

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00817848.8

[51] Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100351241C

[22] 申请日 2000.11.9 [21] 申请号 00817848.8

[30] 优先权

[32] 1999.11.11 [33] US [31] 60/164,907

[32] 2000.3.30 [33] US [31] 60/193,191

[32] 2000.5.23 [33] US [31] 60/206,420

[86] 国际申请 PCT/US2000/031009 2000.11.9

[87] 国际公布 WO2001/034574 英 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.27

[73] 专利权人 OSI 药物公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 理查德·D·康奈尔

詹姆斯·D·莫耶

迈克尔·J·莫林

沙马·M·卜吉吉

芭芭拉·A·福斯特

卡伦·J·费兰特 蒂莫西·诺里斯

杰弗里·W·拉刚

桑德拉·L·西尔贝曼

[56] 参考文献

WO9955683A1 1999.11.4

US5747498A 1998.5.5

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 李 悦

权利要求书 10 页 说明书 37 页 附图 4 页

[54] 发明名称

喹唑啉胺盐酸盐的稳定多晶形物及其制备方
法和医药用途

[57] 摘要

本发明涉及被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的稳定结晶型,其基本上纯的结晶型的制备方法,及其应用。本发明还涉及含有 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物以及该化合物的其它形式的组合物,本发明还涉及通过给药该化合物治疗过度增殖性疾病如癌症的方法。

1. 一种被指定为 B 型多晶形物的 N- (3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物, 其显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。

2. 按照权利要求 1 的多晶形物, 其特征在于如下所示的 X 射线粉末衍射图谱:

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
14.11826	100.0	5.01567	2.5	3.86656	4.8	3.23688	0.9	2.74020	1.7
11.23947	3.2	4.87215	0.7	3.76849	2.3	3.16755	1.5	2.69265	1.7
9.25019	3.9	4.72882	1.5	3.71927	3.0	3.11673	4.3	2.58169	1.5
7.74623	1.5	4.57666	1.0	3.63632	6.8	3.07644	1.4	2.51043	0.8
7.08519	6.4	4.39330	14.4	3.53967	10.0	2.99596	2.1	2.47356	1.0
6.60941	9.6	4.28038	4.2	3.47448	3.7	2.95049	0.9	2.43974	0.6
5.98828	2.1	4.20645	14.4	3.43610	3.9	2.89151	1.6	2.41068	1.1
5.63253	2.9	4.06007	4.7	3.35732	2.8	2.83992	2.2	2.38755	1.4
5.22369	5.5	3.95667	4.5	3.31029	5.6	2.81037	2.4	2.35914	1.7

3. 按照权利要求 1 的多晶形物, 其中多晶形物是被指定为 B 型多晶形物的 N- (3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的均一的结晶多晶形物, 其显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。

4. 按照权利要求 3 的多晶形物, 其特征还在于如下所示的 X 射线粉末衍射图谱:

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
14.11826	100.0	5.01567	2.5	3.86656	4.8	3.23688	0.9	2.74020	1.7
11.23947	3.2	4.87215	0.7	3.76849	2.3	3.16755	1.5	2.69265	1.7
9.25019	3.9	4.72882	1.5	3.71927	3.0	3.11673	4.3	2.58169	1.5
7.74623	1.5	4.57666	1.0	3.63632	6.8	3.07644	1.4	2.51043	0.8
7.08519	6.4	4.39330	14.4	3.53967	10.0	2.99596	2.1	2.47356	1.0
6.60941	9.6	4.28038	4.2	3.47448	3.7	2.95049	0.9	2.43974	0.6
5.98828	2.1	4.20645	14.4	3.43610	3.9	2.89151	1.6	2.41068	1.1
5.63253	2.9	4.06007	4.7	3.35732	2.8	2.83992	2.2	2.38755	1.4
5.22369	5.5	3.95667	4.5	3.31029	5.6	2.81037	2.4	2.35914	1.7

5. 权利要求 1 的多晶形物在制备用于治疗哺乳动物中表达表皮生长因子受体的细胞的非正常细胞生长的药物中的用途。

6. 按照权利要求 5 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指结肠直肠癌、肺癌、肾癌或卵巢癌的癌症。

7. 按照权利要求 5 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指非小细胞肺癌、难愈性卵巢癌、或头和颈部癌症。

8. 按照权利要求 6 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指结肠直肠癌。

9. 按照权利要求 6 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指卵巢癌。

10. 按照权利要求 6 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指肾癌。

11. 按照权利要求 7 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指非小细胞肺癌。

12. 按照权利要求 7 的用途, 其中所述非正常细胞生长是指头和颈部癌症。

13. 按照权利要求 5 的用途, 其中所述药物含有 1-7000 mg 的多晶形物。

14. 按照权利要求 13 的用途, 其中所述药物含有 5-2500 mg 的多晶形物。

15. 按照权利要求 14 的用途, 其中所述药物含有 100-1600 mg 的多晶形物。

16. 按照权利要求 14 的用途, 其中所述药物含有 5-200 mg 的多晶形物。

17. 按照权利要求 16 的用途, 其中所述药物含有 25-200 mg 的多晶形物。

18. 权利要求 1 的多晶形物与选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂和抗激素药的抗肿瘤药物组合在制备用于治疗哺乳动物中表达表皮生长因子受体的细胞的非正常细胞生长的药物中的用途。

19. 一种含有被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-

甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物和载体的组合物, 所述多晶形物显示出具有 2- θ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱, 相对于 A 型多晶形物, 所述组合物含有至少 70 重量%的 B 型多晶形物。

20. 按照权利要求 19 的组合物, 其中被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物不含有 A 型多晶形物。

21. 按照权利要求 20 的组合物, 其中 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐显示出具有如下所示的 2- θ 度大约值表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱:

2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
6.255	100.0	17.668	2.5	22.982	4.8	27.534	0.9	32.652	1.7
7.860	3.2	18.193	0.7	23.589	2.3	28.148	1.5	33.245	1.7
9.553	3.9	18.749	1.5	23.906	3.0	28.617	4.3	34.719	1.5
11.414	1.5	19.379	1.0	24.459	6.8	29.000	1.4	35.737	0.8
12.483	6.4	20.196	14.4	25.138	10.0	29.797	2.1	36.288	1.0
13.385	9.6	20.734	4.2	25.617	3.7	30.267	0.9	36.809	0.6
14.781	2.1	21.103	14.4	25.908	3.9	30.900	1.6	37.269	1.1
15.720	2.9	21.873	4.7	26.527	2.8	31.475	2.2	37.643	1.4
16.959	5.5	22.452	4.5	26.911	5.6	31.815	2.4	38.114	1.7

22. 按照权利要求 19 的组合物, 其中 B 型多晶形物形式的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐特征在于如下所示的 X 射线粉末衍射图谱:

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
14.11826	100.0	5.01567	2.5	3.86656	4.8	3.23688	0.9	2.74020	1.7
11.23947	3.2	4.87215	0.7	3.76849	2.3	3.16755	1.5	2.69265	1.7
9.25019	3.9	4.72882	1.5	3.71927	3.0	3.11673	4.3	2.58169	1.5
7.74623	1.5	4.57666	1.0	3.63632	6.8	3.07644	1.4	2.51043	0.8
7.08519	6.4	4.39330	14.4	3.53967	10.0	2.99596	2.1	2.47356	1.0
6.60941	9.6	4.28038	4.2	3.47448	3.7	2.95049	0.9	2.43974	0.6
5.98828	2.1	4.20645	14.4	3.43610	3.9	2.89151	1.6	2.41068	1.1
5.63253	2.9	4.06007	4.7	3.35732	2.8	2.83992	2.2	2.38755	1.4
5.22369	5.5	3.95667	4.5	3.31029	5.6	2.81037	2.4	2.35914	1.7

23. 按照权利要求 20 的组合物, 由 B 型多晶形物形式的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的均一的结晶多晶形物和至少一种载体组成, 其中所述 B 型多晶形物特征在于下列峰:

B 型多晶形物

阳极: Cu-波长 1: 1.54056 波长 2: 1.54439 (Rel 强度: 0.500)

范围#1-耦合的: 3.000 - 40.040 级阶: 0.040 级时: 1.00

平宽: 0.300 阈值: 1.0

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
14.11826	100.0	5.01567	2.5	3.86656	4.8	3.23688	0.9	2.74020	1.7
11.23947	3.2	4.87215	0.7	3.76849	2.3	3.16755	1.5	2.69265	1.7
9.25019	3.9	4.72882	1.5	3.71927	3.0	3.11673	4.3	2.58169	1.5
7.74623	1.5	4.57666	1.0	3.63632	6.8	3.07644	1.4	2.51043	0.8
7.08519	6.4	4.39330	14.4	3.53967	10.0	2.99596	2.1	2.47356	1.0
6.60941	9.6	4.28038	4.2	3.47448	3.7	2.95049	0.9	2.43974	0.6
5.98828	2.1	4.20645	14.4	3.43610	3.9	2.89151	1.6	2.41068	1.1
5.63253	2.9	4.06007	4.7	3.35732	2.8	2.83992	2.2	2.38755	1.4
5.22369	5.5	3.95667	4.5	3.31029	5.6	2.81037	2.4	2.35914	1.7

或者,

B 型多晶形物

阳极: Cu-波长 1: 1.54056 波长 2: 1.54439 (Rel 强度: 0.500)

范围#1-耦合的: 3.000 - 40.040 级阶: 0.040 级时: 1.00

平宽: 0.300 阈值: 1.0

2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
6.255	100.0	17.668	2.5	22.982	4.8	27.534	0.9	32.652	1.7
7.860	3.2	18.193	0.7	23.589	2.3	28.148	1.5	33.245	1.7
9.553	3.9	18.749	1.5	23.906	3.0	28.617	4.3	34.719	1.5
11.414	1.5	19.379	1.0	24.459	6.8	29.000	1.4	35.737	0.8
12.483	6.4	20.196	14.4	25.138	10.0	29.797	2.1	36.288	1.0
13.385	9.6	20.734	4.2	25.617	3.7	30.267	0.9	36.809	0.6
14.781	2.1	21.103	14.4	25.908	3.9	30.900	1.6	37.269	1.1
15.720	2.9	21.873	4.7	26.527	2.8	31.475	2.2	37.643	1.4
16.959	5.5	22.452	4.5	26.911	5.6	31.815	2.4	38.114	1.7

24. 按照权利要求 19 或 20 的组合物, 含有治疗有效量的多晶形物和可药用的载体。

25. 按照权利要求 24 的组合物, 其中所述组合物适于口服给药。

26. 按照权利要求 25 的组合物, 其中所述组合物为片剂的形式。

27. 按照权利要求 24 的组合物, 其中所述治疗有效量为 1-7000 mg。

28. 按照权利要求 27 的组合物, 其中所述治疗有效量为 5-2500 mg。

29. 按照权利要求 28 的组合物, 其中所述治疗有效量为 100-1600 mg。

30. 按照权利要求 28 的组合物, 其中所述治疗有效量为 5-200 mg。

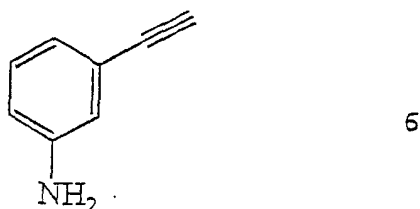
31. 按照权利要求 30 的组合物, 其中所述治疗有效量为 25-200 mg。

32. 权利要求 1 或 3 的多晶形物在制备用于治疗受试者肿瘤的药物中的用途，其中是通过诱导肿瘤中表达表皮生长因子受体的肿瘤细胞的变异来治疗肿瘤的。

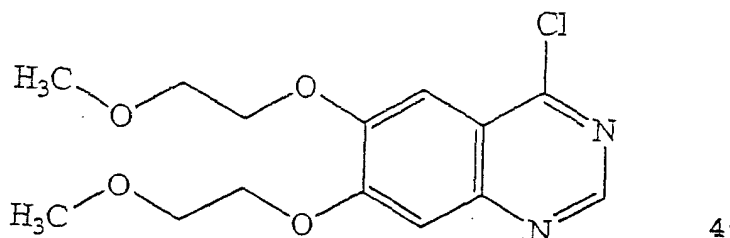
33. 一种制备权利要求 1 结晶多晶形物的工艺方法，其包括在含有醇的溶剂中重结晶 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的步骤。

34. 按照权利要求 33 的工艺方法，其中所述溶剂进一步含有水。

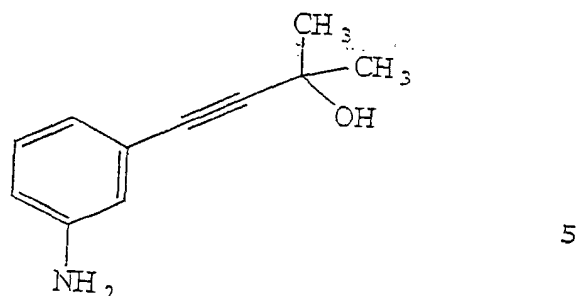
35. 按照权利要求 33 的工艺方法，其中 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的制备是通过将式 6 的化合物



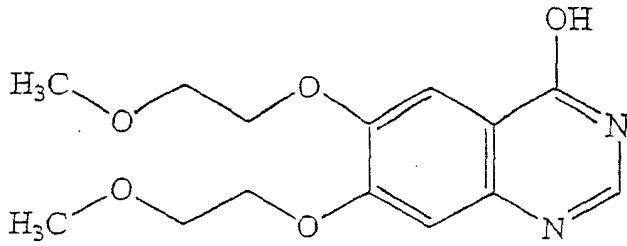
与式 4 的化合物进行偶合



36. 按照权利要求 35 的工艺方法，其中所述式 6 化合物的制备是通过在碱金属和溶剂的混悬液中加热式 5 的化合物而进行：



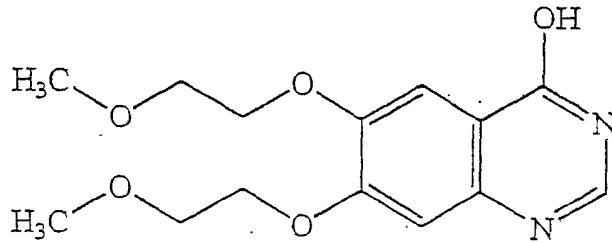
37. 按照权利要求 35 的工艺方法，其中所述式 4 化合物的制备是通过氯化式 3 化合物而进行：



3

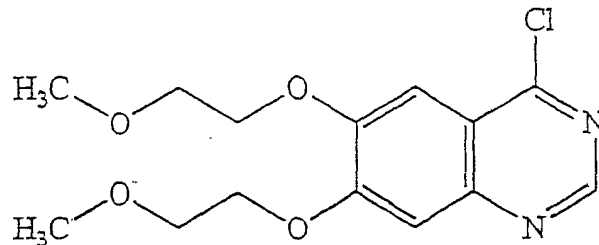
38. 按照权利要求 33 的工艺方法，其包括下列步骤：

a) 在亚硫酸二氯、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂混合物中进行反应，取代氯化具有羟基的式 3 的起始喹唑啉胺化合物，



