



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I596098 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：103119971

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D491/056(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/09 中國大陸

PCT/CN2013/077093

(71)申請人：貝達藥業股份有限公司(中國大陸) BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD (CN)
中國大陸(72)發明人：胡邵京 HU, SHAOJING (US)；龍偉 LONG, WEI (CN)；王飛 WANG, FEI (CN)；
王印祥 WANG, YINXIANG (US)；丁列明 DING, LIEMING (CN)

(74)代理人：徐貴新

(56)參考文獻：

CN 1534026A

WO 2010/003313A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 29 頁

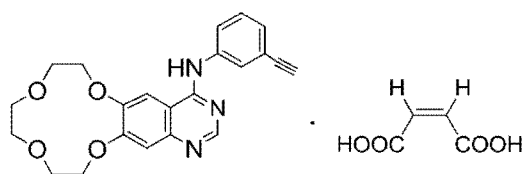
(54)名稱

埃克替尼馬來酸鹽的晶型及其用途

POLYMORPHIC FORMS OF ICOTINIB MALEATE AND USES THEREOF

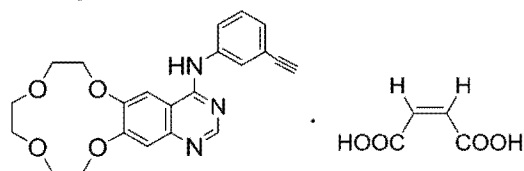
(57)摘要

本發明涉及埃克替尼馬來酸鹽(結構式 I 化合物所示)和其多晶型及其製備方法和應用。



結構式 I

The invention relates to Icotinib maleate and polymorph forms thereof, and methods of preparing and using them.

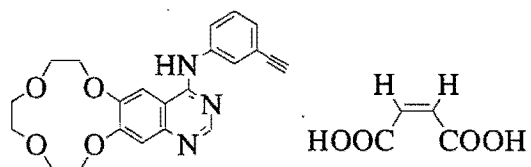


Formula I

特徵化學式：

I596098

TW I596098 B





申請日: 103/06/09

IPC分類: C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明摘要】

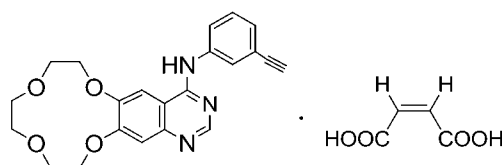
【中文發明名稱】 埃克替尼馬來酸鹽的晶型及其用途

【英文發明名稱】 POLYMORPHIC FORMS OF ICOTINIB MALEATE AND

USES THEREOF

【中文】

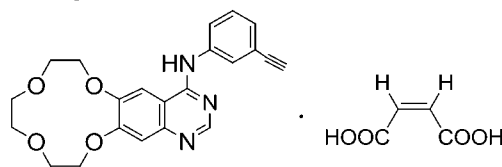
本發明涉及埃克替尼馬來酸鹽（結構式 I 化合物所示）和其多晶型及其製備方法和應用。



結構式 I

【英文】

The invention relates to Icotinib maleate and polymorph forms thereof, and methods of preparing and using them.



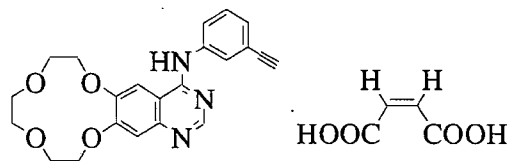
Formula I

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 埃克替尼馬來酸鹽的晶型及其用途

【英文發明名稱】 POLYMORPHIC FORMS OF ICOTINIB MALEATE AND

USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明涉及埃克替尼馬來酸鹽及其新晶型、製備這些新晶型的方法、包含上述新晶型的藥物組合物，以及所述新晶型及其藥物組合物治療癌症和與癌症相關疾病的用途。

【先前技術】

【0002】 酪氨酸激酶受體是跨膜蛋白，其回應於細胞外刺激並傳播信號級聯以控制細胞增殖、血管生成、細胞凋亡和細胞生長的其他重要功能。其中一類這樣的受體是表皮生長因數受體（EGFR）酪氨酸激酶。在人類的許多腫瘤中，這些受體過度表達，包括腦、肺、肝臟、膀胱、乳腺、頭頸部、食道、胃腸道、卵巢、子宮頸或甲狀腺的腫瘤。

【0003】 EGFR表達於多種類型的腫瘤細胞，並和其同源配體（包括EGF，TGF α （即，轉化生長因數- α ）和神經調節蛋白）結合到細胞外結構域而引起族成員之間的均聚或異聚。細胞質酪氨酸激酶結構域的接觸變形（juxtaposition）導致每一個細胞質結構域內的特定酪氨酸、絲氨酸和蘇氨酸殘基的磷酸化作用。形成的磷酸酪氨酸作為各種適配分子和隨後啟動信號轉導串聯（RAS/有絲分裂原活化、PI3K/Akt和JAK/STAT）的對接位點觸發細胞增殖。

【0004】多種分子和細胞生物學以及臨床研究表明，EGFR酪氨酸激酶抑制劑可以阻斷癌細胞的增殖、轉移和其他與EGFR相關的信號轉導，從而達到臨床抗腫瘤治療效應。兩個化學結構上類似的口服EGFR酪氨酸激酶抑制劑吉非替尼（易瑞沙，阿斯利康公司）於2003年被美國FDA批准用於晚期非小細胞肺癌的治療（後來撤回）及鹽酸厄洛替尼（特羅凱，羅氏及OSI公司）於2004年被美國FDA批准用於晚期非小細胞肺癌和胰腺癌的治療。

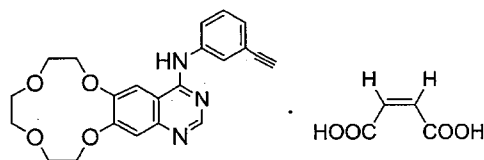
【0005】許多具有藥物活性的有機化合物能夠以一種以上的三維晶體結構進行結晶結晶。也就是說，化合物可以以不同的結晶形式進行結晶，這一現象（相同的化學結構，但不同的分子排列結構）被稱為同質多晶現象（polymorphism），具有這種不同晶型結構的化合物被稱為多晶型物。

