。

[0014] 本发明的第二方面提供化合物 I 的结晶形式，其包括 N-1 型。

[0015] 本发明的第三方面提供化合物 I 的盐酸盐的结晶形式，其包括 N-1 型的 HCl 盐。

[0016] 本发明的另一方面提供药物组合物，其包括化合物 I 的 N-2 型、N-1 型和 / 或 N-1 型的盐酸盐中的一种或多种和可药用载体或稀释剂 .

[0017] 本发明的另一方面提供治疗癌症的方法，其包括将治疗有效量的化合物 I 给予需要其的哺乳动物，其中化合物 I 以结晶形式（包括 N-2 型、N-1 型和 / 或 N-1 型的盐酸盐）来提供。

[0018] 本申请中使用的表征具体形式的名称例如“N-1”等不应该被认为是对具有类似或相同理化性质的任意其它物质的限制，但应该理解的是，这些名称只是标识而已，所述标识应该根据本申请也提供的表征信息来解释。

附图说明

[0019] 本发明通过参考以下附图来说明。

[0020] 图 1 显示了对 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-2 结晶形式所观察到的（在室温）和模拟的（在 T = 25° ）粉末 X 射线衍射图 (CuKα λ = 1.5418 Å）。

[0021] 图 2 显示了对 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-1 结晶形式所观察到的（在室温）和模拟的（在 T = 25° ）粉末 X 射线衍射图 (CuKα λ = 1.5418 Å）。

[0022] 图 3 显示了对 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-1 结晶形式的盐酸盐所观察到的（在室温）和模拟的（在 T = 25° ）粉末 X 射线衍射图 (CuKα λ = 1.5418 Å）。

[0023] 图 4 显示了 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-2 结晶形式的差示扫描量热温谱图。

[0024] 图 5 显示了 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-1 结晶形式的差示扫描量热温谱图。

[0025] 图 6 显示了 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-1 结晶形式的盐酸盐的差示扫描量热温谱图。

[0026] 图 7 显示了 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-2 结晶形式的热重分析 (TGA) 温谱图。

[0027] 图 8 显示了 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-1 结晶形式的热重分析 (TGA) 温谱图。

[0028] 图 9 显示了 (3R,4R)-4- 氨基 -1-[[4-[(3- 甲氧基苯基）氨基] 吡咯并 [2,1-f][1,2,4] 三嗪 -5- 基] 甲基] 哌啶 -3- 醇的 N-1 结晶形式的盐酸盐的热重分析 (TGA) 温谱图。

具体实施方式

[0029] 本申请所使用的“多晶型”指具有相同化学组分但形成晶体的分子和 / 或离子呈不同空间排列的结晶形式。

[0030] 本申请所使用的“无定形”指非结晶的分子和 / 或离子的固体形式。无定形的固体不会显示具有尖锐最大峰的确定性的 X 射线衍射图。

[0031] 本申请所使用的“基本上纯”（当就结晶形式而言使用时）的意思是，化合物结晶形式的样品基于化合物的重量具有纯度大于 90 重量％（包括大于 90、91、92、93、94、95、96、

97、98 和 99 重量%，也包括等于约 100 重量%）。其余的物质包括化合物的一种其它形式（或多种形式）和/或源于其制备过程的反应杂质和/或加工杂质质。例如，可认为化合物 I 的结晶形式是基本上纯的，即通过目前本领域所已知和普遍接受的方法来测量，其具有纯度大于 90 重量%的化合物 I 的结晶形式，其余的少于 10 重量%的物质包括化合物 I 的一种其它形式（或多种形式）和/或反应杂质和/或加工杂质质。反应杂质和/或加工杂质质的存在可通过本领域所已知的分析技术来确定，这些分析技术诸如为色谱、核磁共振谱、质谱或红外谱。

[0032] 本申请所使用的参数“分子个数/不对称单位 (molecules/asymmetricunit)”指不对称单位中化合物 I 的分子的数目。

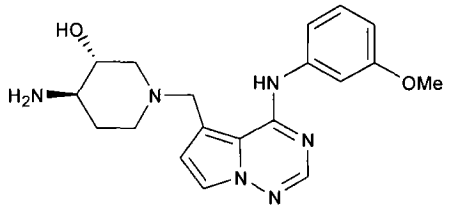
[0033] 本申请所使用的单胞 (unit cell) 参数“分子个数/单胞 (molecules/unit cell)”指单胞中化合物 I 的分子的数目。

[0034] 化合物 I 的结晶形式在溶解时失去其结晶结构，因此称为化合物 I 的溶液。本申请所披露的化合物 I 的结晶形式中的一种或多种可用于制备溶解有或混悬有化合物的液体制剂。

[0035] 可将治疗有效量的化合物 I 的 N-2 结晶形式、N-1 结晶形式和/或 N-1 结晶形式的盐酸盐与可药用载体或稀释剂组合，以提供本发明的药物组合物。“治疗有效量”的意思是，当单独给药时能有效预防、压制或改善疾病或病症或疾病或病症进展的量，或当与其它治疗剂一起给药时能有效预防、压制或改善疾病或病症或疾病或病症进展的量。

[0036] 本发明提供化合物 I 的结晶形式：

[0037]



(I)

[0038] 本发明的第一方面提供化合物 I 的纯净的结晶形式，并且本申请将其称为“N-2 型”或“N-2 形式”。

[0039] 在一个实施方案中，化合物 I 的 N-2 形式由约等于以下的单胞参数表征：

[0040] 晶胞尺度：

[0041] a = 6.72 Å

[0042] b = 10.93 Å

[0043] c = 26.12 Å

[0044] α = 90.0°

[0045] β = 90.0°

[0046] γ = 90.0°

[0047] 空间群：$P2_12_12_1$

[0048] 化合物 I 的分子个数/不对称单位：1

[0049] 体积= 1917.7 $Å^3$

[0050] 密度（计算值）＝1.276g/cm^3

[0051] 其中对所述结晶形式的测量在约25℃进行。

[0052] 在另一个实施方案中，化合物I的N-2形式由基本上与图1所示一致的模拟的粉末X射线衍射图和/或基本上与图1所示一致的观察到的粉末X射线衍射图表征。

[0053] 在另一个实施方案中，化合物I的N-2形式由粉末X射线衍射图（CuKα λ＝1.5418Å，温度为约25℃）表征，所述图形包括四个或更多个选自以下的2θ值，优选包括五个或更多个选自以下的2θ值，这些2θ值选自：10.5±0.1、13.0±0.1、13.6±0.1、15.8±0.1、16.2±0.1、16.9±0.1、20.6±0.1、21.2±0.1、21.5±0.1、24.4±0.1、28.6±0.1，其中对所述结晶形式的测量在约25℃进行。室温时的衍射特征峰位置（2θ±0.1度）基于用带有旋转毛细管（spinning capillary）的衍射仪（CuKα）采集的高质量图形和用NIST(National Institute of Standards andTechnology)或其它适宜标准计算的2θ。

[0054] 在另一个实施方案中，化合物I的N-2形式由基本上如表1所列的原子分数坐标表征。

[0055] 表1：N-2型的原子分数坐标（T＝25℃）

[0056]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
O1	-0.2270	0.7789	0.0491	H28	-0.1718	0.8496	0.0227
C2	0.3033	0.3612	0.1113	H29	0.1482	0.5009	0.1533
O3	0.4931	0.0950	0.0465	H30	0.4288	0.5419	0.1158

[0057]

N4	-0.0440	0.2203	0.1493	H31	0.0195	0.6642	0.0581
N5	0.1430	0.4019	0.1422	H32	0.2785	0.9486	0.0318
原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
C6	0.4478	0.4483	0.1008	H33	0.2049	0.8053	0.0072
C7	-0.0544	0.7407	0.0766	H34	0.7190	0.4890	0.0629
N8	0.0484	0.6586	0.1605	H35	0.7621	0.2765	0.0273
N9	-0.3212	0.3379	0.2065	H36	-0.1941	0.7804	0.1493
N10	0.1537	0.8851	0.0298	H37	-0.2354	0.6305	0.1267
C11	-0.0155	0.3380	0.1602	H38	0.1392	0.8325	0.1861

C12	0.4885	0.2151	0.0631	H39	0.3285	0.7208	0.1871
N13	-0.3579	0.2183	0.1940	H40	0.0207	0.9203	0.1012
C14	-0.1501	0.4018	0.1924	H41	0.2100	0.1687	0.1024
C15	0.6100	0.4177	0.0707	H42	0.1131	0.5960	0.2353
C16	-0.1659	0.5185	0.2129	H43	-0.0823	0.7033	0.2311
C17	0.6313	0.3002	0.0514	H44	-0.2318	0.0705	0.1591
C18	-0.1232	0.7025	0.1304	H45	0.3803	0.8729	0.1177
C19	0.2003	0.7546	0.1655	H46	0.3452	0.7241	0.0932
C20	0.0950	0.8440	0.0812	H47	-0.5838	0.3822	0.2539
C21	0.3216	0.2420	0.0929	H48	-0.4147	0.6070	0.2592
C22	-0.0166	0.6209	0.2128	H49	0.6475	-0.0392	0.0068
C23	-0.2138	0.1694	0.1674	H50	0.6820	0.1114	-0.0158
C24	0.2709	0.7985	0.1127	H51	0.7958	0.0644	0.0418
C25	-0.4411	0.4123	0.2352	-	-	-	-
C26	-0.3517	0.5241	0.2397	-	-	-	-
C27	0.6581	0.0566	0.0176	-	-	-	-

