



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112125884 A

(43) 申请公布日 2020.12.25

(21) 申请号 202011050061.0 *A61K 31/506* (2006.01)

(22) 申请日 2011.12.15 *A61P 35/00* (2006.01)

(30) 优先权数据 *A61P 35/02* (2006.01)

61/424,194 2010.12.17 US

(62) 分案原申请数据  
201180060435.X 2011.12.15

(71) 申请人 诺华股份有限公司  
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 B·宫 冯丽丽 P·H·卡平斯基  
L·M·维科尔

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

代理人 杨昀

(51) Int. Cl.  
*C07D 401/12* (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图6页

(54) 发明名称  
制备嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐的方法

(57) 摘要  
本发明阐述制备嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐的方法,所述方法包括:混合在溶剂中的2,5-二氯-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺和2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯胺二盐酸盐。本发明还提供了5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的特定结晶形式。本发明另外涉及制备该等结晶形式的方法、包括该等结晶形式的医药组合物及使用该等结晶形式及医药组合物治疗疾病的方法。

1. 一种制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐的方法,所述方法包括:混合在溶剂中的2,5-二氯-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺和2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯胺二盐酸盐。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述溶剂为2-丙醇。
3. 如权利要求1所述的方法,其中将在溶剂中的2,5-二氯-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺和2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯胺二盐酸的混合物加热并冷却。
4. 如权利要求1的方法,其中过滤所得固体。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中重结晶5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐。
6. 一种制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的方法,所述方法包括:根据权利要求1-5中任一项所述的方法获得5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐,以及加入NaOH水溶液的步骤。
7. 如权利要求6所述的制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的方法,其中所述方法还包括制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的结晶固体。

## 制备嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐的方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基-苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)-苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐的方法。本发明还涉及5-氯-N-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N-4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式、制备其的方法、包括其的医药组合物及使用其的治疗方法。

## 背景技术

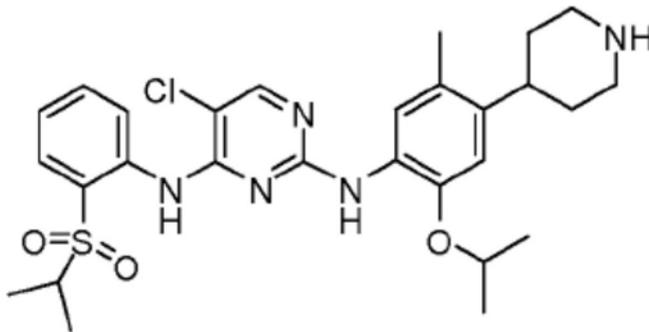
[0002] 多晶型表示物质存在一种以上结晶形式。化学物质的此种以一种以上结晶形式结晶的能力可对药物的储放寿命、溶解性、制剂性质及加工性质产生深远影响。另外,药物分子的多晶型可影响药物的作用。不同多晶型在体内可具有不同吸收速率,从而产生低于或高于所需的生物活性。在极端情形下,不想要的多晶型甚至可显示毒性。在制造期间,未知结晶形式的出现可产生显著影响。

[0003] 因此,在向市场引进新药物时,了解及控制多晶型具有显著优势。首要的是,预测药品的任何可能的多晶型可用于减小药物在制造或储存期间被其他多晶形式污染的可能性。在某些情形下,未能发现污染可产生危及生命的后果。在制造期间使非所需多晶型结晶可能意味着数周或甚至数月的生产停工时间,同时科学家寻找并矫正产生新结晶形式的原因或进行另一轮测试以获得新结晶形式的批准。

[0004] 其次,了解药物的哪些结晶形式在某些情形下是可能的,使得研究者可将化合物的所需性质(例如溶解性、制剂性质、加工性质及储放寿命)最大化。在新药物研发中及早地了解该等因素可能意味着药物活性更强、更稳定或制造更便宜。

[0005] 呈游离碱形式的下式化合物5-氯-N-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N-4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺

[0006]



(I)

[0007] 是间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂,其为受体酪氨酸激酶的胰岛素受体超家族中的一员。化合物I最初在W0 2008/073687 A1中作为实施例7,化合物66来阐述。

[0008] 然而,W0 2008/073687 A1未提供关于5-氯-N-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N-4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺或其相应盐的结晶形式的信息。已发现5-氯-N-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N-4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯

基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式,其可用于治疗对抑制间变性淋巴瘤激酶活性、黏着斑激酶(FAK)、 $\zeta$ 链相关蛋白质激酶70(ZAP-70)类胰岛素生长因子(IGF-1R)或其组合有反应的疾病。该等结晶形式展现新物理性质,其可用以获得新药理学性质,且可用于5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的药品研发。

### 发明内容

[0009] 本发明提供5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式。

[0010] 本发明亦提供医药组合物,其包括:(a)治疗有效量的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式;及(b)至少一种医药上可接受的载剂。

[0011] 本发明亦提供制备5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式的方法,其包括以下步骤:使溶剂中的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐与至少2当量的氢氧化钠水溶液反应。

