

發明專利說明書

【發明名稱】(中文/英文)

抑制蛋白激酶活性化合物的晶型及其應用

【技術領域】

本發明關於一種新穎化合物{5-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-6-氨基嘓嗪(pyridazine)-3-基}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哞嗪基(piperaziny1))羰基]苯基}甲醯胺鹽酸鹽及其水合物或溶劑化物新穎的晶型；本發明還關於所述化合物和晶型的製備方法以及相關的中間體化合物、含有所述化合物的藥物組合物、以及它們在抑制蛋白激酶(protein kinase, PK)的活性中的應用。本發明也關於應用至少上述之一的化合物或晶型及藥物組合物在治療與蛋白激酶調節相關的疾病、病症或病狀的方法。

【先前技術】

蛋白激酶是催化蛋白質磷酸化反應的酶，在大多數情況下，這一磷酸化反應是發生在蛋白質的絲氨酸(ser)、蘇氨酸(thr)和酪氨酸(tyr)殘基上。細胞生命的很多方面(例如細胞生長、分化、增殖、細胞週期和存活)均依賴於蛋白激酶的活性。而且，異常的蛋白激酶活性與許多的紊亂例如癌症和炎症相關。

目前發現的蛋白激酶約有 500 多種，根據其底物蛋白被磷酸化的氨基酸殘基種類，可將他們分為 5 類，即：①絲氨酸/蘇氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶：蛋白質的羥基被磷酸化；②酪氨酸(Tyr)蛋白激酶：蛋白質的酚羥基作為磷受

體；③組氨酸蛋白激酶：蛋白質的組氨酸、精氨酸或賴氨酸的鹼性基團被磷酸化；④色氨酸蛋白激酶：以蛋白質的色氨酸殘基作為磷受體；⑤天冬氨酸醯基/穀氨酸醯基蛋白激酶：以蛋白質的醯基作為磷受體。

酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)，目前發現有100多個家族成員，在調節細胞的分化、生長和啟動中起重要作用。根據PTK的結構，可分為受體型和非受體型PTK兩大類，前者又稱跨膜PTK，後者又稱細胞內PTK。

人類腫瘤的發生、發展依賴於一系列癌基因的啟動和抑癌基因的失活。在對上皮源性腫瘤的研究中發現，受體酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinase, RTKs)的跨膜蛋白質在調節細胞生長、分化和生存中起著基礎性作用，並在腫瘤的發生發展中起重要作用。

RTKs 家族中 MET 原癌基因亞家族有 MET 和 RON(receptor d' origine nantais)2個成員。

C-Met原癌基因編碼Met受體酪氨酸激酶。Met受體是190KDa的糖基化二聚複合物，由50KDa的 α 鏈以雙硫鍵連接到145的 β 鏈而構成。 α 鏈在胞外發現，而 β 鏈包括跨膜和胞質域。Met在腫瘤發生和腫瘤轉移中起作用，Met隨其配體肝細胞生長因數(HGF)的表達而轉化、致瘤和轉移(Jefferson, M. 等人, *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. 等人, *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231)。C-Met在顯著百分比的人類癌症中過表達並在原發腫瘤和轉移之間的轉變過程中擴大。很多研究已經將C-Met及/或HGF/SF的表達與

不同種類癌症的疾病進展狀態進行關聯。此外，C-Met或HGF的過表達已經顯示出與多種主要人類癌症(包括肺癌、肝癌、胃癌和乳腺癌)中的預後不佳和疾病轉歸相關聯。C-Met還直接牽涉到沒有成功治療方案的癌症中，例如胰腺癌、神經膠質瘤和肝細胞癌。

RON的同源基因包括Stk(鼠)和Sea(雞)，其配體是巨噬細胞刺激蛋白(macrophage stimulating protein, MSP)，為一血清蛋白質，與HGF同源。RON基因位於人類染色體3p21，含有20個外顯子和19個內含子。成熟的RON蛋白是由 α 和 β 亞單位組成的雜二聚體，分子量約為185KDa。在多種正常人體組織中可以檢測到RON基因產物。RON在人體上皮細胞、粒細胞、單核巨噬細胞、巨核細胞、破骨細胞以及扁桃體生髮層、小腸、結腸、腎臟、肺、骨髓的細胞中均有表達。近年來研究表明，許多包括消化系統、泌尿系統、肺和乳腺等處的人類原發性腫瘤與腫瘤細胞系中，RON的表達在質和量上顯著改變。RON的致癌活性與激酶的活性相關，通過過表達、突變和剪切機制可使RON激酶活性顯著上調，從而引起細胞的惡性轉化、生長與運動。RON同時也能單獨或與其他因數合作引起腫瘤的侵襲和轉移(國際病理科學與臨床雜誌，2005，25(5)：441-443)。

CSF1R(colony stimulating factor 1 receptor，巨噬細胞集落刺激因數受體)，也稱為C-fms，是一種單鏈跨膜受體酪氨酸激酶，是含有免疫球蛋白(Ig)基序的RTKs家族的成員。CSF1R主要表達在單核細胞系的細胞上以及雌性生殖

道和胎盤的細胞中。另外還發現表達在皮膚的郎格漢(Langerhans)細胞、平滑肌細胞的亞組、B細胞和小神經膠質細胞中。CSF1R訊號轉導的主要生物學效應是源自單核細胞系的前體巨噬細胞和破骨細胞的分化、增殖、遷移和存活。

Axl屬於同樣包括Tyro 3和Mer的受體酪氨酸激酶的亞族。Axl過表達已經在多種人類癌症中有過報導，且與肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌、腎細胞癌和成膠質細胞瘤中的侵染和轉移有關。近來有研究顯示，經由“酪氨酸激酶開關”的Axl過表達在胃腸道間質瘤中引起伊馬替尼抗性。Axl表達通過化療藥物而引發，且Axl的過表達造成急性髓性白血病中的抗藥性，這些表明，Axl可能參與腫瘤發生的多個方面的調控(Oncogene, 2009, 28:3442)。

EphA2屬於受體酪氨酸激酶最大的亞族EPH RTKs，研究表明EphA2與一系列病理狀況的調節有關聯，包括腫瘤(Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. Nat Rev Cancer 2010;10:165–80)。近來，研究表明EphA2阻滯可以克服肺癌中EGFR激酶抑制劑的獲得性抵抗(Amato et al. Cancer Res 2016; 76(2); 305–18)。

ROS1是胰島素受體家族中的一員。最近，ROS1重排被發現存在於少量的肺癌患者中；而克唑替尼，作為ROS1的抑制劑，治療這類患者是非常有效的(Bergethon et al. J. Clin. Oncol. 2012; 30(8), 863)。

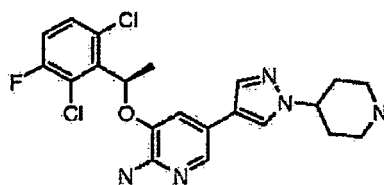
具有致瘤性和藥物敏感性的*NTRK1*重排也被發現存在於肺癌中(Vaishnavil et al. Nature Medicine 2013; 19(11), 1469)。*NTRK1*基因編碼高親和性神經生長因數受體(TRKA)蛋白。

間變性淋巴瘤激酶(ALK)屬於RTKs超家族。由於t2染色體異位，致癌的組成型活性的ALK融合蛋白在間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)和炎性肌纖維母細胞瘤(IMT)中表達。ALK近來已被認為是小部分非小細胞肺癌和成神經細胞瘤中的原癌基因(Choi 等人, Cancer Res 2008; 68: (13); Webb 等人, Expert Rev. Anticancer Ther. 2009; 9(3),331-356)。

近來，一種新的同種型ALK被發現表達於11%的黑色素瘤和偶發的其他人類癌症類型中，但是不在正常的組織中(Wiesner et al. Nature 2015; 526, 453)。這種新型的ALK轉錄物啟動了位於ALK 19內含子的異常轉錄起始(alternative transcription initiation, ATI)，稱之為ALK^{ATI}。

ALK還涉及神經系統疾病中，有結果顯示ALK在成人腦內作用於調控額葉皮質和海馬的功能並將ALK確定為精神病跡象(例如精神分裂症、抑鬱和物質(可卡因)成癮)的新目標物。

克唑替尼(crizotinib)，已經被報導為HGF受體酪氨酸激酶(C-Met)和ALK的有效抑制劑(WO2004076412; WO2006021881; WO2006021886)。



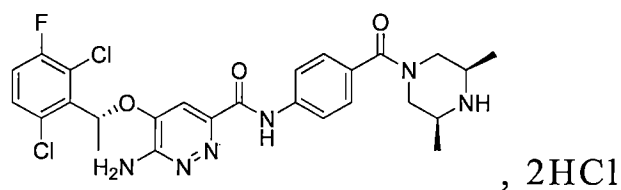
克唑替尼

克唑替尼的 I 期臨床試驗中，64%達到客觀應答率 (Objective Response Rate; ORR)，90%達到疾病控制 (J Clin Oncology 2010; 28:7S, Suppl; abstr3)。不幸的是，對克唑替尼的劇烈反應僅僅是短暫的。多數患者在治療 6-18 個月後產生抗性和疾病進展。特別是，顯著部分的患者產生克唑替尼無法治療的腦轉移。

之前的專利文本 (WO2009/154769A1, WO2012/048259A2, CN103298806B) 描述了取代的噻嗪羧醯胺化合物作為蛋白激酶抑制劑，這些化合物中的大部分有效地抑制 c-Met 和 ALK， IC_{50} 為 $< 100\text{nM}$ 。因為在激酶介導疾病的治療選擇方面仍有未滿足的需求，在此我們進一步篩選取代的噻嗪羧醯胺化合物的晶型以滿足患者的醫療需求。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種如下結構式 I 的 {5-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-6-氨基噻嗪-3-基}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基]羰基}苯基}甲醯胺鹽酸鹽：



結構式 I。

本發明還關於上述結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的多種基本上純的晶型。

本發明中，結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，以一種或一種以上的晶型存在。

本發明首先提供了結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的一種晶型，該晶型 X 射線粉末繞射譜圖具有繞射角 2θ 為 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 和 $19.3\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。為方便，本發明稱之為晶型 A。

其次，本發明進一步提供了上述晶型 A 的較佳實施方式。

作為較佳，上述晶型 A 的 X 射線粉末繞射譜圖具有繞射角 2θ 為 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.3\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，該晶型 A 的 X 射線粉末繞射譜圖具有繞射角 2θ 為 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 和 $30.7\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 A 具有約如圖 1 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。

本發明總結了晶型 A 的 X 射線粉末繞射譜圖，如表 1 所示。

表 1

2 θ (°)	強度(I%)
4.9±0.2	13.7
10.0±0.2	100
14.7±0.2	17.7
16.9±0.2	20.3
19.3±0.2	63
20.3±0.2	22.4
25.5±0.2	10.8
30.7±0.2	14.9

作為較佳，該晶型 A 純度 $\geq 85\%$ 。

作為較佳，該晶型 A 純度 $\geq 95\%$ 。

作為較佳，該晶型 A 純度 $\geq 99\%$ 。

作為較佳，該晶型 A 純度 $\geq 99.5\%$ 。

作為較佳，該晶型 A 為二水合物。

本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的另一種晶型，該晶型 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 和 $21.1\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。為方便，本發明稱之為晶型 B。

本發明還提供了上述晶型 B 的優先實施方式。

作為較佳，所述晶型 B 的 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，晶型 B 的 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，晶型 B 具有約如圖 2 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。

本發明總結了晶型 B 的 X 射線粉末繞射譜圖，如表 2 所示。

表 2

$2\theta(^{\circ})$	強度(I%)
$10.5\pm 0.2^{\circ}$	100
$17.4\pm 0.2^{\circ}$	56.1
$19.7\pm 0.2^{\circ}$	26.4
$21.1\pm 0.2^{\circ}$	33.4
$21.5\pm 0.2^{\circ}$	23.6
$23.9\pm 0.2^{\circ}$	26.6
$25.2\pm 0.2^{\circ}$	25.8
$25.5\pm 0.2^{\circ}$	28.8

作為較佳，該晶型 B 純度 $\geq 85\%$ 。

作為較佳，該晶型 B 純度 $\geq 95\%$ 。

作為較佳，該晶型 B 純度 $\geq 99\%$ 。

作為較佳，該晶型 B 純度 $\geq 99.5\%$ 。

作為較佳，該晶型 B 為三水合物。

本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的另一種晶型，該晶型 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.6\pm 0.2^{\circ}$ 和 $21.8\pm 0.2^{\circ}$ 的特徵峰。為方便，本發明稱之為晶型 C。

其次，本發明進一步提供了上述晶型 C 的較佳實施方式。

作為較佳，上述晶型 C 的 X 射線粉末繞射譜圖中具有

繞射角 2θ 為 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 和 $24.5\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 C 的 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 和 $25.9\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 C 具有約如圖 3 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。

本發明總結了晶型 C 的 X 射線粉末繞射譜圖，如表 3 所示。

表 3

$2\theta(^\circ)$	強度(I%)
8.7 ± 0.2	23.1
10.2 ± 0.2	100
14.7 ± 0.2	26.1
19.4 ± 0.2	29.4
20.6 ± 0.2	46.9
21.8 ± 0.2	33.9
24.5 ± 0.2	23.4
25.9 ± 0.2	23.2

作為較佳，該晶型 C 純度 $\geq 85\%$ 。

作為較佳，該晶型 C 純度 $\geq 95\%$ 。

作為較佳，該晶型 C 純度 $\geq 99\%$ 。

作為較佳，該晶型 C 純度 $\geq 99.5\%$ 。

作為較佳，該晶型 C 為甲醇溶劑化合物。

本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的另一種晶型，該晶型 X 射線粉末繞射譜

圖中具有繞射角 2θ 為 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 和 $18.5\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。為方便，本發明稱之為晶型 D。

其次，本發明進一步提供了上述晶型 D 的較佳實施方式。

作為較佳，上述晶型 D 的 X 射線繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $4.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 和 $20.1\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 D 的 X 射線繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $4.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3\pm 0.2^\circ$ 和 $23.1\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 D 具有約如圖 4 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。

本發明總結了晶型 D 的 X 射線粉末繞射譜圖，如表 4 所示。

表 4

<u>$2\theta(^{\circ})$</u>	<u>強度(I%)</u>
4.5 ± 0.2	21.9
9.2 ± 0.2	100
18.0 ± 0.2	54.5
18.5 ± 0.2	23.4
19.5 ± 0.2	13.2
20.1 ± 0.2	13.1
22.3 ± 0.2	11.8
23.1 ± 0.2	11.9

作為較佳，該晶型 D 純度 $\geq 85\%$ 。

作為較佳，該晶型 D 純度 $\geq 95\%$ 。

作為較佳，該晶型 D 純度 $\geq 99\%$ 。

作為較佳，該晶型 D 純度 $\geq 99.5\%$ 。

作為較佳，該晶型 D 為二甲亞砷溶劑化合物。

本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的另一種晶型，該晶型 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $4.8\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 和 $25.8\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。為方便，本發明稱之為晶型 E。

其次，本發明進一步提供了上述晶型 E 的較佳實施方式。

作為較佳，上述晶型 E 的 X 射線繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $4.8\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$ 和 $25.8\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 D 的 X 射線繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $4.8\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$ 、 $25.8\pm 0.2^\circ$ 和 $26.7\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

作為較佳，上述晶型 E 具有約如圖 5 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。

本發明總結了晶型 E 的 X 射線粉末繞射譜圖，如表 5 所示。

表 5

$2\theta(^{\circ})$	強度(I%)
4.8 ± 0.2	47.1
9.6 ± 0.2	100
16.3 ± 0.2	34.1
18.1 ± 0.2	28.3

19.3±0.2	24.9
20.8±0.2	26.8
25.8±0.2	41.6
26.7±0.2	20.9

作為較佳，該晶型 E 純度 \geq 85%。

作為較佳，該晶型 E 純度 \geq 95%。

作為較佳，該晶型 E 純度 \geq 99%。

作為較佳，該晶型 E 純度 \geq 99.5%。

作為較佳，該晶型 E 為二水合物。

本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的無定型物，該無定型物具有約如圖 6 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。