【0006】特定有機藥物化合物的多晶型物，由於各自的獨特的三維結構，而具有不同的物理性質，如溶解性、吸濕性及穩定性等。但是，通常無法預測特定有機藥物化合物是否會形成不同的結晶形式，更不可能預測晶型本身的結構和性質。探索可藥用化合物的新品型或多晶型物提供了提高醫藥產品的整體性能的機會，同時擴大了製劑科學家設計時可用的材料品種。由於發現有用化合物的新品型而擴大了製劑設計的材料品種，顯然是有利的。

【0007】中國專利公開號CN1305860C第29頁實施例15的化合物23披露了埃克替尼（自由城）的結構，WO2010/003313披露了鹽酸埃克替尼及其新的晶型。

【發明內容】

【0008】總的來說，本發明涉及埃克替尼的馬來酸鹽(即，式 I 化合物)，及其基本上純的多晶型，和其藥學上可接受的鹽。



結構式 I

【0009】一方面，多晶型為晶型 I，其X射線粉末衍射圖譜在衍射角 2θ 約為 6.1° 、 8.1° 、 15.4° 、 18.5° 、 20.3° 和 $24.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處具有特徵峰。

【0010】在晶型 I 的一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜在衍射角 2θ 約為 6.1° 、 8.1° 、 13.4° 、 15.4° 、 16.3° 、 18.5° 、 20.3° 和 $24.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處具有特徵峰。

【0011】在晶型 I 的一些其它實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜具有的特徵峰以晶面間距表示為 $14.4\text{\AA}$ 、 $10.9\text{\AA}$ 、 $5.8\text{\AA}$ 、 $4.8\text{\AA}$ 、 $4.4\text{\AA}$ 和 $3.7\text{\AA}$ 。

【0012】在晶型 I 的另一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜具有的特徵峰以晶面間距表示為 $14.4\text{\AA}$ 、 $10.9\text{\AA}$ 、 $6.6\text{\AA}$ 、 $5.8\text{\AA}$ 、 $5.4\text{\AA}$ 、 $4.8\text{\AA}$ 、 $4.4\text{\AA}$ 和 $3.7\text{\AA}$ 。

【0013】在晶型 I 的另一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜如圖 1 所示。

【0014】在晶型 I 的另一些實施方式中，其熔點為 $173-176^\circ\text{C}$ 。

【0015】另一方面，晶型為晶型 II，其X射線粉末衍射圖譜在衍射角 2θ 約為 7.5° 、 19.0° 和 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處具有特徵峰。

【0016】在晶型Ⅱ的一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜在衍射角 2θ 約為 7.5° 、 15.0° 、 19.0° 、 23.8° 和 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處具有特徵峰。

【0017】在晶型Ⅱ的一些其它實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜在衍射角 2θ 約為 7.5° 、 13.8° 、 15.0° 、 15.5° 、 19.0° 、 22.5° 、 23.8° 和 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處具有特徵峰。

【0018】在晶型Ⅱ的另一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜具有的特徵峰以晶面間距表示為 $11.8\text{\AA}$ 、 $4.7\text{\AA}$ 和 $2.9\text{\AA}$ 。

【0019】在晶型Ⅱ的另一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜具有的特徵峰以晶面間距表示為 $11.8\text{\AA}$ 、 $5.9\text{\AA}$ 、 $4.7\text{\AA}$ 、 $3.7\text{\AA}$ 和 $2.9\text{\AA}$ 。

【0020】在晶型Ⅱ的另一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜具有的特徵峰以晶面間距表示為 $11.8\text{\AA}$ 、 $6.4\text{\AA}$ 、 $5.9\text{\AA}$ 、 $5.7\text{\AA}$ 、 $4.7\text{\AA}$ 、 $4.0\text{\AA}$ 、 $3.7\text{\AA}$ 和 $2.9\text{\AA}$ 。

【0021】在晶型Ⅱ的另一些實施方式中，其X-射線粉末衍射圖譜如圖 2 所示。

【0022】在晶型Ⅱ的另一些實施方式中，其熔點為 $182-184^\circ\text{C}$ 。

【0023】本發明的晶型Ⅰ或Ⅱ的純度為 $\geq 85\%$ 、 $\geq 95\%$ 或甚至 $\geq 99\%$ 。

【0024】另一方面，本發明提供了用於製備埃克替尼酸馬來酸鹽多晶型的方法，其中每一種都包括埃克替尼與馬來酸在反應介質中反應以製備埃克替尼馬來酸鹽多晶型的步驟。例如，埃克替尼和馬來酸之間的反應可以在室溫下進行。

【0025】在方法的一些實施方式中，反應介質包括四氫呋喃（THF）、異丙醇（IPA）、二噁烷或 2-丁酮，由此產生的多晶型為晶型 I。

【0026】在方法的一些實施方式中，反應介質包括丙酮、乙腈、乙醇或水和THF的混合物，由此產生的多晶型為晶型 II。

【0027】在方法的一些其它實施方式中，馬來酸和埃克替尼的摩爾比範圍為 1：1 到 2：1（例如，1：1，3：2 或 2：1）。

【0028】在埃克替尼與馬來酸反應的步驟前，方法的一些實施方式進一步包括鹽酸埃克替尼與堿在反應介質中反應以製備埃克替尼的步驟。例如，該反應可以在 40-80°C 溫度下進行。

【0029】合適的堿的例子包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉和碳酸鉀。

【0030】反應介質可以包括，例如，水和乙醇、水和IPA、水和甲醇或者水和THF。

【0031】本發明的晶型，特別是晶型 I 和晶型 II，出乎意料的表現出比目前市場中的藥物的活性成分埃克替尼鹽酸鹽顯著更好的生物利用度和化學穩定性。因此，本發明還提供了含有治療有效量的本發明的多晶型和藥學上可接受的賦形劑、輔藥和載體的藥物組合物。

【0032】該藥物組合物可以進一步包括第二治療活性成分，可以製成適合於口服給藥的形式（例如，片劑或膠囊）。

【0033】同時在本發明的範圍內的是本發明的多晶型或藥物組合物製備用於預防或治療哺乳動物中過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管疾病、或用於哺乳動物的胚胎細胞移植的藥物的用途。

【0034】同時在本發明的範圍內的是通過給需要其的哺乳動物患者施用本發明的多晶型或藥物組合物用於治療過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管疾病、或哺乳動物的胚胎細胞移植的方法。