[0012] 本发明亦提供制备5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式的方法,其包括以下步骤:加热溶剂中的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的两种结晶形式的混合物。

[0013] 本发明亦提供治疗由间变性淋巴瘤激酶介导的病症的方法,其包括向需要此治疗的患者给予有效量的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式。

[0014] 本发明亦提供5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式的用途,其用于制备治疗间变性淋巴瘤激酶介导的病症的药剂。

[0015] 本发明亦提供治疗选自下组病症的方法:良性或恶性肿瘤;选自下组的癌症:间变性大细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、炎性肌纤维母细胞肿瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、肺癌、支气管癌、前列腺癌、乳癌(包含散发性乳癌及考登病(Cowden disease)患者)、胰腺癌、胃肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠癌瘤(colon carcinoma)、结直肠腺瘤、甲状腺癌、肝癌、肝内胆管癌、肝细胞癌、肾上腺癌、胃癌、胃部癌症、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、子宫颈癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食道癌、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓样白血病、脑癌、脑癌瘤;口腔及咽癌、喉癌、小肠癌及黑色素瘤;该方法包括向需要此治疗的患者给予有效量的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式。

[0016] 附图简要说明

[0017] 图1绘示5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的X射线粉末衍射图。

[0018] 图2绘示5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的差示扫描量热曲线。

[0019] 图3绘示5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的热重曲线图。

[0020] 图4绘示5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的X射线粉末衍射图。

[0021] 图5绘示5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的差示扫描量热曲线。

[0022] 图6绘示5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的热重曲线图。

[0023] 发明详述

[0024] 获得呈不同结晶形式的化合物5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺。这些“结晶形式”(或“结晶修饰物”或“多晶形式”或“多晶型”,该等术语在本文中可互换使用)在热力学稳定性、物理参数、X射线结构及制备方法方面各不相同。另外,“无定形”指无序的固体状态。应注意,特定结晶形式的不同样品可共有相同的X射线粉末衍射(XRPD)主峰,但在粉末图中的次峰可变化。另外,术语“约”对于XRPD最大值(以度表示)而言通常意指与所给值相差 $0.3^{\circ}$ 内、更佳 $0.2^{\circ}$ 内且最佳 $0.1^{\circ}$ 内。或者,在由熟习此项技术者考虑时,术语“约”意指(在此处及全部上下文中)在平均值的误差的公认标准内。如本文所用术语“基本纯”意指存在或分离出多于80%的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺或其盐的一种结晶形式,较佳存在至少85%、更佳至少90%且最佳至少95%的一种本文所述的结晶形式。

[0025] 在一实施方式中,分离出5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式,称为结晶形式A。游离碱的形式A在84%相对湿度(RH)下是相对非吸湿的且在93%RH下展现水分吸收略微增加。其在pH 1下具有良好溶解性,在水中具有中等溶解性且在有机溶剂中具有良好溶解性(分别是在pH 1下11mg/mL,在水中0.21mg/mL,且在甲醇中40mg/mL)。其在pH 1(0.1N HCl)溶液中经72小时转化为盐酸盐(非化学计量的)。水中的1%悬浮液的pH是6.86。

[0026] 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的XRPD展现在下组衍射角处具有最大值的衍射峰: $7.2^{\circ}$ 、 $8.1^{\circ}$ 、 $10.8^{\circ}$ 、 $12.0^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ}$ 、 $13.4^{\circ}$ 、 $14.4^{\circ}$ 、 $14.8^{\circ}$ 、 $15.7^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}$ 、 $19.5^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}$ 、 $20.3^{\circ}$ 、 $21.1^{\circ}$ 、 $21.6^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ}$ 、 $22.6^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ}$ 、 $24.1^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}$ 、 $25.5^{\circ}$ 、 $26.0^{\circ}$ 、 $26.2^{\circ}$ 、 $27.0^{\circ}$ 、 $27.3^{\circ}$ 、 $28.3^{\circ}$ 、 $29.0^{\circ}$ 、 $29.1^{\circ}$ 、 $30.6^{\circ}$ 、 $31.3^{\circ}$ 、 $32.8^{\circ}$ 、 $33.5^{\circ}$ 、 $34.2^{\circ}$ 及 $36.4^{\circ}$ ( $2\theta$ 度),如图1中的XRPD图所概述。

[0027] 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A展现下组热参数:熔点, $T_m$ (起始) $174^{\circ}\text{C}$ ,如藉由差示扫描量热法在 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的扫描速率下所测定(图2);分解点, $T>250^{\circ}\text{C}$ ,且在 $200^{\circ}\text{C}$ 下干燥失重为0.1%,如藉由热重分析所测定且概述于图3中。

[0028] 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯

基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的傅立叶变换红外(Fourier Transform Infrared, FT-IR)光谱在下组波数处展现主带(以波数为单位,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440.4、3318.9、2973.7、2931.3、2921.7、1596.8、1562.1、1498.4、1442.5、1409.7、1382.7、1311.4、1284.4、1270.9、1251.6、1224.6、1139.7、1126.2、1139.7、1126.2、1105.0、1081.9、1049.1、1020.2、1012.5、952.7、937.3、894.8、877.5、860.1、848.5、817.7、798.4、781.0、763.7、756.0、732.8、686.6、665.3、644.1、586.3及543.8。