本發明還進一步提供了含有治療有效量的上述晶型 A 及/或晶型 B 的藥物組合物。

本發明還提供了上述藥物組合物的較佳實施方式。

作為較佳，所述藥物組合物含有治療有效量的本發明提供的晶型 A 或晶型 B，和藥學上可接受的輔料、輔助劑或載體。

作為較佳，所述藥物組合物含有治療有效量的本發明提供的晶型 A 和晶型 B，和藥學上可接受的輔料、輔助劑或載體。

作為較佳，所述藥物組合物，含有治療有效量的本發明的晶型 A 或晶型 B，並聯用至少一種其他有效成分。

作為較佳，所述藥物組合物，含有治療有效量的本發明的晶型 A 和晶型 B，並聯用至少一種其他有效成分。

作為較佳，所述藥物組合物為口服製劑。

作為較佳，所述藥物組合物為片劑或膠囊。

作為較佳，所述藥物組合物中包含 20mg 至 150mg 晶型 A 及/或晶型 B，用至少一種輔料、輔助劑及/或載體調配到總量約為 50mg 至 500mg。

作為較佳，所述藥物組合物中的所述輔料、輔助劑及/或載體為微晶纖維素、甘露醇、交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、聚維酮、羥丙基纖維素及/或硬脂酸。作為較佳，所述藥物組合物含有 0.01 重量%至 99 重量%的本發明的晶型 A 或晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 0.01 重量%至 99 重量%的本發明的晶型 A 和晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 0.1 重量%至 70 重量%的本發明的晶型 A 或晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 0.1 重量%至 70 重量%的本發明的晶型 A 和晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 1 重量%至 70 重量%的本發明的晶型 A 或晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 1 重量%至 70 重量%的本發明的晶型 A 和晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 1 重量%至 50 重量%的本發明的晶型 A 或晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 1 重量%至 50 重量%的本發明的晶型 A 和晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 1 重量%至 30 重量%的本發明的晶型 A 或晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 1 重量%至 30 重量%的本發明的晶型 A 和晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 10 重量%至 30 重量%的本發明的晶型 A 或晶型 B。

作為較佳，所述藥物組合物含有 10 重量%至 30 重量%的本發明的晶型 A 和晶型 B。

本發明還提供了所述的晶型 A 及/或晶型 B 在製備治療患者的疾病、病症或病狀的藥物中的用途，其中，所述的疾病、病症或病狀由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1 或 ROS1 融合蛋白、TRKA 或 TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{ATI} 或 ALK 融合蛋白介導。

本發明還提供了所述晶型 A 及/或晶型 B 上述用途的較佳實施方式：

作為較佳，所述 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。

作為較佳，所述疾病、病症或病狀是癌症及/或增殖性疾病。

作為較佳，所述的疾病、病症或病狀是肺癌、黑色素瘤、結腸癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、腦癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、神經膠質瘤、淋巴瘤、成神經細胞瘤、肝細胞癌、乳頭狀腎細胞癌及/或頭頸部鱗狀細胞癌。

作為較佳，所述疾病、病症或病狀是對克唑替尼 (crizotinib) 治療有耐藥性的非小細胞肺癌(NSCLC)。

作為較佳，所述疾病、病症或病狀是黑色素瘤。

作為較佳，所述疾病、病症或病狀是神經性疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病及/或心血管疾病。

作為較佳，所述精神性疾病是精神分裂症、抑鬱症及/或物質成癮或濫用。

作為較佳，所述物質成癮或濫用是可卡因、煙草或酒精的成癮或濫用。

本發明還提供了通過對患者施用本發明提供的晶型 A 及/或晶型 B 治療患者的疾病、病症或病狀的方法。

本發明進一步提供了上述利用晶型 A 及/或晶型 B 治療患者的疾病、病症或病狀的方法的較佳實施方式。

作為較佳，所述的疾病、病症或病狀是由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1 或 ROS1 融合蛋白、TRKA 或 TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{ATI} 或 ALK 融合蛋白介導。

作為較佳，所述 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。

作為較佳，所述的疾病、病症或病狀是癌症及/或增殖性疾病。

作為較佳，所述的疾病、病症或病狀是肺癌、黑色素瘤、結腸癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、腦癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、神經膠質瘤、淋巴瘤、成神經

細胞瘤、肝細胞癌、乳頭狀腎細胞癌及/或頭頸部鱗狀細胞癌。

作為較佳，所述疾病、病症或病狀是對克唑替尼 (crizotinib) 治療有耐藥性的非小細胞肺癌 (NSCLC)。

作為較佳，所述疾病、病症或病狀是黑色素瘤。

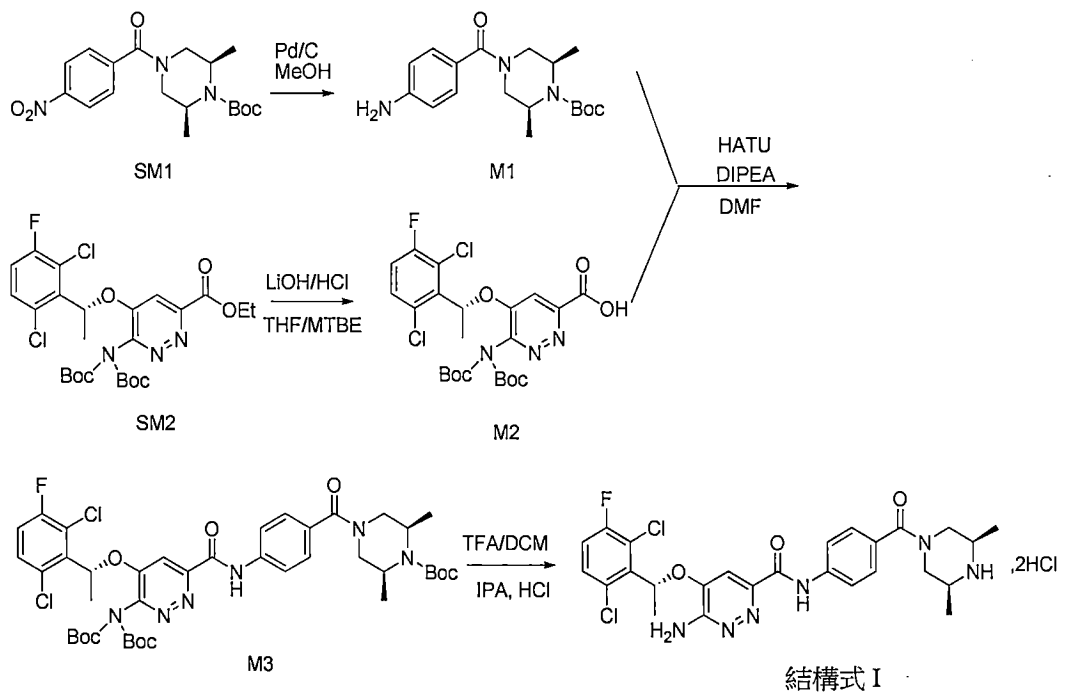
作為較佳，所述疾病、病症或病狀是神經性疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病及/或心血管疾病。

作為較佳，所述精神性疾病是精神分裂症、抑鬱症及/或物質成癮或濫用。

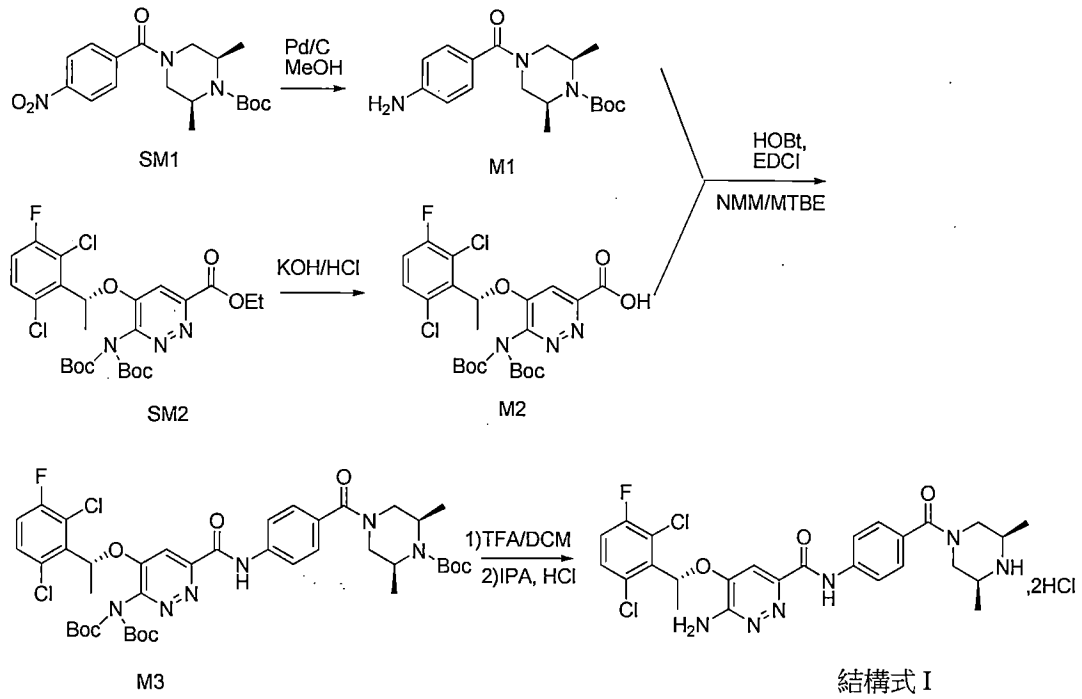
作為較佳，所述物質成癮或濫用是可卡因、煙草或酒精的成癮或濫用。

本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物的製備方法，如下。

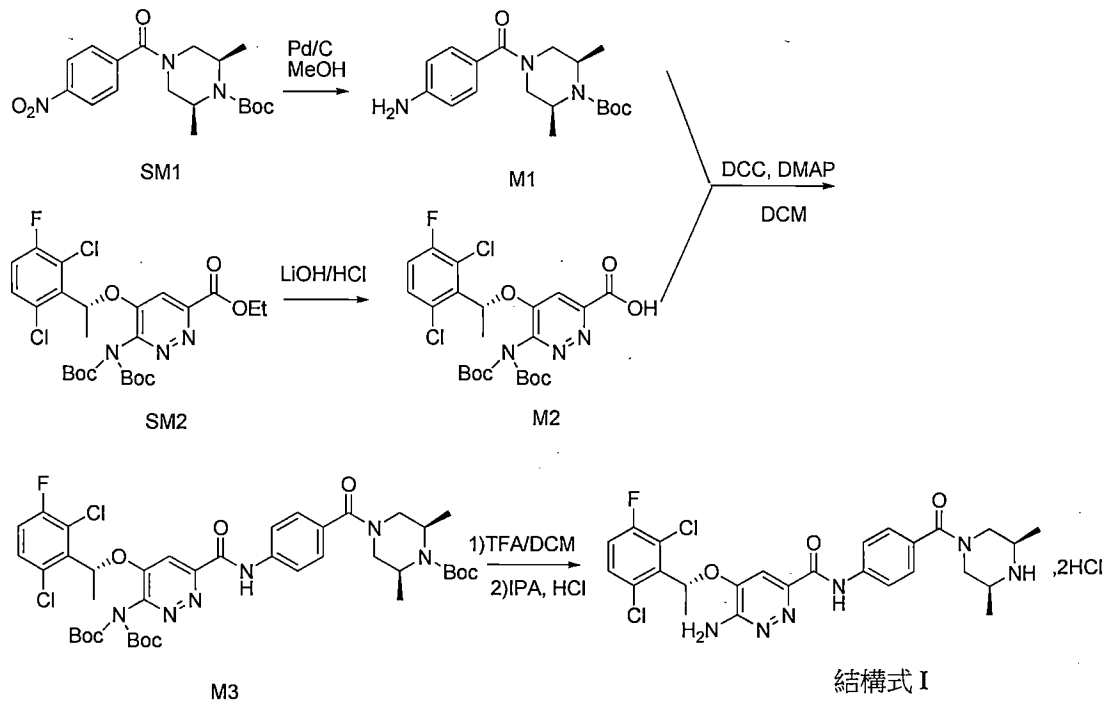
方法一：



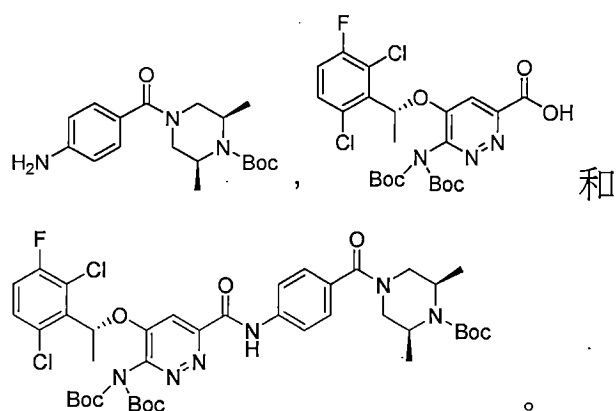
方法二：



方法三：



本發明進一步提供了結構式 I 所示化合物製備過程中的中間體，如下：



本發明進一步提供了製備結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型 A 和晶型 B 的方法。

其中，晶型 A 的製備方法如下：

結構式 I 所示化合物的無定型樣品，置於離心管中，室溫敞口置於乙醇或乙腈密閉溶劑氣氛中靜置擴散 6 天至 10 天，製得該晶型 A；或者

結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入乙醇溶劑後，置於 4°C 至 25°C 下，攪拌，過濾，製得該晶型 A；或者

在 4°C 至 25°C 下，將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入到乙醇中，溶解成澄清溶液後過濾，在攪拌下向濾液內滴加正庚烷至析出大量晶型，過濾製得該晶型 A；或者

在 55°C 至 70°C 下，將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入到第三丁基甲基醚/乙醇或正庚烷/乙醇中，溶解成澄清溶液後過濾，所得濾液置於 -20°C，攪拌至析出固體，製得該晶型 A；或者

將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入到第二丁醇中，溶解成澄清溶液後過濾，置於 35°C 至 50°C 下敞口揮發，製得該晶型 A；或者

將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入甲醇，溶解成澄清溶液，過濾，加入羧甲基纖維素，置於室溫下敞口揮發，製得該晶型 A。

其中，晶型 B 的製備方法如下：

將晶型 A 加入甲醇、乙醇或水中，溶解成澄清溶液後過濾，置於室溫(20°C)至 40°C 下敞口揮發乾，製得該晶型 B；或者

將晶型 A 加入甲醇/水、甲醇/丙酮、甲醇/乙酸乙酯、甲醇/第三丁基甲基醚、甲醇/四氫呋喃、甲醇/二氯甲烷、乙醇/水、乙醇/丁酮、乙醇/乙酸異丙酯、乙醇/正庚烷、三氟乙醇/水、三氟乙醇/乙酸乙酯、三氟乙醇/四氫呋喃、水/甲醇、水/乙醇、水/三氟乙醇、水/異丙醇、水/丙酮、水/四氫呋喃或水/乙腈，溶解成澄清溶液後過濾，置於室溫(20°C)至 40°C 下敞口揮發乾，製得該晶型 B；或者

將晶型 A 加入低級醇、水、硝基甲烷、丁酮、乙醚、乙酸乙酯、四氫呋喃、甲苯或正庚烷中，形成混懸液，置於室溫-40°C 下，攪拌 4 天至 5 天，取混懸液離心，製得該晶型 B；或者

將晶型 A 加入水飽和的乙酸乙酯層、乙酸乙酯飽和的水層、乙醇/乙醚、甲苯/乙腈、丁酮/乙醇或甲苯/異丙醚，形成混懸液，置於 4°C 至 40°C 攪拌 4 天至 5 天，離心，製

得該晶型 B；或者

將晶型 A 在室溫下加入甲醇、丙酮/水(3:1v/v)或乙腈/水(3:2v/v)溶劑中，溶解成澄清溶液後，添加羥丙基纖維素、乙基纖維素、聚維酮 K30、聚烯丙基胺鹽酸鹽、羧甲基纖維素或聚乙烯醇後，置於室溫下，敞口揮發，製得該晶型 B；或者

將晶型 A 在 60°C 至 70°C 下，加入低級醇或水，溶解成澄清溶液，過濾，置於 4°C 攪拌至析出晶型，製得該晶型 B；或者

將晶型 A 在 55°C 至 70°C 下加入丙酮/三氟乙醇、丙酮/水、二噁烷/水、乙腈/水或第三丁基甲基醚/正丙醇中，溶解成澄清溶液，過濾，濾液置於 -20°C 攪拌至析出晶型，過濾，製得該晶型 B；或者