【0035】上述過度的非惡性增生疾病可以是，例如，良性皮膚增生或良性前列腺增生。或者，過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、腫瘤、血管生成或血管發生相關的疾病選自：腫瘤血管生成、諸如類風濕性關節炎的慢性炎性疾病、動脈粥樣硬化、諸如牛皮癬和硬皮病的皮膚疾病、糖尿病引起的皮膚病、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關的退化性染色（agerelated degeneration stains）、血管瘤、神經膠質瘤、卡波濟內瘤（Kaposiinternal tumor）、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤及其併發症。

【0036】本發明的所有多晶型都是基本上純的。

【0037】本文所用的術語“基本上純的”是指至少 85 重量%，優選至少 95 重量%，更優選至少 99 重量%的結構式 I 所示的化合物存在于本發明的多晶型中，特別是存在於多晶型的晶型 I 或晶型 II 中。

【0038】上述晶型的主要的峰可再現並且在誤差限度內（所述值 ± 0.2 ）。

【0039】本發明中，“具有如圖 1 所示的X射線粉末衍射圖譜”是指X-射線粉末衍射圖示出的主要的峰如圖 1 所示，其中主要的峰是指與圖 1 中最高的峰（其相對強度指定為 100%）相比，相對強度超過 10%，優選超過 30%的那些峰。同樣地，在本發明中，如圖 2 所示的X-射線粉末衍射圖，是指X-射線粉末

衍射圖示出的主要的峰如圖 2 所示，其中主要的峰是指與圖 2 中最高的峰（其相對強度指定為 100%）相比，相對強度超過 10%，優選超過 30%的那些峰。

【0040】本發明的結晶與特定條件下各個晶型的動力學和平衡有關。因此本領域技術人員會意識到，得到的晶型取決於結晶過程的動力學和熱力學。在特定條件下（溶劑體系、溫度、壓力和本發明化合物的濃度），一種晶型可能要比另一種晶型穩定（或實際上比任何其它晶型穩定）。然而，具有相對較低熱力學穩定性的晶型可能在動力學上有利。動力學之外的因素，例如時間、雜質分佈、攪動、晶種的存在與否等也可能影響結晶的形式。為了本發明的目的，各種水合物和溶劑化物形式都包括在“多晶型”的範圍內。

【0041】本發明還提供了一種藥物組合物，包含治療有效量的結構式 I 化合物的晶型 I 或晶型 II 的一種或多種，及其藥學上可接受的賦形劑，輔料或載體。其中，該藥物組合物包括 1 重量%-99 重量%，優選 1 重量%-70 重量%，更優選 10 重量%-30 重量%的結構式 I 的化合物的晶型 I 或晶型 II 的任何一種。

【0042】本文所用的術語“治療有效量”是指一個化合物施用于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、和/或疾病或病症的症狀，疾病、病症、和/或疾病或病症的症狀的嚴重程度，被治療的患者的年齡，和/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。

【0043】 包括本發明的化合物的藥物組合物可通過口服、鼻吸入、直腸、腸胃外或局部施用方式對需要治療的患者給藥。用於口服時，藥物組合物可以製成諸如片劑、粉劑、顆粒劑、膠囊劑等常規的固體製劑，諸如水或油懸浮劑的液體製劑或諸如糖漿、溶液、懸浮液等的其他液體製劑；用於腸胃外給藥時，藥物組合物可以製成溶液、水溶液、油性懸浮劑、凍乾粉針等。優選地，藥物組合物的劑型選自片劑、包衣片劑、膠囊、栓劑、鼻噴霧劑或注射劑，更優選片劑或膠囊。該藥物組合物可以是具有精確劑量的單一單位劑量施用。此外，該藥物組合物還可以包括其它的活性成分。

【0044】 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、甜味劑和染色劑。優選使用類型適合期望劑型和期望給藥方式的輔料。

【0045】 術語“疾病”或“病症”或“病狀”是指任意的疾病、不適、病、症狀或者適應症。

【0046】在另一方面，本發明提供了該化合物（埃克替尼馬來酸鹽及其晶型）和/或藥物組合物在製造用於治療或預防哺乳動物過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管發生相關疾病、或用於哺乳動物的胚胎細胞移植的藥物的用途。該過度的非惡性增生疾病可以是良性皮膚增生或良性前列腺增生。

【0047】優選地，本發明的晶型或藥物組合物可用於製造用於治療或預防哺乳動物過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管發生相關疾病的藥物，上述疾病選自腫瘤血管生成、諸如類風濕性關節炎的慢性炎性疾病、動脈粥樣硬化、諸如牛皮癬和硬皮病的皮膚疾病、糖尿病引起的皮膚病、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關的退化性染色（agerelated degeneration stains）、血管瘤、神經膠質瘤、卡波濟內瘤（Kaposiinternal tumor）、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤及其併發症。

【0048】在本文提到的哺乳動物中，人類是首選的。

【0049】本發明提供了一種治療哺乳動物惡性組織增生的方法。這種治療方法包括施用有效量的埃克替尼馬來酸鹽和/或其晶型和/或藥物組合物于患有增生疾病的哺乳動物患者。在一些實施方式中，該治療方法還包括使用MMP（基質金屬蛋白酶）抑制劑、VEGFR（血管內皮生長因數受體）激酶抑制劑、HER2 抑制劑、VEGFR抗體藥物和/或內皮抑制素藥物。在一些實施方式中，該治療方法還包括使用一種或多種抗腫瘤藥物，如有絲分裂抑制劑、烷化劑、抗代謝物、腫瘤抗生素、生長因數抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、酶抑制劑、生

物反應調節劑、抗激素藥物等。抗腫瘤藥物可以選自卡鉑、紫杉醇、吉西他濱、甲氨蝶呤、5-FU、喜樹碱、環磷酰胺、BCNU和其他藥物。

【0050】本發明的另一目的是提供該化合物（埃克替尼馬來酸鹽和其晶型）和/或藥物組合物在製造用於治療酪氨酸激酶功能紊亂相關疾病藥物的用途。

【0051】優選地，本發明提供了一種用於治療由酪氨酸激酶功能紊亂引起的疾病的方法。這種治療方法包括對患有由酪氨酸激酶功能紊亂引起的疾病的患者施用有效量的化合物（埃克替尼馬來酸鹽和其晶型）和/或藥物組合物。酪氨酸激酶功能紊亂相關的疾病包括，但不限於腦、肺、肝臟、膀胱、乳腺、頭頸、食道、胃腸道、卵巢、子宮頸或甲狀腺腫瘤及其併發症。