[0029] 在另一实施方式中,分离出5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式,称为结晶形式B。

[0030] 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的XRPD展现在下组衍射角处具有最大值的衍射峰:  $5.1^\circ$ 、 $5.5^\circ$ 、 $5.6^\circ$ 、 $9.5^\circ$ 、 $9.6^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $11.0^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $12.1^\circ$ 、 $12.6^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $16.1^\circ$ 、 $16.6^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $17.0^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $19.5^\circ$ 、 $20.5^\circ$ 、 $20.9^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $22.4^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 、 $23.2^\circ$ 、 $23.7^\circ$ 、 $23.9^\circ$ 、 $24.3^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.4^\circ$ 、 $25.9^\circ$ 、 $26.4^\circ$ 、 $26.8^\circ$ 、 $27.8^\circ$ 、 $28.1^\circ$ 、 $28.6^\circ$ 、 $29.1^\circ$ 、 $29.6^\circ$ 、 $29.8^\circ$ 、 $30.6^\circ$ 、 $31.6^\circ$ 、 $32.7^\circ$ 、 $33.5^\circ$ 、 $34.2^\circ$ 、 $35.4^\circ$ 、 $35.6^\circ$ 及 $36.8^\circ$ (2 $\theta$ 度),如图4中的XRPD图所概述。

[0031] 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B展现下组热参数:熔点,  $T_m$ (起始)  $162^\circ\text{C}$ ,如藉由差示扫描量热法在 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的扫描速率下所测定(图5);分解点,  $T > 250^\circ\text{C}$ ,且在 $200^\circ\text{C}$ 下干燥失重为0.05%,如藉由热重分析所测定且概述于图6中。

[0032] 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的傅立叶变换红外(FT-IR)光谱在下组波数处展现主带(波数,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418.7、3309.5、3202.3、2976.2、2936.3、2806.9、2731.8、1683.9、1652.8、1598.4、1568.9、1507.0、1483.5、1447.1、1411.0、1314.9、1288.1、1261.1、1220.8、1195.7、1170.8、1140.1、1124.6、1083.2、1053.3、1010.1、947.1、874.5、776.0、758.7、734.5、706.5、678.5、652.1、586.3、544.7、519.1、472.6及456.8。

[0033] 在例示性实施方式中,本发明提供制备5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式的方法。亦可采用由溶剂或包括良好溶剂(其中化合物易溶)及不良溶剂(其中该化合物较难溶)的混合溶剂制备的结晶形式,前提是可使用所选择溶剂混合物从该混合物来结晶。良好溶剂的实例包括甲醇、乙醇及异丙醇、甲酸、乙酸、乙酸乙酯、四氢呋喃及丙酮。不良溶剂的实例是(例如)水。

[0034] 在一实施方式中,5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A是由使丙酮水溶液中的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐与至少2当量的氢氧化钠水溶液反应来制备。根据本发明适合采用的丙酮:水的比率介于1:1至5:1及1:1至1:5(体积:体积,  $v/v$ )范围内,包括1:1及3:1。反应温度介于 $20^\circ\text{C}$ 至 $70^\circ\text{C}$ 范围内,包含 $55^\circ\text{C}$ 。

[0035] 在一实施方式中,5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A含有少于1重量%的总杂质。在另一实施

方式中,多晶形式A含有少于0.5重量%的总杂质。在又一实施方式中,多晶形式A含有少于0.1重量%的总杂质。

[0036] 在另一实施方式中,5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B是藉由使5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺与盐酸水溶液反应且随后添加氢氧化钠来制备。反应温度介于20°C至70°C范围内。

[0037] 在另一实施方式中,藉由向5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的形式B在丙酮水溶液中的悬浮液或溶液中添加少量的结晶形式A(1重量%或更少,称为接种),将5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B转化为5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A。接种可有效采用的温度介于20°C至40°C范围内。

[0038] 如本文所用术语“晶种(seed)”可用作名词以阐述一或多个式I结晶化合物的晶体。术语“接种(seed)”亦可用作动词以阐述将该一或多个式I结晶化合物的晶体引入环境(包含但不限于,例如溶液、混合物、悬浮液或分散液)中,由此形成更多式I结晶化合物的晶体的操作。

[0039] 在另一实施方式中,藉由加热丙酮水溶液中含有5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的悬浮液或溶液来将5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B转化为5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A。可有效地采用的混合溶剂包含(例如)丙酮/水及乙醇/水。在较佳实施方式中,可有效地采用的丙酮:水的比率介于1:1至5:1(体积:体积,v/v)范围内,包含1:1及3:1。反应温度介于30°C至70°C范围内,包含50°C。

[0040] 在例示性实施方式中,提供医药组合物,其包括:(a)治疗有效量的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式;及(b)至少一种医药上可接受的载剂。在较佳实施方式中,医药组合物包括:(a)治疗有效量的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式A;及(b)至少一种医药上可接受的载剂。