將晶型 A 在 60°C 至 70°C 下加入硝基甲烷/甲醇、乙腈/甲醇、丁酮/乙醇、乙酸乙酯/乙醇、1,4-二噁烷(1,4-dioxane)/乙醇或者四氫呋喃/水中，溶解成澄清溶液，過濾，室溫下揮發，製得該晶型 B；或者

取晶型 A，在室溫下，加入甲醇、乙醇、水、三氟乙醇、正丙醇或二甲亞砷，溶解成澄清溶液後，過濾，在攪拌下向濾液內滴加丙酮、乙酸乙酯、第三丁基甲基醚、異丙醚、乙酸異丙酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、正庚烷、二氯甲烷或氯仿，至析出大量晶型，過濾，製得該晶型 B；或者

取晶型 A，在室溫下，加入甲醇或乙醇，溶解成澄清

溶液後，過濾，在攪拌下向濾液內滴加二氯甲烷或四氫呋喃，室溫揮發溶劑，製得該晶型 B；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，置於離心管中，然後將該離心管置於正丁醇、水、硝基甲烷、乙酸乙酯、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯氣氛中擴散，製得該晶型 B；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入正丙醇、水、丁酮、乙酸乙酯、四氫呋喃、二氯甲烷、乙醇、異丙醇、正丁醇、丙酮、乙醚、乙酸異丙酯、1,4-二噁烷、乙腈、氯仿、第二丁醇、硝基甲烷或甲苯中，然後置於 4°C 至 40°C 下，攪拌 30 分鐘，過濾，製得該晶型 B；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入異丙醚/甲醇、乙酸乙酯/甲醇、1,4-二噁烷/甲醇、丁酮/乙醇、乙腈/乙醇、正庚烷/乙醇、硝基甲烷/三氟乙醇、乙醚/三氟乙醇、四氫呋喃/三氟乙醇、丙酮/水、四氫呋喃/水、乙腈/水、第三丁基甲基醚/異丙醇、乙酸異丙酯/正丙醇、甲基環己烷/正丁醇、丙酮/二甲亞砷、乙酸乙酯/二甲亞砷、乙腈/二甲亞砷、第三丁基甲基醚/氯仿或者甲苯/乙酸乙酯，形成混懸液後，置於 4°C 至 40°C 下攪拌，過濾，製得該晶型 B；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，敞口靜置於濕度為 85% RH 的室溫下，靜置 10 天，製得該晶型 B；或者

取晶型 A，加入水或甲醇，溶解成澄清溶液，過濾，在 40°C 至 60°C 旋乾，製得該晶型 B。

本發明的所有晶型都是基本上純的。

本發明所用的術語“基本上純的”是指至少 85 重量%，較佳至少 95 重量%，更佳至少 99 重量%，最佳至少 99.5 重量%的結構式 I 所示的化合物存在於本發明的晶型中，尤其是在晶型 A 及/或晶型 B 中。

上述的晶型僅僅概括了主要的峰。所述的主要的峰可再現並且在誤差限度內(± 0.2)。

本發明中，“具有約如圖 1 所示的 X 射線粉末繞射譜圖”或“具有約如圖 2 所示的 X 射線粉末繞射譜圖”，是指 X 射線粉末繞射譜圖示出的主要的峰如圖 1 或圖 2 所示，其中主要的峰是指與圖 1 或圖 2 中最高的峰(其相對強度指定為 100%)相比，相對強度數值超過 10%，較佳超過 30%的那些峰。

本發明中，晶型 A 或晶型 B 的製備方法中涉及的“加入甲醇/丙酮”等，是指在該製備方法中，先加入甲醇，再加入丙酮。類似地，“乙醇/水”是指先加入乙醇，再加入水；而“三氟乙醇/乙酸乙酯”，是指先加入三氟乙醇，再加入乙酸乙酯。同理，類似地如“溶劑 1/溶劑 2”是指先加入溶劑 1，再加入溶劑 2；而“溶劑 2/溶劑 1”是指先加入溶劑 2，再加入溶劑 1。

本發明中，術語“治療有效量”是指一個化合物施用於治療物件時對於治療一種疾病、或一種疾病或病症的至少一種臨床症狀時，足以影響對疾病、病症或症狀的這種治療的量。“治療有效量”可以隨著化合物，疾病、病症及/

或疾病或病症的症狀，疾病、病症及/或疾病或病症的症狀的嚴重程度，被治療的患者的年齡，及/或被治療的患者的體重等變化。在任意特定的情況下，一個合適的量對那些本領域的技術人員可以是顯而易見的，也可以是用常規實驗確定的。在聯合治療的情況下，“治療有效量”是指有效治療疾病、病症或病狀的聯用物件的總量。

本發明的藥物組合物的所有劑型都可以通過藥學領域的常規方法製備。例如，將活性成分與一種或多種輔料混合，然後製成所需的劑型。

“藥學上可接受的載體”是指適合於期望藥物製劑的常規的藥用載體，例如：諸如水、各種有機溶劑等的稀釋劑、賦形劑；諸如澱粉、蔗糖等的填充劑；諸如纖維素衍生物、藻酸鹽、明膠和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的黏合劑；諸如甘油的濕潤劑；諸如瓊脂、碳酸鈣和碳酸氫鈉的崩解劑；諸如季銨化合物的吸收促進劑；諸如十六烷醇的表面活性劑；諸如高嶺土和膨潤土的吸收載體；諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂和聚乙二醇等的潤滑劑。另外還可以在藥物組合物中加入其它藥學上可接受的輔料，如分散劑、穩定劑、增稠劑、絡合劑、緩衝劑、滲透促進劑、聚合物、芳香劑、甜味劑和染料。較佳使用適合期望劑型和期望給藥方式的輔料。

術語“疾病”、“病症”或“病狀”是指任意的疾病、不適、病、症狀或者適應症。

【圖式簡單說明】

圖1是結構式I所示化合物的晶型A的X射線粉末繞射譜圖。

圖2是結構式I所示化合物的晶型B的X射線粉末繞射譜圖。

圖3是結構式I所示化合物的晶型C的X射線粉末繞射譜圖。

圖4是結構式I所示化合物的晶型D的X射線粉末繞射譜圖。

圖5是結構式I所示化合物的晶型E的X射線粉末繞射譜圖。

圖6是結構式I所示化合物的無定型物的X射線粉末繞射譜圖。

圖7是結構式I所示化合物的晶型A的動態水分吸附圖譜。

圖8是結構式I所示化合物的晶型B的動態水分吸附圖譜。

圖9是結構式I所示化合物的無定型物的動態水分吸附圖譜。

圖10是結構式I所示化合物的晶型A的差熱分析掃描圖譜。

圖11是結構式I所示化合物的晶型B的差熱分析掃描圖譜。

圖12是結構式I所示化合物的無定型物的差熱分析掃描圖譜。

圖1至圖6所示的X射線粉末繞射譜圖檢測設備和方法

如表6所示。

圖7至圖9所示的動態水分吸附圖譜檢測設備和方法如表7所示。

圖10至圖12所示的差熱分析掃描圖譜檢測設備和方法如表8所示。

表6

設備名稱	X 射線粉末繞射儀 (XRD) & 熱台 XRD	
儀器	X 光粉末繞射儀 (Bruker D8 Advance diffractometer)	
技術指標	銅靶波長為 1.54nm 的 $K\alpha$ radiation (40 Kv, 40 Ma)， θ - 2θ 測角儀，Mo 單色儀， Lynxeye 探測器	
校準物質	Al_2O_3	
採集軟體	Diffrac Plus XRD Commander	
分析軟體	MDI Jade 6	
方法參數	無反射樣品板規格	24.6 mm 直徑 x1.0 mm 厚度
	變溫熱台樣品板	銅板
	檢測角度	3-40° 2θ /3-30° 2θ (熱台 XRD)
	步長	0.02° 2θ
	速度	0.2s.step-1
	檢測樣品量	>2 mg

表7

設備名稱	動態水分吸附儀(DVS)	
儀器	TA Instruments Q5000TGA	
控制軟體	Thermal Advantage	
分析軟體	Universal Analysis	
樣品盤	鉑金坩堝	
樣品檢測量	1-10 mg	
保護氣體	氮氣	
氣體流速	10mL/min	
檢測方法	在 20°C 平衡; 濕度 0% ; 恆溫持續 180 min; 如果重量($\%$)<math> < 0.0100 </math> 持續 15.00 min 中止下一步 (iso); 步進濕度 10% 每 120 min 至 80.00%; 如果重量($\%$)<math> < 0.0100 </math> 持續 15.00 min 中止下一步 (iso); 步進濕度 10% 每 120 min 至 0.00%	
判斷標準	不吸濕	不高於 0.2%
	輕微吸濕	高於 0.2% , 但不高於 2.0%
	易吸濕	高於 2% , 但不高於 15%
	極易吸濕	高於 15%

表 8

設備名稱	差熱分析掃描器(DSC)
儀器	TA Instruments Q200 DSC

控制軟體	Thermal Advantage
分析軟體	Universal Analysis
樣品盤	鋁坩堝(加蓋打孔)
樣品檢測量	0.5-5 mg
保護氣體	氮氣
氣體流速	40mL/min
常用檢測方法	在 20°C 平衡; Ramp 10°C/min 至 250/300°C

【實施方式】

下面通過給出的實施例對本發明作出進一步說明，但所述實施例並不對本發明要求保護的範圍構成任何限制。在本發明的具體實施例中，除非特別說明，所述技術或方法為本領域的常規技術或方法等。

縮略語：

Boc：第三丁氧羰基；

DCC：二環己基碳二亞胺；

DCM：二氯甲烷；

DIPEA：二異丙基乙基胺；

DMAP：4-二甲氨基吡啶；

DMF：N,N-二甲基甲醯胺；

EDCI：1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺鹽酸鹽；

HATU：2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；

HOBT：1-羥基苯并三唑；

IPA：異丙醇；

MeOH：甲醇；

MTBE：第三丁基甲基醚；

NMM：N-甲基嗎啉；

N：mol/L；

TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃。

實施例 1：結構式 I 所示化物的合成

化合物 M1 的合成

將 8.57g (0.024mol, 1.00eq) 化合物 SM1 溶於 85.7mL 無水甲醇中，氫氣保護下加入 5%鈀碳(0.86g)，氫氣置換三次，保持氫氣氣氛反應 3 小時。待原料反應完全，反應混合物過濾，濾液濃縮至固體，減壓乾燥，得類白色固體，即為化合物 M1，收率為 100%，純度為 97.32%。

LC-MS[M+H⁺]：334。

化合物 M2 的合成

將 9.60g (0.017mol, 1.00eq) 化合物 SM2 溶於 53mL THF 中，冷卻反應液到 -5°C 至 5°C，滴加 1N KOH 水溶液 (1.40g KOH+25mL 水)，保溫 1°C 至 10°C，攪拌 4 小時。滴加 1N 稀鹽酸調 pH 至 5 左右。分兩次用乙酸乙酯(50mLx2) 萃取，合併有機層，飽和食鹽水洗滌有機層，無水硫酸鈉乾燥 1 小時，過濾，減壓濃縮得黏稠油狀物，加入 23mL 二氯甲烷溶解，再次減壓濃縮得黏稠油狀物。再次加入

69mL 二氯甲烷溶解，減壓濃縮得中間體 M2 黃色固體 9.10 g，收率為 99.7%。

LC-MS[M+H⁺]：546。

化合物 M2 的合成

將 9.60g (0.017mol, 1.00eq) 化合物 SM2 溶於 53mL THF 中，冷卻反應液到 0°C 至 10°C，滴加 1N LiOH 水溶液 (1.05g LiOH+25mL 水)，30 分鐘滴加完畢後，逐漸升溫至室溫，攪拌反應過夜。反應完畢，減壓濃縮。所得殘餘物加入 100mL 水溶解，向其中加入 50mL 第三丁基甲基醚，攪拌，分液。水相滴加 1N 稀鹽酸調 pH 至 5 左右。分兩次用乙酸乙酯(50mLx2)萃取，合併有機層，飽和食鹽水洗滌有機層，無水硫酸鈉乾燥 1 小時，過濾，減壓濃縮得中間體 M2 黃色固體 8.58g，收率為 94%。

LC-MS[M+H⁺]：546。

化合物 M3 的合成

將 8.23 g (0.015mol, 1.15eq) 化合物 M2 溶於 66mL 二氯甲烷，冷卻至 10°C 至 20°C，依次加入 4.30 g (0.013mol, 1.00eq) 化合物 M1，3.00 g (0.022mol, 1.69eq) 1-羥基苯并三唑(HOBT)，4.58 g (0.024mol, 1.85eq) 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺鹽酸鹽(EDCI)和 6.90g (0.068mol, 5.23eq) N-甲基嗎啉(NMM)。20°C 至 30°C 保溫攪拌 16 小時，向反應液中加入 16mL 水，攪拌 10 分鐘至 15 分鐘，靜置分液，有機層加入 16mL 1N 稀鹽酸，攪拌 5 分鐘，靜置分液；有機層分別經 16mL 1N 稀鹽酸、5mL 1N KOH 水

甲醇，溶解成澄清溶液後過濾，添加 1mg 羧甲基纖維素，置於室溫下敞口揮發，製得晶型 A。

晶型 A 製備方法 3 和 4

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，在相應溫度下，加入溶劑 2 後再加入溶劑 1 後，溶解成澄清溶液後過濾，置於 -20℃ 攪拌至析出固體，過濾，製得晶型 A。

序號	溫度 (°C)	樣品質量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (體積, mL)	溶劑 2	溶劑 2 (體積, mL)
晶型 A 製備方法 3	55	10	乙醇	0.8	第三丁基甲基醚	1.0
晶型 A 製備方法 4	70	10	乙醇	0.8	正庚烷	0.8

晶型 A 製備方法 5

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，在室溫下，加入乙醇，溶解成澄清溶液後過濾，在攪拌下向溶液內滴加正庚烷至析出大量固體，過濾，製得晶型 A。

晶型 A 製備方法 6 和 7

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，置於 2.0mL 離心管中，室溫敞口置於相應密閉溶劑氣氛中擴散 6 天，製得晶型 A。

序號	樣品量 (mg)	溶劑	溶劑 (體積, mL)
晶型 A 製備方法 6	10	乙醇	4.0
晶型 A 製備方法 7	10	乙腈	4.0

晶型 A 製備方法 8

取約 15mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，於 4℃ 下，加入乙醇 0.2mL 後，置於相應溫度下攪拌 30 分鐘，過濾，製得晶型 A。

實施例 3：晶型 B 的製備方法

第一種實驗方式

取約 5mg 至 10mg 晶型 A，加入相應溶劑，溶解成澄清溶液後過濾，置於相應溫度下，敞口揮發，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑	溶劑(體積, mL)
晶型 B 製備方法 1	室溫	5	甲醇	0.4
晶型 B 製備方法 2	室溫	5	乙醇	1.0
晶型 B 製備方法 3	室溫	5	水	0.1
晶型 B 製備方法 4	40	10	乙醇	1.5
晶型 B 製備方法 5	40	10	水	0.4

第二種實驗方式

取約 10mg 晶型 A，加入溶劑 1 後，再加入溶劑 2，溶解成澄清溶液後過濾，置於相應溫度下敞口揮發，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (體積, mL)	溶劑 2	溶劑 2 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 6	室溫	10	甲醇	0.4	水	0.1
晶型 B 製備方法 7	室溫	10	甲醇	0.4	丙酮	0.4
晶型 B 製備方法 8	室溫	10	甲醇	0.6	乙酸乙酯	0.4
晶型 B 製備方法 9	室溫	10	甲醇	1.0	第三丁基甲基醚	0.4
晶型 B 製備方法 10	室溫	10	甲醇	0.6	四氫呋喃	0.6
晶型 B 製備方法 11	室溫	10	甲醇	0.4	二氯甲烷	0.4
晶型 B 製備方法 12	室溫	10	乙醇	1.2	水	0.2