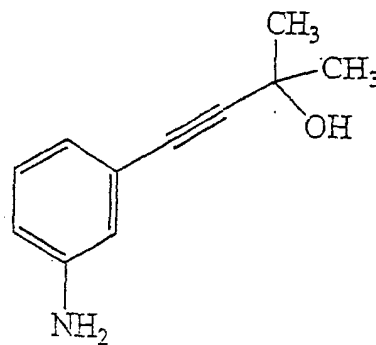
3

以提供式 4 的化合物；



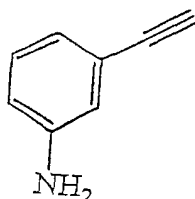
4

b) 通过在碱金属和溶剂的混悬液中加热式 5 的化合物，从式 5 化合物的起始原料原位



5

制备式 6 化合物;



6

c) 式 6 化合物原位与式 4 化合物反应, 其中式 6 化合物取代式 4 化合物中的氯, 得到 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐;

d) 在醇中重结晶 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐, 得到 B 型多晶形物。

39. 按照权利要求 38 的工艺方法, 其中在氢氧化钠水溶液存在下淬灭所述取代氯化反应。

40. 按照权利要求 38 的工艺方法, 其中在碳酸氢钠水溶液存在下淬灭所述取代氯化反应。

41. 按照权利要求 38 的工艺方法, 其中在氢氧化钾水溶液、碳酸氢钾水溶液、碳酸钾水溶液、碳酸钠水溶液或其混合物存在下淬灭所述取代氯化反应。

42. 一种通过重结晶制备权利要求 1 所述的被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物的工艺方法, 其中所述方法包括以下步骤:

- a) 加热回流醇、水和 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐, 以形成溶液;
- b) 将所述溶液冷却至 65-70°C;
- c) 使所述溶液澄清; 和
- d) 通过进一步冷却所述澄清溶液以沉淀 B 型多晶形物。

43. 一种制备组合物的工艺方法, 其中所述组合物含有被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物, 其显示出具有 2- θ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末

衍射图谱，该方法包括将所述结晶多晶形物与载体混合。

44. 按照权利要求 43 的工艺方法，其中所述组合物不含有 A 型多晶形物。

45. 按照权利要求 44 的工艺方法，其中所述 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐特征在于如下所示的 X 射线粉末衍射图谱：

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
14.11826	100.0	5.01567	2.5	3.86656	4.8	3.23688	0.9	2.74020	1.7
11.23947	3.2	4.87215	0.7	3.76849	2.3	3.16755	1.5	2.69265	1.7
9.25019	3.9	4.72882	1.5	3.71927	3.0	3.11673	4.3	2.58169	1.5
7.74623	1.5	4.57666	1.0	3.63632	6.8	3.07644	1.4	2.51043	0.8
7.08519	6.4	4.39330	14.4	3.53967	10.0	2.99596	2.1	2.47356	1.0
6.60941	9.6	4.28038	4.2	3.47448	3.7	2.95049	0.9	2.43974	0.6
5.98828	2.1	4.20645	14.4	3.43610	3.9	2.89151	1.6	2.41068	1.1
5.63253	2.9	4.06007	4.7	3.35732	2.8	2.83992	2.2	2.38755	1.4
5.22369	5.5	3.95667	4.5	3.31029	5.6	2.81037	2.4	2.35914	1.7

46. 按照权利要求 44 的方法，其中所述载体为可药用的载体。

47. 含有至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺或其无水或水合物型的可药用的盐和载体的药物组合物在制备用于治疗哺乳动物的非小细胞肺癌的药物中的用途。

48. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物组合物含有被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物，其显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱，和可药用的载体。

49. 按照权利要求 48 的用途，其中所述组合物不含有 A 型多晶形物。

50. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物进一步包括任何的化学治疗剂和免疫治疗剂。

51. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物进一步包括抗-表皮生长因子受体和抗-表皮生长因子抗体中的任何一个或两个。

52. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物进一步包括选自基质-

金属-蛋白酶、血管内皮生长因子受体、法呢基转移酶、细胞毒性 T-淋巴细胞抗原 4 和 V-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 2 的抑制剂，或血管内皮生长因子受体、V-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 2 或粘着受体整联蛋白 avb3 的单克隆抗体的药物。

53. 至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺或其无水或水合物型的可药用的盐在制备用于治疗哺乳动物的非小细胞肺癌的药物中的用途，其中所述药物进一步包括：

a) 抗-表皮生成因子受体和抗-表皮生成因子抗体中的任何一个或两个，或

b) 选自下组中的一种药物：基质-金属-蛋白酶、血管内皮生长因子受体、法呢基转移酶、细胞毒性 T-淋巴细胞抗原 4 和 V-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 2 的抑制剂，或血管内皮生长因子受体、V-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 2 或粘着受体整联蛋白 avb3 的单克隆抗体。

54. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物组合物还包含用于阻断表皮生长因子受体的试剂。

55. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物组合物进一步包括任何一种化学治疗剂或免疫治疗剂。

56. 按照权利要求 47 的用途，其中所述药物组合物进一步包括选自下组中的一种药物：基质-金属-蛋白酶、血管内皮生长因子受体、法呢基转移酶、细胞毒性 T-淋巴细胞抗原 4 和 V-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 2 的抑制剂，血管内皮生长因子受体、V-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 2、或粘着受体整联蛋白 avb3 的单克隆抗体，或重组人源化抗血管内皮生长因子。

57. 含有至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺或其无水或水合物型的可药用的盐和载体的药物组合物在制备用于癌症治疗的、或与抗激素治疗组合的辐射敏化剂中的用途。

58. 含有至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺或其无水或水合物型的可药用的盐和载体的药物组合物在制备在放射治疗方案中用于抑制人肿瘤生长的药物中的用途。

59. 权利要求 19, 20 或 23 的组合物在制备用于治疗受试者肿瘤的药物中的用途, 其中是通过诱导肿瘤中表达表皮生长因子受体的肿瘤细胞的变异来治疗肿瘤的。

60. 权利要求 19 的组合物, 其中相对于 A 型多晶形物, 所述组合物包含至少 85 重量%的多晶形物 B。

61. 权利要求 19 的组合物, 其中相对于 A 型多晶形物, 所述组合物包含至少 98 重量%的多晶形物 B。

62. 权利要求 1 的多晶形物与选自抗雄激素药的抗肿瘤药物组合在制备用于治疗哺乳动物中表达表皮生长因子受体的细胞的非正常细胞生长的药物中的用途。

喹唑啉胺盐酸盐的稳定多晶形物及其制备方法和医药用途

本申请要求美国临时申请 60/206, 420(2000 年 5 月 23 日提交)、60/193,191(2000 年 3 月 30 日提交)、60/164, 907(1999 年 11 月 11 日提交)的优先权, 其内容在本文引用作为参考。

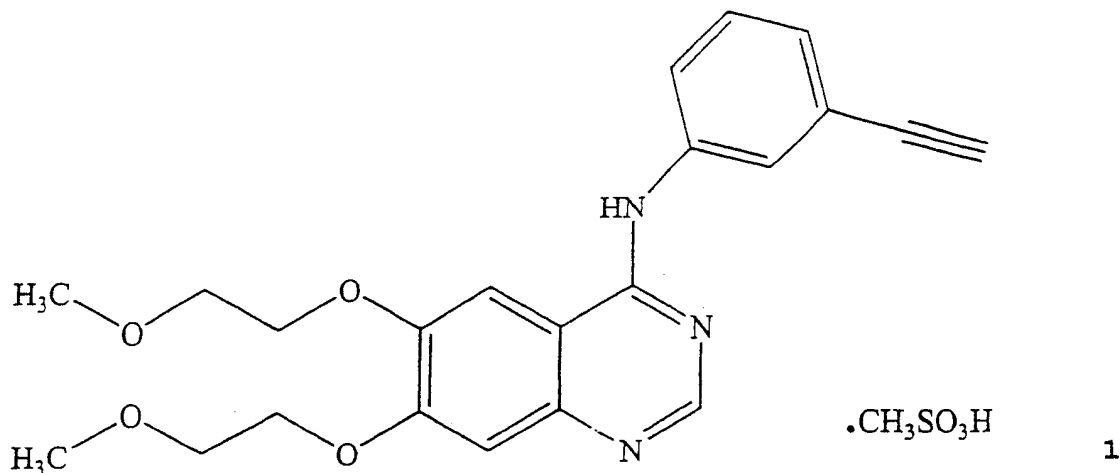
本申请中引用了各种公开出版物。这些公开出版物的全部内容在本文引用作为参考, 以更详细地描述本发明所属的领域的现有技术。

背景技术

N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺, 无论其盐酸盐或甲磺酸盐还是其无水或含水形式, 都用于治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病如癌症。

美国专利 5, 747, 498(1998 年 5 月 5 日批准)的全部内容在本文引用作为参考, 在该专利的实施例 20 中, 公开了[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)胺盐酸盐是致癌的和原致癌的蛋白质酪氨酸激酶 erbB 族的抑制剂, 如表皮生成因子受体(EGFR)的抑制剂, 因此其可以用于治疗人的过度增殖性疾病如癌症。

在 PCT 国际申请 WO 99/55683 (PCT/IB99/00612, 1999 年 4 月 8 日提交)中描述的其甲磺酸盐形式, 其全部内容在本文引用作为参考, 其转让给普通受让人, 结构如下式 1 所示:



其用于治疗增殖性疾病，并且同盐酸盐化合物相比，更优选以胃肠外方式给药，即以溶液的形式效果更好。

该甲磺酸盐化合物比盐酸盐化合物更易溶于水性组合物中，因此，甲磺酸盐化合物更易于以胃肠外方法给药。而其盐酸盐化合物优选以固体剂型如片剂并且口服给药。

发明概述

本发明涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的多晶形物和多晶形物的选择性制备方法，特别是以稳定的多晶形物形式。

本发明还涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺的新用途，无论其盐酸盐或甲磺酸盐，还是其无水或水合物形式，以及其各种多晶形物形式，都用于治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病如癌症。

附图说明

图 1 为其盐酸盐 A 型多晶形物(热动力学较不稳定型)的 X 射线粉末衍射图谱，其在较大范围内图示了第一个峰。

图 2 为其盐酸盐 A 型多晶形物(热动力学较不稳定型)的 X 射线粉末衍射图谱，其在较小范围内更详细地进行图示。

图 3 为其盐酸盐 B 型多晶形物 (热动力学更稳定型)的 X 射线粉末衍

射图谱，其在较大范围内图示了第一个峰。

图 4 为其盐酸盐 B 型多晶形物 (热动力学更稳定型)的 X 射线粉末衍射图谱，其在较小范围内更详细地进行图示。

发明详述

本发明公开了被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的基本上均一(homogeneous)的结晶多晶形物，其显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。该多晶形物的特征还在于图 3 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明公开了被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物，其显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱，其基本上不含有被指定为 A 型多晶形物的多晶形物。该多晶形物的特征还在于图 3 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

相对于 A 型多晶形物，被指定为 B 型多晶形物的多晶形物可以基本上为纯的形式。

本发明还公开了含有 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的基本上均一结晶的多晶形物的组合物，所述多晶形物显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐还显示出具有如下表 3 或表 4 所示的 $2-\theta$ 度大约值表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。并且，以 B 型多晶形物形式的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐特征可以在于图 3 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明还公开了含有被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的结晶多晶形物的组合物，其中所述多晶形物显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图

谱，并且其中相对于 A 型多晶形物，B 型多晶形物的重量百分比至少为 70%。相对于 A 型多晶形物，该组合物含有至少 75%重量的 B 型多晶形物；至少 80%重量的 B 型多晶形物；至少 85%重量的 B 型多晶形物；至少 90%重量的 B 型多晶形物；至少 95%重量的 B 型多晶形物；至少 97%重量的 B 型多晶形物；至少 98%重量的 B 型多晶形物；或至少 99%重量的 B 型多晶形物。

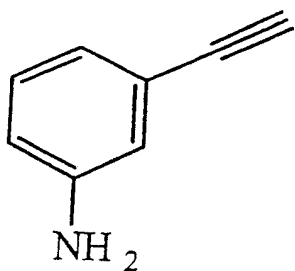
本发明还进一步公开了在含有醇和水的溶剂中通过重结晶 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，进行制备 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 B 型多晶形物的方法。

在该方法中，重结晶可以包括以下步骤：

- a) 加热回流醇、水和 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，以形成溶液；
- b) 将该溶液冷却至大约 65-70°C；
- c) 使该溶液澄清；和
- d) 通过进一步冷却该澄清溶液以沉淀 B 型多晶形物。

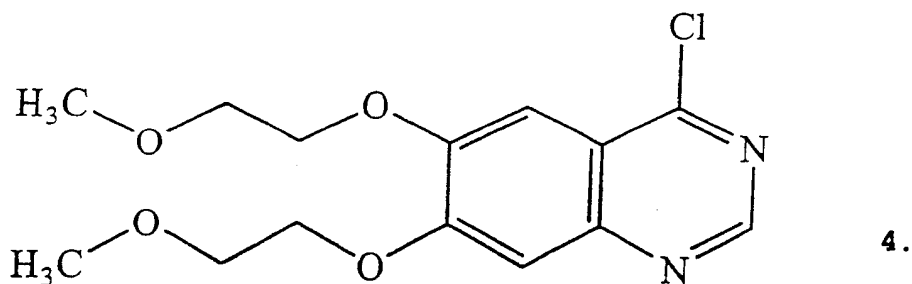
在该方法中，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐通过以下步骤制备：

偶合式 6 的化合物

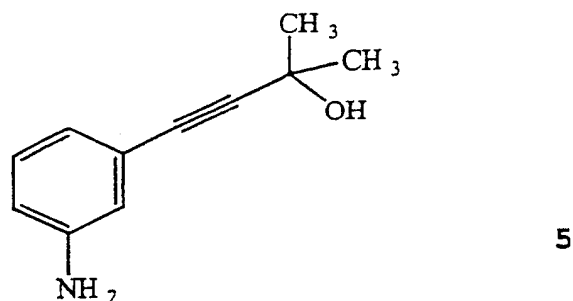


6

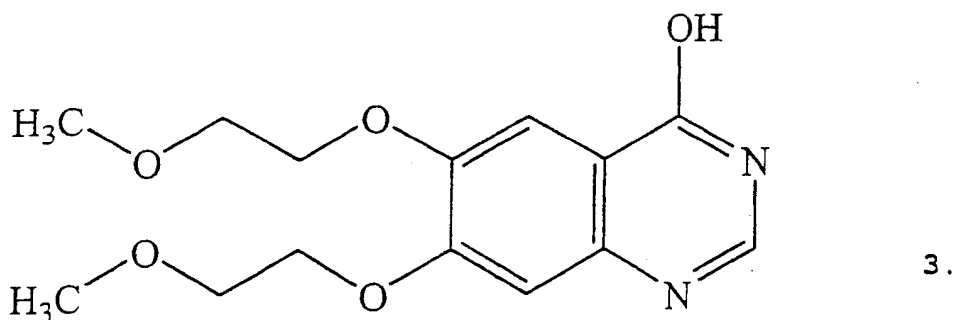
与式 4 的化合物



式 6 化合物的制备是通过在碱金属和溶剂的混悬液中加热下反应式 5 的化合物而进行。



式 4 化合物的制备是通过氯化式 3 化合物而进行。



本发明还公开了用于治疗哺乳动物过度增殖性疾病的药物组合物，其基本上含有治疗有效量的 B 型多晶形物和可药用的载体。

该药物组合物可以适合于口服给药。它可以制成片剂的形式。

本发明还公开了用于治疗哺乳动物过度增殖性疾病的方法，其包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的 B 型多晶形物。