[0041] 至少一种医药上可接受的载剂是呈稀释剂、媒剂或赋形剂形式,且可由熟习此项技术者容易地选择,且将取决于所需给药模式。适宜的给药模式的说明性实例包含经口、经鼻、胃肠外、局部、经皮及经直肠。本发明的医药组合物可采用熟习此项技术者可认为适宜的任何医药形式。适宜医药形式包含固体、半固体、液体或冻干制剂,例如锭剂、粉剂、胶囊、栓剂、悬浮液、脂质体及气溶胶。

[0042] 在例示性实施方式中,提供5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式的用途,其用于制备治疗间变性淋巴瘤激酶介导的病症的药剂。在较佳实施方式中,该药剂包括:(a)治疗有效量的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-

嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式A。该药剂可用于治疗对抑制间变性淋巴瘤激酶活性、黏着斑激酶 (FAK)、 $\zeta$ 链相关蛋白质激酶70 (ZAP-70) 类胰岛素生长因子 (IGF-1R) 及其组合有反应的疾病。该等疾病选自良性或恶性肿瘤;选自下组的癌症:间变性大细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞肿瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、肺癌、支气管癌、前列腺癌、乳腺癌 (包含散发性乳腺癌及考登病 (Cowden disease) 患者)、胰腺癌、胃肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠癌瘤、结直肠腺瘤、甲状腺癌、肝癌、肝内胆管癌、肝细胞癌、肾上腺癌、胃癌、胃部癌症、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、子宫颈癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食道癌、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓样白血病、脑癌、脑癌瘤、口腔及咽癌、喉癌、小肠癌及黑色素瘤。“治疗有效量”指本发明结晶形式在给予有此需要的个体时足以藉由抑制蛋白质激酶活性减轻疾病病状而达成治疗的用量。本发明所指定化合物的治疗有效量将视以下因素而变化,例如:疾病病状及其严重性、有此需要的个体的属性等,该用量可由熟习此项技术者以常规方式来决定。所给予结晶形式中优选超过80%,更佳至少85%,尤佳至少90%且最佳至少95%是本发明其中一种形式。如上所述,例示性给药模式包括经口、经鼻、胃肠外、局部、透皮及经直肠。结晶形式的给药法可藉由给予本发明的医药组合物或经由任何其他有效方式来完成。

[0043] 现将参照下组实施例来展示本发明的具体实施方式。应理解,公开该等实施例仅是为了说明本发明,它们不应视为对本发明范围的限制。

[0044] 实施例1

[0045] 制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式A

[0046] 5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐

[0047] 将化合物2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯胺二盐酸盐(33.00g,85.25mmol)及2,5-二氯-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺(32.53g)添加至配备有机械搅拌、热电偶、回流冷凝器及N<sub>2</sub>入口-出口的500mL 3颈圆底烧瓶中。添加溶剂2-丙醇(255.0g,325mL),且将混合物加热至82±2°C下回流且搅拌至少14小时。将混合物经1小时冷却至22±3°C且在22±3°C下搅拌3小时。过滤所得固体且用3×40g(3×51mL)2-丙醇清洗。将固体在50±5°C/10毫巴下干燥16小时,以产生44.63g 5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐。化学纯度(如藉由HPLC所测定):97.3%。校正产率:71.6%。LOD=11.60%。使用丙酮:水(10:1,v/v)使二盐酸盐重结晶。化学纯度(如藉由HPLC所测定):98.8%。

[0048] 5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式A

[0049] 在环境温度下将7.00g 5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐及21.0g丙酮:水(3:1,v/v)添加至干燥且清洁的结晶器中。将混合物在约20分钟内加热至55±3°C以获得澄清溶液。过滤热溶液且将2.6g丙酮及水添加至该混合物中。当维持加热时,经约0.5小时的时间段添加14.69g(约58重量%)NaOH水溶液。将反应混合物在55±3°C下再维持2小时以产生灰白色浆液。将另外

10.82g (约58重量%) NaOH水溶液经1.5小时的时间段添加至热溶液中以产生浓稠灰白色浆液。将浆液经约45分钟的时间段冷却至 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ , 且经约30分钟添加47.0g去离子(DI)水, 且将灰白色浆液在 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。过滤浆液且用 $2 \times 25.0\text{g}$  DI水清洗。在真空烘箱中, 在 $50 \pm 3^\circ\text{C}$ 及10毫巴下, 在 $\text{N}_2$ 吹扫中将湿滤饼干燥约17小时以产生6.06g灰白色或褐色固体、5.30g 5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺。产率:87.5%。形式A是藉由其相应XRPD图、FT-IR及热参数来鉴定并证实。

[0050] 实施例2

[0051] 制备5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式B

[0052] 在 $30\text{--}40^\circ\text{C}$ 下将5.58g 5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺溶解于50mL 1.0N HCl中以获得澄清溶液。在 $20\text{--}23^\circ\text{C}$ 下将200mL 0.3N NaOH经20分钟逐滴添加至此澄清溶液中。获得混浊混合物, 将其在 $40\text{--}42^\circ\text{C}$ 及搅拌下加热2小时, 且随后加热至 $50\text{--}55^\circ\text{C}$ 达2小时。将所得浆液冷却至室温且过滤浆液。将湿滤饼用 $3 \times 20\text{mL}$ 水洗涤且在真空中干燥以获得5.30g灰白色固体。产率:95%。形式B是藉由其相应XRPD图、FT-IR及热参数来鉴定并证实。