【0052】上述治療方法的目標疾病優選腦癌、肺癌（如非小細胞肺癌（NSCLC））、腎癌，骨癌，肝癌，膀胱癌，乳腺癌，淋巴瘤或甲狀腺腫瘤及其併發症。

【0053】上述方法可以與任何化學治療、生物治療或放射治療聯合應用。

【0054】上述治療方法可進一步包括在相同的治療中施用抗EGFR抗體、抗EGF抗體或兩者。

【0055】施用時活性成分或化合物的劑量由需要治療的病人的個體需求、給藥途徑、疾病或病的嚴重程度、給藥方案以及指定的醫生的評價和判斷決定。然而，基於活性化合物，有效劑量的優選範圍大致可以為 0.01-120mg每日每公斤體重；或更優選為 1-50mg每日每公斤體重在單一或分別的劑量。在某些情況下，更適合應用上述劑量範圍的下限，而在其他情況下，在不產生有害的副作用下可使用較高劑量。

【0056】 本發明另一方面提供了埃克替尼馬來酸鹽的臨床應用。特別是，本發明涉及埃克替尼馬來酸鹽用於癌症患者臨床治療的如下治療方案：埃克替尼馬來酸鹽和/或晶型 I 或 II 的劑量可以是 25-2100mg/天，給藥頻率為一天 1-3 次；優選的劑量是 75-1200mg/天，給藥頻率為一天 2-3 次；更優選的劑量是 100-1200mg/天，給藥頻率為一天 2-3 次。同時在本發明的範圍內的是本發明的晶型或藥物組合物製備用於預防或治療哺乳動物中過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管疾病、或用於哺乳動物的胚胎細胞移植的藥物的用途。

【0057】 過度的非惡性增生疾病可以是，例如，良性皮膚增生或良性前列腺增生。或者，過度的非惡性增生疾病、胰腺炎、腎臟疾病、腫瘤、血管生成或血管發生相關的疾病選自：腫瘤血管生成、諸如類風濕性關節炎的慢性炎性疾病、動脈粥樣硬化、諸如牛皮癬和硬皮病的皮膚疾病、糖尿病引起的皮膚病、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關的退化性染色（agerelated degeneration stains）、血管瘤、神經膠質瘤、卡波濟內瘤（Kaposiinternal tumor）、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤及其併發症。

【圖式簡單說明】

【0058】

圖 1：結構式I所示化合物晶型 I 的X-射線粉末衍射圖譜；

圖 2：結構式I所示化合物晶型 II 的X-射線粉末衍射圖譜；

圖 3：埃克替尼鹽酸鹽晶型I和結構式I所示化合物晶型II的血藥濃度-時間曲線圖。

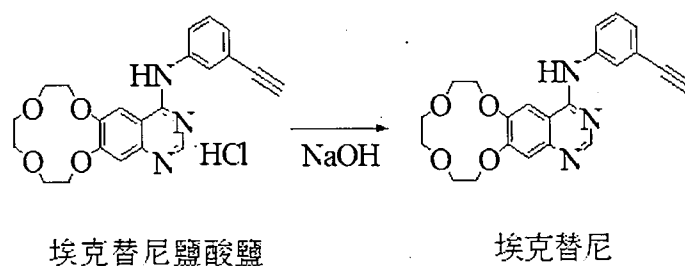
【實施方式】

【0059】 本發明通過但不限於下面的實施例來進一步說明本發明。在這些實施例中使用的技術或方法，除非另有明確說明，為本領域眾所周知的常規技術或方法。

【0060】 埃克替尼馬來酸鹽的晶型的X射線粉末衍射（XRPD）圖譜是在具有Empyrean控制台的PANalytical X射線衍射系統上測得的。衍射峰位置用具有 28.443° 的 2θ 值的單晶矽進行校正。X射線光源是一個Empyrean銅LEFX-射線管的K-Alpha射線。

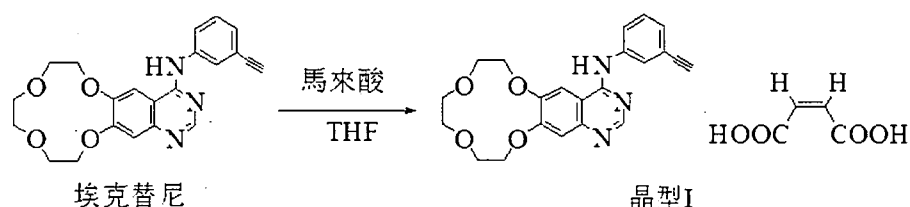
【0061】 實施例 1. 晶型 I 的製備（晶型I的第一個製備方法）

100g埃克替尼鹽酸鹽溶於 300ml乙醇和 200ml水的混合物中。將 11.2g氫氧化鈉溶于 100ml水制得的溶液在 60°C 下逐滴加入到埃克替尼鹽酸鹽的溶液中，直到所得反應液的pH值達到 13。攪拌反應溶液 1 小時，冷卻至室溫產生沉澱。濾出沉澱並用純水洗滌，低於 60°C 真空乾燥 8 小時得到 90g埃克替尼。



通過埃克替尼溶液與馬來酸溶液（摩爾比為 1：1）在四氫呋喃（THF）中室溫下反應來得到埃克替尼馬來酸鹽的晶型 I。具體而言，10mg埃克替尼首先溶於 1ml THF中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg馬來酸也溶於 3ml THF中得

到 0.1mol/L 馬來酸溶液。然後 0.26ml 的馬來酸溶液加入到埃克替尼溶液中，攪拌得到的反應混合物 24 小時，分離得到晶型 I。該晶型的熔點是 173-176°C。



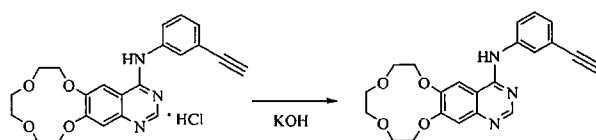
【0062】 實施例 2. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第二個製備方法實例是通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2:1 並遵循如實施例 1 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176°C。