[0058] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-2 形式由基本上与图 4 所示一致的差示扫描量热温谱图表征。N-2 形式可通过约 145℃至约 149℃的熔点表征。

[0059] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-2 形式由热重分析 (TGA) 温谱图表征，所述温谱图在加热至约 150℃时具有忽略不计的失重。本发明也提供化合物 I 的其 TGA 温谱图基本上与图 7 所示相同的 N-2 形式。

[0060] 在另一个实施方案中，N-2 形式以基本上纯的形式来提供。化合物 I 的这种基本上纯形式的 N-2 形式可在药物组合物中使用，所述药物组合物可任选包括一种或多种例如选自赋形剂和载体的其它组分，并且可任选包括一种或多种具有不同分子结构活性化学实体的其它活性药物成分。

[0061] 优选地，N-2 形式具有基本上纯的相均匀性 (phase homogeneity)，这通过以下数据来表明：在实验测量的粉末 X 射线衍射 (PXRD) 图形中，总峰面积中不足 10％优选不足 5％，更优选不足 2％是由模拟的 PXRD 图形中不存在的额外峰所引起。最优选地，结晶形式具有基本上纯的相均匀性，即在实验测量的 PXRD 图形中，总峰面积中不足 1％是由模拟的

PXRD 图形中不存在的额外峰所引起。

[0062] 例如，N-2 形式可按基本上纯的形式来提供，其中基本上纯指纯度大于 90 重量%，优选大于 95 重量%，更优选大于 99 重量%。

[0063] 在另一个实施方案中，提供基本上由化合物 I 的 N-2 型组成的组合物。本实施方案的组合物基于组合物中化合物 I 的重量可包括至少 90 重量%优选至少 95 重量%更优选至少 99 重量%的化合物 I 的 N-2 型。

[0064] 本发明的第二方面提供化合物 I 的纯净的结晶形式，并且本申请将其称为“N-1 型”或“N-1 形式”。

[0065] 在一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 形式由约等于以下的单胞参数表征：

[0066] 晶胞尺度：

[0067] a = 6.72 Å

[0068] b = 14.06 Å

[0069] c = 19.93 Å

[0070] α = 90.0°

[0071] β = 90.0°

[0072] γ = 90.0°

[0073] 空间群：$P2_12_12_1$

[0074] 化合物 I 的分子个数 / 不对称单位：1

[0075] 体积= 1882.1 $Å^3$

[0076] 密度（计算值）= 1.300g/cm^3

[0077] 其中对所述结晶形式的测量在约 25℃进行。

[0078] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 形式由基本上与图 2 所示一致的模拟的粉末 X 射线衍射图和 / 或基本上与图 2 所示一致的观察到的粉末 X 射线衍射图表征。

[0079] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 形式由粉末 X 射线衍射图 (CuKα λ = 1.5418 Å，温度为约 25℃）表征，所述图形包括四个或更多个选自以下的 2θ 值，优选包括五个或更多个选自以下的 2θ 值，这些 2θ 值 (CuKα λ = 1.5418 Å）选自：7.7±0.1、13.4±0.1、14.6±0.1、19.5±0.1、19.8±0.1、20.3±0.1、20.9±0.1、22.7±0.1、26.9±0.1，其中对所述结晶形式的测量在约 25℃进行。室温时的衍射特征峰位置 (2θ ±0.1 度）基于用带有旋转毛细管的衍射仪 (CuKα）采集的高质量图形和用 NIST 或其它适宜标准计算的 2θ。

[0080] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 形式由基本上如表 2 所列的原子分数坐标表征。

[0081] 表 2：N-1 型的原子分数坐标 (T = 25℃）

[0082]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
O1	-0.0268	0.2930	0.0722	H28	-0.0948	0.2318	0.0478
O2	0.1229	-0.0389	0.0070	H29	0.2541	0.4237	0.0902

C3	0.3013	0.3551	0.0667	H30	0.0992	0.2017	0.1823
C4	0.1942	0.2586	0.1646	H31	0.1391	0.3253	0.1889
C5	0.3091	-0.0527	0.0329	H32	0.1440	0.3847	-0.0231
N6	0.2952	0.3654	-0.0072	H33	0.3946	0.4222	-0.0240
C7	0.5395	-0.0066	0.1207	H34	0.4622	0.1121	0.1804
N8	0.4026	0.2426	0.1847	H35	0.4799	0.3885	0.1875
N9	0.9054	0.1352	0.3045	H36	0.6838	0.3107	0.1779
N10	0.5736	0.0560	0.1736	H37	0.5678	0.2712	0.0638
C11	0.5297	0.3234	0.1633	H38	0.6147	0.3940	0.0725
C12	0.6166	0.2086	0.2844	H39	0.2452	0.0552	0.1081
C13	0.7337	0.1309	0.2662	H40	0.2207	0.2075	0.0610
C14	0.5192	0.3358	0.0893	H41	0.4000	-0.1604	-0.0390
C15	0.3529	0.0021	0.0893	H42	0.3606	0.2991	0.2825
C16	0.1735	0.2720	0.0885	H43	0.3050	0.1770	0.2747
C17	0.7284	0.0557	0.2174	H44	0.8272	-0.0810	0.1203
C18	0.4429	-0.1182	0.0066	H45	0.6750	0.3267	0.3575
N19	1.0548	0.0674	0.3037	H46	0.7367	-0.1749	0.0185
N20	0.8695	-0.0112	0.2175	H47	-0.0759	-0.0701	-0.0708
C21	0.4096	0.2332	0.2600	H48	0.1762	-0.0671	-0.0954
原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
C22	0.6801	-0.0728	0.0963	H49	0.0850	-0.1640	-0.0484
C23	0.7229	0.2601	0.3325	H50	1.0161	0.2346	0.3791
C24	0.6268	-0.1259	0.0391	H51	1.1282	-0.0612	0.2610
C25	0.0753	-0.0886	-0.0553	-	-	-	-

C26	0.9009	0.2137	0.3442	-	-	-	-
C27	1.0199	-0.0010	0.2612	-	-	-	-

[0083] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 形式由基本上与图 5 所示一致的差示扫描量热温谱图表征。N-1 形式可通过约 134℃至约 140℃的熔点表征。

[0084] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 形式由热重分析 (TGA) 温谱图表征，所述温谱图在加热至约 150℃时具有微乎其微的失重。本发明也提供化合物 I 的其 TGA 温谱图基本上与图 8 所示相同的 N-1 形式。

[0085] 在另一个实施方案中，N-1 形式以基本上纯的形式来提供。化合物 I 的这种基本上纯形式的 N-1 形式可在药物组合物中使用，所述药物组合物可任选包括一种或多种例如选自赋形剂和载体的其它组分，并且可任选包括一种或多种具有不同分子结构活性化学实体的其它活性药物成分。

[0086] 优选地，N-1 形式具有基本上纯的相均匀性，这通过以下数据来表明：在实验测量的粉末 X 射线衍射 (PXRD) 图形中，总峰面积中不足 10％优选不足 5％，更优选不足 2％是由模拟的 PXRD 图形中不存在的额外峰所引起。最优选地，结晶形式具有基本上纯的相均匀性，即在实验测量的 PXRD 图形中，总峰面积中不足 1％是由模拟的 PXRD 图形中不存在的额外峰所引起。

[0087] 例如，N-1 形式可按基本上纯的形式来提供，其中基本上纯指纯度大于 90 重量％，优选大于 95 重量％，更优选大于 99 重量％。

[0088] 在另一个实施方案中，提供基本上由化合物 I 的 N-1 型组成的组合物。本实施方案的组合物基于组合物中化合物 I 的重量可包括至少 90 重量％优选至少 95 重量％更优选至少 99 重量％的化合物 I 的 N-1 型。

[0089] 本发明的第三方面提供化合物 I 的盐酸盐结晶形式，并且本申请将其称为“N-1 型的 HCl 盐”或“N-1 形式的 HCl 盐”。

[0090] 在一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的 HCl 盐由约等于以下的单胞参数表征：

[0091] 晶胞尺度：

[0092] a = 33.67 Å

[0093] b = 7.18 Å

[0094] c = 23.51 Å

[0095] α = 90.0°

[0096] β = 132.4°

[0097] γ = 90.0°

[0098] 空间群：C2

[0099] 化合物 I 的分子个数 / 不对称单位：2

[0100] 体积 = 4199.4 $Å^3$

[0101] 密度（计算值）= 1.281g/cm^3

[0102] 其中对所述结晶形式的测量在约 25℃进行。

[0103] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的 HCl 盐由基本上与图 3 所示一致的模