该方法可以用于治疗选自脑癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、食道癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾(renal)

癌、肾(kidney)癌、卵巢癌、妇科癌症和甲状腺癌的癌症。

该方法还可以用于治疗选自非小细胞肺癌(NSCLC)、难愈性卵巢癌、头和颈部癌症、结肠直肠癌和肾癌的癌症。

在该方法中，治疗有效量可以是大约 0.001 至大约 100 mg/kg/天，或者是从大约 1 至大约 35 mg/kg/天。

在该方法中，治疗有效量可以是大约 1 至大约 7000 mg/天；从大约 5 至大约 2500 mg/天；从大约 5 至大约 200 mg/天；从大约 25 至大约 200 mg/天。

还公开了一种用于治疗哺乳动物过度增殖性疾病的方法，其包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的 B 型多晶形物并组合给药选自有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、插入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药和抗雄激素药的抗肿瘤药物。

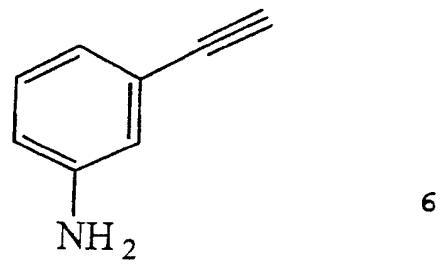
本发明还进一步公开了一种制备组合物的方法，其中所述组合物含有被指定为 B 型多晶形物的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的基本上均一结晶的多晶形物，其显示出具有 $2-\theta$ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱，该方法包括将被指定为 B 型的结晶多晶形物与载体混合。

该载体可以是可药用的载体。

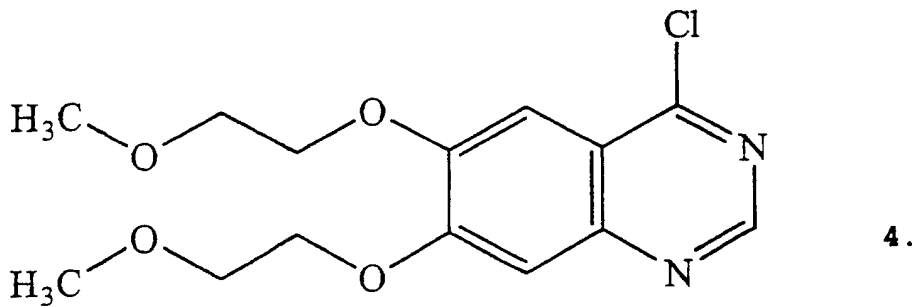
本发明还公开了制备 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 B 型多晶形物的方法，其中该方法包括在含有醇的溶剂中重结晶 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的步骤。

在该方法中，所述溶剂可以进一步含有水。

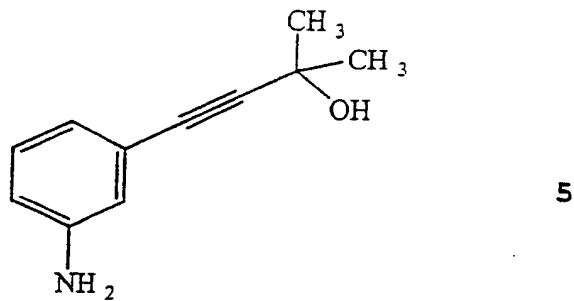
在该方法中，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的制备是通过将式 6 的化合物



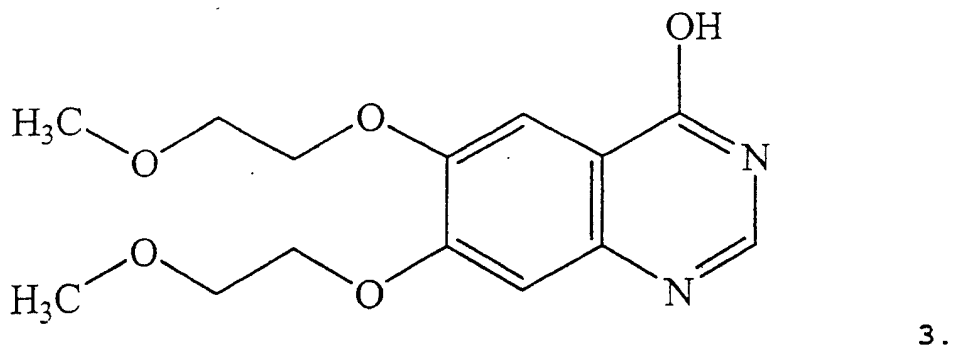
与式 4 的化合物进行偶合。



在该方法中，式 6 化合物的制备是通过在碱金属和溶剂的混悬液中加热下反应式 5 的化合物而进行。

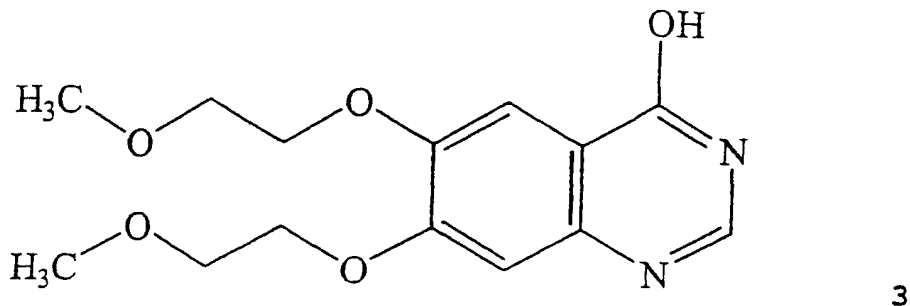


在该方法中，式 4 化合物的制备是通过氯化式 3 化合物而进行。

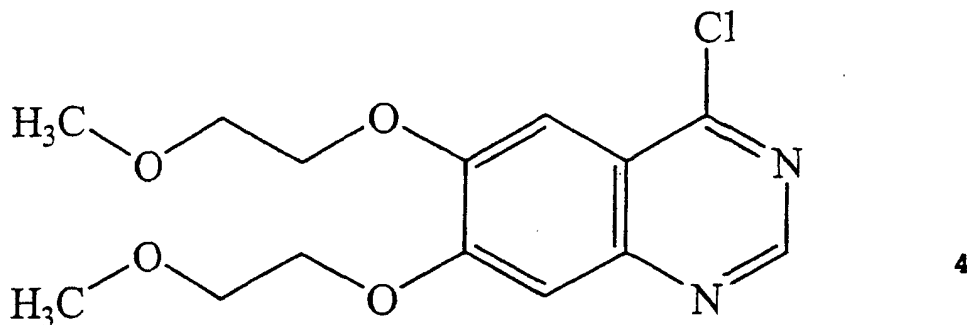


本发明进一步公开了用于制备权利要求 1 的 B 型多晶形物的方法，其包括下列步骤：

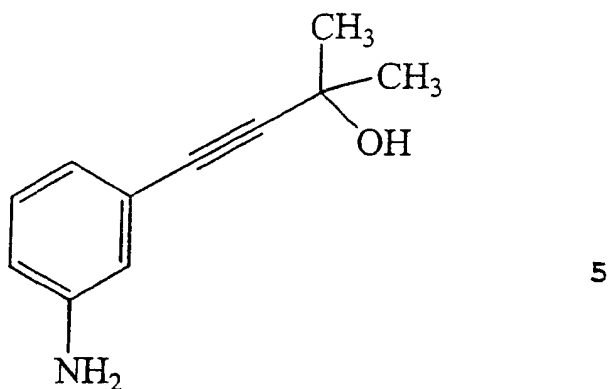
a) 在亚硫酸二氯、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂混合物中进行反应，取代氯化具有羟基的式 3 的起始喹啉胺化合物，



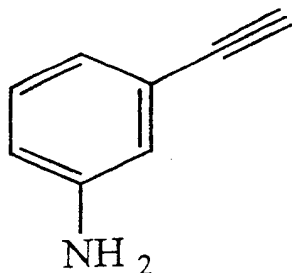
以提供式 4 的化合物；



b) 通过在碱金属和溶剂的混悬液中加热下反应式 5 的化合物，从式 5 化合物的起始原料就地



制备式 6 化合物；



6

c) 式 6 化合物就地与式 4 化合物反应，其中式 6 化合物取代式 4 化合物中的氯，得到 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐；

d) 在醇中重结晶 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，得到 B 型多晶形物。

在该方法中，氯取代可以在氢氧化钠水溶液、碳酸氢钠水溶液、氢氧化钾水溶液、碳酸氢钾水溶液、碳酸钾水溶液、碳酸钠水溶液或其混合物存在下淬灭反应。

本发明还进一步公开了通过重结晶制备 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 B 型多晶形物的方法，其包括下列步骤：

a) 加热回流醇、水和 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，以形成溶液；

b) 将该溶液冷却至大约 65-70°C；

c) 使该溶液澄清；和

d) 通过进一步冷却该澄清溶液以沉淀 B 型多晶形物。

本发明进一步公开了基本由 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 A 型多晶形物组成的组合物，其中所述 A 型多晶形物特征在于图 1 所示的 X 射线粉末衍射图谱中的下列峰。

本发明还公开了基本由 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 A 型多晶形物组成的组合物，其中所述 A 型多晶形物特征在于下表 1 或 2 所示的峰。

本发明还公开了本文中任何一个化合物的前药。

本发明进一步公开了在肿瘤中诱导肿瘤细胞分化的方法，该方法包括将所述细胞与有效量的本文公开的任何一个化合物或组合物相接触。

本发明还公开了用于治疗哺乳动物的 NSCLC (非小细胞肺癌)、小儿科恶性肿瘤、由人乳头瘤病毒(HPV)引起或促进的宫颈癌和其它肿瘤、黑素瘤、Barrett 食道(前恶性综合症)、肾上腺和皮癌和自身免疫性疾病，肿瘤性皮肤病和动脉粥样硬化的方法，该方法包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的含有至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺及其无水和水合物型的可药用的盐的组合物。

该治疗可以进一步包括减轻的或新辅助(neo-adjuvant) /辅助单治疗(monotherapy)；或者包括阻断表皮生成因子受体(EGFR)。

该方法还可以用于治疗表达 EGFRvIII 的肿瘤。

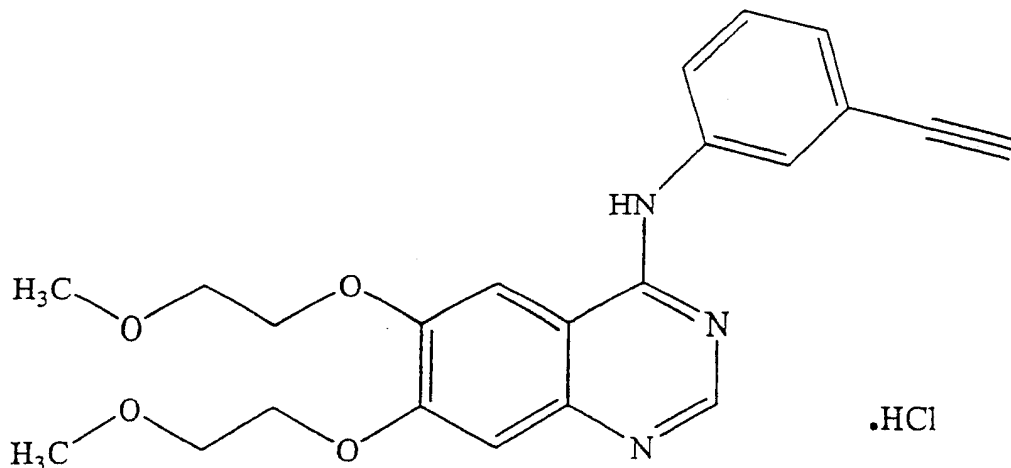
该方法还可以进一步包括与任何化学治疗和免疫治疗的组合；或者应用抗 EGFR 和抗 EGF 抗体中的任何一个或两个同时进行治疗；或者对所述哺乳动物给药选自 MMP (基质-金属-蛋白酶)、VEGFR (血管内皮生长因子受体)、法呢基转移酶、CTLA₄ (细胞毒性 T-淋巴细胞抗原 4)和 erbB2 的抑制剂、VEGFR 的 MAb, rhuMAb-VEGF、erbB2 MAb 和 avb3 Mab 的药物。

使用的药物化合物可以是用于癌症治疗的、或用于与抗激素治疗组合的、或在放射治疗方案中用于抑制人肿瘤生长的辐射敏化剂。

本发明进一步公开了用于化学预防暴露于太阳光下的区域的皮肤中基底细胞癌或鳞状细胞癌或对所述癌高风险人群进行化学预防的方法，所述方法包括对所述人给药治疗有效量的含有至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺及其无水和水合物型的可药用盐的药物组合物。

本发明还公开了诱导肿瘤中肿瘤细胞分化的方法，该方法包括将所述细胞与至少一种 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺化合物及其无水和水合物型的可药用盐相接触。

因此，本发明的目的在于提供一种制备盐酸盐形式的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐(式 2)的方法：



2 (A 和 B 型多晶形物)

使其更适合于片剂和口服给药，并且基本上由稳定型的多晶形物(B 型多晶形物)构成，以及基本上为纯型的该 B 型多晶形物形式的化合物和中间体 A 型多晶形物。

本发明进一步的目的在于以口服给药药物组合物的形式提供该稳定的 B 型多晶形物。

盐酸盐的稳定性是在患者治疗应用中应该考虑的，这是由于这方面的差异会影响有效剂量水平和给药方式。现已发现 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺的盐酸盐以两种多晶形物状态存在，即多晶形物 A 和 B。这与甲磺酸盐化合物不同，它存在有三种多晶形物状态(甲磺酸盐多晶形物 A、B 和 C)。发现该盐酸盐的 B 型多晶形物是热动力学最稳定型和所需要的形式，本发明包括以基本上纯的 B 型多晶形物形式存在的 B 型多晶形物化合物，基本上纯的 B 型多晶形物的药物组合物，特别是片剂形式，以及选择性制备该化合物的方法。

美国专利 5,747,498 中公开的盐酸盐化合物实际上含有 A 型多晶形物和 B 的混合物，因为其稳定性的部分降低(即由于 A 型多晶形物成分引起)，对于片剂剂型并不比甲磺酸盐形式更优选。

特别地，本发明涉及制备 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐形式化合物的方法，以及以高产率制备稳定的 B 型的方法。已发现 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺的甲磺酸盐具有至少三种被确定为 A、B 和 C 的稳定性增加的多晶型，其

具有不同的 X 射线粉末衍射图谱。盐酸盐 A 型多晶形物 (A_1 和 A_2) 和 B (B_1 和 B_2) 型的 X 射线粉末衍射图谱如下图 1-4 所示: 图 1 和 3 的图谱分别在更大范围内充分地图示了 A 和 B 第一个峰, 图 2 和 4 的图谱分别在更小范围内更详细地图示了 A 和 B。