【0063】 實施例 3. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第三個製備方法實例是通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5:1 (即, 3:2) 並遵循如實施例 1 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176°C。

【0064】 實施例 4. 晶型 I 的製備



晶型 I 的第四個製備方法實例的製備過程如下：

10g 埃克替尼鹽酸鹽首先溶於 30ml 異丙醇 (IPA) 和 20ml 水的混合物中，將 1.6g 氫氧化鉀溶于 10ml 水制得的溶液加入到埃克替尼鹽酸鹽的溶液中，直到反應混合物的 pH 值達到 13。攪拌反應混合物 1-2 小時，冷卻到室溫產生沉澱。濾出沉澱並用純水洗滌，在低於 50°C 溫度下真空乾燥 8-10 小時，得到 7.9g 埃克替尼。

通過摩爾比為 1：1 的埃克替尼溶液與馬來酸溶液在IPA中室溫下依如下步驟反應來得到埃克替尼馬來酸鹽的晶型 I。10mg埃克替尼首先溶於 1ml IPA中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg馬來酸溶於 3ml IPA中得到 0.1mol/L馬來酸溶液。然後 0.26ml的 0.1mol/L馬來酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的溶液攪拌反應 24 小時，分離得到晶型 I。該晶型的熔點是 173-176℃。

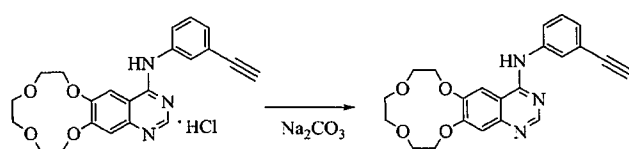
【0065】實施例 5. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第五個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2：1 並遵循如實施例 4 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176℃。

【0066】實施例 6. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第六個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5：1（即，3：2）並遵循如實施例 4 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176℃。

【0067】實施例 7. 晶型 I 的製備



首先，5g埃克替尼鹽酸鹽溶於 20ml甲醇和 15ml水的混合物中。然後在 40℃下向此埃克替尼鹽酸鹽的溶液中滴加 1.5g碳酸鈉溶于 10ml水制得的溶液直到混合物的pH值達到 13。將反應混合物攪拌 1-2 小時，然後冷卻到室溫，得到沉澱。過濾沉澱並用純水洗滌，然後在低於 60℃下真空乾燥 8-10 小時，得到 4.0g埃克替尼。

晶型 I 的第七個製備方法實例通過埃克替尼溶液與馬來酸溶液（摩爾比為 1：1）在二噁烷中在室溫下依如下步驟反應得到。10mg 埃克替尼首先溶於 1ml 二噁烷中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg 馬來酸溶於 3ml 二噁烷中得到 0.1mol/L 馬來酸溶液。然後 0.26ml 的 0.1mol/L 馬來酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的反應混合物攪拌 24 小時，分離得到晶型 I。該晶型的熔點是 173-176°C。

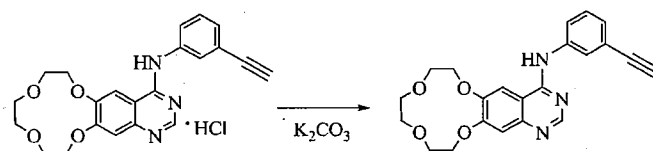
【0068】實施例 8. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第八個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2：1 並遵循如實施例 7 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176°C。

【0069】實施例 9. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第九個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5：1（即，3：2）並遵循如實施例 7 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。

【0070】實施例 10. 晶型 I 的製備



5g 埃克替尼鹽酸鹽溶於 20ml THF 和 15ml 水的混合物中，然後在 50°C 下向該埃克替尼鹽酸鹽溶液滴加 1.9g 碳酸鉀溶于 10ml 水制得的溶液直到反應混合物的 pH 值達到 13。攪拌反應混合物 1-2 小時，然後冷卻到室溫，得到沉澱。過濾沉澱並用純水洗滌，然後在低於 60°C 溫度下真空乾燥 8-10 小時，得到 4g 埃克替

尼。

晶型 I 的第十個製備方法實例通過埃克替尼溶液與馬來酸溶液（摩爾比為 1：1），室溫下，在 2-丁酮中依如下步驟反應得到。10mg 埃克替尼首先溶於 1ml 2-丁酮中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg 馬來酸溶於 3ml 2-丁酮中得到 0.1mol/L 馬來酸溶液。然後 0.26ml 的 0.1mol/L 馬來酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的反應混合物攪拌反應 24 小時，分離得到晶型 I。該晶型的熔點是 173-176°C。

【0071】實施例 11. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第十一個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2：1) 並遵循如實施例 10 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176°C。

【0072】實施例 12. 晶型 I 的製備

晶型 I 的第十二個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5：1（即，3：2）並遵循如實施例 10 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點是 173-176°C。

【0073】實施例 13. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第一個製備方法實例通過埃克替尼（來自實施例 1）溶液與馬來酸溶液（摩爾比為 1：1）室溫下在丙酮中依如下步驟反應製備。

10mg 埃克替尼首先溶於 1ml 丙酮中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg 馬來酸溶於 3ml 丙酮中得到 0.1mol/L 馬來酸溶液。0.26ml 的 0.1mol/L 馬來酸溶液加

入到埃克替尼溶液，得到的反應混合物攪拌反應 24 小時，分離得到晶型 II。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0074】 實施例 14. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第二個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2：1 並遵循如實施例 13 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0075】 實施例 15. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第三個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5：1（即，3：2）並遵循如實施例 13 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0076】 實施例 16. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第四個製備方法實例以相同的方式（摩爾比 1：1）並依據如實施例 13 中所提供的相同的步驟製備，除了用乙腈代替丙酮。分離得到晶型 II。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0077】 實施例 17. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第五個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2：1，並遵循如實施例 16 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0078】 實施例 18. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第六個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的