拟的粉末 X 射线衍射图和 / 或基本上与图 3 所示一致的观察到的粉末 X 射线衍射图表征。

[0104] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的 HCl 盐由粉末 X 射线衍射图 (CuKα λ = 1.5418 Å，温度为约 25℃) 表征，所述图形包括四个或更多个选自以下的 2θ 值，优选包括五个或更多个选自以下的 2θ 值，这些 2θ 值 (CuKα λ = 1.5418 Å) 选自：5.2±0.1、11.2±0.1、16.3±0.1、16.7±0.1、19.1±0.1、22.1±0.1、23.5±0.1、27.5±0.1，其中对所述结晶形式的测量在约 25℃进行。室温时的衍射特征峰位置 (2θ ±0.1 度) 基于用带有旋转毛细管的衍射仪 (CuKα) 采集的高质量图形和用 NIST 或其它适宜标准计算的 2θ。

[0105] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的 HCl 盐由基本上如表 3 所列的原子分数坐标表征。

[0106] 表 3 ：N-1 型的 HCl 盐的原子分数坐标 (T = 25℃)

[0107]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
O1	0.3861	0.5122	0.2579	H57	0.3996	0.6348	0.2932
O2	0.3479	-0.1270	0.1436	H58	0.2268	0.2018	0.1433
N3	0.2004	0.0860	0.1084	H59	0.4516	0.3640	0.3861
C4	0.2178	-0.0356	0.0811	H60	0.4437	0.3063	0.4509
N5	0.4247	0.2998	0.3904	H61	0.4198	0.1538	0.3747
N6	0.2573	0.4067	0.2082	H62	0.3272	0.1474	0.3165
C7	0.3320	0.2857	0.3382	H63	0.3475	0.2743	0.3966
C8	0.3499	0.4140	0.2588	H64	0.3444	0.2748	0.2357
N9	0.1240	-0.0781	0.0642	H65	0.3766	0.5340	0.3628
C10	0.1432	0.2252	0.1216	H66	0.2786	0.5231	0.1505
C11	0.1551	0.0722	0.0973	H67	0.3010	0.6497	0.2319
N12	0.0998	0.1951	0.1166	H68	0.2758	-0.3345	0.0139
C13	0.1623	0.4015	0.1501	H69	0.2999	0.0455	0.1765
C14	0.3714	0.3956	0.3397	H70	0.2111	0.6401	0.1844
C15	0.2954	0.5108	0.2090	H71	0.1921	0.5238	0.1031
C16	0.2597	-0.2473	0.0322	H72	0.1410	-0.1402	-0.0171

C17	0.2728	-0.0366	0.1236	H73	0.2833	0.5224	0.3111
C18	0.2928	-0.1410	0.0981	H74	0.2497	0.3071	0.2844
N19	0.0676	0.0410	0.0855	H75	0.0615	0.3699	0.1439
C20	0.2050	0.5056	0.1591	H76	0.4149	-0.2209	0.1650
C21	0.1833	-0.1407	0.0146	H77	0.3650	-0.3898	0.1303
C22	0.2784	0.3876	0.2866	H78	0.3545	-0.2188	0.0675
C23	0.0928	0.3505	0.1421	H79	0.1767	-0.3217	-0.0625
C24	0.3721	-0.2414	0.1250	H80	0.1377	0.6218	0.1878
C25	0.2044	-0.2440	-0.0088	H81	0.0536	-0.2003	0.0289
C26	0.1309	0.4803	0.1634	H82	0.4976	0.8286	0.5688
C27	0.0810	-0.0796	0.0601	H83	0.4526	0.6396	0.5309
N28	0.4557	0.7890	0.5290	H84	0.4372	0.8292	0.4712
C29	0.3177	0.6885	0.6550	H85	0.3091	0.8393	0.4147
N30	0.2658	0.6501	0.6252	H86	0.4089	0.6940	0.7007
O31	0.3430	0.7486	0.4408	H87	0.3172	0.7861	0.5262
N32	0.4039	0.5646	0.7197	H88	0.3390	1.0035	0.5210

[0108]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
C33	0.3559	0.5405	0.6990	H89	0.4133	1.0196	0.5229
O34	0.5110	0.0845	0.9064	H90	0.1908	0.8022	0.5509
N35	0.3439	0.3877	0.7167	H91	0.4318	0.3025	0.8253
C36	0.3525	0.8636	0.5470	H92	0.3904	1.0075	0.7122
N37	0.3898	0.8832	0.6308	H93	0.3459	1.1107	0.6201
C38	0.4279	0.8856	0.5514	H94	0.2828	0.2488	0.7015

N39	0.2524	0.4902	0.6409	H95	0.4748	0.5525	0.7053
C40	0.2327	0.7954	0.5822	H96	0.3936	0.6312	0.5498
C41	0.5050	0.2052	0.8566	H97	0.4827	0.7755	0.6663
C42	0.4595	0.3167	0.8160	H98	0.5000	0.9983	0.6573
C43	0.3628	0.9771	0.6529	H99	0.4216	1.1360	0.6320
C44	0.3163	0.8647	0.6308	H100	0.4627	1.0154	0.7205
C45	0.2924	0.3750	0.6860	H101	0.5568	0.3548	0.7831
C46	0.4491	0.4404	0.7636	H102	0.2473	1.0633	0.5539
C47	0.4839	0.4565	0.7503	H103	0.5774	0.1306	0.8796
C48	0.3793	0.7706	0.5224	H104	0.5545	-0.1290	0.9855
C49	0.4665	0.9113	0.6377	H105	0.5528	-0.1311	0.9089
C50	0.4364	0.9974	0.6587	H106	0.5929	0.0335	0.9837
C51	0.5292	0.3455	0.7923	-	-	-	-
C52	0.2629	0.9286	0.5845	-	-	-	-
C53	0.5409	0.2186	0.8461				
C54	0.5548	-0.0422	0.9492				
CL55	0.5807	0.8702	0.6336				
CL56	0.4603	0.3593	0.5517				

[0109] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的 HCl 盐由基本上与图 6 所示一致的差示扫描量热温谱图表征。N-1 型的 HCl 盐可通过约 230℃至约 245℃的熔点表征。

[0110] 在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的 HCl 盐由热重分析 (TGA) 温谱图表征，所述温谱图在加热至约 150℃时具有忽略不计的失重。本发明也提供化合物 I 的其 TGA 温谱图基本上与图 9 所示相同的 N-1 型的 HCl 盐。

[0111] 在另一个实施方案中，N-1 型的 HCl 盐以基本上纯的形式来提供。化合物 I 的这种基本上纯形式的 N-1 型的 HCl 盐可在药物组合物中使用，所述药物组合物可任选包括一种或多种例如选自赋形剂和载体的其它组分，并且可任选包括一种或多种具有不同分子结构活性化学实体的其它活性药物成分。

[0112] 优选地，N-1 型的 HCl 盐具有基本上纯的相均匀性，这通过以下数据来表明：在实

验测量的粉末X射线衍射(PXRD)图形中,总峰面积中不足10%,优选不足5%,更优选不足2%是由模拟的PXRD图形中不存在的额外峰所引起。最优选地,结晶形式具有基本上纯的相均匀性,即在实验测量的PXRD图形中,总峰面积中不足1%是由模拟的PXRD图形中不存在的额外峰所引起。

[0113] 例如,N-1型的HCl盐可按基本上纯的形式来提供,其中基本上纯指纯度大于90重量%,优选大于95重量%,更优选大于99重量%。

[0114] 在另一个实施方案中,提供基本上由化合物I的N-1型的HCl盐组成的组合物。本实施方案的组合物基于组合物中化合物I的重量可包括至少90重量%,优选至少95重量%,更优选至少99重量%的化合物I的N-1型的HCl盐。

[0115] 本发明也提供药物组合物,其包括化合物I的结晶形式(其中化合物I呈N-2型)和可药用载体或稀释剂。所述药物组合物可包括呈基本上纯形式的N-2型。

[0116] 本发明也提供药物组合物,其包括化合物I的结晶形式(其中化合物I呈N-1型)和可药用载体或稀释剂。所述药物组合物可包括呈基本上纯形式的N-1型。

[0117] 此外,本发明提供药物组合物,其包括化合物I的结晶形式(其中化合物I呈N-1型的HCl盐)和可药用载体或稀释剂。所述药物组合物可包括呈基本上纯形式的N-1型的HCl盐。

[0118] 本发明还提供治疗增生疾病的方法,其包括将治疗有效量的化合物I给予需要其的哺乳动物,其中化合物I以结晶形式(包括N-2型、N-1型和/或N-1型的HCl盐)来提供。优选地,哺乳动物为人类。所述方法可包括给予化合物I,其中化合物I基本上由N-2型组成。可替换地,所述方法可包括给予化合物I,其中化合物I基本上由N-1型组成。另外,所述方法可包括给予化合物I,其中化合物I基本上由N-1型的HCl盐组成。

[0119] 用途和实用性

[0120] 本发明基于以下发现即某些吡咯并三嗪是蛋白质激酶的抑制剂。更具体地,诸如本发明所描述的那些吡咯并三嗪抑制HER受体家族成员的蛋白质酪氨酸激酶活性。这些抑制剂可用于治疗有赖于这些受体中的一种或多种所介导的信号传导的增生疾病。这些疾病包括牛皮癣、类风湿性关节炎和肺、头部和颈部、乳腺、结肠、卵巢和前列腺的实体瘤。本发明涉及包括式I化合物或其可药用盐或水合物和可药用载体的药物组合物,其用于治疗哺乳动物中的过度增生疾病(hyperproliferative disorder)。特别地,期望所述药物组合物可抑制那些与HER1(EGF受体)和HER2相关的原发性和复发性实体瘤的生长,尤其是抑制那些其生长和蔓延极其有赖于HER1或HER2的肿瘤的生长,这些实体瘤包括例如膀胱癌、鳞状细胞癌、头部癌症、结肠直肠癌、食管癌、妇科癌症(例如卵巢癌)、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、外阴癌、皮肤癌、脑部癌症、生殖泌尿道癌症、淋巴系统癌症(例如甲状腺癌)、胃癌、喉癌和肺癌。在另一个实施方案中,本发明的化合物也可用于治疗非癌症疾病(诸如牛皮癣和类风湿性关节炎)。