晶型 B 製備方法 13	室溫	10	乙醇	1.2	丁酮	0.4
晶型 B 製備方法 14	室溫	10	乙醇	1.2	乙酸異丙酯	0.4
晶型 B 製備方法 15	室溫	10	乙醇	1.2	正庚烷	0.4
晶型 B 製備方法 16	室溫	10	三氟乙醇	0.2	水	0.2
晶型 B 製備方法 17	室溫	10	三氟乙醇	0.2	乙酸乙酯	0.2
晶型 B 製備方法 18	室溫	10	三氟乙醇	0.2	四氫呋喃	0.4
晶型 B 製備方法 19	40	10	水	0.2	甲醇	0.6
晶型 B 製備方法 20	40	10	水	0.2	乙醇	0.6
晶型 B 製備方法 21	40	10	水	0.2	三氟乙醇	0.4
晶型 B 製備方法 22	40	10	水	0.2	異丙醇	0.4
晶型 B 製備方法 23	40	10	水	0.2	丙酮	1.0
晶型 B 製備方法 24	40	10	水	0.2	四氫呋喃	0.6
晶型 B 製備方法 25	40	10	水	0.2	乙腈	0.4

第三種實驗方式

取約 15mg 至 30mg 晶型 A，加入相應溶劑形成混懸液，置於室溫攪拌 5 天，過濾，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量(mg)	溶劑	溶劑 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 26	室溫	15	乙醇	1.0
晶型 B 製備方法 27	室溫	15	異丙醇	2.0
晶型 B 製備方法 28	室溫	15	正丙醇	1.0
晶型 B 製備方法 29	室溫	30	水	0.4

晶型 B 製備方法 30	室溫	15	硝基甲烷	2.0
晶型 B 製備方法 31	室溫	15	丁酮	2.0
晶型 B 製備方法 32	室溫	15	乙醚	2.0

第四種實驗方式

取約 15mg 至 20mg 晶型 A，加入相應溶劑形成混懸液，置於 40°C 下，攪拌 5 天，過濾，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑	溶劑 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 33	40	20	乙醇	1.0
晶型 B 製備方法 34	40	15	乙酸乙酯	2.0
晶型 B 製備方法 35	40	15	四氫呋喃	2.0
晶型 B 製備方法 36	40	15	甲苯	2.0
晶型 B 製備方法 37	40	15	正庚烷	2.0

第五種實驗方式

取約 15mg 至 40mg 晶型 A，加入溶劑 2 後，再加入溶劑 1，形成混懸液，置於相應溫度下攪拌 4 天，過濾，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (體積, mL)	溶劑 2	溶劑 2 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 38	室溫	20	水飽和的乙酸乙酯層	2.0	無	無
晶型 B 製備方法 39	室溫	40	乙酸乙酯飽和的水層	0.5	無	無
晶型 B 製備方法 40	4	15	乙醚	1.0	乙醇	1.0
晶型 B 製備方法 41	40	15	乙腈	1.0	甲苯	1.0

晶型 B 製備方法 42	40	15	乙醇	0.5	丁酮	1.5
晶型 B 製備方法 43	40	15	異丙醚	1.0	甲苯	1.0

第六種實驗方式

取約 10mg 晶型 A，加入相應溶劑後，超聲溶解成澄清溶液後過濾，添加 1mg 的高分子，置於室溫下，敞口揮發，其中丙酮:水=3:1(體積比)，乙腈:水=3:2(體積比)，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑	溶劑(體積, mL)	高分子
晶型 B 製備方法 44	室溫	10	甲醇	0.5	羥丙基纖維素
晶型 B 製備方法 45	室溫	10	甲醇	0.5	乙基纖維素
晶型 B 製備方法 46	室溫	10	丙酮-水	0.4	羥丙基纖維素
晶型 B 製備方法 47	室溫	10	丙酮-水	0.4	乙基纖維素
晶型 B 製備方法 48	室溫	10	丙酮-水	0.4	聚維酮 K30
晶型 B 製備方法 49	室溫	10	丙酮-水	0.4	聚烯丙基胺鹽酸鹽
晶型 B 製備方法 50	室溫	10	丙酮-水	0.4	羧甲基纖維素
晶型 B 製備方法 51	室溫	10	丙酮-水	0.4	聚乙烯醇
晶型 B 製備方法 52	室溫	10	乙腈-水	0.5	羥丙基纖維素
晶型 B 製備方法 53	室溫	10	乙腈-水	0.5	乙基纖維素
晶型 B 製備方法 54	室溫	10	乙腈-水	0.5	聚維酮 K30
晶型 B 製備方法 55	室溫	10	乙腈-水	0.5	聚烯丙基胺鹽酸鹽
晶型 B 製備方法 56	室溫	10	乙腈-水	0.5	羧甲基纖維素

晶型 B 製備方法 57	室溫	10	乙腈-水	0.5	聚乙烯醇
--------------	----	----	------	-----	------

第七種實驗方式

取約 15mg 至 50mg 晶型 A，在相應溫度下，加入相應溶劑，溶解成澄清溶液後過濾，置於 4°C 攪拌至析出固體，過濾，製得晶型 B。其中，異丙醇在 4°C 攪拌時無析出，後室溫揮發，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑	溶劑(體積, mL)
晶型 B 製備方法 58	60	50	甲醇	1.0
晶型 B 製備方法 59	70	15	乙醇	1.2
晶型 B 製備方法 60	70	15	正丙醇	1.4
晶型 B 製備方法 61	70	10	正丁醇	2.0
晶型 B 製備方法 62	70	50	水	0.4
晶型 B 製備方法 63	70	10	異丙醇	2.0

第八種實驗方式

取約 10mg 至 15mg 晶型 A，在相應溫度下，加入溶劑 2 後，再加入溶劑 1，溶解成澄清溶液後過濾，置於 -20°C 攪拌至析出固體，製得晶型 B。其中，晶型 B 製備方法 69 至製備方法 74 攪拌無析出，後室溫下揮發製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	晶型 A 質量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (體積, mL)	溶劑 2	溶劑 2 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 64	55	15	三氟乙醇	0.1	丙酮	0.3
晶型 B 製備方法 65	55	15	水	0.2	丙酮	1.0
晶型 B 製備方法 66	70	15	水	0.3	二噁烷	2.0
晶型 B 製備方法 67	70	15	水	0.3	乙腈	3.0

晶型 B 製備方法 68	55	10	正丙醇	0.8	第三丁基甲基醚	0.7
晶型 B 製備方法 69	60	15	甲醇	0.2	硝基甲烷	1.0
晶型 B 製備方法 70	60	15	甲醇	0.3	乙腈	0.5
晶型 B 製備方法 71	70	10	乙醇	1.0	丁酮	0.5
晶型 B 製備方法 72	70	10	乙醇	1.6	乙酸乙酯	0.5
晶型 B 製備方法 73	70	10	乙醇	1.0	1,4-二噁烷	0.5
晶型 B 製備方法 74	70	15	水	0.3	四氫呋喃	2.0

第九種實驗方式

取約 10mg 至 15mg 晶型 A，在室溫下，加入溶劑 1 後，超聲溶解成澄清溶液後過濾，攪拌下向溶液內滴加溶劑 2，攪拌至析出大量固體，過濾，製得晶型 B。其中，晶型 B 製備方法 89 和 90 攪拌無析出，後來室溫揮發，製得晶型 B。

序號	樣品質量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (體積, mL)	溶劑 2	溶劑 2 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 75	15	甲醇	0.4	丙酮	5.0
晶型 B 製備方法 76	15	甲醇	0.4	乙酸乙酯	3.6
晶型 B 製備方法 77	15	甲醇	0.4	第三丁基甲基醚	1.6
晶型 B 製備方法 78	10	乙醇	0.8	異丙醚	3.0
晶型 B 製備方法 79	10	乙醇	0.8	乙酸異丙酯	5.0
晶型 B 製備方法 80	15	三氟乙醇	0.2	丙酮	5.0
晶型 B 製備方法 81	15	水	0.4	丙酮	13.0

晶型 B 製備方法 82	15	水	0.4	四氫呋喃	12.0
晶型 B 製備方法 83	15	水	0.4	1,4-二噁烷	13.0
晶型 B 製備方法 84	15	水	0.4	乙腈	5.0
晶型 B 製備方法 85	10	正丙醇	0.8	乙酸異丙酯	5.0
晶型 B 製備方法 86	10	正丙醇	0.8	正庚烷	12.0
晶型 B 製備方法 87	15	二甲亞砜	0.2	二氯甲烷	5.0
晶型 B 製備方法 88	15	甲醇	0.2	氯仿	5.0
晶型 B 製備方法 89	15	甲醇	0.4	二氯甲烷	5.0
晶型 B 製備方法 90	10	乙醇	0.8	四氫呋喃	5.0

第十種實驗方式

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，置於 2.0mL 離心管中，然後，室溫下，將離心管置於相應溶劑氣氛中，擴散 6 天，製得晶型 B。

序號	樣品質量 (mg)	溶劑	溶劑 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 91	10	正丁醇	4.0
晶型 B 製備方法 92	10	水	4.0
晶型 B 製備方法 93	10	硝基甲烷	4.0
晶型 B 製備方法 94	10	乙酸乙酯	4.0
晶型 B 製備方法 95	10	第三丁基甲基醚	4.0
晶型 B 製備方法 96	10	四氫呋喃	4.0
晶型 B 製備方法 97	10	二氯甲烷	4.0
晶型 B 製備方法 98	10	氯仿	4.0
晶型 B 製備方法 99	10	甲苯	4.0

第十一種實驗方式

取約 15mg 至 30mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入相應溶劑後，置於相應溫度下，攪拌 30 分鐘，過濾，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	樣品質量 (mg)	溶劑	溶劑 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 100	4	15	正丙醇	0.2
晶型 B 製備方法 101	4	30	水	0.1
晶型 B 製備方法 102	4	10	丁酮	0.4
晶型 B 製備方法 103	4	10	乙酸乙酯	0.4
晶型 B 製備方法 104	4	10	四氫呋喃	0.4
晶型 B 製備方法 105	4	10	二氯甲烷	0.4
晶型 B 製備方法 106	室溫	15	乙醇	0.2
晶型 B 製備方法 107	室溫	15	異丙醇	0.2
晶型 B 製備方法 108	室溫	15	正丁醇	0.2
晶型 B 製備方法 109	室溫	30	水	0.1
晶型 B 製備方法 110	室溫	10	丙酮	0.4
晶型 B 製備方法 111	室溫	10	乙醚	0.4
晶型 B 製備方法 112	室溫	10	乙酸異丙酯	0.4
晶型 B 製備方法 113	室溫	10	1,4-二噁烷	0.4
晶型 B 製備方法 114	室溫	10	乙腈	0.4
晶型 B 製備方法 115	室溫	10	氯仿	0.4
晶型 B 製備方法 116	40	10	第二丁醇	0.4

晶型 B 製備方法 117	40	10	硝基甲烷	0.4
晶型 B 製備方法 118	40	10	乙酸乙酯	0.4
晶型 B 製備方法 119	40	10	四氫呋喃	0.4
晶型 B 製備方法 120	40	10	乙腈	0.4
晶型 B 製備方法 121	40	10	甲苯	0.4

第十二種實驗方式

取約 15mg 至 30mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入溶劑 2 後，再加入溶劑 1，製備成混懸液後，置於相應溫度下攪拌 30 分鐘，過濾，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	樣品 質量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (體積， mL)	溶劑 2	溶劑 2 (體積， mL)
晶型 B 製備 方法 122	室溫	15	甲醇	0.2	異丙醚	0.6
晶型 B 製備 方法 123	40	15	甲醇	0.1	乙酸乙酯	0.6
晶型 B 製備 方法 124	4	15	甲醇	0.05	1,4-二噁烷	1.0
晶型 B 製備 方法 125	4	10	乙醇	0.1	丁酮	1.0
晶型 B 製備 方法 126	室溫	10	乙醇	0.2	乙腈	3.0
晶型 B 製備 方法 127	40	10	乙醇	0.2	正庚烷	0.8
晶型 B 製備 方法 128	室溫	15	三氟乙醇	0.05	硝基甲烷	0.6
晶型 B 製備 方法 129	4	15	三氟乙醇	0.1	乙醚	0.8
晶型 B 製備 方法 130	40	15	三氟乙醇	0.05	四氫呋喃	0.8
晶型 B 製備 方法 131	室溫	15	水	0.05	丙酮	1.0
晶型 B 製備	4	15	水	0.05	四氫呋喃	1.0

方法 132						
晶型 B 製備 方法 133	室溫	15	水	0.05	乙腈	1.0
晶型 B 製備 方法 134	室溫	10	異丙醇	0.2	第三丁基甲 基醚	0.6
晶型 B 製備 方法 135	4	10	正丙醇	0.2	乙酸異丙酯	0.6
晶型 B 製備 方法 136	40	10	正丁醇	0.2	甲基環己烷	0.8
晶型 B 製備 方法 137	4	15	二甲亞砷	0.1	丙酮	1.6
晶型 B 製備 方法 138	40	15	二甲亞砷	0.05	乙酸乙酯	1.0
晶型 B 製備 方法 139	室溫	15	二甲亞砷	0.05	乙腈	1.0
晶型 B 製備 方法 140	室溫	10	氯仿	0.4	第三丁基甲 基醚	0.4
晶型 B 製備 方法 141	室溫	10	乙酸乙酯	0.4	甲苯	0.4

第十三種實驗方式 晶型 B 製備方法 142

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，在室溫下，敞口靜置於濕度為 85%RH 的氣氛內 10 天，製得晶型 B。

第十四種實驗方式

取適量樣品，加入相應溶劑，超聲溶解成澄清溶液後過濾，在相應水浴溫度下快速旋乾，製得晶型 B。

序號	溫度 (°C)	樣品質量(mg)	溶劑	溶劑 (體積, mL)
晶型 B 製備方法 143	60	15	水	0.4
晶型 B 製備方法 144	40	1000	甲醇	40.0

實施例 4：晶型 C 的製備方法

晶型 C 製備方法 1

取 100mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入

2.8mL 異丙醚後再加入 2.8mL 甲醇形成混懸液，室溫攪拌 4 天，減壓抽濾，得到 73mg 晶型 C

晶型 C 製備方法 2

取 100mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入 1.0mL 異丙醚後再加入 3.0mL 甲醇形成混懸液，室溫攪拌 5 天，減壓抽濾，即得到 63mg 晶型 C。

晶型 C 製備方法 3 和製備方法 4

取約 15mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，在相應溫度下，加入溶劑 2 後再加入溶劑 1 後溶清，過濾，置於 -20℃ 攪拌至析出固體，製得晶型 C。

序號	溫度 (°C)	樣品量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (mL)	溶劑 2	溶劑 2 (mL)
製備方法 3	60	15	甲醇	1.1	異丙醚	0.5
製備方法 4	60	15	甲醇	0.6	乙酸異丙酯	0.5

晶型 C 製備方法 5

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，置於 2.0mL 離心管中，室溫敞口置於 4mL 甲醇密閉溶劑氣氛中擴散 6 天，製得晶型 C。

實施例 5：晶型 D 的製備方法

晶型 D 製備方法 1

取 100mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入 2.0mL 乙酸乙酯後再加入 1.0mL 二甲亞砷形成混懸液，室溫攪拌 1 天，製得晶型 D。

晶型 D 製備方法 2

取約 5mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入 0.1mL 二甲亞砷溶清後過濾，置於 40℃ 溫度下敞口揮發，

製得晶型 D。

晶型 D 製備方法 3

取約 20mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入溶劑 2 後再加入溶劑 1 形成混懸液後置於相應溫度下攪拌 4 天，製得晶型 D。

溫度 (°C)	樣品量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1(mL)	溶劑 2	溶劑 2(mL)
40	20	乙酸乙酯	1.0	二甲亞砵	0.5

晶型 D 製備方法 4 和 5

取約 15mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，在室溫下，加入溶劑 1 後超聲溶清，過濾，在攪拌下向溶液內滴加溶劑 2 至析出大量固體，即得晶型 D。

序號	樣品量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1(mL)	溶劑 2	溶劑 2(mL)
製備方法 4	15	二甲亞砵	0.2	丙酮	3.0
製備方法 5	15	二甲亞砵	0.2	乙酸乙酯	5.0

實施例 6：晶型 E 的製備方法

取約 20mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，室溫置於 85%RH 濕度器內 26 天，製得晶型 E。

實施例 7：無定型物的製備方法

無定型物製備方法 1：

取 200mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入 0.6mL 三氟乙醇，超聲溶清過濾，40°C 快速減壓旋乾，得到無定型物。