摩爾比為 1.5 : 1 (即, 3 : 2) 並遵循如實施例 16 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0079】 實施例 19. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第七個製備方法實例以相同的方式 (摩爾比 1 : 1) 並依據如實施例 13 中所提供的相同的步驟製備, 除了用乙醇代替丙酮。分離得到晶型 II。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0080】 實施例 20. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第八個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 2 : 1, 並遵循如實施例 19 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0081】 實施例 21. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第九個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5 : 1 (即, 3 : 2) 並遵循如實施例 19 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0082】 實施例 22. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第十個製備方法實例以相同的方式 (摩爾比 1 : 1) 並依據如實施例 13 中所提供的相同的步驟製備, 除了用水和THF的混合物 (比率為 1 : 19, v/v) 代替丙酮。分離得到晶型 II。該晶型的熔點為 182-184°C。

【0083】 實施例 23. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第十一個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼

的摩爾比為 2：1 並遵循如實施例 22 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184℃。

【0084】實施例 24. 晶型 II 的製備

晶型 II 的第十二個製備方法實例通過改變反應混合物中馬來酸和埃克替尼的摩爾比為 1.5：1（即，3：2）並遵循如實施例 22 中所描述的同樣的步驟和保持相同的反應條件製備。該晶型的熔點為 182-184℃。

【0085】實施例 25. 埃克替尼鹽酸鹽和埃克替尼馬來酸鹽晶型 II 的藥代動力學研究

藥品和試劑：本研究中所用的埃克替尼鹽酸鹽是 WO2010/003313 披露的晶型 I。埃克替尼馬來酸鹽的晶型 II 和埃克替尼鹽酸鹽均被磨成細顆粒。物質含量（純度）不小於 99%。羧甲基纖維素鈉為醫療供應級。

實驗動物：SD 大鼠隨機分為埃克替尼鹽酸鹽組和晶型 II 組，兩組均為雄性。

藥物製劑：各化合物的量稱重然後加入羧甲基纖維素鈉使試驗化合物的濃度為 0.5%。然後加入上述固體混合物以製備其水懸浮液使其終濃度為 10mg/ml。

給藥和樣品的採集：每個懸浮液以在 5ml/kg 的劑量體積中埃克替尼的等效劑量為 35mg/kg 口服給藥於禁食 SD 大鼠。在試驗化合物給藥後的 0.5、1、1.5、2、4、6、8 和 24 小時的時間間隔在 EDTA-K 預抗凝管中採集 0.4ml 血液，以 3000rpm 離心 10 分鐘，收集 120μl 血漿，冷藏。

純化後，樣品用高效液相色譜分析。色譜條件下利用 C18-矽烷鍵合矽膠為

固定相，用 0.02mol/L磷酸二氫鈉的乙腈溶液（40：60，用氫氧化鈉溶液調節pH至 5.0）為流動相，檢測波長為 334nm。埃克替尼鹽酸鹽晶型 I 和埃克替尼馬來酸鹽晶型 II 的PK的對比如表 1 和圖 3 所示。可以得到結論：埃克替尼馬來酸鹽晶型 II 的生物利用度高於埃克替尼鹽酸鹽晶型 I 的生物利用度。

表 1

	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg/L*h)	AUC _(0-∞) (mg/L*h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (mg/L)
埃克替尼鹽酸鹽的晶型 I	19.04±7.12	19.12±7.16	2.94±0.41	2.33±3.18	3.36±0.37
晶型 II	64.85±32.45	65.43±32.73	3.06±0.44	5.33±1.15	7.53±1.37

【0086】 實施例 26. 硬膠囊的配方

作為一個口服藥的明確具體化，大約 100mg實施例 1-24 記載的多晶型用充分細微劃分的乳糖調配得到總量約為 580mg至 590mg去填充 0 型硬膠囊。

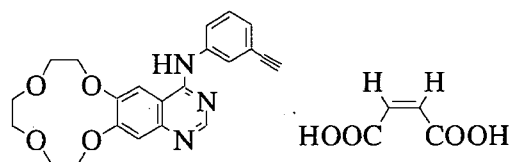
【0087】 雖然本發明已通過其實施方式連同參考附圖進行了全面的描述，但是值得注意的是，各種變化和修改對於本領域技術人員都是顯而易見的。這樣的變化和修改都應該包括在本發明所附申請專利範圍的範圍內。

【符號說明】

【0088】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種結構式I所示化合物的多晶型，



結構式I

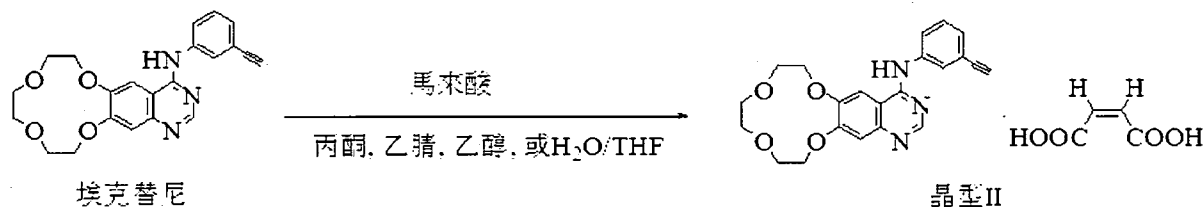
其特徵在於：所述多晶型為晶型II，其X射線粉末衍射譜圖中具有衍射角 2θ 為 7.5° 、 19.0° 和 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述的多晶型，其特徵在於：其X射線粉末衍射譜圖中具有衍射角 2θ 為 7.5° 、 15.0° 、 19.0° 、 23.8° 和 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

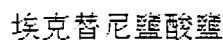
【第3項】如申請專利範圍第1或2項所述的多晶型，其特徵在於：其X射線粉末衍射譜圖中具有衍射角 2θ 為 7.5° 、 13.8° 、 15.0° 、 15.5° 、 19.0° 、 22.5° 、 23.8° 和 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

【第4項】如申請專利範圍第1或2項所述的多晶型，其特徵在於，所述晶型熔點為 $182-184^\circ\text{C}$ 。

【第5項】一種如申請專利範圍第1-4項任一項所述的結構式I所示化合物的多晶型的製備方法，其特徵在於，包括如下的步驟：



【第6項】如申請專利範圍第 5 項所述的製備方法，其特徵在於：在馬來酸與埃克替尼反應的步驟前進一步包括鹽酸埃克替尼與氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉或碳酸鉀的反應步驟，其中反應介質為乙醇和水、IPA 和水、甲醇和水或 THF 和水，反應溫度為 40-80℃。



埃克替尼

【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述的藥物組合物，其特徵在於：如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述的多晶型的純度 ≥ 85 重量%。