[0121] 因而,本发明的另一方面提供式I化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物(诸如人类)中产生抗增生作用的药物中的用途。

[0122] 根据本发明的另一特征,提供在需要抗增生作用的温血动物(诸如人类)中产生抗增生作用的方法,其包括将有效量的本申请先前所定义的式I化合物或其可药用盐给予所述动物。

[0123] 本发明的化合物由于能够抑制 HER1、HER2 和 HER4 激酶而可用于治疗增生疾病（包括牛皮癣和癌症）。已显示 HER1 受体激酶在多种实体瘤中表达和活化，这些实体瘤包括头部和颈部癌症、前列腺癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌和乳腺癌。类似地，已显示 HER2 受体激酶在乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌中过度表达。下调 HER2 受体的丰度或抑制 HER1 受体所介导的信号传导的单克隆抗体已在临床前研究和临床研究中显示出抗肿瘤效力。因此，期望 HER1 和 HER2 激酶的抑制剂在治疗有赖于两种受体之一所介导的信号传导的肿瘤中具有效力。另外，这些化合物可在抑制有赖于 HER 受体异源二聚体信号传导的肿瘤中具有效力。期望这些化合物作为单一药物或在与其它化疗药物（诸如Taxol®、阿霉素和顺铂）联用（同时或先后）时具有效力。因为已显示 HER1 和 HER2 信号传导对血管生成因子（诸如血管内皮生长因子 (VEGF) 和白介素 8(IL8)）的表达进行调节，所以期望这些化合物由于除抑制肿瘤细胞增殖和存活外还抑制血管生成而具有抗肿瘤效力。已显示就类风湿性关节炎而言，在滑膜细胞 (synovial cell) 的过度增殖中涉及 HER2 受体，并且 HER2 受体可能促进所述炎性病症的血管生成过程 (angiogenic component)。因此，期望本发明所描述的抑制剂在治疗类风湿性关节炎中具有效力。这些化合物抑制 HER1 的能力还使它们可用作抗血管生成药。参见本申请所引用的以下文献和参考 :Schlessinger J.,“Cell signalingby receptor tyrosine kinases”, Cell 103(2), p.211-225(2000) ;Cobleigh, M.A., Vogel, C.L., Tripathy, D., Robert, N.J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J.M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D.J.,“Multinational studyof the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody inwomen who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that hasprogressed after chemotherapy for metastatic disease”, J.of Clin.Oncol.17(9), p.2639-2648(1999) ; Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M.R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J.,“Phase I studies of anti-epidermalgrowth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination withcisplatin”, J.Clin.Oncol.18(4), p.904-914(2000) ;Satoh, K., Kikuchi, S., Sekimata, M., Kabuyama, Y, Homma, M.K., and Homma Y.,“Involvement ofErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth”, Arthritis Rheum.44(2), p.260-265(2001)。

[0124] 本申请先前所定义的抗增生治疗可按单独治疗的形式来施用，或除本发明的化合物外还可涉及一种或多种其它物质和 / 或治疗。这种联合治疗可通过同时、相继或分开施用所述治疗的各个组成来实现。本发明的化合物也可用于与已知的抗癌和细胞毒性药物和治疗（包括放射）组合。如果配制成固定剂量，那么这些组合产品使用在以下所述剂量范围内的本发明化合物及在其审定剂量范围内的其它药物活性剂。当组合配方不合适时，式 I 化合物可与已知的抗癌或细胞毒性药物和治疗（包括放射）相继使用。

[0125] 在医用肿瘤学领域中，使用不同治疗形式的组合来治疗患有癌症的每位患者，这是常见的措施。在医用肿瘤学中，这种联合治疗的一种其它组成（或多种组成）除本申请先前所定义的抗增生、抗血管生成和 / 或降低脉管通透性的治疗外还可以是手术、放射治疗或化学治疗。所述化学治疗可涵盖三种主要类别的治疗剂 :

[0126] (i) 通过不同于本申请先前所定义的机制来发挥作用的抗血管生成药（例如利

诺胺 (linomide)、整联蛋白 αvβ3 功能的抑制剂、血管他汀 (angiostatin) 和雷佐生 (razoxane))；

[0127] (ii) 细胞抑制药，例如抗雌激素药（例如他莫昔芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene) 和艾多昔芬 (iodoxifene))、孕激素类（例如醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、芳香酶抑制剂（例如阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、硼嗪 (borazole) 和依西美坦 (exemestane))、抗激素药、抗孕激素药、抗雄激素药（例如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide) 和醋酸环丙孕酮 (cyproteroneacetate))、LHRH 激动剂和拮抗剂（例如醋酸戈舍瑞林 (gosereline acetate) 和亮丙瑞林 (leuprolide))、睾酮 5α－二氢还原酶的抑制剂（例如非那雄胺 (finasteride))、法尼基转移酶抑制剂、抗侵袭药 (anti-invasion agent)（例如金属蛋白酶抑制剂（例如马立马司他 (marimastat)) 和尿激酶纤维蛋白溶酶原活化因子受体功能的抑制剂）和生长因子（所述生长因子包括例如 EGF、FGF、血小板衍生生长因子和肝细胞生长因子）功能的抑制剂（例如生长因子抗体、生长因子受体抗体（例如Avastin®（贝伐单抗 (bevacizumab)) 和Erbitux®（西妥昔单抗 (cetuximab)))、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸／苏氨酸激酶抑制剂）；和

[0128] (iii) 在医用肿瘤学中所使用的抗增生／抗肿瘤药及其组合，例如抗代谢药（例如抗叶酸药（例如甲氨喋呤）、氟嘧啶类（例如 5- 氟尿嘧啶）、嘌呤和腺苷类似物、阿糖胞苷）、嵌入性抗肿瘤抗生素（例如蒽环类（例如多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星 (idarubicin)、丝裂霉素 C(mitomycin-C)、更生霉素和光辉霉素 (mithramycin)))、铂衍生物（例如顺铂和卡铂）、烷化剂（例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲类、塞替派 (thiotepa))、抗有丝分裂药（例如长春花生物碱类（例如长春新碱）和紫杉烷类（例如Taxol®（紫杉醇）、Taxotere®（多西紫杉醇）) 及更新颖的微管药 (microbtubule agent)（例如埃坡霉素 (epothilone) 类似物、discodermolide 类似物和艾榴塞洛素 (eleutherobin) 类似物))、拓扑异构酶抑制剂（例如表鬼臼毒素类（例如依托泊苷、替尼泊苷、安沙可林和托泊替康))、细胞周期抑制剂（例如 flavopyridol)、生物应答调节剂 (biological response modifier) 和蛋白酶体抑制剂（例如Velcade®（硼替佐米 (bortezomib)))。

[0129] 如上所述，化合物 I 由于其具有抗血管生成和／或降低脉管通透性的作用而引起人们的关注。期望本化合物可在很多种病症中使用，这些病症包括癌症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波西肉瘤、血管瘤、肥胖症、急性和慢性肾病、动脉粥样化、动脉再狭窄、自身免疫性疾病、急性炎症和与视网膜血管增生相关的眼部疾病（诸如糖尿病性视网膜病）。

[0130] 更具体地，化合物 I 可用于治疗多种癌症，包括（但不限于）以下癌症：

[0131] －癌瘤，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌（包括小细胞肺癌）、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

[0132] －淋巴谱系的造血肿瘤 (hematopoietic tumors of lymphoid lineage)，包括白血病、急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia)、急性成淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia)、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤 (Hodgkins lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkins lymphoma)、毛细胞淋巴瘤 (hairy cell

lymphoma) 和伯基特淋巴瘤 (Burkett's lymphoma)；

[0133] -骨髓谱系的造血肿瘤 (hematopoietic tumors of myeloid lineage)，包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病；

[0134] -间质起源的肿瘤 (tumors of mesenchymal origin)，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0135] -中枢和外周神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；和

[0136] -其它肿瘤，包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌 (thyroid follicular cancer) 和卡波西肉瘤。

[0137] 由于激酶通常在调节细胞增生中发挥关键作用，所以抑制剂能作为可用于治疗特征为不正常细胞增生的任意疾病过程的可逆性细胞抑制剂，这些疾病过程例如为良性前列腺增生、家族性腺瘤息肉病 (familialadenomatosis polyposis)、神经纤维瘤病、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球肾炎、血管成形术或脉管手术后的再狭窄、肥厚性瘢痕形成 (hypertrophicscar formation) 和炎性肠病。

[0138] 式 I 化合物尤其可用于治疗具有酪氨酸激酶活性高发生率的肿瘤，诸如结肠癌、肺癌和胰腺癌。通过施用包括本发明化合物的组合物（或组合）来减慢哺乳动物宿主中肿瘤的发展。