無定型物製備方法 2

取 200mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入 7.0mL 甲醇，超聲溶清過濾，40°C 快速減壓旋乾，得到無

定型。

無定型物製備方法 3 至製備方法 5

取約 5mg 至 10mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入相應溶劑溶清後過濾，置於相應溫度下敞口揮發，得到無定型物。

序號	溫度 (°C)	樣品量 (mg)	溶劑	溶劑用量(mL)
製備方法 3	室溫	5	三氟乙醇	0.4
製備方法 4	40	5	正丙醇	1.0
製備方法 5	40	10	三氟乙醇	0.4

無定型物製備方法 6 至製備方法 9

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入相應溶劑溶清後過濾，置於相應溫度下敞口揮發，得到無定型物。

序號	溫度 (°C)	樣品量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (mL)	溶劑 2	溶劑 2 (mL)
製備方法 6	室溫	10	三氟乙醇	0.2	乙腈	0.2
製備方法 7	60	10	正丙醇	1.0	甲苯	0.4
製備方法 8	60	10	第二丁醇	2.0	1,4-二噁烷	0.4
製備方法 9	60	10	正丁醇	2.0	正庚烷	0.6

無定型物製備方法 10

取約 15mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入 2.0mL 正庚烷後置於室溫攪拌 5 天，得到無定型物。

無定型物製備方法 11 和 12

取約 10mg 至 15mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，在相應溫度下，加入相應溶劑後溶清，過濾，置於 -20 °C 攪拌至析出固體，得到無定型物。

序號	溫度 (°C)	樣品量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (mL)	溶劑 2	溶劑 2 (mL)
製備方法 11	70	15	三氟乙醇	0.1	乙腈	2.0
製備方法 12	70	10	第二丁醇	2.0	正庚烷	0.8

無定型物製備方法 13

取約 15mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，在室溫下，加入 0.2mL 三氟乙醇後超聲溶清，過濾，在攪拌下向溶液內滴加 1.0mL 異丙醚至析出大量固體，得到無定型物。

無定型物製備方法 14 至製備方法 17

取約 10mg 至 15mg 結構式 I 所示化合物的晶型 A 樣品，加入相應溶劑溶清後過濾，在相應溫度下快速旋乾，得到無定型物。

序號	溫度 (°C)	樣品量 (mg)	溶劑 1	溶劑 1 (mL)	溶劑 2	溶劑 2 (mL)
製備方法 14	40	10	乙醇	1.0	NA	NA
製備方法 15	40	15	甲醇	0.4	二氯甲烷	0.4
製備方法 16	40	10	乙醇	1.5	氯仿	0.5
製備方法 17	40	15	三氟乙醇	0.2	乙腈	0.4

實施例 8：晶型穩定性的測定

晶型 A 和晶型 B 樣品在 80°C 乾燥放置 24 小時、25°C -60%RH 放置 10 天、40°C -75%RH 放置 10 天，晶型均不變。

晶型 C 在室溫真空乾燥過夜後幾乎全部轉為晶型 A。

晶型 D 室溫晾乾或室溫真空乾燥過夜大部分轉為晶型 B，不能穩定存在。

晶型 E 放置於乾燥器中 2 天大部分轉為晶型 A，不穩定。

實施例 9：動態水分吸附(DVS)測定

晶型 A：0%-80%RH 範圍內重量變化約為 2.3%，該水合物在 0%RH 乾燥階段脫去約 1.5%的水分，0%RH-80%RH 範圍內可吸濕約為 2.3%，在脫吸附階段在 30%RH 可脫去

1.5%水分，在 30-80%RH 範圍內重量變化小於 2%。

晶型 B：0%-80%RH 範圍內重量變化約為 2.3%，該水合物在 10%RH 以下可脫去約 4%的水分，在吸附階段在 10%RH 又可吸附約 4%水分，在 10-80%RH 範圍內重量變化小於 2%。

無定型：0-80%RH 範圍內重量變化約為 15.7%，極易吸濕。

實施例 10：溶解度測定

結構式 I 所示化合物晶型 A 室溫時在水中的溶解度是 20-100mg/mL，結構 I 所示化合物游離鹼無定型物在水中的溶解度 < 1mg/mL。

實施例 11. 膠囊的配方

作為一個口服藥的明確具體化，取大約 20 至 150mg 實施例 1 及/或 2 記載的多晶型，用充分細微劃分的微晶纖維素及/或硬脂酸調配得到總量約為 50mg 至 500mg 去填充 0 型膠囊。

實施例 12. 片劑或膠囊的配方

作為一個口服藥的明確具體化，取大約 20 mg 至 150mg 實施例 1 及/或 2 記載的多晶型，用二種或以上的下述輔料，充分細微劃分的微晶纖維素、甘露醇、交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、聚維酮、羥丙基纖維素及/或硬脂酸，調配得到總量約為 50mg 至 500mg 的片劑或膠囊。

實施例 13：藥代動力學數據

雌性 SD 大鼠 6 隻，分為兩組，每組三隻，分別單次灌胃 50mg/kg 給藥結構 I 所示化合物晶型 A 和結構 I 所示化合物游離鹼無定型物；分別在指定的時間點通過頸靜脈采血，分離血漿，放入 -80°C 冰箱保存。

上述血漿樣品，乙腈沉澱蛋白，取上清用水稀釋 3 倍，取 5uL 至 LC-MS/MS 檢測，試驗資料如表 9 所示：

表 9

化合物	給藥方式	劑量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)
結構 I 所示化合物游離鹼無定型物	PO	50	4.67	890	8165
結構 I 所示化合物晶型 A	PO	50	2.67	1440	11551

大鼠口服給予 50mg/kg 結構 I 所示化合物晶型 A 和結構 I 所示化合物游離鹼無定型物後，T_{max} 分別為 2.67 和 4.67h，C_{max} 分別為 1440 和 890 ng/mL，AUC_{last} 分別為 11551 和 8165 h*ng/mL。

由以上結果提示，相較於結構 I 所示化合物游離鹼無定型物，結構 I 所示化合物晶型 A 在體內吸收更好。

實施例 14：結構式 I 所示化合物的生物化學激酶活性

結構式 I 所示化合物的生物化學激酶活性實驗由位於美國賓夕法尼亞州 (PA) 莫爾文 (Malvern) 的反應生物有限公司 (Reaction Biology Corp) 檢測，檢測規程參見 Anastassiadis 等人的 *Nat Biotechnol.* **2011**; 29(11):1039-45。發現結構式 I 所示化合物潛在地抑制如下激酶：

激酶	IC ₅₀ (nM)	激酶	IC ₅₀ (nM)
ALK	0.16	c-MET	9.59
ALK (C1156Y)	0.28	EPHA1	6.22
ALK (F1174L)	0.16	EPHA2	1.14
ALK (F1174L)-EML4	0.53	EPHB1	8.59
ALK (F1174L)-NPM1	0.47	CSF1R(FMS)	13.44
ALK (F1174S)	0.17	NEK1	6.08
ALK (G1202R)	3.83	ROS/ROS1	1.41
ALK (G1269A)	1.14	ROS1-GOPC	0.98
ALK (G1269S)	1.39	TRKA	8.00
ALK (L1152R)	0.58	TRKA-TFG (TRK-T3)	0.46
ALK (L1196M)	0.32	TRKA-TPM3	0.62
ALK (R1275Q)	1.06	TRKA-TPR	1.22
ALK (S1206R)	0.17	TRKB	3.39
ALK (T1151-L1152insT)	0.26	TRKC	0.46
ALK (T1151M)	0.13	ALK-TFG	0.73
ALK-NPM1	0.68	ALK-TPM3	0.21

雖然本發明已通過其實施方式連同參考圖式進行了全面的描述，但是值得注意的是，各種變化和修改對於本領域技術人員都是顯而易見的。這樣的變化和修改都應該包括在本發明所附申請專利範圍的範圍內。

【符號說明】

無。

I646094

發明摘要

※ 申請案號：106117900

※ 申請日：106/05/31

※IPC 分類：C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

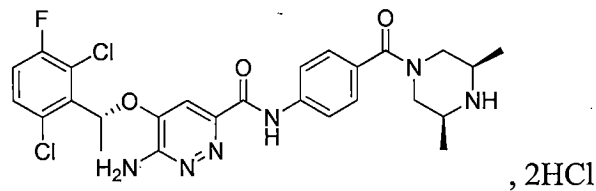
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抑制蛋白激酶活性化合物的晶型及其應用

【中文】

本發明關於一種結構式 I 所示化合物 ((5-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-6-氨基嘓嗪-3-基]-N-{4-[((3S,5R)-3,5-二甲基嘓嗪基)羰基]苯基}甲醯胺鹽酸鹽)及其水合物或溶劑化物的新穎晶型；本發明還關於所述化合物和晶型的製備方法以及相關的中間體化合物、含有所述化合物的藥物組合物、以及所述化合物或晶型在製備治療疾病、病症或病狀的藥物中的應用或用於治療疾病、病症或病狀的治療方法。



結構式 I

【英文】

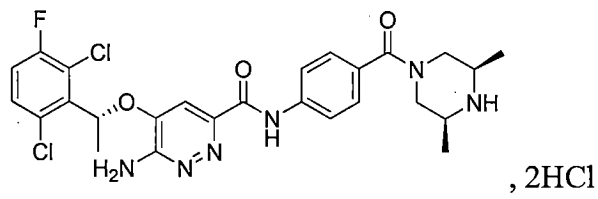
【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



結構式 I

圖式

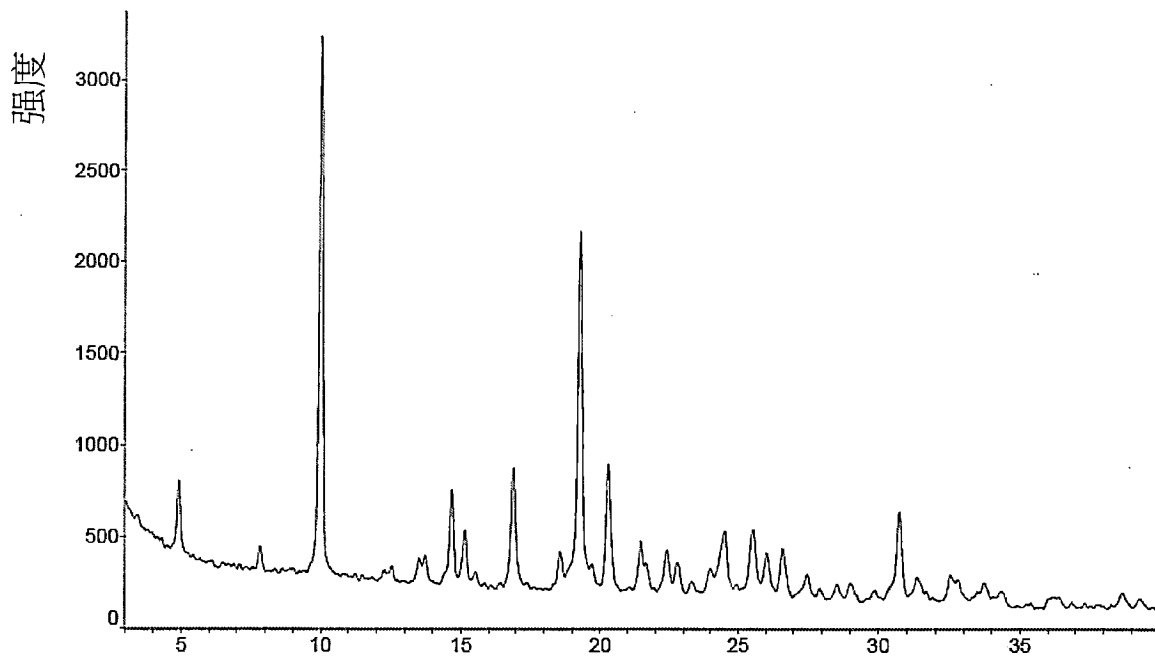


圖 1

2θ

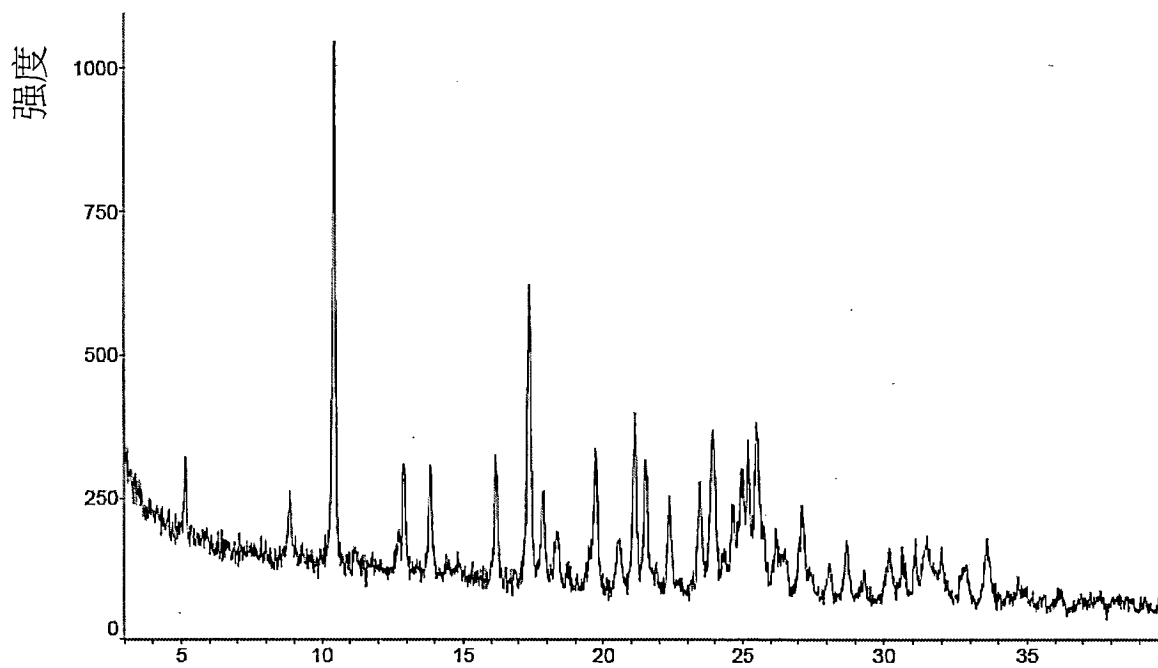
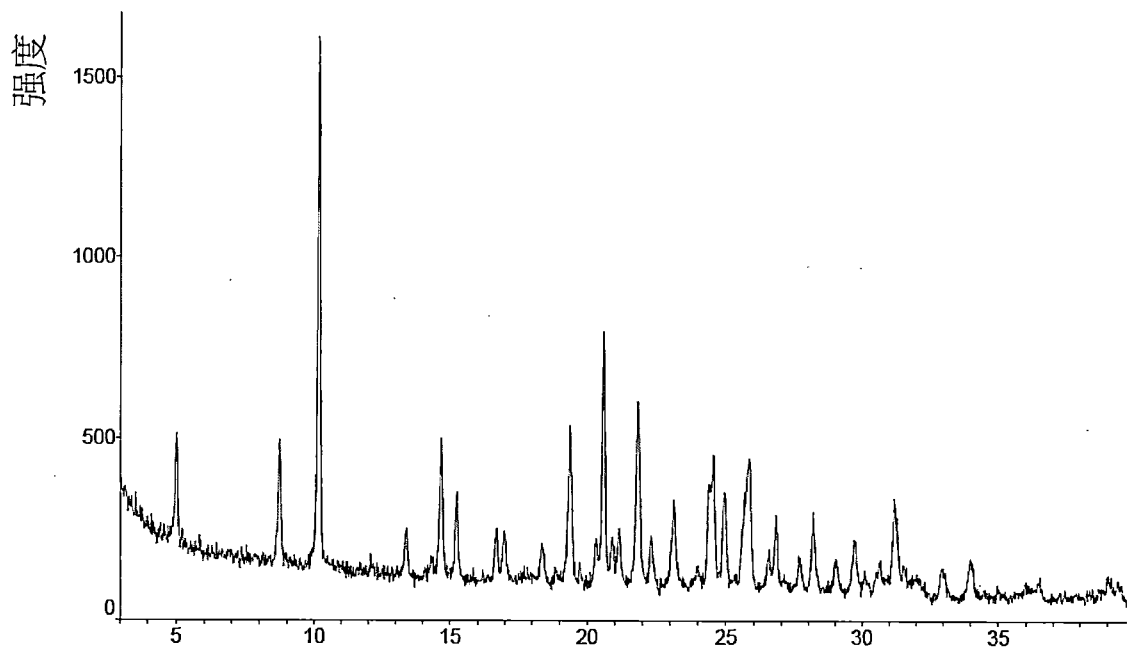