【第9項】如申請專利範圍第 7 項所述的藥物組合物，其特徵在於：如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述的多晶型的純度 ≥ 99 重量%。

【第10項】如申請專利範圍第 7-9 項任一項所述的藥物組合物，其特徵在於：進一步包括第二種治療有效成分。

【第11項】如申請專利範圍第 7-9 項任一項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述藥物組合物用於口服給藥。

【第12項】如申請專利範圍第 7-9 項任一項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述藥物組合物為片劑或膠囊。

【第13項】如申請專利範圍第 7-9 項任一項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述藥物組合物中包括 0.01 重量%-99 重量%的如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述的多晶型。

【第14項】如申請專利範圍第 13 項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述藥物組合物中包括 10 重量%-50 重量%的如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述的多晶型。

【第15項】一種如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述的多晶型在製備用於預防或治療哺乳動物中過度的非惡性疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管疾病或用於哺乳動物胚胎細胞移植的藥物中的應用。

【第16項】如申請專利範圍第 15 項所述的應用，其特徵在於：所述的過度的非惡性疾病是良性皮膚增生或良性前列腺增生。

【第17項】如申請專利範圍第 15 或 16 項所述的應用，其特徵在於：所述的過度的非惡性病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成和血管發生相關的疾病選自：腫瘤血管生成、諸如類風濕性關節炎的慢性炎症性疾病、動脈粥樣硬化症、諸如牛皮癬和硬皮病的皮膚疾病、糖尿病引起的皮膚疾病、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關的退化性染色（agerelated degeneration stains）、血管瘤、神經膠質瘤、卡波濟內瘤（Kaposiinternal tumor）、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤及其併發症。

【第18項】 一種如申請專利範圍第 7-14 項任一項所述的藥物組合物在製備用於預防或治療哺乳動物中過度的非惡性疾病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成或血管疾病或用於哺乳動物胚胎細胞移植的藥物中的應用。

【第19項】 如申請專利範圍第 18 項所述的應用，其特徵在於：所述的過度的非惡性疾病是良性皮膚增生或良性前列腺增生。

【第20項】 如申請專利範圍第 18 或 19 項所述的應用，其特徵在於：所述的過度的非惡性病、胰腺炎、腎臟疾病、癌症、血管生成和血管發生相關的疾病選自：腫瘤血管生成、諸如類風濕性關節炎的慢性炎症性疾病、動脈粥樣硬化症、諸如牛皮癬和硬皮病的皮膚疾病、糖尿病引起的皮膚疾病、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關的退化性染色（agerelated degeneration stains）、血管瘤、神經膠質瘤、卡波濟內瘤（Kaposiinternal tumor）、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤及其併發症。