[0139] 式 I 化合物也可用于治疗除癌症外的可能与通过生长因子受体（诸如 HER1(EGF 受体)/HER2 或 HER4) 来发挥作用的信号转导途径相关的疾病。

[0140] 可将呈本申请所述形式之一的化合物 I 与可药用载体或稀释剂配制在一起，用于口服、静脉内或皮下给药。可按经典的方式使用适于所期望给药模式的固体或液体载体、稀释剂和 / 或添加剂来配制所述药物组合物。对于口服给药，化合物 I 的所述形式（诸如 N-2 型、N-1 型和 / 或 N-1 型的 HCl 盐）中的一种可按片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂等形式来给药。也可按混悬剂的形式使用适于这种给药模式的载体来施用化合物 I 的一种或多种结晶形式（诸如 N-2 型、N-1 型和 / 或 N-1 型的 HCl 盐）。

[0141] 本领域普通技术人员可确定化合物 I 的有效量，所述有效量包括在单一剂量中或在 2 至 4 个分份剂量中的就哺乳动物而言约 0.05 至约 300mg/kg/ 日优选小于约 200mg/kg/ 日的示范性剂量。应该理解的是，就任意具体受试对象而言的特定剂量水平和给药频率可以发生变化，其取决于多种因素即所给形式的化合物 I 的生物利用度、化合物 I 的代谢稳定性和作用时长、受试对象的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食、给药模式和时间、排泄速率、药物联用和具体病症的严重度。接受治疗的优选受试对象包括动物，最优选为哺乳动物诸如人类和驯养动物（诸如狗、猫、马等）。化合物 I 的优选给药形式包括 N-2 型、N-1 型和 N-1 型的 HCl 盐，最优选为 N-2 型。

[0142] 用于口服给药的示范性组合物包括混悬液，所述混悬液包括分散在液体介质中的呈本申请所述一种或多种形式的化合物 I 的粒子。优选地，所述混悬液包括呈 N-2 型、N-1 型和 N-1 型的 HCl 盐更优选呈 N-2 型的化合物 I。所述混悬液还可包括例如用于获得容积的微晶纤维素 (microcrystallinecellulose for imparting bulk)、作为助悬剂的藻酸 (alginic acid) 或藻酸钠 (sodium alginate)、作为增稠剂的甲基纤维素和增甜剂或调味剂（诸如本领域所已知的那些）；速释片剂可包含例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸

镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂(诸如本领域所已知的那些)。也可通过舌下或口腔给药例如以模制片剂、压制片剂或冷冻干燥片剂来递送呈N-2型、N-1型和/或N-1型的HCl盐的化合物I。示范性的组合物可包括快速溶解的稀释剂(诸如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精)。另外,包括在这些制剂中的可以是高分子量赋形剂,例如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG);有助于粘膜附着的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或马来酸酐共聚物(例如GANTREZ®);和用于控制释放的物质,例如聚丙烯酸共聚物(CARBOPOL 934®)。为了易于制备和使用,也可添加润滑剂、助流剂、香料、着色剂和稳定剂。

[0143] 典型地,固体形式的药物活性物质在制备固体剂型例如片剂或胶囊剂中是重要的,这是因为药物活性物质的制备、稳定性和/或功效可能有赖于固体形式。通常,结晶形式提供具有均一性质(例如溶解度、密度、溶解速率和稳定性)的药物活性物质。在本发明中,呈N-2型、N-1型和/或N-1型的HCl盐的化合物I具有适于制备片剂或胶囊剂的性质,用于提供稳定的口服剂型,和/或用于将化合物I递送给需要其的患者。

[0144] 制备方法和表征方法

[0145] 结晶形式可通过多种方法来制备,这些方法包括例如在合适的溶剂中进行结晶或重结晶、升华、从熔化物生长、从另一相进行固态转化(solid statetransformation)、在超临界流体中进行结晶和喷射喷雾(jet spraying)。用于使结晶形式从溶剂混合物结晶或重结晶出来的技术包括例如蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、用晶体对分子和/或盐的过饱和溶剂混合物进行接种、对溶剂混合物进行冷冻干燥和将抗溶剂(反萃溶剂(countersolvent))加至溶剂混合物。可使用高通量(high throughput)结晶技术来制备包括多晶型的结晶形式。

[0146] 在Solid-State Chemistry of Drugs,S.R.Byrn,R.R.Pfeiffer,and J.G.Stowell,2nd Edition,SSCI,West Lafayette,Indiana(1999)中描述了药物的晶体(包括多晶型)、制备和表征药物晶体的方法。

[0147] 就使用溶剂的结晶技术而言,溶剂或多种溶剂的选择通常取决于一个或多个因素(诸如化合物的溶解度、结晶技术和溶剂的蒸气压)。可使用多种溶剂的组合,例如可将化合物溶解在第一溶剂中以得到溶液,接下来添加抗溶剂以降低化合物在溶液中的溶解度,从而引起晶体的形成。抗溶剂为化合物在其中具有低溶解度的溶剂。

[0148] 在制备晶体的一种方法中,将化合物在合适的溶剂中混悬和/或搅拌以得到浆液,可对所述浆液进行加热以促进溶解。本申请所使用的术语"浆液"指化合物在给定温度的饱和溶液,其还包含额外量的化合物,以得到化合物和溶剂的非均质混合物。

[0149] 可将晶种加至任意结晶混合物以促进结晶。可通过添加晶种来控制特定多晶型的生长或控制结晶产品的粒度分布。因此,如例如在"ProgrammedCooling of Batch Crystallizers,"J.W.Mullin and J.Nyvlt,Chemical EngineeringScience,1971,26,369-377中所描述,对所需晶种量的计算有赖于可得晶种的尺度和平均产品粒子的期望尺度。通常,为了有效控制晶体在物料(batch)中的生长而需要小尺度的晶种。小尺度的晶种可通过以下方法来产生:对大的晶体进行筛分、碾磨或微粒化(micronize),或使溶液发生微结晶(micro-crystallization)。应该小心地对晶体进行碾磨或微粒化,这不会导致结晶性偏离所期望的晶形而出现任何变化(即变成无定形或变成另一种多晶型)。

[0150] 可对冷却的结晶混合物进行真空过滤，所分离的固体可用合适的溶剂（诸如冷的重结晶溶剂）洗涤，然后在氮气清洁条件下干燥，以得到所期望的结晶形式。可通过合适的波谱技术或分析技术（诸如固态核磁共振（solid statenuclear magnetic resonance）、差示扫描量热术、粉末X射线衍射等）来分析所分离的固体，以确保形成了优选的产品结晶形式。基于在结晶过程中初始使用的化合物的重量，所得到的结晶形式可按大于约70重量％分离得率优选大于90重量％分离得率的量来制备。如果需要，可对产品进行共碾磨或使之通过筛，以使产品去团块。

[0151] 结晶形式可直接从制备化合物I的最终步骤的反应介质来制备。这可例如通过以下方法来实现：在最终处理步骤中使用化合物I可从其中结晶出来的溶剂或溶剂混合物。可替换地，结晶形式可通过蒸馏技术或溶剂添加技术来得到。用于此目的的合适溶剂例如包括上述的非极性溶剂和极性溶剂（包括质子性极性溶剂（诸如醇类）和非质子性极性溶剂（诸如酮类））。

[0152] 在样品中存在多于一种的结晶形式和/或多晶型，这可通过诸如粉末X射线衍射（PXRD）或固态核磁共振谱那样的技术来确定。例如，在比较实验测量的PXRD图形与模拟的PXRD图形中存在额外的峰，这可表明样品中的结晶形式和/或多晶型多于一种。模拟的PXRD可从单晶X射线数据来计算。参见Smith,D.K.,“A FORTRAN Program for Calculating X-Ray PowderDiffraction Patterns”,Lawrence Radiation Laboratory,Livermore,California,UCRL-7196(April 1963)。

[0153] 本发明的化合物I的结晶形式可使用多种技术来表征，这些技术的实施对于本领域普通技术人员是众所周知的。可使用在标准操作条件和温度下进行的单晶X射线衍射来表征和区分化合物I的结晶形式，所述表征和区分基于在固定的分析温度对所述型的单晶进行的单胞测量。可例如在25℃时的样品温度（sample temperature）测量大概的单胞尺度（单位为埃（Å））及晶胞体积、空间群（spatial grouping）、分子个数/晶胞和晶体密度。在Stout& Jensen,X-Ray Structure Determination:A Practical Guide,Macmillan Co.,New York(1968),Chapter 3中详细描述了单胞，在此将其引入作为参考。

[0154] 可替换地，晶格（crystalline lattice）中原子在空间关系中的独特排列可根据观察到的原子分数坐标来表征。表征结晶结构的另一种方法是通过粉末X射线衍射分析，其中比较所得到的衍射分布与代表单纯粉末物质的模拟分布，二者优选在相同的分析温度进行，并且将所表征的受试形式的测量值表达成一系列2θ值（通常为四个或五个）。

[0155] 可使用表征所述形式的其它方法（诸如固态核磁共振（NMR）、差示扫描量热术、温谱图和对结晶形态或无定形形态进行粗略检查）。也可将这些参数组合使用来表征受试形式。