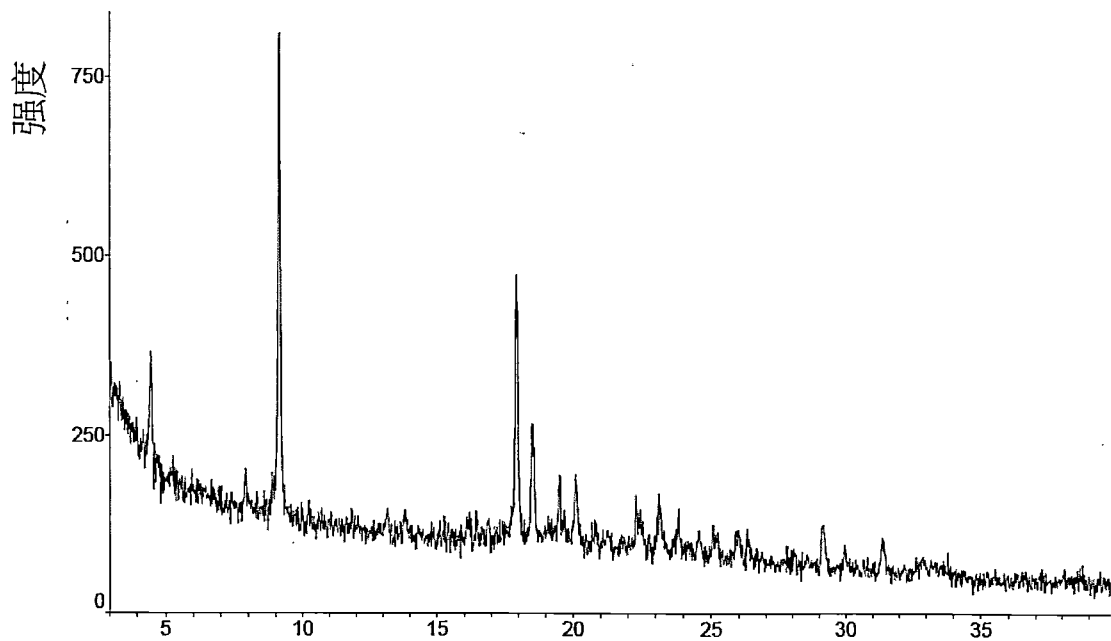
圖 2

2θ



2θ

圖 3



2θ

圖 4

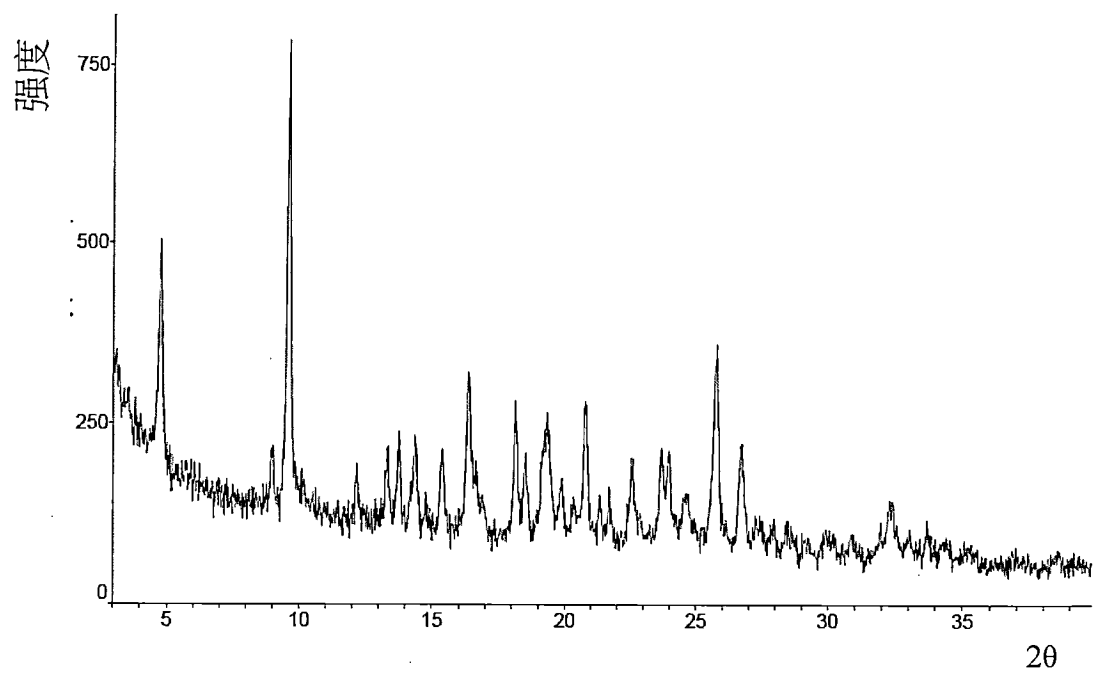


圖 5

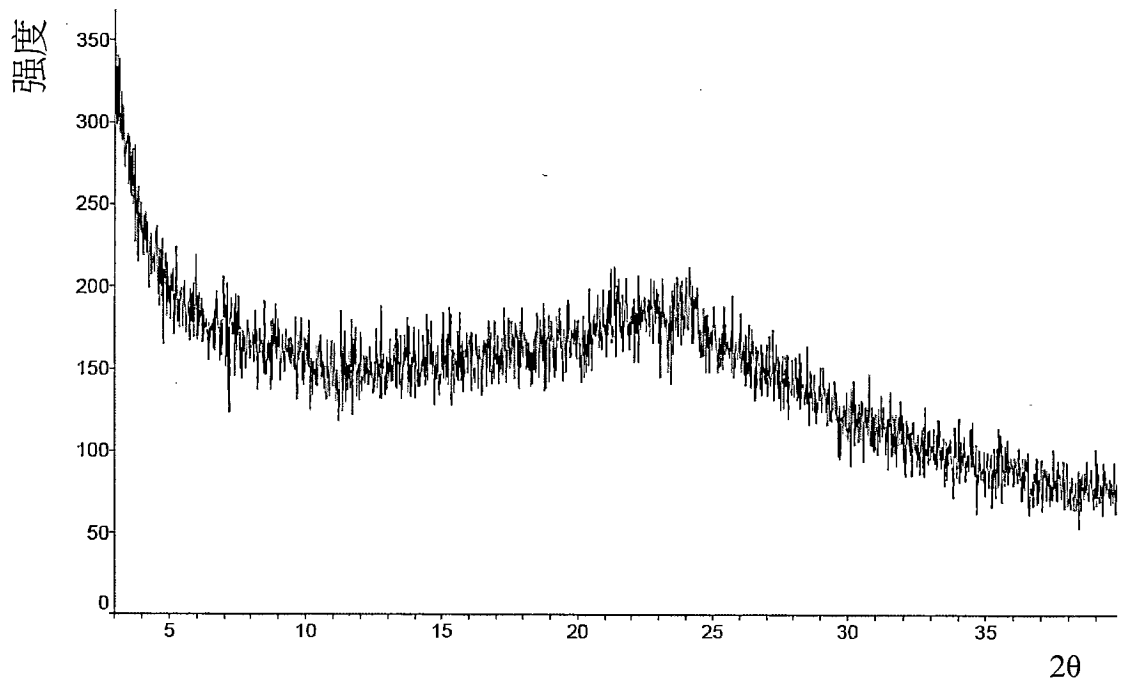


圖 6

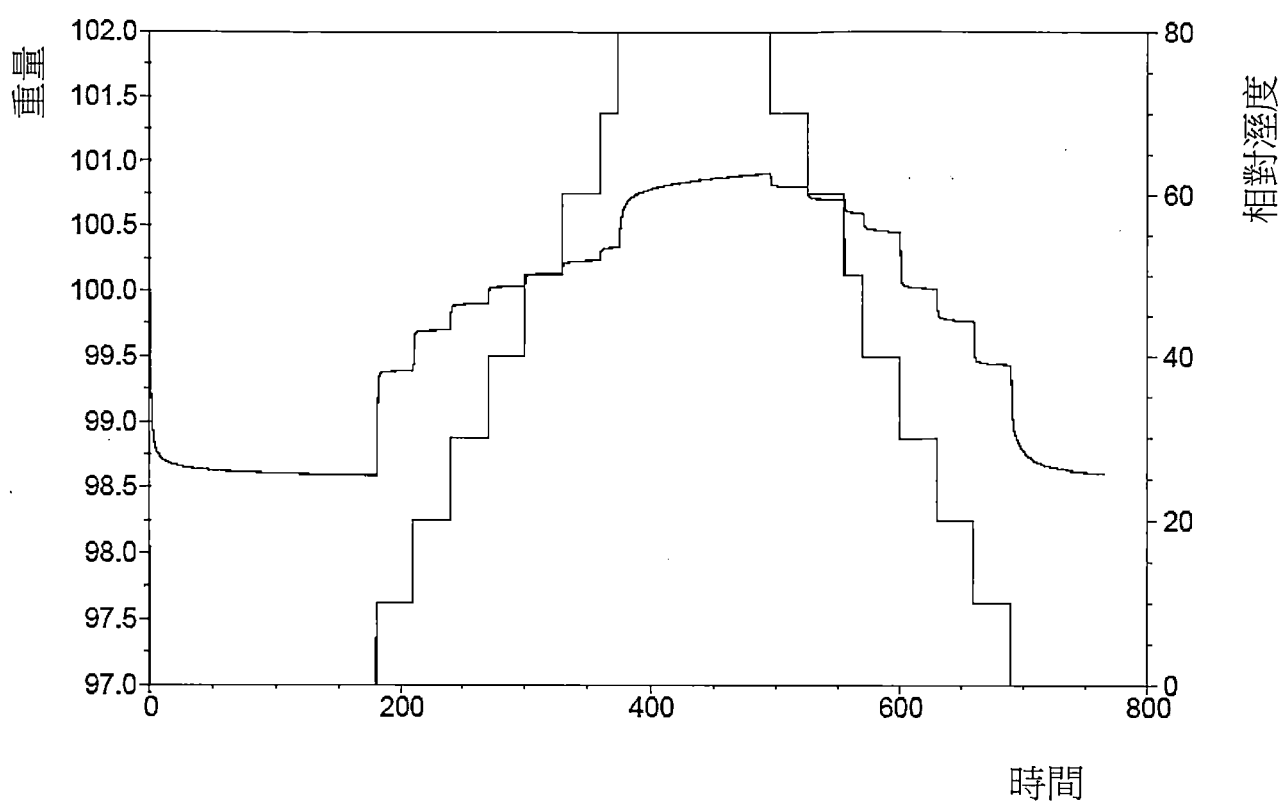


圖 7

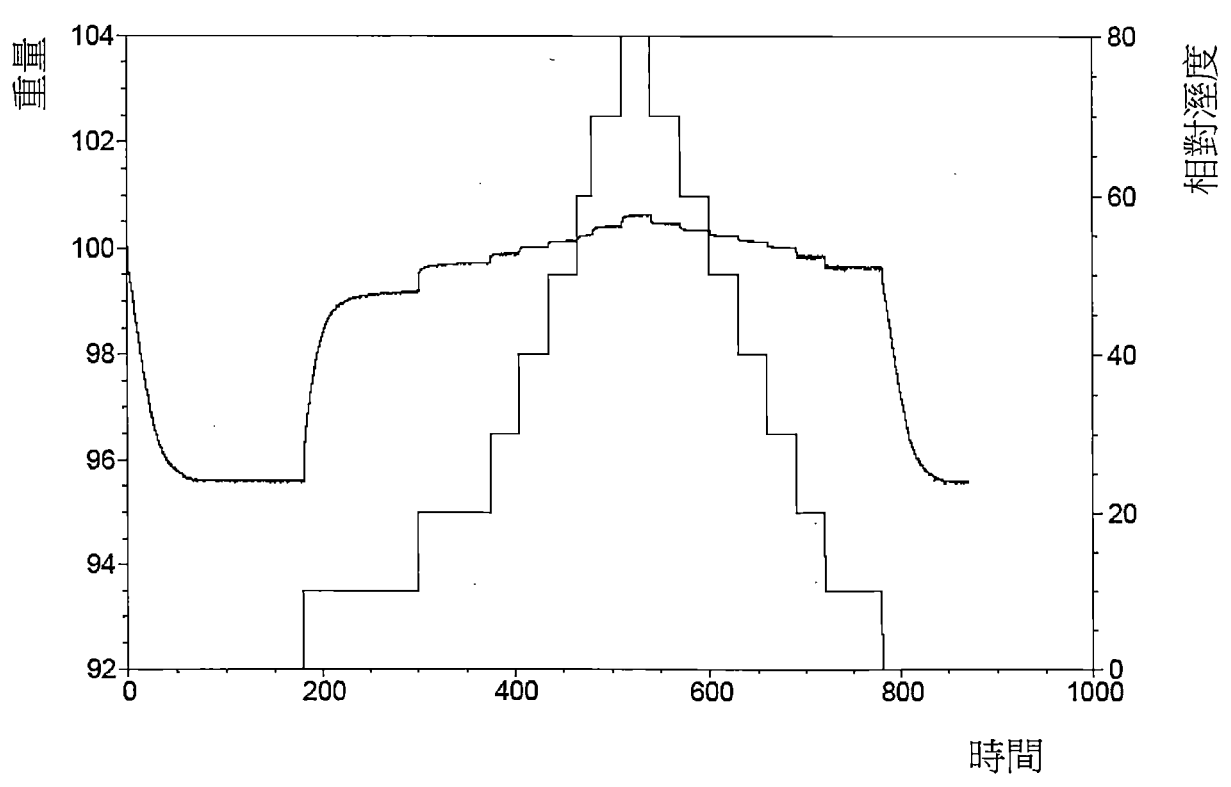


圖 8

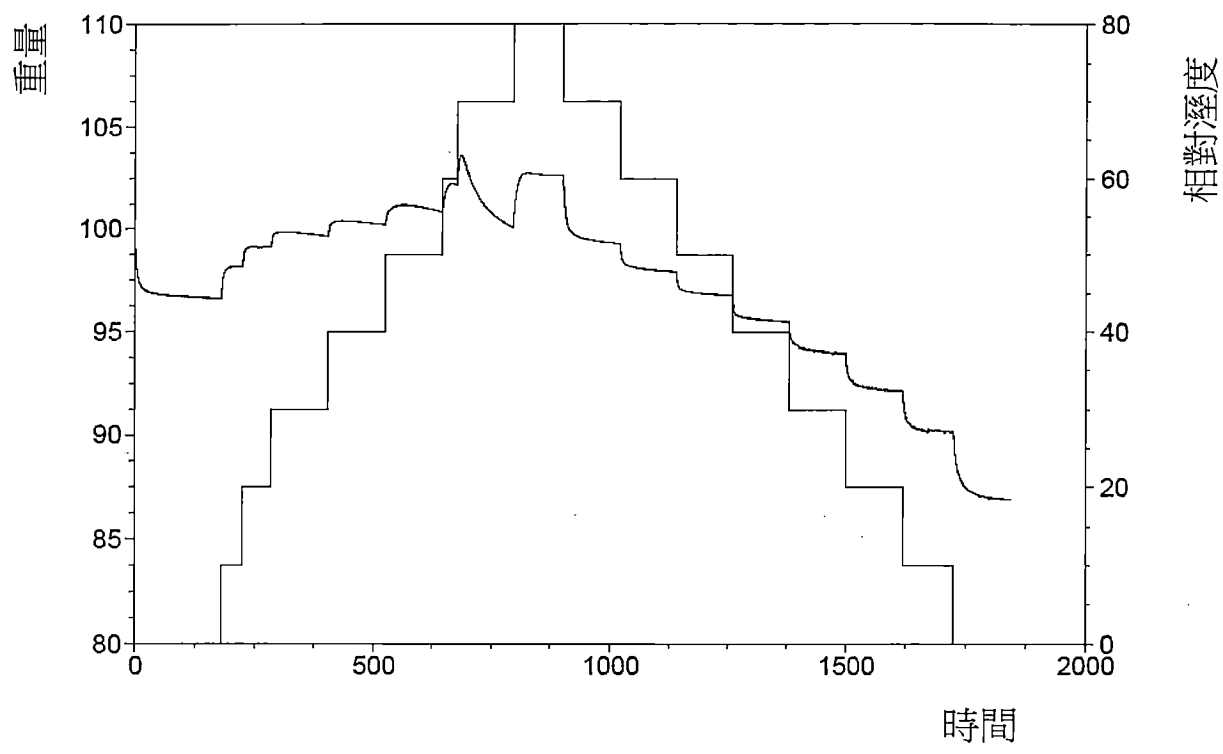


圖 9

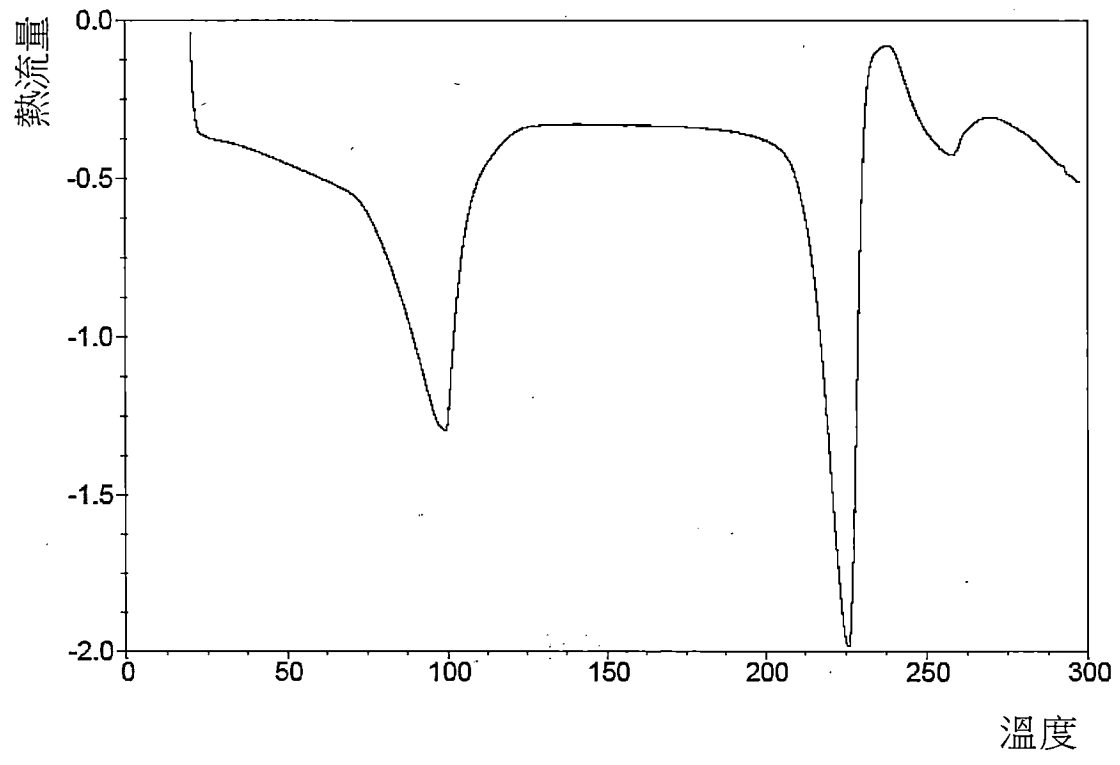


圖 10

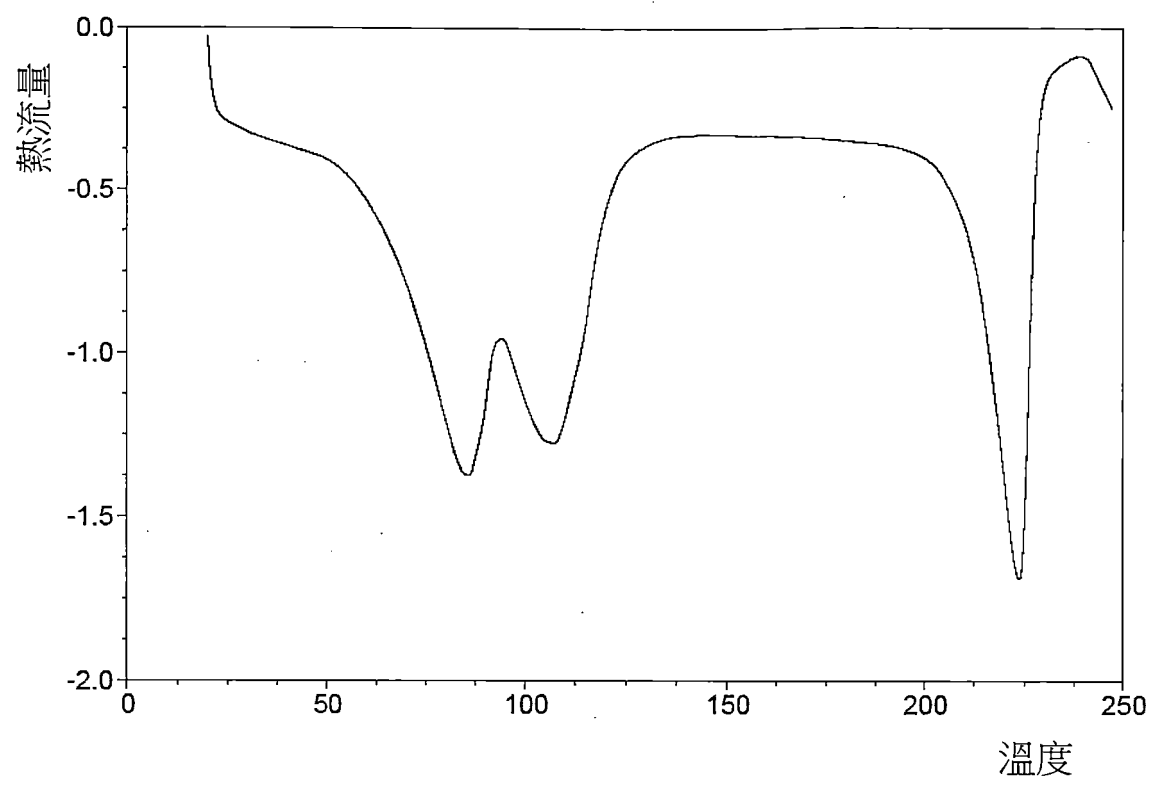


圖 11

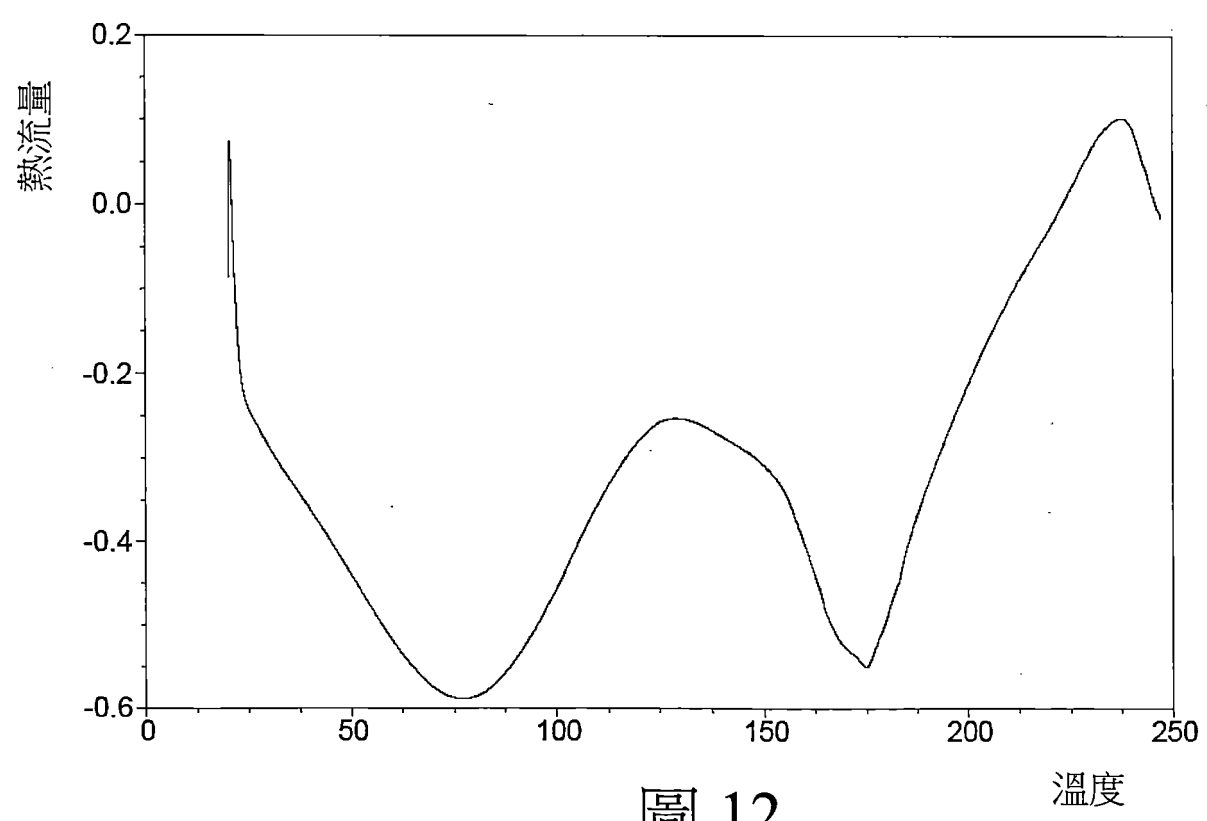


圖 12

溶液、30mL 飽和食鹽水洗滌，靜置分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物分三次加入第三丁基甲基醚(20mL+20mL+6mL)洗滌，過濾，濾餅乾燥，得 7.95 g 類黃色固體，即為化合物 M3，收率 71.6%。

LC-MS[M+H⁺]：861。

化合物 M3 的合成

將 7.96g(0.015mol, 1.15eq) 化合物 M2 溶於 40mLDMF，向其中加入 5.23g(0.014mol, 1.08eq)HATU，4.17g(0.013mol, 1.00eq)化合物 M1 和 2.17mL 二異丙基乙基胺。室溫攪拌反應過夜。向反應體系中加入 50mL 飽和碳酸鈉水溶液，攪拌，過濾。固體用 60mL 水打漿，然後過濾。固體溶於 30mL 二氯甲烷，水洗兩遍，有機相乾燥，過濾，減壓濃縮，乾燥得 10.03g 化合物 M3 棕褐色固體，產率 93.2%。

LC-MS[M+H⁺]：861。

化合物 M3 的合成