[0053] 实施例3

[0054] 通过用5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式A接种5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式B的悬浮液来制备形式A

[0055] 在室温及搅拌下将少量5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A(0.1-1.0重量%)添加至5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B在丙酮水溶液中的悬浮液中。通过结晶形式的相应浊度特征或通过XRPD来分析结晶形式。所获得的基本纯的形式A的量受溶剂、丙酮与水的体积比及所用“晶种”A的量影响, 如表1中所概述。

[0056] 表1. 用形式A接种结晶形式B

	溶剂系统	形式A “晶种” (重量%)	24小时后的XRPD
	丙酮: 水(v/v)		
	1:9	1.0	形式B +形式A
[0057]	1:9	0.1	形式B
	3:7	1.0	形式A
	3:7	0.1	形式B +形式A
	1:1	1.0	形式A(在2小时时)
	1:1	0.1	形式A(在4小时时)

[0058] 实施例4

[0059] 通过在水性溶剂中加热将5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式B转化为5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的形式A

[0060] 在水性溶剂中于搅拌下加热5-氯-N-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基苯基)-N-2-(异丙基磺酰基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B的悬浮液。藉由结晶形式的相应浊度特征或藉由XRPD来分析结晶形式B至结晶形式A的转化。所获得的基本纯的形式A的量及其相应转化时间受溶剂系统及温度影响,如表2中所概述。

[0061] 表2. 结晶形式B转化为结晶形式A。

	溶剂系统 (v/v)	温度 (°C)	转化时间 (小时)	诱导时间 (小时)	产率 (%)
	1:1丙酮:水	35	> 3	-	-
[0062]	1:1丙酮:水	40	2	1	99.1
	1:1丙酮:水	50	1.5	0.1	97.6
	1:1乙醇:水	35	2	38	> 99
	1:1乙醇:水	50	1	4	> 99

[0063] 本申请的一些具体实施方式如下:

[0064] 1. 一种5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式,其展现一或多个在选自下组的衍射角处具有最大值的X射线粉末衍射峰:7.2°、8.1°、10.8°、12.0°、12.4°、13.4°、14.4°、14.8°、15.7°、16.9°、17.7°、18.5°、19.0°、19.5°、20.0°、20.3°、21.1°、21.6°、22.4°、22.6°、23.0°、24.1°、24.5°、25.5°、26.0°、26.2°、27.0°、27.3°、28.3°、29.0°、29.1°、30.6°、31.3°、32.8°、33.5°、34.2°及36.4°(2 $\theta$ 度)。

[0065] 2. 如项目1的结晶形式,藉由差示扫描量热法所测定,其熔点为174°C。

[0066] 3. 如项目1的结晶形式,藉由热重分析所测定,其分解点高于250°C且在200°C下干燥失重为0.1%。

[0067] 4. 如项目1的结晶形式,其在下组波数处具有特征红外吸收带:3440.4、3318.9、2973.7、2931.3、2921.7、1596.8、1562.1、1498.4、1442.5、1409.7、1382.7、1311.4、1284.4、1270.9、1251.6、1224.6、1139.7、1126.2、1139.7、1126.2、1105.0、1081.9、1049.1、1020.2、1012.5、952.7、937.3、894.8、877.5、860.1、848.5、817.7、798.4、781.0、763.7、756.0、732.8、686.6、665.3、644.1、586.3及543.8(以波数为单位,cm<sup>-1</sup>)。

[0068] 5. 如项目1的结晶形式,其具有少于1.0重量%的总杂质。

[0069] 6. 如项目1的结晶形式,其具有少于0.5重量%的总杂质。

[0070] 7. 如项目1的结晶形式,其具有少于0.1重量%的总杂质。

[0071] 8. 一种5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式,其展现一或多个在选自下组的衍射角处具有最大值的X射线粉末衍射峰:5.1°、5.5°、5.6°、9.5°、9.6°、10.1°、11.0°、11.8°、12.1°、12.6°、13.7°、14.5°、14.9°、15.2°、16.1°、16.6°、16.7°、17.0°、17.1°、17.5°、17.7°、18.0°、

18.8°、19.0°、19.3°、19.5°、20.5°、20.9°、21.5°、21.9°、22.1°、22.4°、22.8°、23.2°、23.7°、23.9°、24.3°、24.5°、24.8°、25.1°、25.4°、25.9°、26.4°、26.8°、27.8°、28.1°、28.6°、29.1°、29.6°、29.8°、30.6°、31.6°、32.7°、33.5°、34.2°、35.4°、35.6°及36.8°(20度)。