[0156] 使用下述测试方法中的一种或多种来分析本发明的结晶形式。

[0157] 单晶X射线测量

[0158] 在Bruker-Nonius CAD4系列衍射仪（Bruker AXS,Inc.Madison,WI）上采集数据。通过对25次高角度反射的实验衍射仪设置进行最小二乘法分析来得到单胞参数。在恒定的温度凭借θ-2θ可变扫描技术利用CuKα辐射（λ＝1.5418Å）来对强度进行测量，并且只就洛伦兹极化因子（Lorentz-polarization factor）进行了校正。在扫描末端采集了背景计数，历时扫描时间的一半。可替换地，在Bruker-Nonius Kappa CCD 2000

系统上利用利用 CuKα 辐射（λ = 1.5418 Å）来采集单晶数据。用 Collect Program Suite(Collect :Data collection software, R.Hooft, Nonius B.V., 1998) 中的 HKL2000 软件包 (Otwinowski, Z. and Minor, W., Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W.C. Jr and Sweet, R.M., Academic Press, NY, 1997) 对测量到的强度数据进行索引和处理。当指出时，在数据采集期间在 Oxford CryosystemsCryostream Cooler(Oxford Cryosystems, Inc., Devens, MA) 的冷流中对晶体进行冷却。

[0159] 通过直接的方法来解析结构，并且基于观察到的反射值使用 SDP 软件包 (SDP Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia, NY)（局部有较小修改）或结晶学软件包 maXus(maXus Solution and Refinement SoftwareSuite :S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, and K. Shankland) 来对结构进行细化。

[0160] 通过全矩阵最小二乘法 (full matrix least-square) 来细化所衍生的原子参数（坐标和温度因子）。细化过程中最小化的函数为 $\Sigma_w(|F_o|-|F_c|)^2$。将 R 定义为 $\Sigma ||F|-|F|| / \Sigma |F_o|$，而 $R_w = [\Sigma_w(|F_o|-|F_c|)^2 / \Sigma_w|F_o|^2]^{1/2}$，其中 w 为取决于所观察强度误差的合适加权函数。在提炼过程的各个阶段都对差异图 (difference map) 进行检查。将氢原子引入温度因子各向同性的理想化位置，但没有任何氢参数发生变化。

[0161] 除非另有说明，由在数据采集温度的单晶原子参数得到模拟的粉末 X 射线衍射图。

[0162] 粉末 X 射线衍射测量 - 方法 A

[0163] 通过背装填方法 (backloading method) 将约 200mg 装到 Philips 粉末 X 射线衍射 (PXRD) 样品容器中。将样品转移到 Philips MPD 单元 (45KV, 40mA, CuKα) 中。在室温在 2 至 32 度 2θ 的范围内采集数据（连续扫描模式，扫描速率为 0.03 度 / 秒，自动偏斜和抗散射狭缝，接收狭缝为 0.2mm，样品旋转器为开）。

[0164] 粉末 X 射线衍射测量 - 方法 B

[0165] 使用 Bruker C2 GADDS 来得到 X 射线粉末衍射数据。辐射为 CuKα (40KV, 50mA)。样品 - 检测器距离为 15cm。将粉末样品置于直径为 1mm 或更小的密封玻璃毛细管中；在数据采集期间使所述毛细管转动。针对 3 ≤ 2θ ≤ 35° 来采集数据，而样品暴露时间 (sample exposure time) 为至少 2000 秒。对所得到的二维衍射弧进行整合，以得到传统的一维 PXRD 图形，而步长为 0.02 度 2θ，范围为 3 至 35 度 2θ。

[0166] 粉末 X 射线衍射测量 - 方法 C

[0167] 使用 Bruker GADDS(General Area Detector Diffraction System) 手动 x 平台测角器 (manual chi platform goniometer) 来得到 X 射线粉末衍射 (PXRD) 数据。将粉末样品置于直径为 1mm 或更小的薄壁玻璃毛细管中；在数据采集期间使所述毛细管转动。样品 - 检测器距离为 17cm。辐射为 CuKα（λ = 1.5418 Å）。针对 3 < 2θ < 35° 来采集数据，而样品暴露时间为至少 300 秒。

[0168] DSC（开放的盘）

[0169] 在 TA Instruments™ Q1000 或 2920 型中进行差示扫描量热 (DSC) 实验。在铝盘 (pan) 中对样品（约 2-6mg) 进行称重，并且精确地记录至百分之一毫克，然后转移到 DSC。仪器用氮气以 50mL/min 清洁。在室温至 300℃以 10℃ /min 的加热速率来采集数据。制得了标绘图（吸热峰向下）。

[0170] TGA(开放的盘)

[0171] 在 TA Instruments™ Q500 或 2950 型中进行热重分析 (TGA) 实验。将样品 (约 10-30mg) 置于预先称重的铂盘中。通过仪器对样品的重量进行准确的测量,并且记录至千分之一毫克。炉用氮气以 100mL/min 清洁。在室温至 300℃以 10℃ /min 的加热速率来采集数据。

[0172] 实施例

[0173] 实施例 1

[0174] 纯净的 N-2 型

[0175] 将 76mL 化合物 I 反应混合物装到配备有机械搅拌器的 100mL 三颈烧瓶中。反应混合物由化合物 I、甲苯及 1- 丙醇或异丁醇组成。将溶液在大气压蒸馏至 49mL。浴温为 130℃,并且最终物料温度为 111℃。将溶液冷却至 87℃。加入 36mg 晶种,然后历时 2 小时将物料从 87℃冷却至 80℃。历时 2 小时将物料从 80℃进一步冷却至 20℃,然后在 20℃搅拌过夜。对浆液进行过滤,然后湿的滤饼用 10mL 甲苯洗涤。在 50℃在真空烘箱中对湿的滤饼进行干燥,过夜。称重干燥的粉末,为 2.98g(89.1M%)。

[0176] 实施例 2

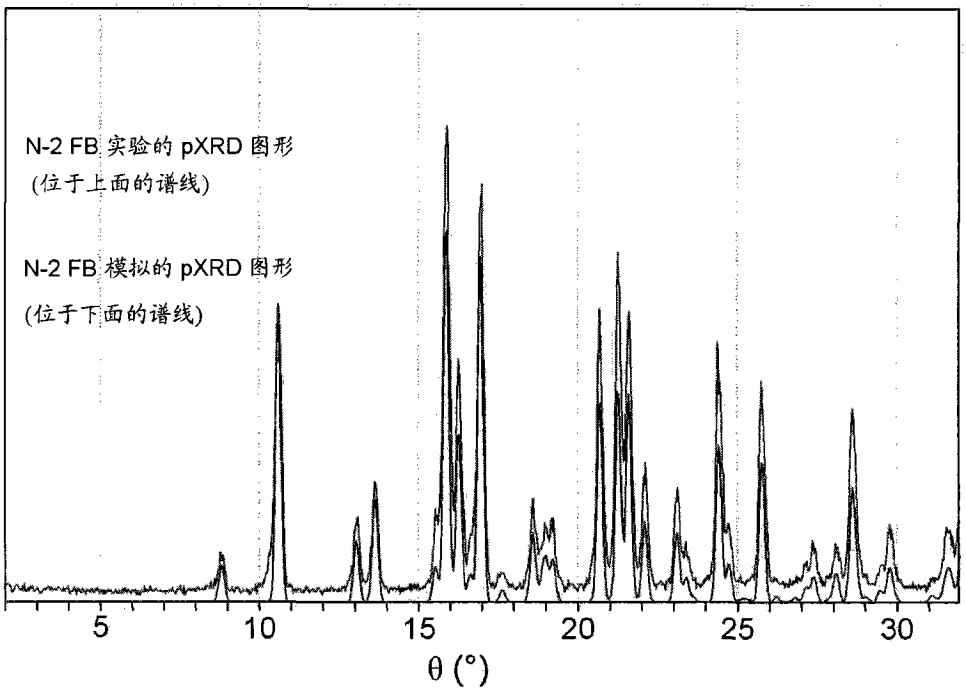
[0177] 纯净的 N-1 型

[0178] N-1 形式可在甲醇、乙酸乙酯、氯仿、乙腈、甲苯、四氢呋喃或甲基叔丁基醚中来制备。将 287mg 化合物 I 在 50℃溶解在 0.4mL 甲醇中。将溶液加热至 65℃以确保完全溶解。将溶液在 65℃搅拌 30min,历时 90min 冷却至 20℃,然后继续搅拌过夜。对浆液进行过滤,然后在 30℃对湿的滤饼进行真空干燥,过夜。