將 9.77g(0.018mol, 1.20eq)化合物 M2 溶於 75mL 二氯甲烷，向其中加入 6.21g(0.030mol, 2.00eq)二環己基碳二亞胺，0.96g(0.0079mol, 0.53eq)DMAP，5.00g(0.015mol, 1.00eq)化合物 M1。室溫攪拌反應過夜。向反應體系中加入 20mL 水，攪拌，靜置分液，有機相加入 20mL 1N 稀鹽酸，攪拌 5 分鐘，靜置分液；有機層分別用 20mL 稀鹽酸、6mL1N KOH 水溶液、35mL 飽和食鹽水洗滌，靜置分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物

分三次加入第三丁基甲基醚(25mL+25mL+8mL)洗滌，過濾。濾餅乾燥得 10.62g 化合物 M3 棕褐色固體，產率 82.3%。

LC-MS[M+H⁺]：861。

結構式 I 所示化合物的合成

將 7.95 g(0.0092mol)化合物 M3 溶於 30mL 二氯甲烷中，冷卻反應液至 -5°C 至 5°C，滴加 15mL 三氟乙酸至反應液中，室溫攪拌 2 小時，降溫至 10°C 至 20°C，緩慢加入 60mL 飽和碳酸鉀水溶液，攪拌，靜置分層，有機層用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物加入 41.2g 異丙醇，攪拌溶解，降溫至 10°C 至 20°C，加入 5mL 濃鹽酸，室溫攪拌，過濾，濾餅用異丙醇洗滌，減壓乾燥，得到 5.75g 結構式 I 所示化合物。

LC-MS[M+H⁺]：561。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.25-1.43(m,6H),1.91(d,3H),3.15-3.48(m,4H),3.66-3.89(m,0.5H),4.55-4.78(m,0.5H),5.49(s,2H),6.26(q,1H),7.10(t,1H),7.33-7.44(m,4H),7.78(d,2H),9.93(s,1H)。

實施例 2：晶型 A 的製備方法

晶型 A 製備方法 1

取約 5mg 至 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入第二丁醇，溶解成澄清溶液後過濾，置於 40°C 下敞口揮發，製得晶型 A。