上述图 1-4 的 X 射线粉末衍射图谱中的数据列于下表 1-4 中:

表 1: A 型多晶形物

阳极: Cu-波长 1: 1.54056 波长 2: 1.54439 (Rel 强度: 0.500)

范围#1-耦合的 (Coupled:) 3.000 - 40.000 级阶 (StepSize): 0.040 级时 (StepTime): 1.00

平宽 (Smoothing Width): 0.300 阈值: 1.0

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
15.82794	100.0	6.63179	1.7	4.54453	4.8	3.61674	8.2	2.91238	3.5
14.32371	3.9	5.84901	2.1	4.19685	4.7	3.50393	9.3	2.73148	3.7
11.74376	1.5	5.69971	2.3	4.16411	4.4	3.40200	6.0	2.60193	1.8
11.03408	1.2	5.46922	2.4	3.97273	4.7	3.35174	5.3	2.48243	1.3
10.16026	1.4	5.21396	3.6	3.91344	12.4	3.29005	4.2	2.40227	2.2
8.98039	13.1	4.80569	3.5	3.78223	24.2	3.05178	7.1	2.31297	1.7
7.85825	7.8	4.70077	12.2	3.67845	8.8	2.97750	3.0		

表 2: A 型多晶形物

阳极: Cu-波长 1: 1.54056 波长 2: 1.54439 (Rel 强度: 0.500)

范围#1-耦合的: 3.000 - 40.000 级阶: 0.040 级时: 1.00

平宽: 0.300 阈值: 1.0

2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
5.579	100.0	13.340	1.7	19.517	4.8	24.594	8.2	30.673	3.5
6.165	3.9	15.135	2.1	21.152	4.7	25.398	9.3	32.759	3.7
7.522	1.5	15.534	2.3	21.320	4.4	26.173	6.0	34.440	1.8
8.006	1.2	16.193	2.4	22.360	4.7	26.572	5.3	36.154	1.3
8.696	1.4	16.991	3.6	22.703	12.4	27.080	4.2	37.404	2.2
9.841	13.1	18.447	3.5	23.502	24.2	29.240	7.1	38.905	1.7
11.251	7.8	18.862	12.2	24.175	8.8	30.007	3.0		

表 3: B 型多晶形物

阳极: Cu-波长 1: 1.54056 波长 2: 1.54439 (Rel 强度: 0.500)

范围#1-耦合的: 3.000 - 40.040 级阶: 0.040 级时: 1.00

平宽: 0.300 阈值: 1.0

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
14.11826	100.0	5.01567	2.5	3.86656	4.8	3.23688	0.9	2.74020	1.7
11.23947	3.2	4.87215	0.7	3.76849	2.3	3.16755	1.5	2.69265	1.7
9.25019	3.9	4.72882	1.5	3.71927	3.0	3.11673	4.3	2.58169	1.5
7.74623	1.5	4.57666	1.0	3.63632	6.8	3.07644	1.4	2.51043	0.8
7.08519	6.4	4.39330	14.4	3.53967	10.0	2.99596	2.1	2.47356	1.0
6.60941	9.6	4.28038	4.2	3.47448	3.7	2.95049	0.9	2.43974	0.6
5.98828	2.1	4.20645	14.4	3.43610	3.9	2.89151	1.6	2.41068	1.1
5.63253	2.9	4.06007	4.7	3.35732	2.8	2.83992	2.2	2.38755	1.4
5.22369	5.5	3.95667	4.5	3.31029	5.6	2.81037	2.4	2.35914	1.7

表 4: B 型多晶形物

阳极: Cu-波长 1: 1.54056 波长 2: 1.54439 (Rel 强度: 0.500)

范围#1-偶合的: 3.000 - 40.040 级阶: 0.040 级时: 1.00

平宽: 0.300 阈值: 1.0

2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
6.255	100.0	17.668	2.5	22.982	4.8	27.534	0.9	32.652	1.7
7.860	3.2	18.193	0.7	23.589	2.3	28.148	1.5	33.245	1.7
9.553	3.9	18.749	1.5	23.906	3.0	28.617	4.3	34.719	1.5
11.414	1.5	19.379	1.0	24.459	6.8	29.000	1.4	35.737	0.8
12.483	6.4	20.196	14.4	25.138	10.0	29.797	2.1	36.288	1.0
13.385	9.6	20.734	4.2	25.617	3.7	30.267	0.9	36.809	0.6
14.781	2.1	21.103	14.4	25.908	3.9	30.900	1.6	37.269	1.1
15.720	2.9	21.873	4.7	26.527	2.8	31.475	2.2	37.643	1.4
16.959	5.5	22.452	4.5	26.911	5.6	31.815	2.4	38.114	1.7

可以理解 X 射线粉末衍射图谱只是鉴定包括 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐化合物的原子排列的许多种方法之一, 本领域已知的其它方法, 例如单晶 X 射线衍射(single crystal X-ray diffraction)可以用于鉴别存在 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 B 型多晶形物的样品、组合物或其它制品。

本发明涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 B 型多晶形物的化合物, 其显示出具有 2- θ 度大约 6.26、12.48、13.39、16.96、20.20、21.10、22.98、24.46、25.14 和 26.91 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。本发明还涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的多晶形物, 其显示出具有 2- θ 度大约为如上表 4 的值表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。

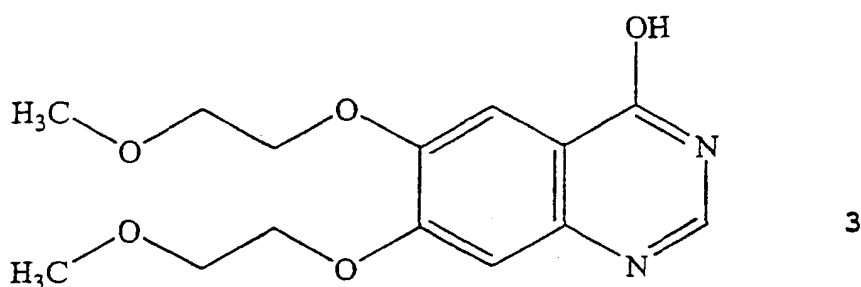
本发明涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 A 型多晶形物的化合物, 其显示出具有 2- θ 度大约 5.58、9.84、

11.25、18.86、22.70、23.50、24.18、24.59、25.40 和 29.24 表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。本发明还涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的多晶形物, 其显示出具有 $2-\theta$ 度大约为如上表 2 的值表示的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱。

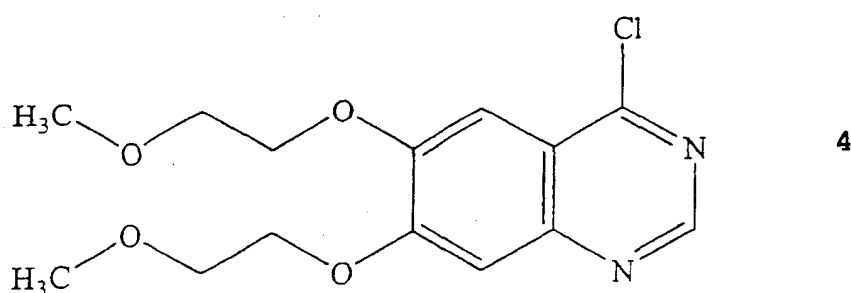
制备方法

按照本发明的方法, 通过以下步骤制备 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐(式 1 化合物)的基本上纯的 B 型多晶形物:

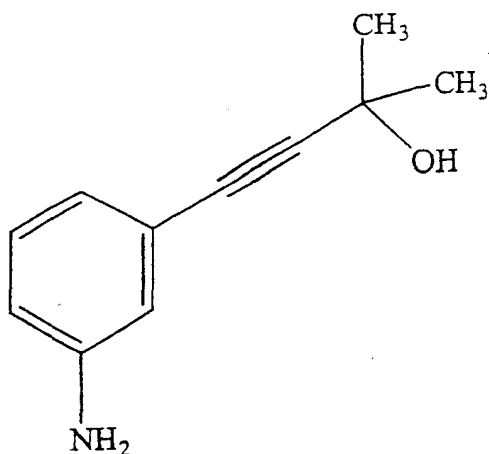
1) 如通过在亚硫酸二氯、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂混合物中进行反应, 取代氯化具有羟基的喹唑啉胺化合物(式 3):



最后用氢氧化钠或碳酸氢钠水溶液淬灭该反应。用氯代替羟基以高产率制备出式 4 的化合物;

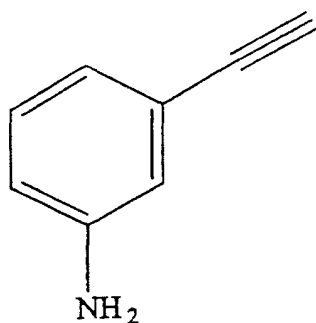


2) 通过在 NaOH (或 KOH, 或它们的组合)在甲苯的混悬液中加热下反应式 5 化合物, 从式 5 化合物的起始原料



5

制备式 6 化合物；



6

3) 式 6 化合物与步骤 1 中的式 4 化合物反应，其中式 6 化合物代替式 4 化合物中的氯，得到 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺盐酸盐(式 2 化合物)，产率 97%；

4) 在含有醇(例如 2B-乙醇)和水的溶剂中，重结晶式 2 化合物(含有 A 型多晶形物和 B 型多晶形物)，通常以高产率例如大约 85%得到更稳定的 B 型多晶形物。

因此，本发明涉及 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺盐酸盐 B 型多晶形物的制备方法，该方法包括在含有醇和水的溶剂中重结晶 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺盐酸盐。在一个实施方案中，该方法包括以下步骤：加热回流醇、水和 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺盐酸盐，以形成溶液；将该溶液冷却至大约 65-70℃；使该溶液澄清；通过进一步冷却该澄清溶液以沉淀 B 型多晶形物。在一个实施方案中，所述醇为乙醇。在一个优选实施方案中，乙醇与水的比例为 4: 1。预期其它低级醇例如 C₁-C₄ 醇也适合用于重结晶 B 型多晶形物，根据需要调节醇与水的比例。在另一个

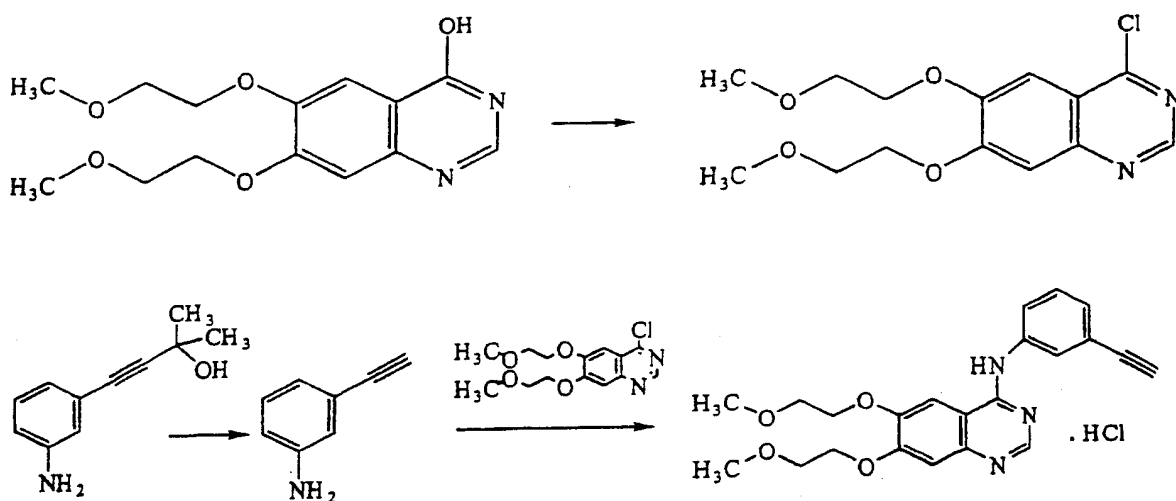
优选实施方案中,要重结晶化合物的存在量大约为溶剂总体积的 0.05(重量/容积)。在一个实施方案中,通过式 6 化合物与式 4 化合物偶合制备 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐。在另一个实施方案中,通过在碱金属和溶剂的混悬液中加热下反应式 5 化合物,制备式 6 化合物。

在一个实施方案中,通过在亚硫酸二氯、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂混合物中反应式 3 化合物以使其氯化,随后用氢氧化钠水溶液淬灭该反应,制备式 4 的化合物。或者碳酸氢钠水溶液可以替代氢氧化钠溶液。

本发明涉及通过上述方法制备的 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐 B 型多晶形物。在一个实施方案中,通过本文中描述的起始原料制备 B 型多晶形物。在一个优选实施方案中,通过本文中描述的起始原料与本文中描述的方法和后面实施例中的试剂和条件下反应,制备 B 型多晶形物。

一般性合成

已发现 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐以 A 和 B 型两种不同的无水多晶形物形式存在。多种多晶形物的制备方法是各成分分别按照下列路线进行反应。



应用

如上面提到的美国专利 5,747,498 和 PCT WO 99/55683 所述,按照

本发明的化合物可以用于治疗哺乳动物增殖性疾病，其包括治疗有效量的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐或甲磺酸盐以及可药用的载体。

在本文中使用的术语“本发明的化合物”优选为盐酸盐 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐的 B 型多晶形物，但是并不意味着排除甲磺酸盐形式或其三种多晶形物、或其盐酸盐 A 型多晶形物、或其盐酸盐 B 和 A 型多晶形物的混合物、或该化合物的其它非结晶型。

在本文中使用的术语“治疗(treating)”除非另有说明，是指反转、减轻、抑制该术语所应用的疾病或病症，或防止所述疾病或病症，或所述疾病或病症的一种或多种症状。在本文中使用的术语“治疗(treatment)”是指治疗(treating)的行动，其中所述“治疗(treating)”如此前所定义。

在本文中使用的“非正常细胞生长”是指不依赖于正常细胞调控机理的生长(例如，接触抑制的缺失)，其包括正常细胞的非正常生长和非正常细胞的生长。其包括但不限于下列非正常生长：(1) 肿瘤细胞(肿瘤)，包括良性的和恶性的，表达活性 Ras 肿瘤基因；(2) 肿瘤细胞(肿瘤)，包括良性的和恶性的，其中由于另一种基因的致癌突变，Ras 蛋白被活化；(3) 其它增殖性疾病的良性和恶性细胞，其中发生异常 Ras 活化。这些良性增殖性疾病的例子有牛皮癣、良性前列腺肥大、人乳头瘤病毒(HPV)和再狭窄。在本文中使用的“非正常细胞生长”还包括细胞的非正常生长，包括良性的和恶性的，它是由于下列酶法尼基蛋白转移酶、蛋白激酶、蛋白磷酸酶、类脂激酶、类脂磷酸酶的活化、或转录因子、或细胞内或细胞表面受体蛋白的活化所导致。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物，还另外用于治疗多种含有过度增殖性细胞的其它人肿瘤，所述过度增殖性细胞通过被 EGFR 刺激的信号转导通路所活化，不管是 EGFR 蛋白本身的过量表达(例如，由于一种或多种改变的转录、改变的 mRNA 降解、或基因扩增)，应用另一种受体蛋白 EGFR 可以形成异二聚体，还是活化 EGFR 的一种配体(例如 EGF、TGF α 、双调蛋白、 β -动物纤维素、肝素结合的 EGF、或 epiregulin)，或异二聚受体，