[0179] 实施例 3

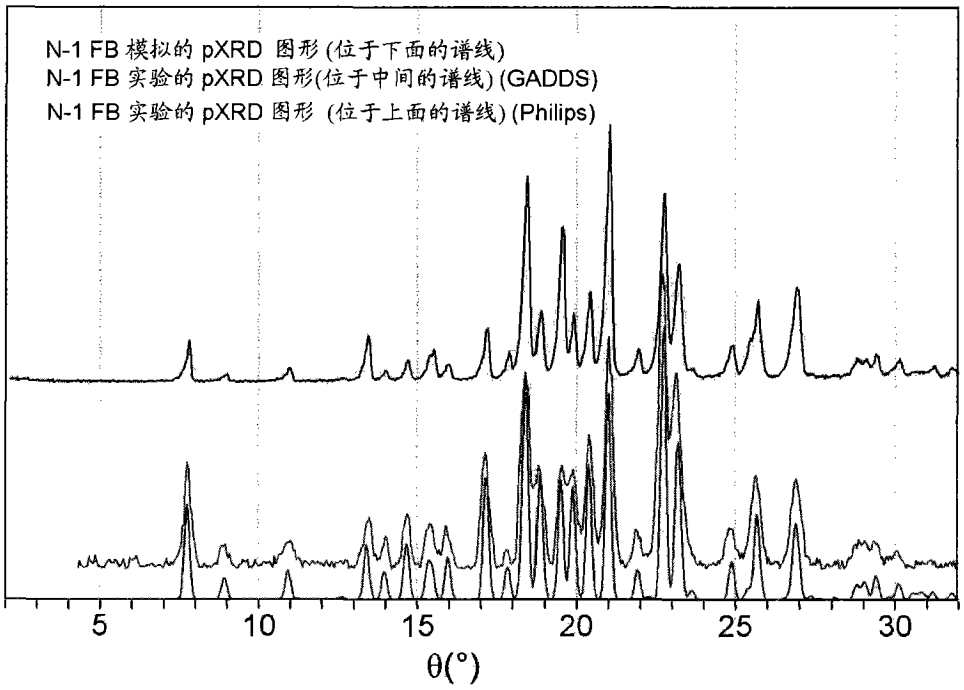
[0180] N-1 形式的 HCl 盐

[0181] 将 600mg 化合物 I 在 50℃溶解在 18mL IPA(异丙醇)中。另外,将 136.5μL37% HCl 溶解在 1mL IPA 中。将 0.1mL 上述 HCl 溶液加至上述物料,然后用 6mg 所述 HCl 盐进行接种。晶种没有溶解。历时 5 小时将剩余的 HCl 溶液逐份加至上述物料。将物料在 50℃搅拌 1 小时,然后历时 1 小时冷却至 20℃。将浆液在 20℃搅拌至少 2 小时。对浆液进行过滤,然后湿的滤饼用 2mL IPA 洗涤。在 30℃对湿的滤饼进行真空干燥,过夜。称重干燥的粉末,为 0.4g。


N-2 FB 实验的 pXRD 图形
(位于上面的谱线)
N-2 FB 模拟的 pXRD 图形
(位于下面的谱线)
5
10
15
20
25
30
θ (°)

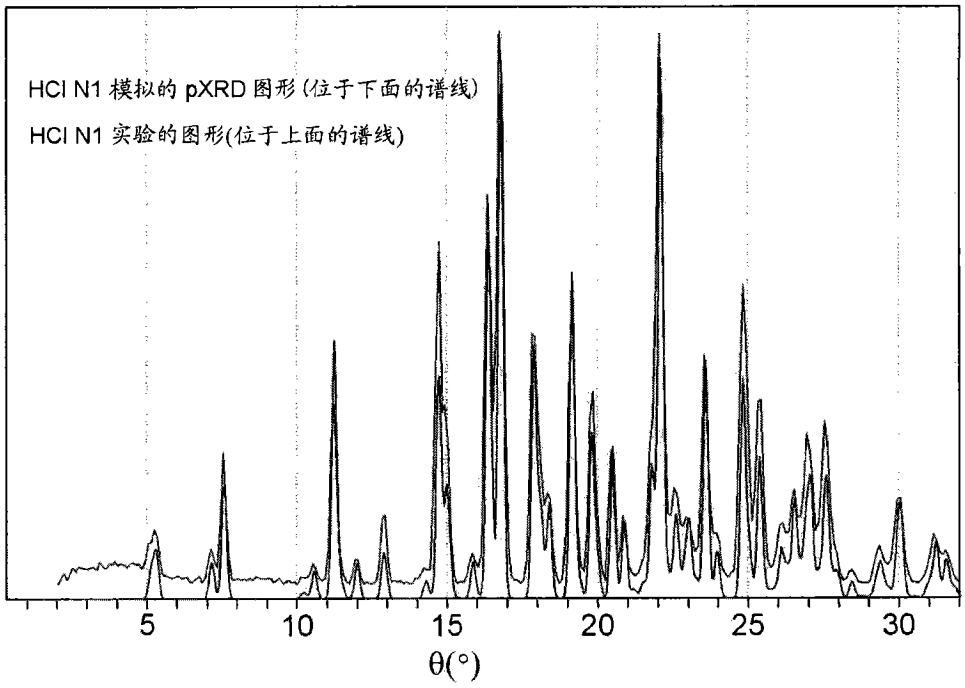
N-2 FB pXRD

图 1


N-1 FB 模拟的 pXRD 图形 (位于下面的谱线)
N-1 FB 实验的 pXRD 图形(位于中间的谱线) (GADDS)
N-1 FB 实验的 pXRD 图形 (位于上面的谱线) (Philips)
5
10
15
20
25
30
θ(°)