[0072] 9.如项目8的结晶形式,藉由差示扫描量热法所测定,其熔点为162℃。

[0073] 10.如项目8的结晶形式,藉由热重分析所测定,其分解点高于250℃且在200℃下干燥失重为0.05%。

[0074] 11.如项目8的结晶形式,其在下组波数处具有特征红外吸收带:3418.7、3309.5、3202.3、2976.2、2936.3、2806.9、2731.8、1683.9、1652.8、1598.4、1568.9、1507.0、1483.5、1447.1、1411.0、1314.9、1288.1、1261.1、1220.8、1195.7、1170.8、1140.1、1124.6、1083.2、1053.3、1010.1、947.1、874.5、776.0、758.7、734.5、706.5、678.5、652.1、586.3、544.7、519.1、472.6及456.8(以波数为单位,cm<sup>-1</sup>)。

[0075] 12.如项目8的结晶形式,其具有少于1.0重量%的总杂质。

[0076] 13.如项目8的结晶形式,其具有少于0.5重量%的总杂质。

[0077] 14.如项目8的结晶形式,其具有少于0.1重量%的总杂质。

[0078] 15.一种医药组合物,其包括如项目1的结晶形式及医药上可接受的载剂。

[0079] 16.一种医药组合物,其包括如项目8的结晶形式及医药上可接受的载剂。

[0080] 17.一种制备5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式的方法,其包括以下步骤:使溶剂中的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺二盐酸盐与至少2当量的氢氧化钠水溶液反应。

[0081] 18.如项目17的方法,其中所述溶剂为以体积计(3:1)的丙酮:水。

[0082] 19.如项目18的方法,其另外包括在介于30℃至70℃范围内的温度下加热该反应物。

[0083] 20.如项目18的方法,其另外包括在55℃的温度下加热该反应物。

[0084] 21.一种将5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B转化为5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的方法,其藉由将少量结晶形式A添加至5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的形式B在溶剂中的悬浮液中进行。

[0085] 22.如项目21的方法,其中所添加的该形式A的量为1.0重量%或更少。

[0086] 23.如项目22的方法,其中该溶剂是介于20℃至40℃温度范围内的以体积计(1:1)的丙酮:水。

[0087] 24.一种将5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式B转化为5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式A的方法,其藉由加热5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的形式B在溶剂中的悬浮液来进行。

[0088] 25.如项目24的方法,该溶剂为介于30℃至70℃温度范围内的以体积计1:1至5:1

的丙酮:水。

[0089] 26. 如项目24的方法,该溶剂为50℃温度下的以体积计1:1的丙酮:水。

[0090] 27. 如项目1所述的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式在制备治疗间变性淋巴瘤激酶介导的病症的药剂中的用途。

[0091] 28. 一种治疗间变性淋巴瘤激酶介导的病症的方法,其包括向需要此治疗的患者给予有效量的项目1的5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的基本纯的结晶形式。

[0092] 29. 如项目28的方法,其中所述病症为选自下组的癌症:间变性大细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、炎性肌纤维母细胞肿瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、肺癌、支气管癌、前列腺癌、乳癌(包含散发性乳癌及考登病(Cowden disease)患者)、胰腺癌、胃肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠癌瘤(colon carcinoma)、结直肠腺瘤、甲状腺癌、肝癌、肝内胆管癌、肝细胞癌、肾上腺癌、胃癌、胃部癌症、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、子宫颈癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食道癌、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓样白血病、脑癌、脑癌瘤、口腔及咽癌、喉癌、小肠癌及黑色素瘤。