或是依赖或部分依赖于 EGFR 蛋白“正常”水平的活性，无论活化是通过细胞外配体、细胞内信号转导通路和/或遗传改变，还是多晶形物，其导致能产生增加的或配体依赖性活性的氨基酸取代(例如 EGFRvIII, Archer G.E.等(1999) *Clinical Cancer Research* 5: 2646-2652)。这些肿瘤，包括良性的和恶性的，包括肾(如肾、肾细胞、肾盂)，肝，肾，膀胱(特别是侵袭性肿瘤)，乳腺(包括雌激素受体阴性和阳性肿瘤，黄体酮受体阴性和阳性肿瘤)，胃，食道(包括 Barrett 粘膜、鳞状细胞癌和腺癌)，喉，卵巢，结直肠(特别是深度侵袭性肿瘤)，包括肛门，前列腺，胰腺，肺(特别是非小细胞肺癌(NSCLC)腺癌，大细胞肿瘤，和鳞状细胞癌，而且还包括活性(鳞状化生和非典型炎症)，以及癌症前期的(发育异常和在原位癌)，与 NSCLC 腺癌和鳞状细胞癌有关的支气管损伤)，妇科，包括阴门，子宫内膜，子宫(例如肉瘤)，子宫颈，阴道，输卵管癌，甲状腺，肝癌，皮肤肿瘤，肉瘤，脑肿瘤，包括成胶质细胞瘤(包括多态成胶质细胞瘤)，星形细胞瘤，神经鞘瘤，室管膜瘤，成神经管细胞瘤，脊膜瘤，和垂体腺瘤，和多种其它头和颈肿瘤(特别是鳞状上皮细胞癌)，以及所有上述的转移瘤。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物，还另外用于治疗哺乳动物中多种含有过度增殖性细胞的其它人增生性疾病，所述过度增殖性细胞通过能被 EGFR 刺激的信号转导通路所活化，如皮肤(例如牛皮癣)或前列腺(例如 BPH)的良性增生，慢性胰腺炎，或胰腺管上皮细胞的活性增生，肾疾病(包括增生性肾小球肾炎和糖尿病诱导的肾疾病)，其中组合物含有治疗有效量的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，优选 B 型多晶形物，以及可药用的载体。

另外，包括按照本发明制备的化合物的组合物提供了哺乳动物胚细胞移植的预防，其中所述组合物含有治疗有效量的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，优选 B 型多晶形物，以及可药用的载体。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物，还另外用于治疗其中细胞通过被 EGFR 刺激的

信号转导通路所活化的其它疾病，不管是 EGFR 蛋白本身的过量表达(例如，由于一种或多种改变的转录、改变的 mRNA 降解、或基因扩增)，应用另一种受体蛋白它可以形成异二聚体，还是活化 EGFR 的一种配体(例如 EGF、TGF α 、双调蛋白、 β -动物纤维素、肝素结合的 EGF、或 epiregulin)，或异二聚受体，或是依赖或部分依赖于 EGFR 蛋白“正常”水平的活性，无论活化是通过细胞外配体、细胞内信号转导通路和/或遗传改变，还是多晶形物，其导致能产生增加的或配体依赖性活性的氨基酸取代(例如 EGFRvIII, Archer G.E.等(1999) *Clinical Cancer Research* 5: 2646-2652)。这些肿瘤可以包括神经元癌，神经胶质癌，星细胞瘤，下丘脑肿瘤，和其它腺癌，巨嗜细胞癌，上皮肿瘤，基质肿瘤，或囊胚腔性质(blastocoelic nature)，其中可以涉及通过 EGFR 的异常或“正常”功能、表达、活化或发信号。这些疾病可以进一步涉及脂肪细胞脂肪生成的通过 EGF (或刺激 EGFR 或异二聚受体的其它配体)的调控，骨再吸收，下丘脑 CRH 释放，肝脂肪累积，T-细胞增殖，皮肤组织增殖或分化，角膜上皮组织增殖或分化，巨嗜细胞趋化性或吞噬作用，星形胶质，伤口愈合，多囊肾疾病，肺上皮增殖或分化(例如与哮喘性导气管重新塑造或组织修复有关)，炎性关节炎(例如类风湿性关节炎，与全身性红斑狼疮相关的关节炎，牛皮癣性关节炎)，睾丸雄激素生成，胸腺上皮细胞增殖，子宫上皮细胞增殖，血管生成，细胞存活，编程性细胞死亡，NF κ B 活化，血管平滑肌细胞增殖，再狭窄，或肺液体分泌。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物，还另外用于治疗多种白血病(慢性和急性)和淋巴恶性肿瘤(例如淋巴细胞淋巴瘤病)，糖尿病，糖尿病和其它视网膜病，如 retinopathy 或早熟，与年老有关的黄斑变性，儿童实体肿瘤，神经胶质瘤，血管瘤，黑素瘤，包括眼内或葡萄膜黑素瘤，Kapos 肉瘤，Hodgkin 病，表皮样癌，内分泌系统癌症(例如甲状旁腺癌，肾上腺癌)，骨小肠(bone small intestine)癌，尿道癌，阴茎癌，和输尿管癌，动脉粥样硬化，皮肤疾病如湿疹和硬皮症，霉菌似真菌病(mycoses fungoid)，软组织肉瘤，和中枢神经系统瘤(例如初级 CNS 淋巴瘤，脊椎肿瘤，脑干神经胶质瘤，或垂体腺瘤)。

上述任何一种过度增殖或其它疾病的治疗可以应用[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐, 优选其稳定的 B 型多晶形物的单治疗, 也可以涉及除它之外的一种或多种其在本质上是抗过度增殖、抗肿瘤或抗增生的其它药物或治疗(例如放疗, 化疗)。通过治疗的均一成分的同时、顺序、循环或分开剂量给药, 可以获得该联合治疗。对于上述任何治疗, [6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐, 优选其稳定的 B 型多晶形物的通常使用剂量为 1-7000 mg/天, 优选 5-2500 mg/天, 最优选 5-200 mg/天。

并且, 多种类型的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺包括甲磺酸盐和盐酸盐形式(所有多晶形物)以及其它可药用的盐的形式和无水物和水合物的形式, 应用治疗有效量的上述化合物和可药用的载体, 都可以治疗哺乳动物中 NSCLC 的特殊疾病(非小细胞性肺癌), 小儿恶性肿瘤, 宫颈癌, 和由人乳头状瘤病毒(HPV)引起或促进的其它肿瘤, 黑素瘤, Barrett 食道瘤(恶性前综合症), 肾上腺和皮肤癌, 以及自体免疫性和皮肤肿瘤疾病如霉菌真菌, 以及基础化学预防或皮肤鳞状细胞性癌, 特别是暴露于阳光下的区域或已知对如癌症高风险的人。另外, 上述化合物用于治疗动脉粥样硬化, 其具有牵涉到能造成动脉粥样硬化斑的血管平滑肌细胞过度增殖的表皮生成因子(G.E. Peoples 等, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 92: 6547-6551, 1995)。

本发明的化合物是强有效的 erbB 族的致癌的和原致癌(protooncogenic)的蛋白酪氨酸激酶的抑制剂, 如表皮生成因子受体(EGFR), erbB2, HER3, 或 HER4, 因此, 它们适合用于哺乳动物特别是人的抗增殖(例如抗癌症)药物的治疗用途。本发明的化合物还是血管生成和/或血管发生的抑制剂。

本发明的化合物还可以用于治疗多种其它疾病, 其中涉及与多种蛋白酪氨酸激酶相关的多种异常表达配体/受体相互作用或活化或信号传导事件。这些疾病可以包括涉及 erbB 酪氨酸激酶的异常功能、表达、活化或发信号的神经元、神经胶质、星形细胞、下丘脑、腺体、巨噬细胞、上皮、基质或囊胚腔性质的疾病。另外, 本发明的化合物可以对涉及鉴别的和尚未鉴别的酪氨酸激酶(其能够被本发明的化合物抑制)的炎性、血

管源性和免疫性疾病具有治疗用途。

除了用该化合物直接治疗上述疾病以外，这些一般性的应用和治疗可以作为在阻滞表皮生成因子受体(EGFR)中，减轻的或新佐剂/佐剂单治疗，用于治疗表达 EGFR 变体(已知为 EGFRvIII)的肿瘤(例如，DK Moscatello 等，Cancer Res.55: 5536-5539, 1995)，以及与化疗和免疫治疗的组合治疗。如下更详细地描述，该治疗还可以与抗-EGFR 和抗-EGF 抗体组合，或与下列物质的抑制剂组合：MMP (基质-金属-蛋白酶)，其它的酪氨酸激酶包括 VEGFR(血管内皮生长因子受体)，法呢基转移酶，CTLA₄.(细胞毒性 T-淋巴细胞抗原 4)，和 erbB2。进一步的治疗包括 VEGFr 的 Mab，和其它癌症相关的抗体，它们包括 rhuMAb-VEGF (Genentech, III 期)，商品名为 Herceptin 的 erbB2 Mab (Genentech, III 期)，或商品名为 Vitaxin 的 avb3 Mab (Applied Molecular Evolution/MedImmune, II 期)。

本发明还涉及一种药物组合物以及治疗哺乳动物中上述任何一种疾病的方法，包括给药所述哺乳动物治疗有效量的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺，优选盐酸盐的 B 型多晶形物，以及可药用的载体。

组合治疗

该活性化合物可以用作单一治疗，或者可以与一种或多种物质或治疗药物如抗-EGFR 和抗-EGF 抗体组合，或与下列物质的抑制剂组合：MMP (基质-金属-蛋白酶)，其它的酪氨酸激酶包括 VEGFR(血管内皮生长因子受体)，法呢基转移酶，CTLA₄.(细胞毒性 T-淋巴细胞抗原 4)，和 erbB2，以及 VEGFr 的 Mab，以及其它相关的抗体，包括 rhuMAb-VEGF、erbB2 Mab 或 avb3。

因此，该活性化合物可以与一种或多种其它抗肿瘤药物一起应用，例如，这些药物选自例如有丝分裂抑制剂，例如长春碱；烷化剂，例如顺铂、卡铂和环磷酰胺；抗代谢物，例如 5-氟尿嘧啶，阿糖胞苷和羟基脲，或者例如在欧洲专利申请 239362 中公开的一种优选的抗代谢物，如 N-(5-[N-(3, 4-二氢-2-甲基-4-氧喹唑啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸；生长因子抑制剂；细胞周期抑制剂；插入抗生素，例如

阿霉素和博莱霉素；酶，例如干扰素；和抗激素药，例如抗雌激素药如他莫昔芬® (D (三苯氧胺)，或者例如抗雄激素药，如卡地索®(4'-氟基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰苯胺)。

在进一步的实施方案中，在本文描述的组合物治疗方法中，本发明的化合物可以与一种或多种抗血管生成药组合应用，如一种或多种 MMP-2(基质-金属-蛋白酶-2)抑制剂，一种或多种 MMP-9(基质-金属-蛋白酶-9)抑制剂，和/或一种或多种 COX-II(环加氧酶 II)抑制剂。对于与本发明组合物的组合治疗，根据本文所述化合物和那些已知或所述化合物的有效量，本领域普通技术人员可以确定本发明化合物和化疗或其它用于抑制异常细胞生长的药物(例如其它抗增殖药、抗血管生成、信号转导抑制剂或免疫系统增强药)的有效量。这些治疗药物和组合物的给药剂型和路径可以基于含有本发明化合物作为唯一活性成份的组合物和药物所述的信息和与其组合的化疗药物或其它药物提供的信息所确定。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法中使用的化合物的产生，其包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的 N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐，并组合以选自下组的抗肿瘤药：有丝分裂抑制剂，烷化剂，抗代谢物，插入抗生素，生长因子抑制剂，细胞周期抑制剂，酶，拓扑异构酶抑制剂，生物反应调节器，抗激素药，和抗雄激素药。

该化合物还可以用作癌症治疗的放射敏化剂，并且可以与抗激素治疗组合。辅助放射治疗的参数例如参见 PCT/US99/10741，其在 1999 年 11 月 25 日公开，国际公开号 WO 99/60023，其公开在本文引用作为参考。对于这种类型的治疗，例如为了抑制肿瘤生长，使用 1-100 Gy 的放射剂量，并优选联合给药至少 50 mg 的该药物化合物，优选的剂量方案至少每周 5 天，持续 2-10 周。因此，本发明进一步涉及用于抑制哺乳动物异常细胞生长的方法，该方法包括对哺乳动物给药一定量的本发明化合物或其可药用的盐或溶剂化物或前药并组合放射治疗，其中与放射治疗组合的该化合物、其盐、溶剂化物或前药的量能够有效抑制哺乳动物异常细胞生长。放射治疗的给药技术是本领域普通技术人员所公知的，这些技术可以用于本文描述的组合治疗。

在本发明描述的方法和药物组合物中，抗血管生成药如 MMP-2(基质-金属-蛋白酶-2)抑制剂、MMP-9(基质-金属-蛋白酶-9)抑制剂和 COX-II(环加氧酶 II)抑制剂可以与本发明的化合物联合应用。有用的 COX-II 抑制剂的例子包括 CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib 和 rofecoxib。有用的基质-金属-蛋白酶抑制剂的例子在下列专利中公开：WO 96/33172(1996年10月24日公开)、WO 96/27583(1996年3月7日公开)、欧洲专利申请 No.97304971.1 (1997年7月8日提交)、欧洲专利申请 No.99308617.2 (1999年10月29日提交)、WO 98/07697(1998年2月26日公开)、WO 98/03516(1998年1月29日公开)、WO 98/34918(1998年8月13日公开)、WO 98/34915(1998年8月13日公开)、WO 98/33768(1998年8月6日公开)、WO 98/30566(1998年7月16日公开)、欧洲专利申请 606, 046(1994年7月13日公开)、欧洲专利申请 931, 788(1999年7月28日公开)、WO 90/05719(1990年3月31日公开)、WO 99/52910(1999年10月21日公开)、WO 99/52889(1999年10月21日公开)、WO 99/29667(1999年6月17日公开)、PCT 国际申请号 No.PCT/IB98/01113 (1998年7月21日提交)、欧洲专利申请 No.99302232.1(1999年3月25日提交)、英国专利申请号 9912961.1(1999年6月3日提交)、美国临时申请号 60/148, 464(1999年8月12日提交)、美国专利 5, 863, 949(1999年1月26日批准)、美国专利 5, 861, 510(1999年1月19日授权)、和欧洲专利公开 780, 386(1997年6月25日公开)，所有这些文献在本文公开作为参考。优选的 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂是对抑制 MMP-1 具有很少的或没有活性的那些。更优选相对于其它基质-金属-蛋白酶(即 MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 和 MMP-13)选择性抑制 MMP-2 和/或 MMP-9 的那些。

用于本发明的 MMP 抑制剂的一些具体例子为 AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, 以及下面列出的化合物：