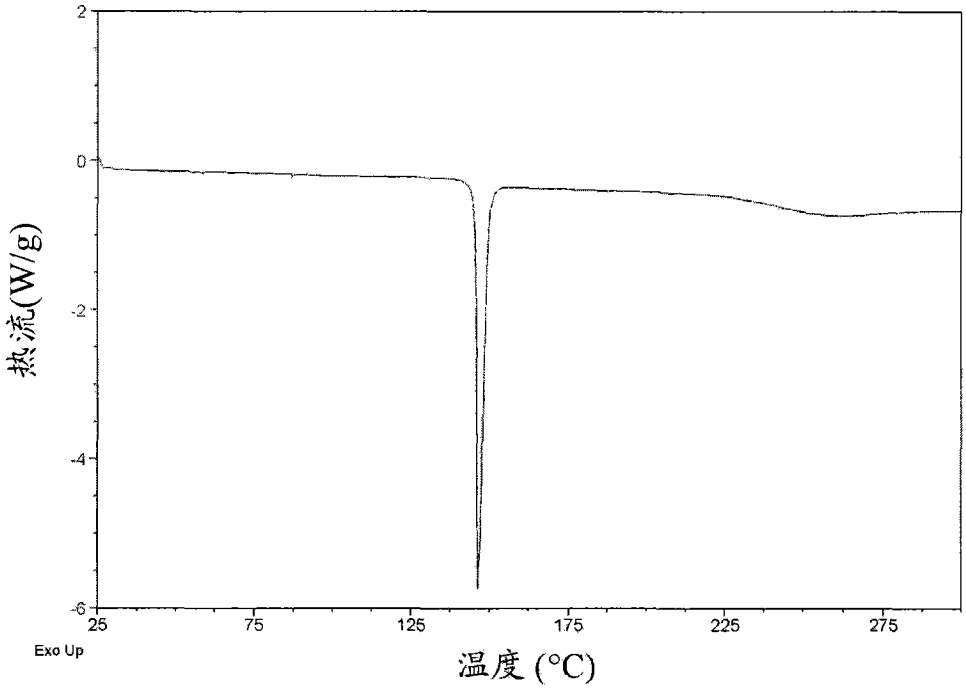
N-1 FB pXRD

图 2



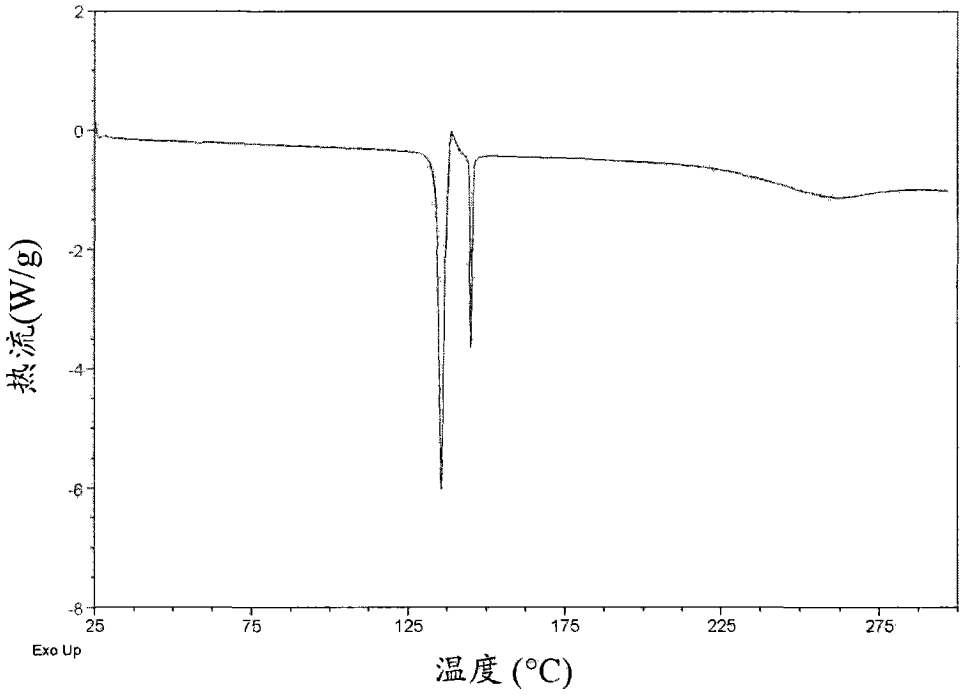
N-1 HCl pXRD

图 3



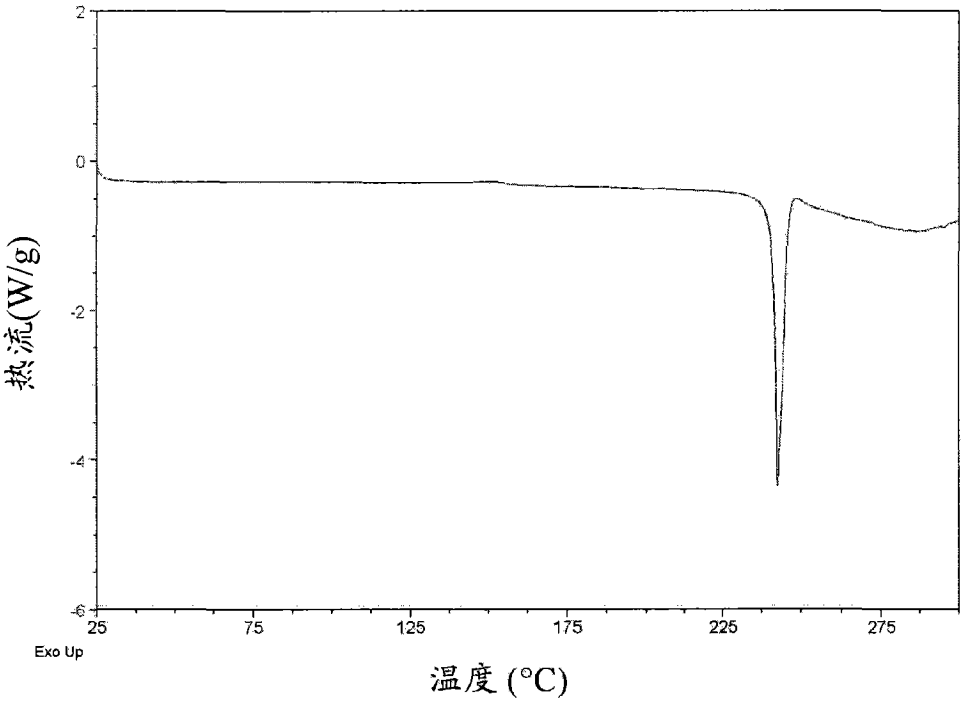
N-2 游离碱的 DSC

图 4



N-1 游离碱的 DSC

图 5



N-1 HCl 盐的 DSC

图 6

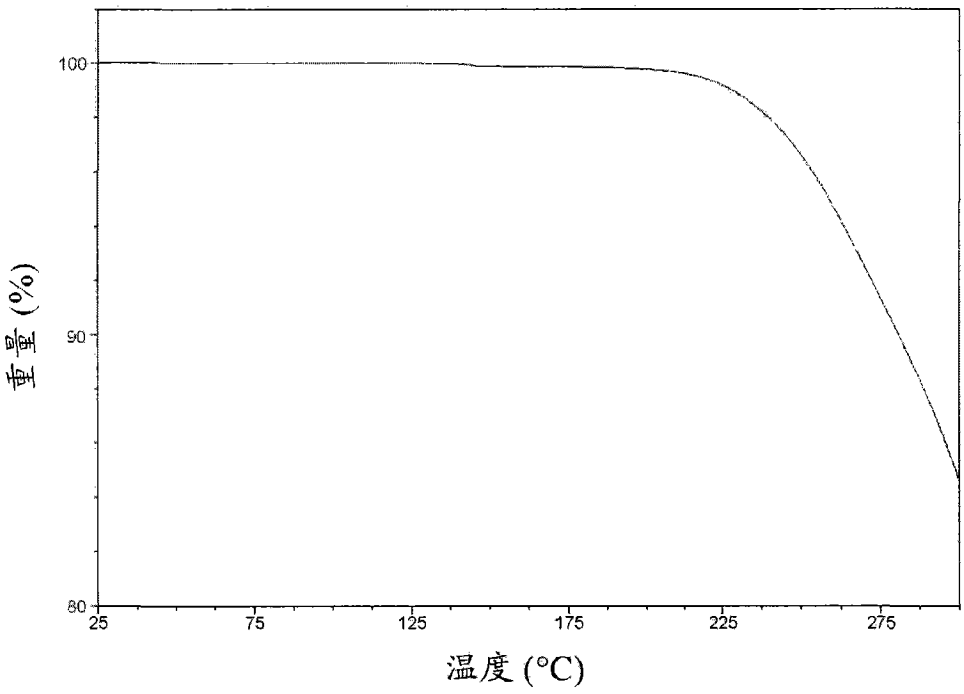
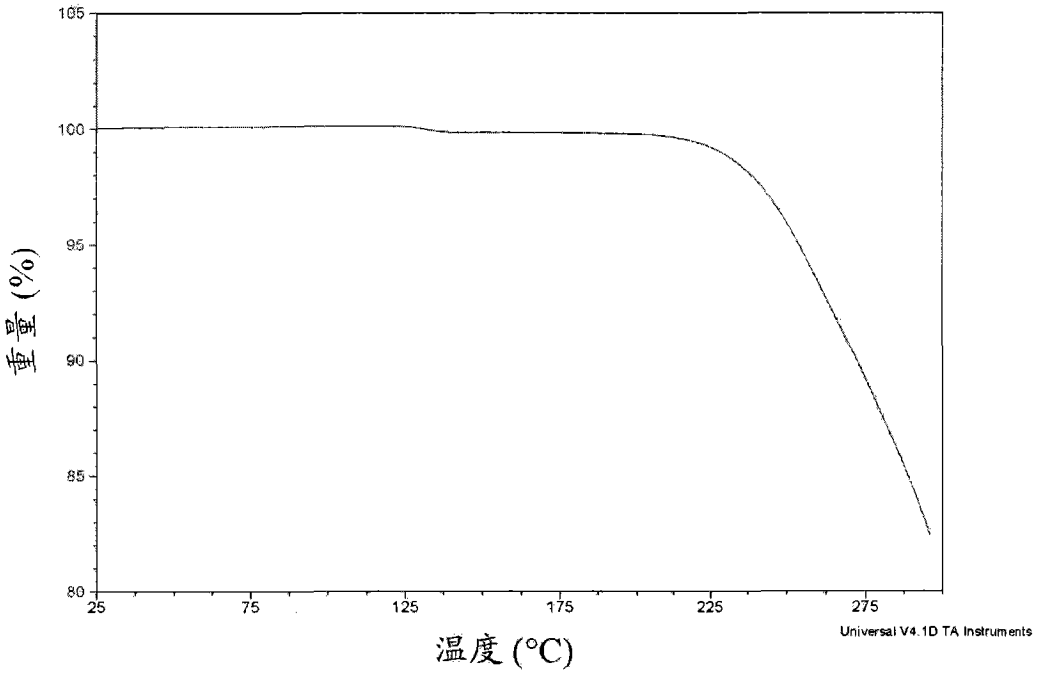
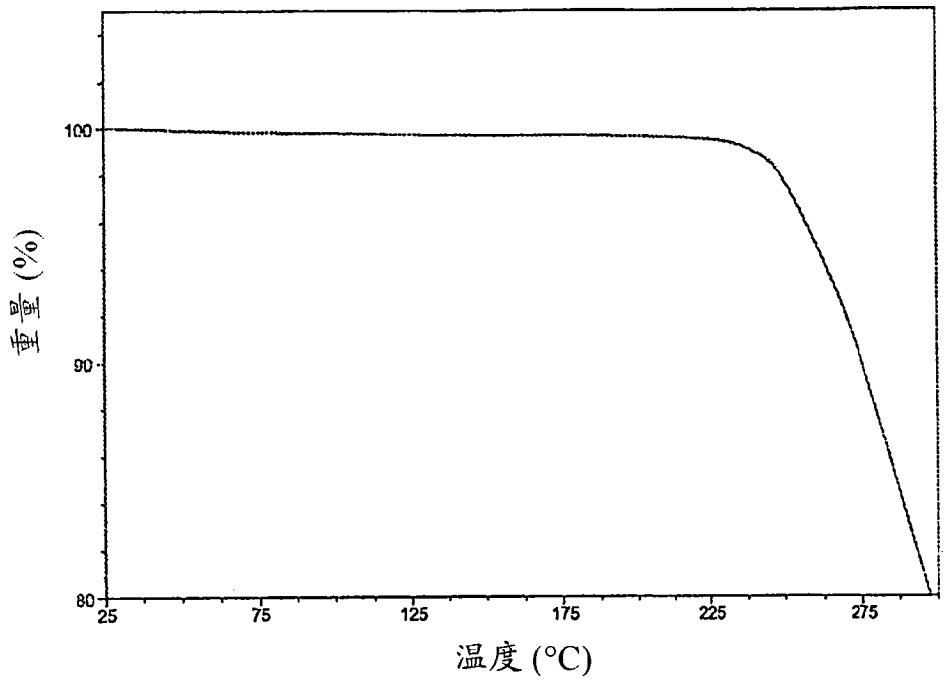


图 7



N-1 游离碱的 TGA

图 8



N-1 HCl 盐的 TGA

图 9