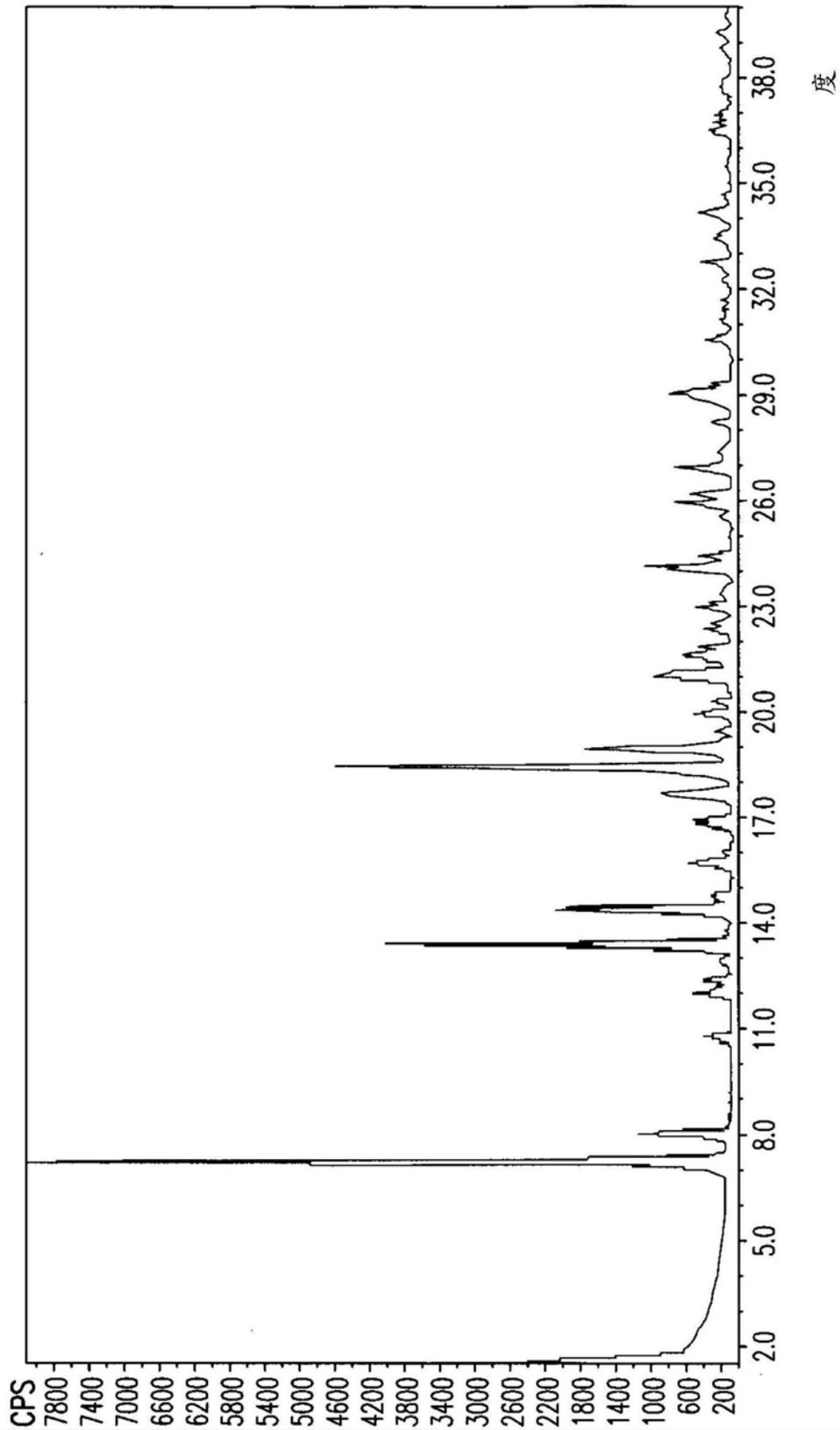


图1

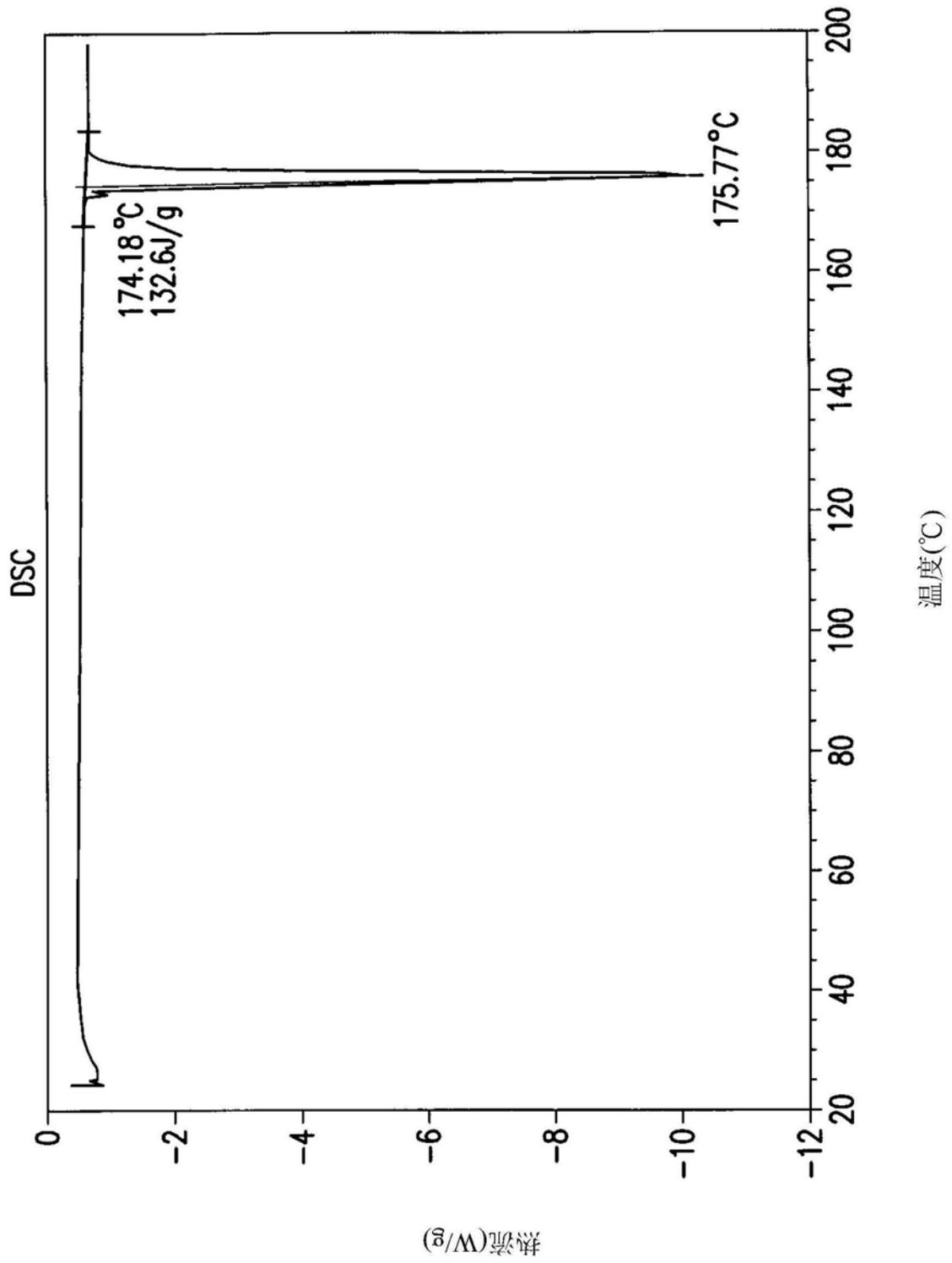