3- [[4- (4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]- (1-羟基氨甲酰基-环戊基)-氨基]-丙酸；

3-外-3- [4- (4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺；

(2R, 3R) 1- [4- (2-氯-4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-3- 羟基-3-甲基-哌啶-2-羧酸羟基酰胺;

4- [4- (4-氟-苄氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃- 4-羧酸羟基酰胺;

3-[[4-(4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨甲酰基-环丁基)-氨基]-丙酸;

4- [4- (4-氯-苄氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃- 4-羧酸羟基酰胺;

(R) 3- [4- (4-氯-苄氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-3-羧酸羟基酰胺;

(2R, 3R) 1- [4- (4-氟-2-甲基-苄氧基)-苯磺酰基]-3- 羟基-3-甲基-哌啶-2-羧酸羟基酰胺;

3-[[4-(4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨甲酰基-1-甲基-乙基)-氨基]-丙酸;

3-[[4-(4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-(4-羟基氨甲酰基-四氢吡喃-4-基)-氨基]-丙酸;

3-外-3- [4- (4-氯-苄氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺;

3-内-3- [4- (4-氟-苄氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺;和

(R) 3- [4- (4-氟-苄氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-3-羧酸羟基酰胺;

以及所述化合物的可药用的盐和溶剂化物。

其它的抗血管生成药, 包括其它 COX-II 抑制剂和其它 MMP 抑制剂, 也可以用作本发明。

本发明的化合物还可以与信号转导抑制剂使用, 如能抑制 EGFR(表皮生长因子受体)反应的药物, 如 EGFR 抗体, EGF 抗体, 以及为 EGFR 抑制剂的其它分子; VEGF(血管内皮生长因子)抑制剂, 如 VEGF 受体以及能抑制 VEGF 的分子; 和 erbB2 受体抑制剂, 如结合到 erbB2 受体上的其它有机分子或抗体, 例如 HERCEPTIN™ (Genentech, Inc.of South San Francisco, California, USA)。

EGFR 抑制剂例如在以下文献中公开: WO 95/19970(1995 年 7 月 27 日公开)、WO 98/14451(1998 年 4 月 9 日公开)、WO 98/02434(1998 年 1 月 22 日公开)、以及在美国专利 5, 747, 498(1998 年 5 月 5 日授权)描述的其它化合物, 这些化合物可以用于这里描述的本发明。EGFR 抑制药包

括但不限于单克隆抗体 C225 和抗-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), 化合物 ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA), 和 OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) 和 EGF 融合毒素 (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts)。这些以及其它的 EGFR 抑制剂可以用于本发明。

VEGF 抑制剂, 例如 SU-5416 和 SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA) 也可以与本发明的化合物组合。VEGF 抑制剂例如在下列文献中公开: 例如 WO 99/24440 (1999 年 5 月 20 日公开)、PCT 国际申请 PCT/IB99/00797 (1999 年 5 月 3 日提交)、WO 95/21613 (1995 年 8 月 17 日公开)、WO 99/61422 (1999 年 12 月 2 日公开)、美国专利 5, 834, 504 (1998 年 11 月 10 日授权)、WO 98/50356 (1999 年 11 月 12 日公开)、美国专利 5, 883, 113 (1999 年 3 月 16 日授权)、美国专利 5, 886, 020 (1999 年 3 月 23 日授权)、美国专利 5, 792, 783 (1998 年 8 月 11 日授权)、WO 99/10349 (1999 年 3 月 4 日公开)、WO 97/32856 (1997 年 9 月 12 日公开)、WO 97/22596 (1997 年 6 月 26 日公开)、WO 98/54093 (1998 年 12 月 3 日公开)、WO 98/02438 (1998 年 1 月 22 日公开)、WO 99/16755 (1999 年 4 月 8 日公开)、和 WO 98/02437 (1998 年 1 月 22 日公开), 所有这些文献在本文引用作为参考。用于本发明的一些具体 VEGF 抑制剂的其它例子为 IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Genentech 的抗-VEGF 单克隆抗体, Inc. of South San Francisco, California; 以及 angiozyme, 一种从核酶来源的合成核酶 (Boulder, Colorado) 和 Chiron (Emeryville, California)。这些以及其它的 EGFR 抑制剂可以用于本发明。

ErbB2 受体抑制剂, 如 GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) 和单克隆抗体 AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) 和 2B-1 (Chiron) 可以进一步本发明的化合物组合, 例如在下列文献中公开的那些: WO 98/02434 (1998 年 1 月 22 日公开)、WO 99/35146 (1999 年 7 月 15 日公开)、WO 99/35132 (1999 年 7 月 15 日公开)、WO 98/02437 (1998 年 1 月 22 日公开)、WO 97/13760 (1997 年 4 月 17 日公开)、WO

95/19970(1998年7月27日公开)、美国专利 5, 587, 458(1996年12月24日授权)、美国专利 5, 877, 305(1999年3月2日授权), 它们的全部内容在本文引用作为参考。用于本发明的 ErbB2 受体抑制剂还在美国临时申请 60/117, 341(1999年1月27日提交)和美国临时申请 60/117, 346(1999年1月27日提交)中公开, 它们都在本文引用作为参考。按照本发明, 上述 PCT 申请、美国专利以及美国临时申请中描述的 erbB2 受体抑制剂化合物和物质以及能抑制 erbB2 受体的其它化合物和物质, 可以与本发明的化合物组合使用。

本发明的化合物可以与用于治疗异常细胞生长或癌症的其它药物合用, 这些药物包括但不限于: 能够提高抗肿瘤免疫反应的药物, 如 CTLA4 (细胞毒性淋巴细胞抗原 4)抗体和能够阻断 CTLA4 的其它药物; 以及抗增殖药物如法呢基蛋白转移酶抑制剂。可以用于本发明的具体 CTLA4 抗体包括在美国临时申请 60/113, 647(1998年12月23日提交)中描述的那些, 其在本文全部引用作为参考, 但是其它的 CTLA4 抗体也可以用于本发明。

通过同时、连续或分别剂量的单独化合物的治疗, 可以获得这些联合治疗。

预期本发明的化合物可以使异常细胞对放射治疗更加敏感, 以更好地杀死和/或抑制这些细胞的生长。因此, 本发明进一步涉及哺乳动物放疗中敏化异常细胞的方法, 其包括对哺乳动物给药一定量的本发明的化合物、其可药用的盐或溶剂化物或前药的方法, 其中该量足以使异常细胞对放疗敏化。按照本文中描述的确本本发明化合物有效剂量的方法, 可以确定该方法中所述化合物、其盐或溶剂化物或前药的剂量。

本发明的主题还包括同位素标记的化合物, 该化合物与本发明的上述化合物相同, 但是其一个或多个原子被具有的原子质量和质量数不同于实际通常发现的原子质量和质量数的原子代替。可以掺入到本发明化合物中的同位素的例子分别包括氢、碳、氮和氧的同位素, 如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 和 ^{17}O 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物以及所述化合物的可药用的盐也在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物例如放射性同位素 ^{13}C 和 ^{14}C 掺入其中的那

些，可以用于药物和/或底物组织分布检测。氚(即 ^3H)和 ^{14}C 由于其易于制备和检测而特别优选。并且，被更重的同位素如氘(即 ^2H)取代，可以获得由于更高的代谢稳定性导致的某些治疗优点，例如增加半衰期或减少剂量要求，因此在某些场合优选使用。同位素标记的本发明化合物可以采用本发明制备方法和/或下面实施例中描述的方法进行制备，只是应用本领域公知的方法用易于得到的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂。因此，本文中描述的治疗方法和药物组合中应用的本发明的化合物还包括该化合物的同位素标记的形式。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)- 胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物形式，在上述任何一种治疗中的通常使用剂量为 1-7000 mg/天，优选 5-2500 mg /天，更优选 5-200 mg /天。

可以应用本发明化合物进行单独或组合治疗的患者例如包括被诊断为患有以下疾病的患者：牛皮癣、BPH、肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头和颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、卵巢癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、妇科肿瘤(例如子宫肉瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌或阴门癌)、Hodgkin 病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症(例如甲状腺、副甲状腺或肾上腺癌)、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、儿童实体肿瘤、淋巴细胞淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌(例如肾细胞癌、肾盂癌)、或中枢神经系统癌(例如原发 CNS 淋巴瘤、脊椎骨椎肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤)。

活性

本发明化合物在抑制受体酪氨酸激酶(以及由此随后的增殖性疾病)中的体外活性可以通过下列方法确定：

通过测试化合物与对照相比的表皮生长因子受体激酶对酪氨酸的外源底物(例如, Lys3-Gastrin or polyGluTyr (4: 1)随机共聚物(I.Posner 等, J. Biol. Chem.267 (29), 20638-47 (1992))的磷酸化抑制量测定本发明化合物的体外活性。亲和纯化的、可溶的人 EGF 受体(96 ng)通过 G.N.Gill, W.Weber 的 Methods in Enzymology 146, 82-88 (1987)的方法从 A431(American Type Culture Collection, Rockville, MD)制备，将其预保温

在具有在磷酸化缓冲液+钒酸盐(PBV: 50 mM HEPES, pH 7.4; 125 mM NaCl; 24 mM MgCl₂; 100 μM 原钒酸钠)中的 EGF (2pg/ml)的 microfuge 管中, 总体积 10 μl, 在室温下 20-30 分钟。将溶解于二甲基亚砷(DMSO)中的测试化合物用 PBV 稀释, 取 10 μl 与 EGF 受体/ EGF 混合物混合, 在 30°C 下保温 10-30 分钟。通过向 EGFr/EGF 混合物中加入 20 μl ³³P-ATP/底物混合物 (120 μM Lys3-Gastrin (氨基酸的单字母序列号为 KKKGPWLEEEEEAYGWLDF), 50 mM Hepes pH 7.4、40 μM ATP, 2 μCi γ - [³³P]-ATP)开始磷酸化反应, 在室温下保温 20 分钟。通过加入 10 μl 中止溶液(0.5 M EDTA, pH 8; 2mM ATP)和 6 μl 2N HCl 中止反应。管在 4 °C、14, 000 RPM 下离心 10 分钟。从每管中吸取 35 μl 上清液到 2.5 cm Whatman P81 纸的环状物上, 用 5%乙酸大量洗涤四次, 每次 1 L, 然后干燥。由于洗涤中除去 ATP, 这导致了底物与纸的结合。通过液体闪烁计数测定结合的 [³³P]。从所有的值中减去没有底物(例如 lys₃-gastrin)的结合值作为背景, 计算相对于对照(没有测试化合物)的百分比抑制。在一定的测试化合物剂量范围进行的这些检测可以确定体外抑制 EGFR 激酶活性的近似 IC₅₀。

用于测定本发明化合物活性的其它方法在美国专利 5, 747, 498 中描述, 其公开在本文引用作为参考。

药物组合物

该药物组合物例如最优选以适合于作为片剂、胶囊、丸剂、粉末剂、缓释剂型、溶液剂和混悬剂的口服给药的形式。该组合物较不优选(甲磺酸盐优选的形式)作为无菌溶液、混悬液或乳剂的肠胃外注射液形式, 作为油膏或乳剂的局部给药形式, 作为栓剂的直肠给药形式。该药物组合物可以是适合于精确剂量的单剂量给药的单位剂型。该药物组合物会包括常规可药用的载体或赋型剂, 按照本发明的化合物作为活性成份。此外, 它还可以包括其它的药物或药剂、载体、辅剂等。

可实施的肠胃外给药剂型包括活性化合物以无菌水溶液的溶液剂或混悬剂, 例如丙二醇水溶液或右旋糖溶液。如果需要, 该剂型可以适当缓冲。

适合的药物载体包括惰性稀释剂或填充剂、水和多种有机溶剂。如果需要，该药物组合物可以含有其它的成份如调味剂、粘合剂、赋型剂等。因此，对于口服给药，使用的片剂可以含有多种赋型剂如柠檬酸，崩解剂如淀粉、海藻酸和某些复合硅酸盐，粘合剂如蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，片剂中还通常使用润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石。类似形式的固体组合物还可以使用软和硬填充的明胶胶囊。因此，优选的材料包括乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇。当口服给药本发明化合物需要水性混悬液或酞剂时，其可以含有多种甜味剂、调味剂、着色剂或染料，如果需要，还含有乳化剂或混悬剂，以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油或它们的组合。此外，还可以局部给药本发明的化合物，它们可以按照标准制药规程制成乳剂、凝胶剂、凝胶体、软膏、油膏等。

本发明的化合物还可以给药除人以外的哺乳动物。根据动物的种类或要治疗的疾病或病症确定对哺乳动物的给药剂量。该化合物可以以胶囊、大丸剂、片剂或液体灌服药的剂型给药动物。该化合物还可以通过注射剂或植入剂给药动物。这些剂型均按照标准兽药规程制备。或者，该化合物可以与动物饲料一起给药，为此可以制备饲料添加剂或添加剂预混物与通常的动物饲料混合。

本领域普通技术人员显而易见地知晓制备含有特定量的活性化合物的多种药物组合物的方法。例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)。

给药和剂量

通过能将本发明化合物(下面称为“活性化合物”)递送到活性部位的任何方法可以有效给药该化合物。这些方法优选包括口服给药途径，如以片剂、十二指肠内途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、肌肉内、血管内或输注液)、局部和直肠给药。尽管通常优选胃肠外给药，但该盐酸盐 B 型多晶形物优选口服给药。

给药活性化合物的量根据治疗的患者、疾病或病症的严重程度、给药速率和处方医生的判断所确定。但是对于单剂量或分剂量，有效剂量范围在大约 0.001 - 100 mg/ kg 体重/天，优选大约 1 - 35 mg/kg/天。对于

70 kg 的人，剂量大约在 0.05 - 7 g/天，优选大约 0.2 - 2.5 g/天。在某些场合，低于上述范围下限的剂量水平也是有效的，而在另外一些场合，使用更高的剂量也不会产生副作用，条件是更大的剂量开始分成几个小剂量在一天中给药。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物以 1-7000 mg/天、优选 5-2500 mg/天、最优选 5-200 mg/天的剂量通过组合治疗可以用于治疗患者(实验测定得到，例如增加存活时间)，例如 NSCLC (IIIb/V)与卡铂/紫杉醇或 gemcitabine/顺铂作为第一线(1st line)治疗，NSCLC (IIIb/V)与 taxotere 作为头和颈癌的第二线治疗，与甲氨蝶呤作为 5FU/顺铂难以控制患者的第二线治疗。

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物以 1-7000 mg/天、优选 5-2500 mg/天、最优选 5-200 mg/天的剂量还可以用于治疗其它病症，包括胰腺癌、与或不与 gemcitabine 的联合治疗，可以作为下列疾病的一线治疗：肾癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌(例如，作为对 5FU/LCV/Irinotecan 治疗失败的患者的二线治疗)、肝细胞癌、膀胱癌、脑癌、卵巢癌、乳腺癌和宫颈癌。对于这些治疗，那些病症难以控制的疾病患者通过增加反应时间、增加发展时间或增加存活时间可以很容易地达到有效治疗。