晶型 A 製備方法 2

取約 10mg 結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入

申請專利範圍

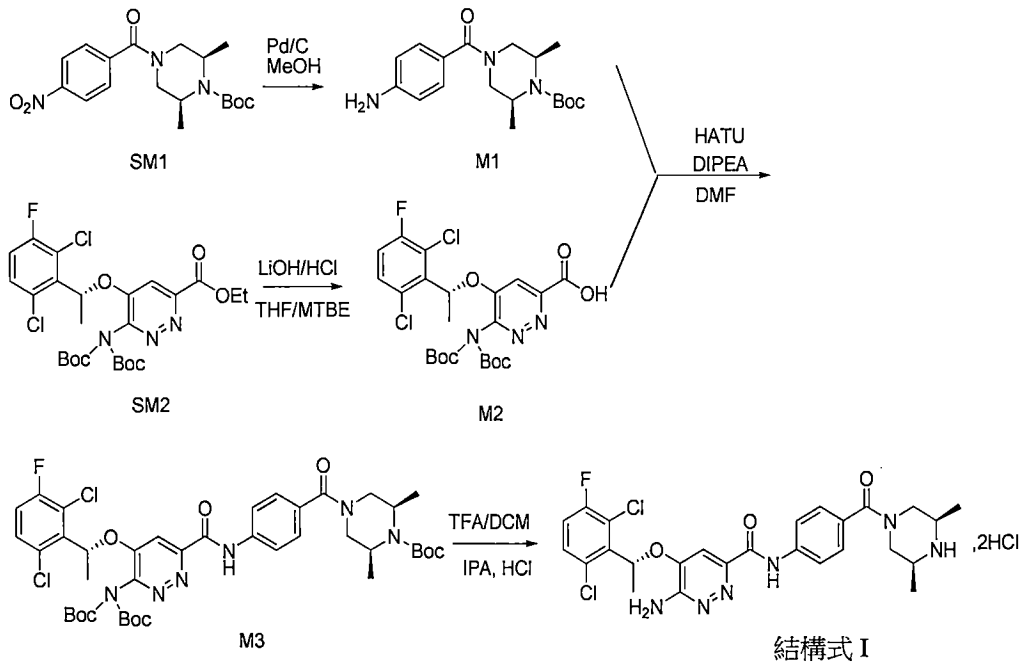
1. 一種結構式 I 所示的化合物的製備方法，包括如下步驟：

(1) 化合物 SM1 在 Pd/C、MeOH 條件下反應得到化合物 M1；

(2) 化合物 SM2 在 LiOH/HCl、THF/MTBE 條件下反應得到 M2；

(3) 化合物 M1 和 M2 在 DMF 溶劑中加入 HATU、DIPEA，反應得到化合物 M3；

(4) 化合物 M3 先在 TFA/DCM 條件下反應，後加入 IPA、HCl 得到結構式 I 所示的化合物；



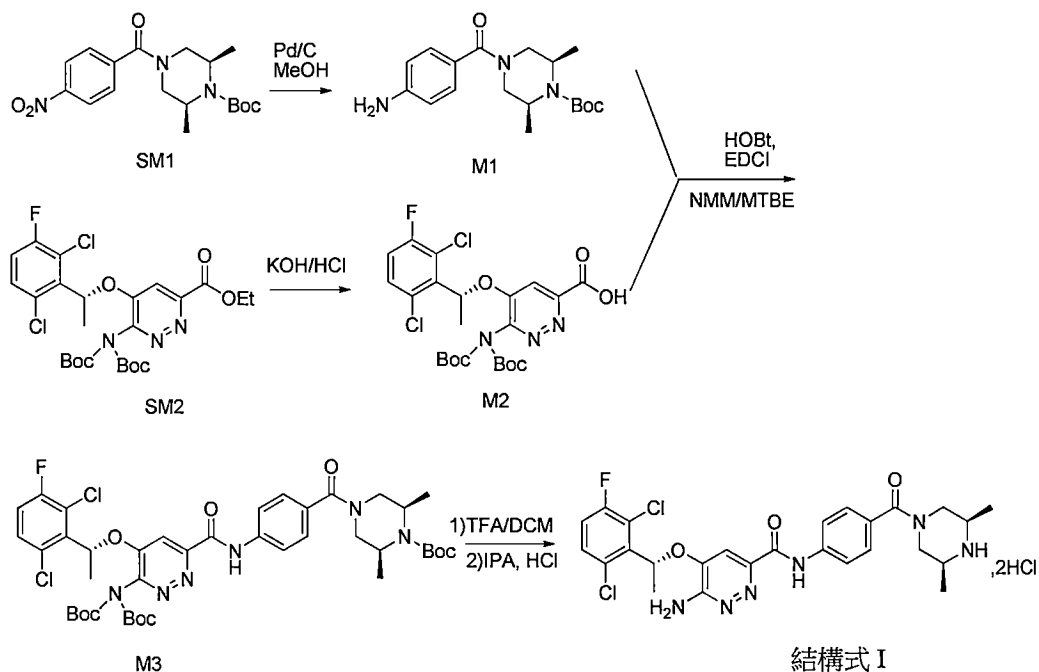
2. 一種結構式 I 所示的化合物的製備方法，包括如下步驟：

(1) 化合物 SM1 在 Pd/C、MeOH 條件下反應得到化合物 M1；

(2) 化合物 SM2 在 KOH/HCl 條件下反應得到化合物 M2；

(3) 化合物 M1 和 M2 在 NMM/MTBE 條件下，加入 HOBt、EDCI，反應得到化合物 M3；

(4) 化合物 M3 先在 TFA/DCM 條件下反應，後加入 IPA、HCl 得到結構式 I 所示的化合物；



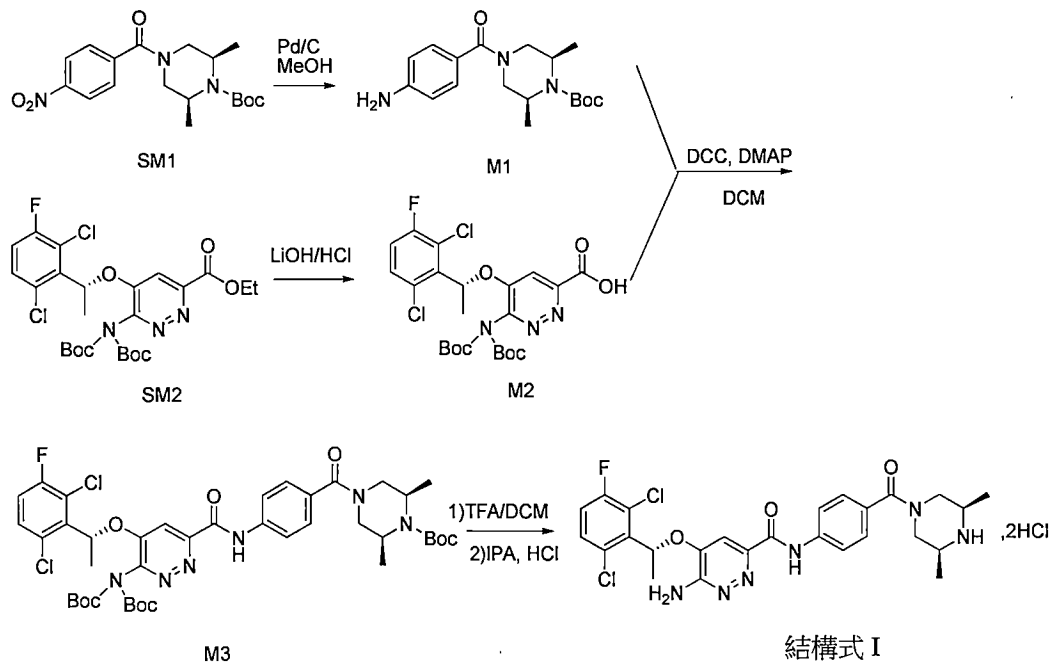
3. 一種結構式 I 所示的化合物的製備方法，包括如下步驟：

(1) 化合物 SM1 在 Pd/C、MeOH 條件下反應得到化合物 M1；

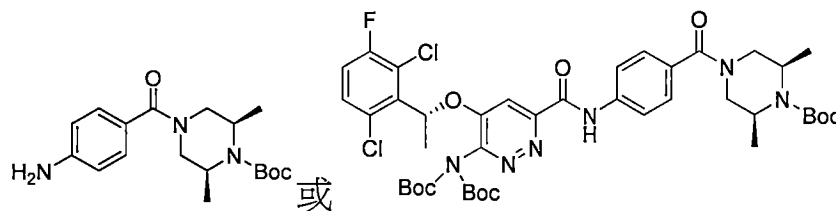
(2) 化合物 SM2 在 LiOH/HCl 條件下反應得到化合物 M2；

(3) 化合物 M1 和 M2 在 DCM 溶劑中，加入 DCC、DMAP，反應得到化合物 M3；

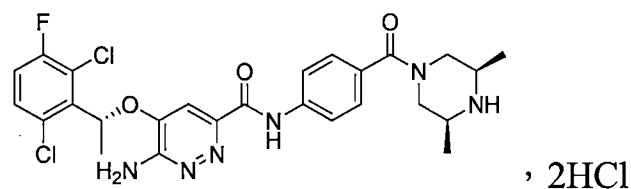
(4) 化合物 M3 先在 TFA/DCM 條件下反應，後加入 IPA、HCl 得到結構式 I 所示的化合物；



4. 一種中間體化合物，具有以下結構式：



5. 一種結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的 X 射線繞射譜圖具有繞射角 2θ 為 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 和 $19.3\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰：

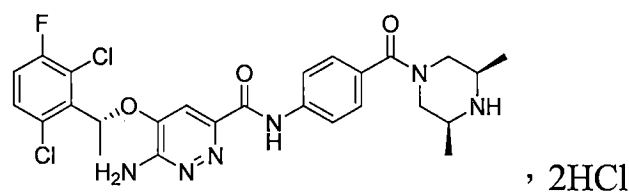


結構式 I。

6. 如請求項 5 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的 X 射線粉末

繞射譜圖具有繞射角 2θ 為 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.3\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

7. 如請求項 5 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的 X 射線粉末繞射譜圖具有繞射角 2θ 為 $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 和 $30.7\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。
8. 如請求項 5 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型具有約如圖 1 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。
9. 如請求項 5 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型為結構式 I 所示化合物的二水合物的晶型。
10. 一種結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 和 $21.1\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰：



結構式 I。

11. 如請求項 10 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的 X 射線粉

- 末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。
12. 如請求項 10 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的 X 射線粉末繞射譜圖中具有繞射角 2θ 為 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、和 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。
 13. 如請求項 10 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型具有約如圖 2 所示的 X 射線粉末繞射譜圖。
 14. 如請求項 10 所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型為結構式 I 所示化合物的三水合物的晶型。
 15. 如請求項 5 至 14 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的純度 $\geq 85\%$ 。
 16. 如請求項 5 至 14 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的純度 $\geq 95\%$ 。
 17. 如請求項 5 至 14 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物、其水合物及/或其溶劑化物的晶型，其中該晶型的純度 $\geq 99\%$ 。

18. 一種藥物組合物，其含有治療有效量的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型，和藥學上可接受的輔料、輔助劑及/或載體。
19. 一種藥物組合物，其含有治療有效量的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型，聯用至少一種其他有效成分。
20. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物為口服製劑。
21. 如請求項 20 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物為片劑或膠囊。
22. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中 20mg 至 150mg 的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型，用至少一種輔料、輔助劑及/或載體調配到總量約為 50mg 至 500mg。
23. 如請求項 18 所記載之藥物組合物，其中該輔料、該輔助劑及/或該載體為微晶纖維素、甘露醇、交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、聚維酮、羥丙基纖維素及/或硬脂酸。
24. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物中含有 0.01 重量%至 99 重量%的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型。
25. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物中含有 0.1 重量%至 70 重量%的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型。

26. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物中含有 1 重量%至 70 重量%的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型。
27. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物中含有 1 重量%至 50 重量%的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型。
28. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物中含有 1 重量%至 30 重量%的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型。
29. 如請求項 18 或 19 所記載之藥物組合物，其中該藥物組合物中含有 10 重量%至 30 重量%的請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型。
30. 一種請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型或請求項 18 至 29 中任一項所記載之藥物組合物在製備治療患者的疾病、病症或病狀的藥物的用途，其中該疾病、該病症或該病狀由 c-Met、RON、Axl、CSF1R、EphA2、ROS1、ROS1 融合蛋白、TRKA、TRKA 融合蛋白、TRKB、TRKC、ALK、ALK^{ATI} 或 ALK 融合蛋白介導。
31. 如請求項 30 所記載之用途，其中該 ALK 融合蛋白是 EML4-ALK 或 NPM-ALK 激酶。
32. 一種請求項 5 至 17 中任一項所記載之晶型或請求項 18 至 29 中任一項所記載之藥物組合物在製備治療患

- 者的疾病、病症或病狀的藥物的用途，其中該疾病、該病症或該病狀是癌症及/或增殖性疾病。
33. 如請求項 32 所記載之用途，其中該疾病、該病症或該病狀是肺癌、黑色素瘤、結腸癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、腦癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、神經膠質瘤、淋巴瘤、成神經細胞瘤、肝細胞癌、乳頭狀腎細胞癌及/或頭頸部鱗狀細胞癌。
 34. 如請求項 32 所記載之用途，其中該疾病、該病症或該病狀是對克唑替尼治療有耐藥性的非小細胞肺癌。
 35. 如請求項 32 所記載之用途，其中該疾病、該病症或該病狀是黑色素瘤。
 36. 如請求項 32 所記載之用途，其中該疾病、該病症或該病狀是神經性疾病、精神性疾病、肥胖、糖尿病及/或心血管疾病。
 37. 如請求項 36 所記載之用途，其中該精神性疾病是精神分裂症、抑鬱症及/或物質成癮或濫用。
 38. 如請求項 37 所記載之用途，其中該物質成癮或濫用是可卡因、煙草或酒精的成癮或濫用。
 39. 一種製備請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型的方法，包括以下步驟：

將結構式 I 所示化合物的無定型樣品置於離心管中，室溫敞口置於乙醇或乙腈密閉溶劑氣氛中靜置擴散 6 天至 10 天，製得該晶型；或者

將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入乙醇溶劑後，置於 4°C 至 25°C 下，攪拌，過濾，製得該晶型；或者

在 4°C 至 25°C 下，將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入到乙醇中，溶解成澄清溶液後過濾，在攪拌下向濾液內滴加正庚烷至析出大量晶型，過濾製得該晶型；或者

在 55°C 至 70°C 下，將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入到第三丁基甲基醚/乙醇或正庚烷/乙醇中，溶解成澄清溶液後過濾，所得濾液置於 -20°C，攪拌至析出固體，製得該晶型；或者

將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入到甲醇中，溶解成澄清溶液後過濾，置於 35°C 至 50°C 下敞口揮發，製得該晶型；或者

將結構式 I 所示化合物的無定型樣品加入甲醇，溶解成澄清溶液，過濾，加入羧甲基纖維素，置於室溫下敞口揮發，製得該晶型。

40. 一種製備請求項 10 至 14 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型的方法，包括以下步驟：

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型加入甲醇、乙醇或水中，溶解成澄清

溶液後過濾，置於室溫 20°C 至 40°C 下敞口揮發乾，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型加入甲醇/水、甲醇/丙酮、甲醇/乙酸乙酯、甲醇/第三丁基甲基醚、甲醇/四氫呋喃、甲醇/二氯甲烷、乙醇/水、乙醇/丁酮、乙醇/乙酸異丙酯、乙醇/正庚烷、三氟乙醇/水、三氟乙醇/乙酸乙酯、三氟乙醇/四氫呋喃、水/甲醇、水/乙醇、水/三氟乙醇、水/異丙醇、水/丙酮、水/四氫呋喃或水/乙腈，溶解成澄清溶液後過濾，置於室溫 20°C 至 40°C 下敞口揮發乾，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型加入低級醇、水、硝基甲烷、丁酮、乙醚、乙酸乙酯、四氫呋喃、甲苯或正庚烷中，形成混懸液，置於室溫至 40°C 下，攪拌 4 天至 5 天，取混懸液離心，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型加入水飽和的乙酸乙酯層、乙酸乙酯飽和的水層、乙醇/乙醚、甲苯/乙腈、丁酮/乙醇或甲苯/異丙醚，形成混懸液，置於 4°C 至 40°C 攪拌 4 天至 5 天，離心，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型在室溫下加入甲醇、丙酮/水(3:1v/v)或乙腈/水(3:2v/v)溶劑中，溶解成澄清溶液後，添

加羥丙基纖維素、乙基纖維素、聚維酮 K30、聚烯丙基胺鹽酸鹽、羧甲基纖維素或聚乙烯醇後，置於室溫下，敞口揮發，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型在 60°C 至 70°C 下加入低級醇或水，溶解成澄清溶液，置於 4°C 攪拌至析出晶型，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型在 55°C 至 70°C 下加入丙酮/三氟乙醇、丙酮/水、二噁烷/水、乙腈/水或第三丁基甲基醚/正丙醇中，溶解成澄清溶液，過濾，濾液置於 -20°C 攪拌至析出晶型，過濾，製得該晶型；或者

將請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型在 60°C 至 70°C 下加入硝基甲烷/甲醇、乙腈/甲醇、丁酮/乙醇、乙酸乙酯/乙醇、1,4-二噁烷/乙醇或者四氫呋喃/水中，溶解成澄清溶液，過濾，室溫下揮發，製得該晶型；或者

取請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型，在室溫下，加入甲醇、乙醇、水、三氟乙醇、正丙醇或二甲亞砷，溶解成澄清溶液後，過濾，向濾液內滴加丙酮、乙酸乙酯、第三丁基甲基醚、異丙醚、乙酸異丙酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、正庚烷、二氯甲烷或氯仿，至析出大量晶型，製得該晶型；或者

取請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型，在室溫下，加入甲醇或乙醇，溶解成澄清溶液後，過濾，向濾液內滴加二氯甲烷或四氫呋喃，室溫揮發溶劑，製得該晶型；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，置於離心管中，然後將該離心管置於正丁醇、水、硝基甲烷、乙酸乙酯、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯氣氛中擴散，製得該晶型；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入正丙醇、水、丁酮、乙酸乙酯、四氫呋喃、二氯甲烷、乙醇、異丙醇、正丁醇、丙酮、乙醚、乙酸異丙酯、1,4-二噁烷、乙腈、氯仿、第二丁醇、硝基甲烷或甲苯中，然後置於-4°C 至 40°C 下，攪拌 30 分鐘，過濾，製得該晶型；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，加入異丙醚/甲醇、乙酸乙酯/甲醇、1,4-二噁烷/甲醇、丁酮/乙醇、乙腈/乙醇、正庚烷/乙醇、硝基甲烷/三氟乙醇、乙醚/三氟乙醇、四氫呋喃/三氟乙醇、丙酮/水、四氫呋喃/水、乙腈/水、第三丁基甲基醚/異丙醇、乙酸異丙酯/正丙醇、甲基環己烷/正丁醇、丙酮/二甲亞砷、乙酸乙酯/二甲亞砷、乙腈/二甲亞砷、第三丁基甲基醚/氯仿或者甲苯/乙酸乙酯，形成混懸液後，置於 4°C 至 40°C 下攪拌，過濾，製得該晶型；或者

取結構式 I 所示化合物的無定型樣品，敞口靜置於濕度為 85% RH 的室溫下，靜置，製得該晶型；或者

取請求項 5 至 9 中任一項所記載之結構式 I 所示化合物的晶型，加入水或甲醇，溶解成澄清溶液，過濾，旋乾，製得該晶型。