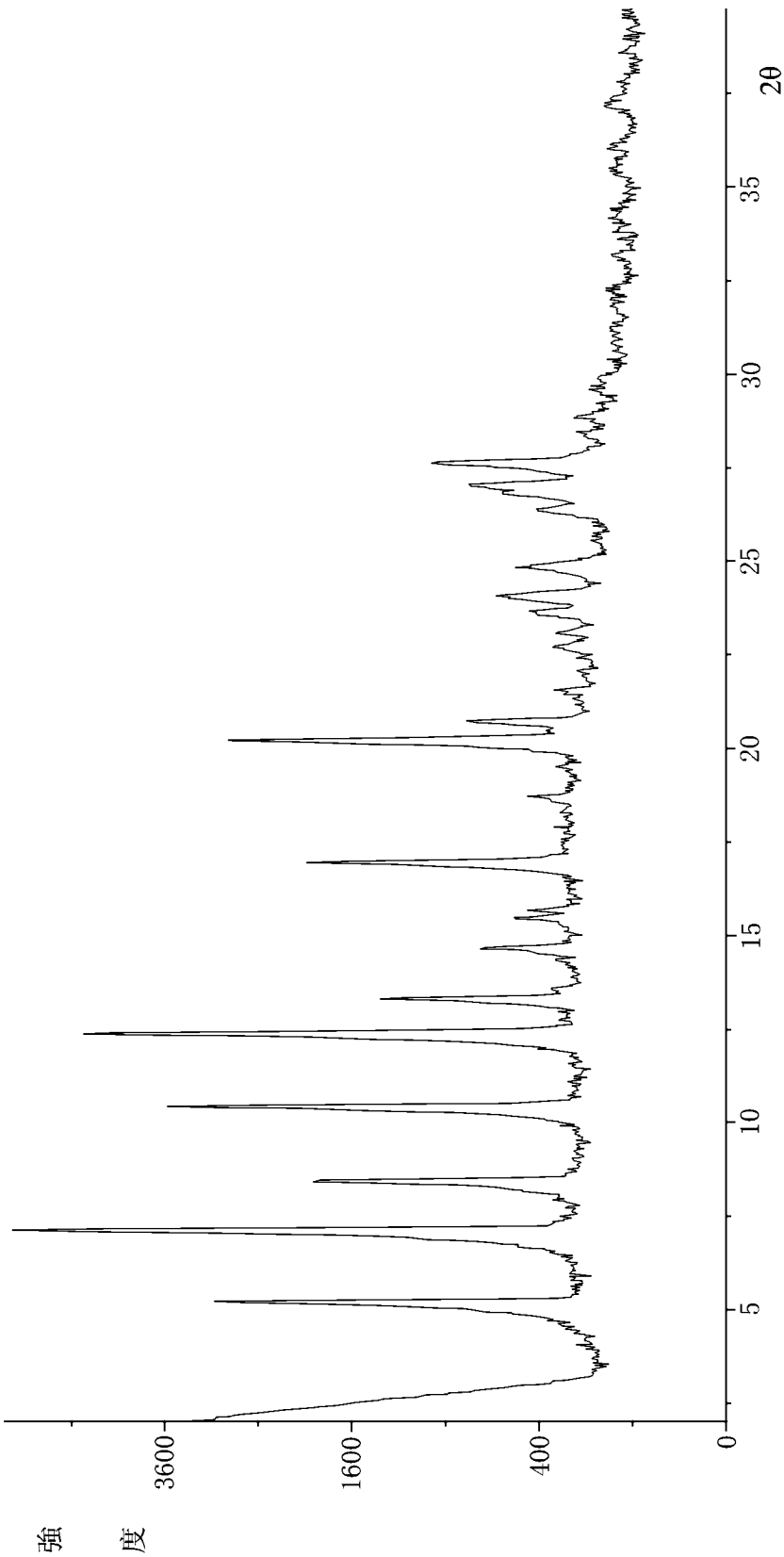


圖1

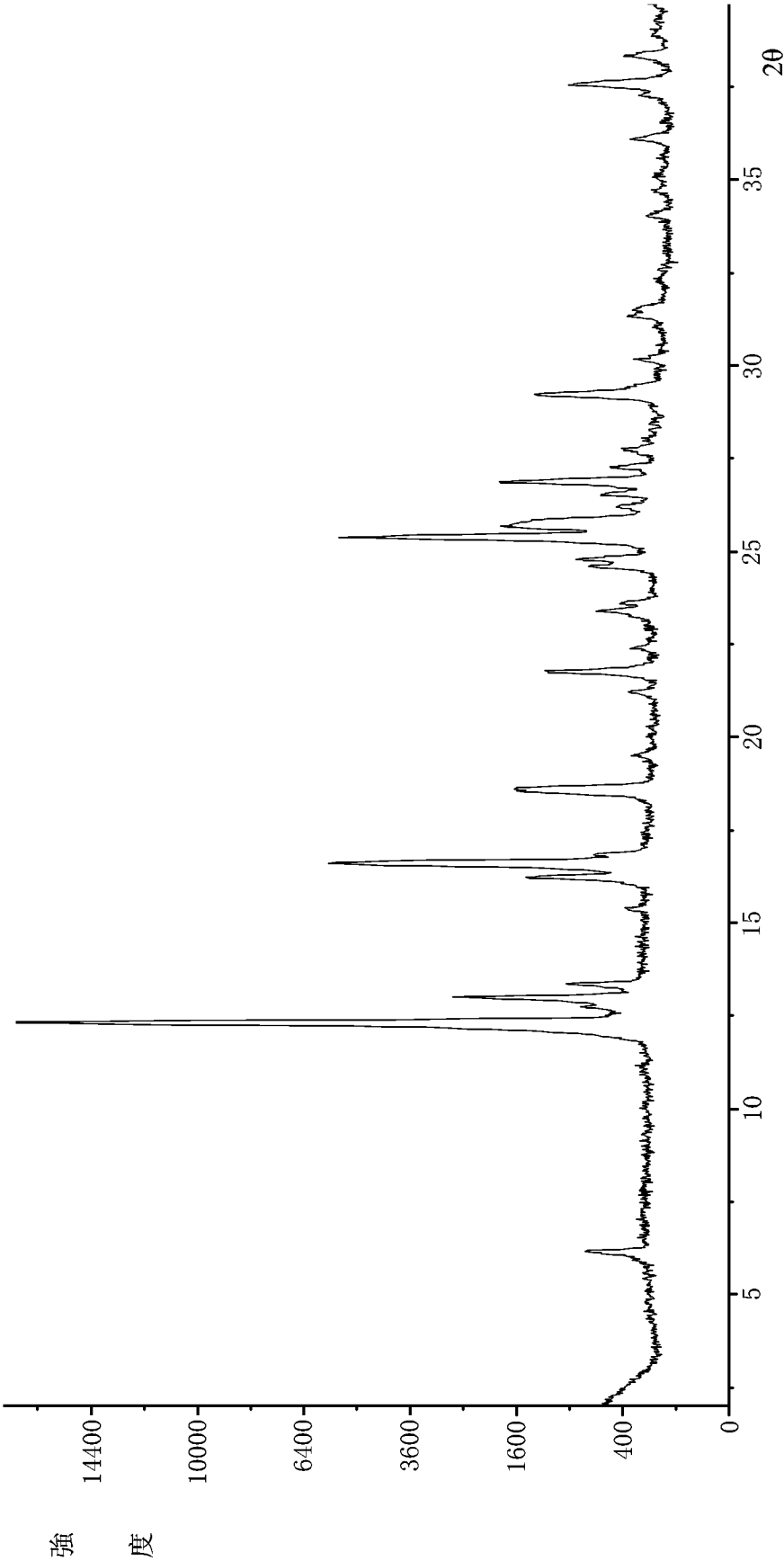


圖2

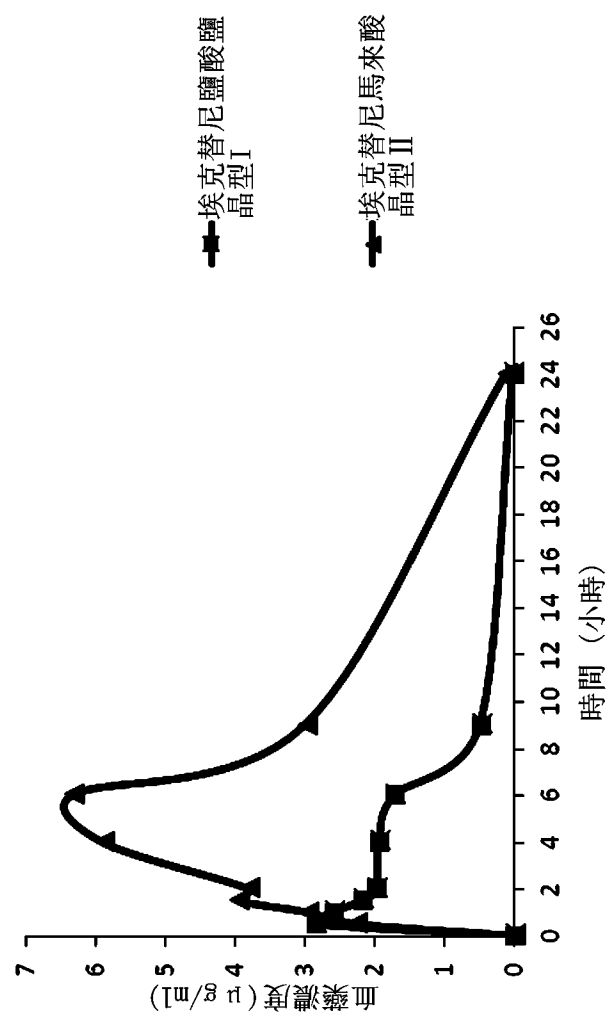


圖3