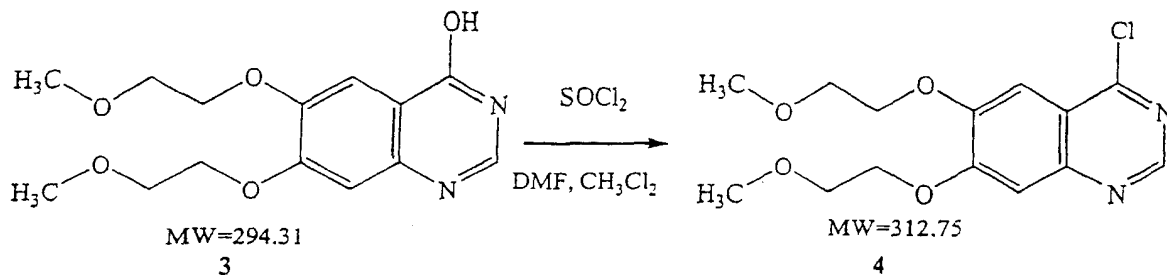
对于上述任何治疗，[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐，优选稳定的 B 型多晶形物通常使用剂量为 1-7000 mg/天、优选 5-2500 mg/天、最优选 5-200 mg/天。

下面提供的实施例和制备进一步举例说明了本发明的化合物以及这些化合物的制备方法。通过其后面的实验可以更好地理解本发明。但是本领域普通技术人员显然可以理解这些具体的方法和讨论结果仅仅是举例说明本发明，本发明通过其后的权利要求更详细地限定。

具体实施方案

实施例 1：式 4 化合物的制备

反应



下列材料用于合成式 4 化合物:

材料	量	单位	当量/体积
式 3 化合物	88.0	kg	1 当量
亚硫酸二氯	89.0	kg	2.5 当量
二甲基甲酰胺	11	kg	0.5 当量
二氯甲烷	880.0	L	10 L/kg
50%氢氧化钠水溶液	根据需要	L	1 当量
庚烷	880.0	L	10 L/kg

下列方法举例说明了合成式 4 化合物的方法:

在氮气氛下, 将 88.0 kg 式 3 化合物、880.0 L 二氯甲烷和 11.0 kg 二甲基甲酰胺加入到干净、干燥、玻璃衬里的容器中。向该混合物中加入 89 Kg 亚硫酸二氯, 同时在加入过程中保持温度不低于 30°C。在取样表明反应完成前, 在回流温度下加热反应容器中的内容物最少 5 小时, 如果需要, 用 50 % NaOH 调节 pH 值, 使其维持在 7.0 - 8.0, 并且反应温度维持在低于 25°C。搅拌该两相混合物 15-20 分钟, 保持至少 30 分钟。进行相分离, 通过除去二氯甲烷将有机层浓缩至其体积的 1/3。加入 880 L 庚烷, 连续蒸馏其余的二氯甲烷, 直到馏出物温度达到 65-68°C。将该混合物在 5 小时内冷却至 10-15°C, 将通过过滤分离的固体粒化最少 1 小时, 用 220 L 庚烷洗涤。在真空、45-50°C 下干燥固体(式 4 化合物)。

实施例 2: 式 4 化合物的可供选择的制备方法

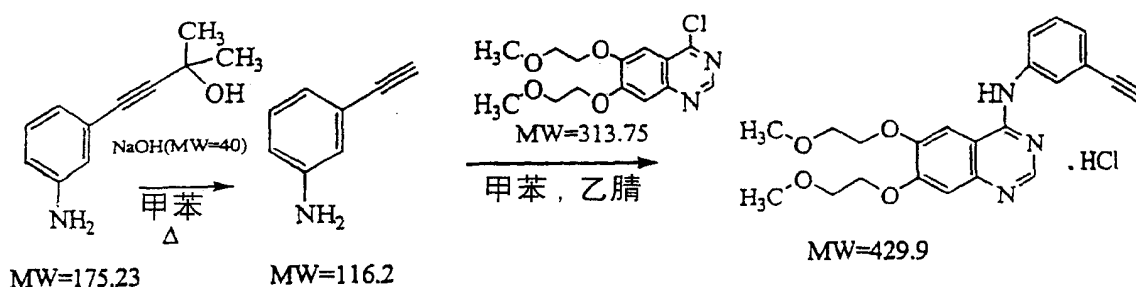
在实施例 1 所示的反应中, 可以成功地使用碳酸氢钠代替氢氧化钠, 如本实施例所示:

材料	量	单位	当量/体积
式 3 化合物	30.0	kg	1 当量
亚硫酰二氯	36.4	kg	3 当量
二甲基甲酰胺	3.75	kg	0.5 当量
二氯甲烷	300	L	10 L/kg
50%氢氧化钠水溶液	根据需要	L	
庚烷	375	L	12.5 L/kg
庚烷(洗涤)	90	L	3 L/kg
碳酸氢钠	64.2	kg	7.5 当量

在氮气氛下，将 30.0 kg 式 3 化合物、300.0 L 二氯甲烷和 3.75 kg 二甲基甲酰胺加入到干净、干燥、玻璃衬里的容器中。向该混合物中加入 36.4 Kg 亚硫酰二氯，同时在加入过程中保持温度不低于 30°C。在取样表明反应完成前，在回流温度下加热反应容器中的内容物最少 13 小时。将该反应混合物冷却至 20-25°C，将其加入到冷却至 4°C 的 64.2 kg 碳酸氢钠和 274 L 水的搅拌溶液中，以将其温度维持在低于 10°C。如果需要，用 50 % NaOH 调节 pH 值，使其维持在 7.0 - 8.0。搅拌该两相混合物 15-20 分钟，在 10-20°C 下保持最少 30 分钟。进行相分离，通过除去二氯甲烷将有机层浓缩至其体积的 1/3。加入 375 L 庚烷，连续蒸馏其余的二氯甲烷，直到馏出物温度达到 65-68°C。将该混合物在 4 小时内冷却至 0-5°C，将通过过滤分离的固体粒化最少 1 小时，用 90 L 庚烷洗涤。在真空、45-50°C 下干燥固体(式 4 化合物)。

实施例 3：式 6 和 2 化合物的制备(步骤 2)：

反应：



下列材料用于合成作为中间体的式 6 化合物以及式 2 化合物:

材料	量	单位	当量/体积
式 5 化合物	61.1	kg	1.2 当量
甲苯	489	L	8 L/kg (相应于式 5 化合物)
氢氧化钠小球	4.5	kg	0.16 当量
助滤剂	0.5	kg	0.017 kg/kg(相应于式 5 化合物)
式 4 化合物	90.8	kg	1.0 当量
乙腈	732	L	12 L/kg(相应于式 5 化合物)

实施例 4: 式 2 化合物的制备

下列方法举例说明了合成式 2 化合物以及中间体的式 6 化合物的方法:

在氮气氛下, 将 61.1 kg 式 5 化合物、4.5 kg 氢氧化钠小球和 489 L 甲苯加入到干净、干燥的反应容器中, 将反应温度调节至 105 - 108°C。在 4 小时内通过常压蒸馏除去丙酮, 同时加入甲苯, 以维持每公斤式 5 化合物 6 L 溶剂的。然后将该反应混合物在回流温度下加热, 将馏出物返回到罐中, 直到反应结束。然后将该混合物冷却至 20-25°C, 此时向该反应混合物中加入 40.0 L 甲苯和 0.5 kg 助滤剂的稀浆, 将该混合物搅拌 10-15 分钟。过滤得到的材料以除去助滤剂, 并用 30 L 甲苯洗涤滤饼(式 6 化合物)。

在氮气氛下, 将滤液(式 6 化合物)置于清洁、干燥的反应容器中, 将 90.8 kg 式 4 化合物以及 732 L 乙腈加入到该反应容器中。将该反应容器加热至回流温度, 很好搅拌。当出现固体时降低搅拌速度。当反应结束时, 在 3-4 小时内将反应器中的内容物冷却至 19-25°C, 在 20-25 的温度

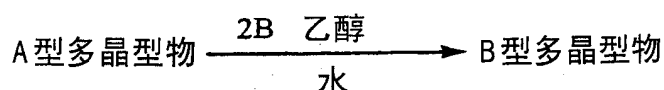
下将该内容物搅拌至少 1 小时。然后通过过滤分离固体(式 2 化合物, A 型多晶形物, 或 A 型和 B 型多晶形物的混合物), 用 50 L 乙腈×2 洗涤滤饼, 在真空、45-50°C 下干燥。

已发现通过减少乙腈(相对于甲苯)的量, 有利于形成 A 型多晶形物, 如果异丙醇代替乙腈, 更有利于形成 A 型多晶形物。但是, 不优选使用以丙醇或其它的醇作为共溶剂, 这是因为醇的氧和喹唑啉的 4-碳上倾向于形成醚键连接, 而不是所期望的乙炔基苯基氨基部分。

已进一步发现, 将反应的 pH 值调节至 pH 1-pH 7, 优选 pH 2-pH 5, 更优选 pH 2.5-pH 4, 最优选 pH 3, 能改善反应的速率。

实施例 5: 式 2 化合物(其可以是 A 型多晶形物, 或 A 型和 B 型多晶形物的混合物)重结晶至 B 型多晶形物 (步骤 3):

反应



下列材料用于将式 2 化合物的 A 型多晶形物(或 A 型和 B 型多晶形物的混合物)转化成 B 型多晶形物。

材料	量	单位	当量/体积
A 型多晶形物(式 2)	117.6	kg	1 当量
2B-乙醇	1881.6	L	16 L/kg
水	470.4	L	4 L/kg

下列方法举例说明了将式 2 化合物的 A 型多晶形物(或 A 型和 B 型多晶形物的混合物)转化成热动力学更稳定的 B 型多晶形物:

在氮气氛下, 将 117.6 kg A 型多晶形物(或 A 型和 B 型多晶形物的混合物)以及 1881.6 L 2B-乙醇和 470.4 L 水加入到清洁、干燥的反应容器中。将温度调节至回流温度(大约 80°C), 搅拌该混合物直到固体溶解。将该溶液冷却至 65-70°C, 过滤至澄清。在慢速搅拌下, 在最小 2 小时内将该溶液进一步冷却至 50-60°C, 在该温度下粒化沉淀 2 小时。在最小 4 小时内将该混合物进一步冷却至 0-5°C, 在该温度下粒化沉淀 2 小时。通过过

滤分离固体(B型多晶形物),用至少 100 L 2B-乙醇洗涤。测定该固体结晶型为基本上不含 A 型多晶形物的[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的 B 型多晶形物。通过该方法得到的固体为基本上均一的 B 型多晶形物(对应于 A 型多晶形物)。该方法可以制备至少 70%重量、至少 80%重量、至少 90%重量、至少 95%重量、至少 98%重量的 B 型多晶形物(对应于 A 型多晶形物)。可以理解本文描述的方法只是举例说明,并不排除上述参数的其它变化,根据该化合物的所需储存、处理和制备应用,可以制备出不同粒度和产率的 B 型多晶形物。该固体在低于 50°C 的温度下真空干燥,粉碎最终产物以提供可用形式的 B 型多晶形物。

实施例 6: 应用[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物进行治疗的临床研究:

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物是表皮生长因子受体(EFGR)蛋白-酪氨酸激酶(与癌细胞的特征性的异常生长有关的一种致癌基因)的强效、选择性的和口服活性的抑制剂。在临床实验中对正常健康志愿者和癌症患者评价该化合物,以评估其的安全性分布和有效性。

I 期临床研究

在健康志愿者随后在癌症患者以单剂量 25-200 mg/天或 100-1600 mg/周的剂量,进行[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物的 I 期临床研究。对于 150 mg/天的剂量,研究数据未显示出比中度更强的副作用。在每日剂量方案研究中,在 200 mg/天剂量的限制毒性为腹泻。应用洛哌丁胺(Imodium®)能有效控制在 150 mg/天剂量下观察到的副作用。在这些研究中观察到的第二副作用和在 150 mg/天剂量下最明显的毒性是单型痤疮样皮疹,这类似于其它 EGFR 抑制剂药物报道的那些。该皮疹在腰上分布,包括脸、头皮、颈、手臂、胸和背。该皮疹具有轻微表皮过度增生的 PMN 渗透的独特的组织病理。这不同于药物的超敏反应,也没有表现出已知命名的皮肤病的症状。该皮疹没有明显阻碍患者进行 II 期临床。[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-

基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物在 I 期临床和正进行的 II 期临床中总共测试 290 例患者，显示出很好的耐受安全性。并且，在 I 期临床中观察到有效性的初步证据。例如，在 I 期临床的 28 名患者中，接受治疗后 8 名患者存活超过 1 年，12 名患者存活 9-22 月。

在 I 期临床研究中，为了建立适当的安全性分布，[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物以 1-7000 mg/天、优选 5-2500 mg/天、最优选 5-200 mg/天的剂量与一种或多种其它的药物或治疗组合，它们优选选自下组中的一种：紫杉醇、Gemcitabine、Taxotere、Capcitabine、5FU、顺铂、Temozolomide、放疗和化学放疗。

II 期临床和 III 期临床

[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物以 150 mg/天的剂量其始对难愈性非小细胞肺癌、晚期头和颈癌以及难愈性卵巢癌进行三个 II 期单剂研究。

从几种不同肿瘤类型的晚期癌患者可以观察到[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物的单剂抗肿瘤活性的指证。例如，当给药晚期头和颈癌患者时，开始的发现表明[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物是可以很好耐受的作为单治疗活性的口服药物。初步结果表明 3 名患者有目标的部分反应，而另外 9 名患者显示出其疾病状态稳定的迹象。在该研究的第一组患者中大约 70%出现痤疮样疹，这明显是所有抗-EGFR 抑制剂进行临床实验中出现的特征。

在对难愈性非小细胞肺癌(NSCLC)的 48 名患者的 II 期临床的早期数据也显示应用[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物作为 NSCLC 单药物治疗抗肿瘤药物的有效性。在该研究开始的 19 位评价患者中，5 位出现目标的部分反应，而另外 4 位患者显示出其疾病状态稳定的迹象。在以前应用两和三种不同化疗方案进行治疗的患者中观察到部分反应。因此，可以明显发现[6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基苯基)-胺盐酸盐的稳定 B 型多晶形物是很好耐受的口服药物，其对非小细胞肺癌是有活性的。

对于参加单药物研究的患者资格标准要求患者对基于铂的化疗失败，并具有组织病理确认为 EGFR 阳性的肿瘤。除了各种次级端点，研究的主要端点是稳定疾病的反应速率和时间-对-进展。

在正进行的 II 期临床中可以发现卵巢癌患者的抗肿瘤活性的证据。初步结果表明 2 名患者有目标的部分反应，而另外 4 位患者显示出其疾病状态稳定的迹象。从在具有多种肿瘤类型的癌症患者的 I 期研究还可以发现其它 EGFR 阳性肿瘤类型包括结直肠癌和肾细胞癌的抗肿瘤活性的备有证明文件的证据。

CP-358774-1 35076-183-1 - NORRIS

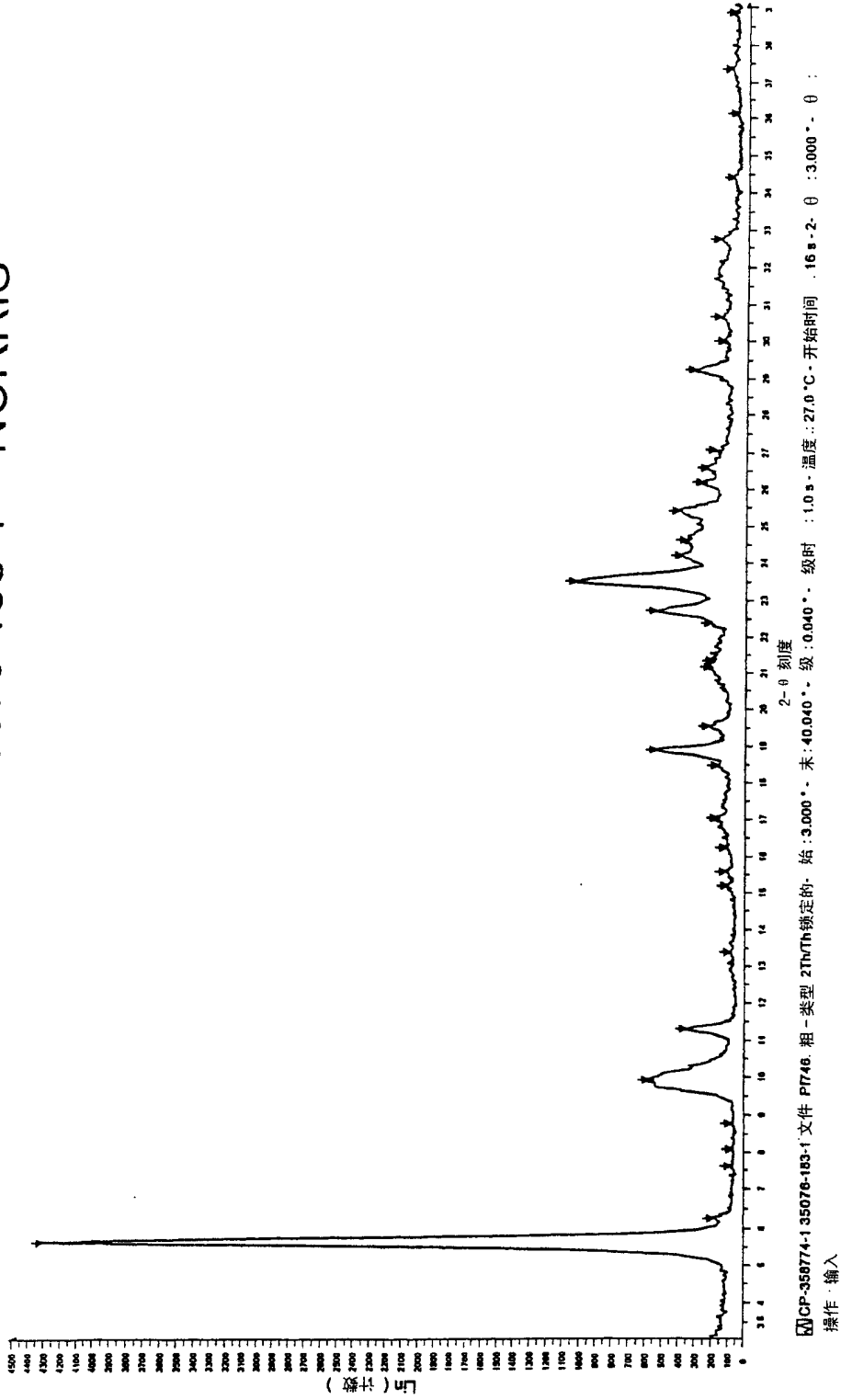


图 1

CP-358774-1 35076-183-1 - NORRIS

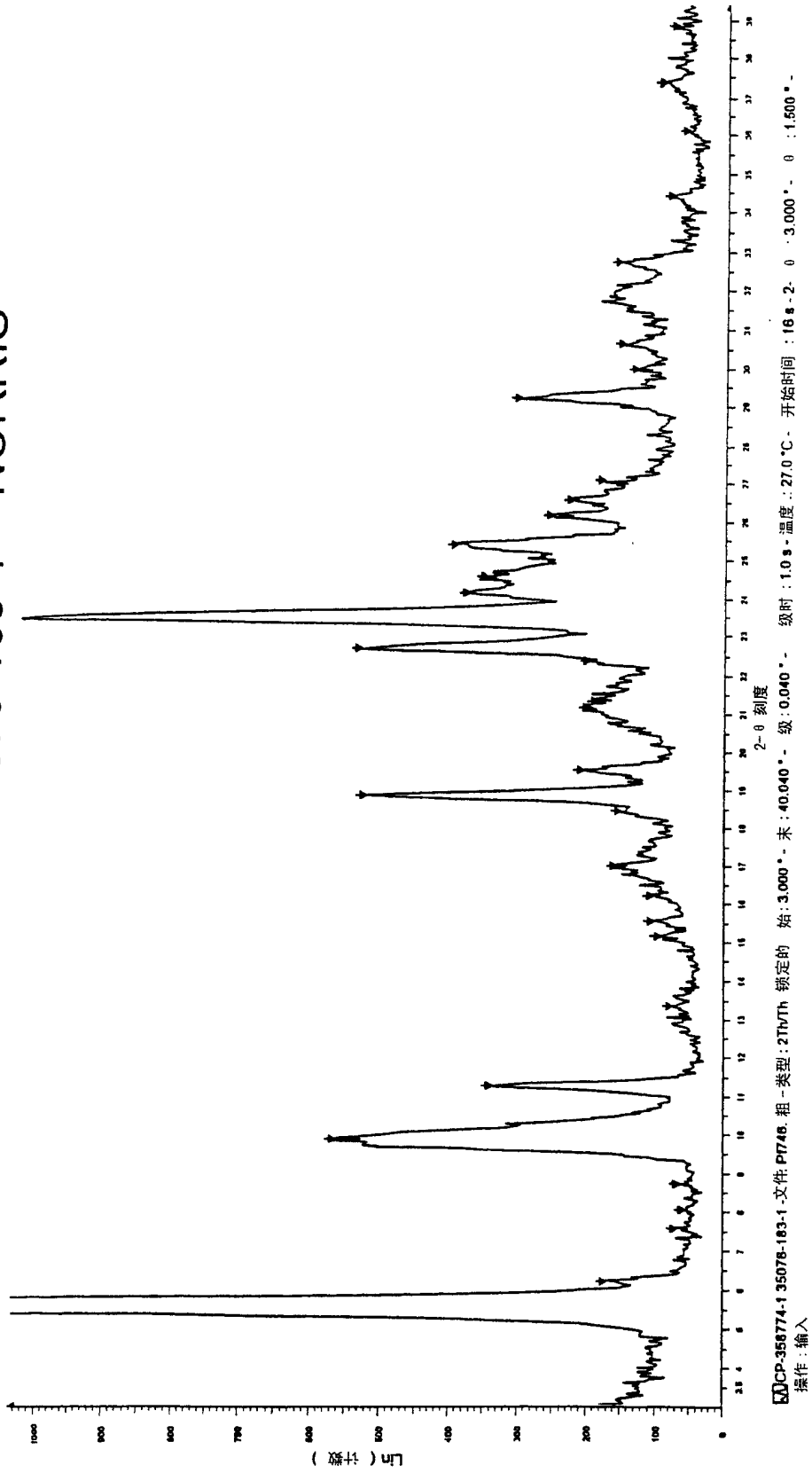


图 2

CP-358774-1 35076-076-1 - NORRIS

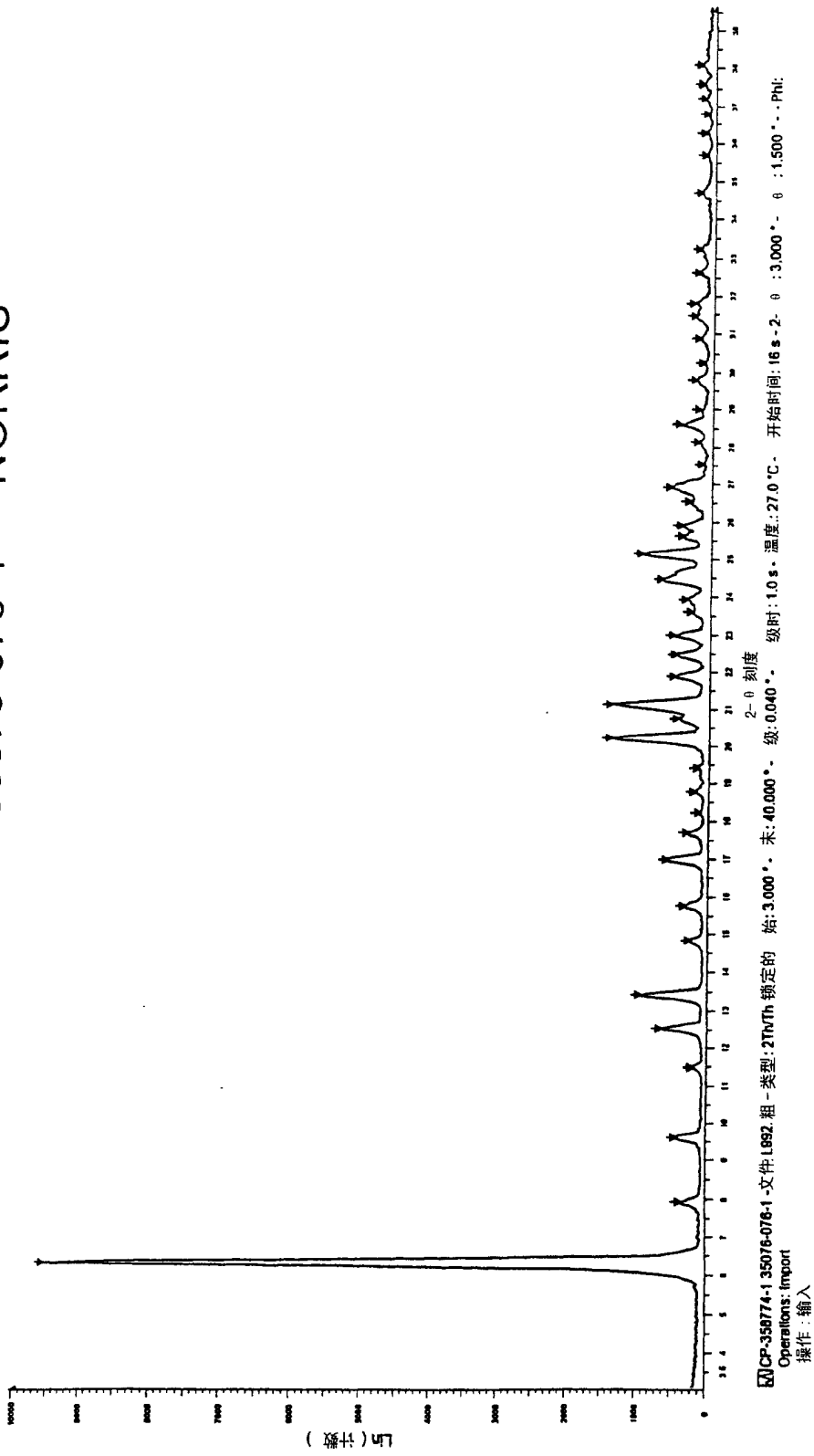


图 3

CP-358774-1 35076-076-1 - NORRIS

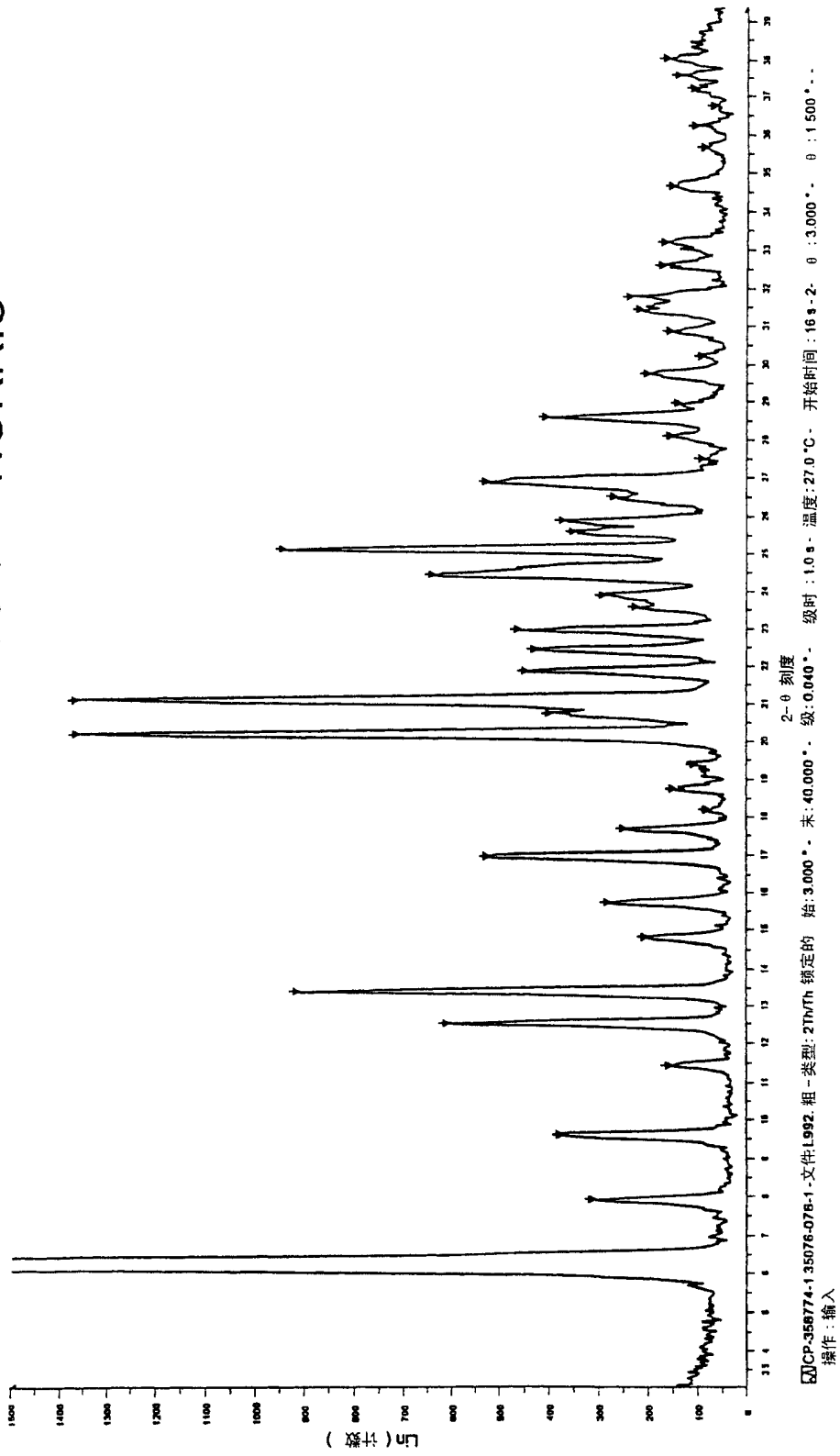


图 4