图2

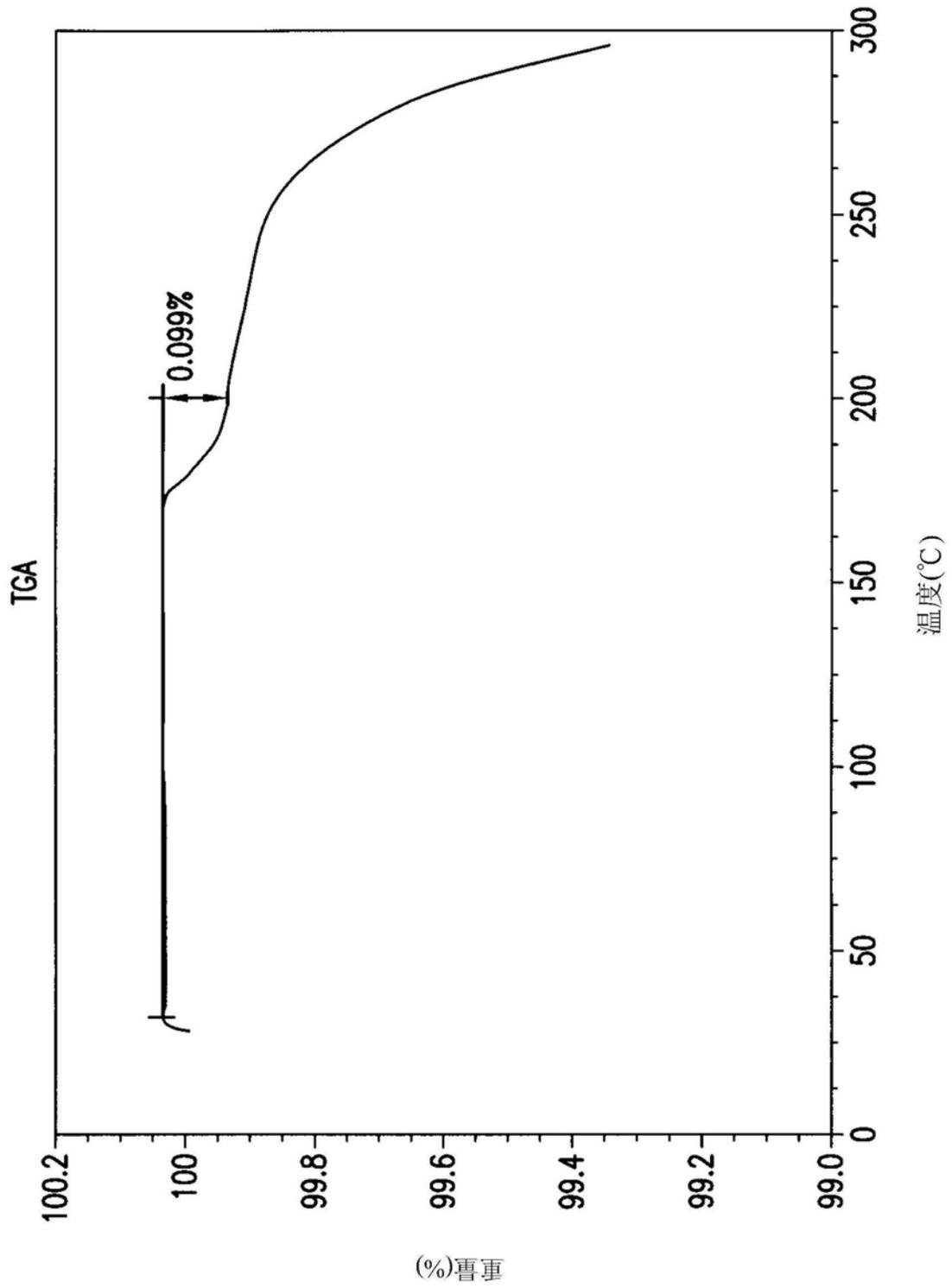


图3

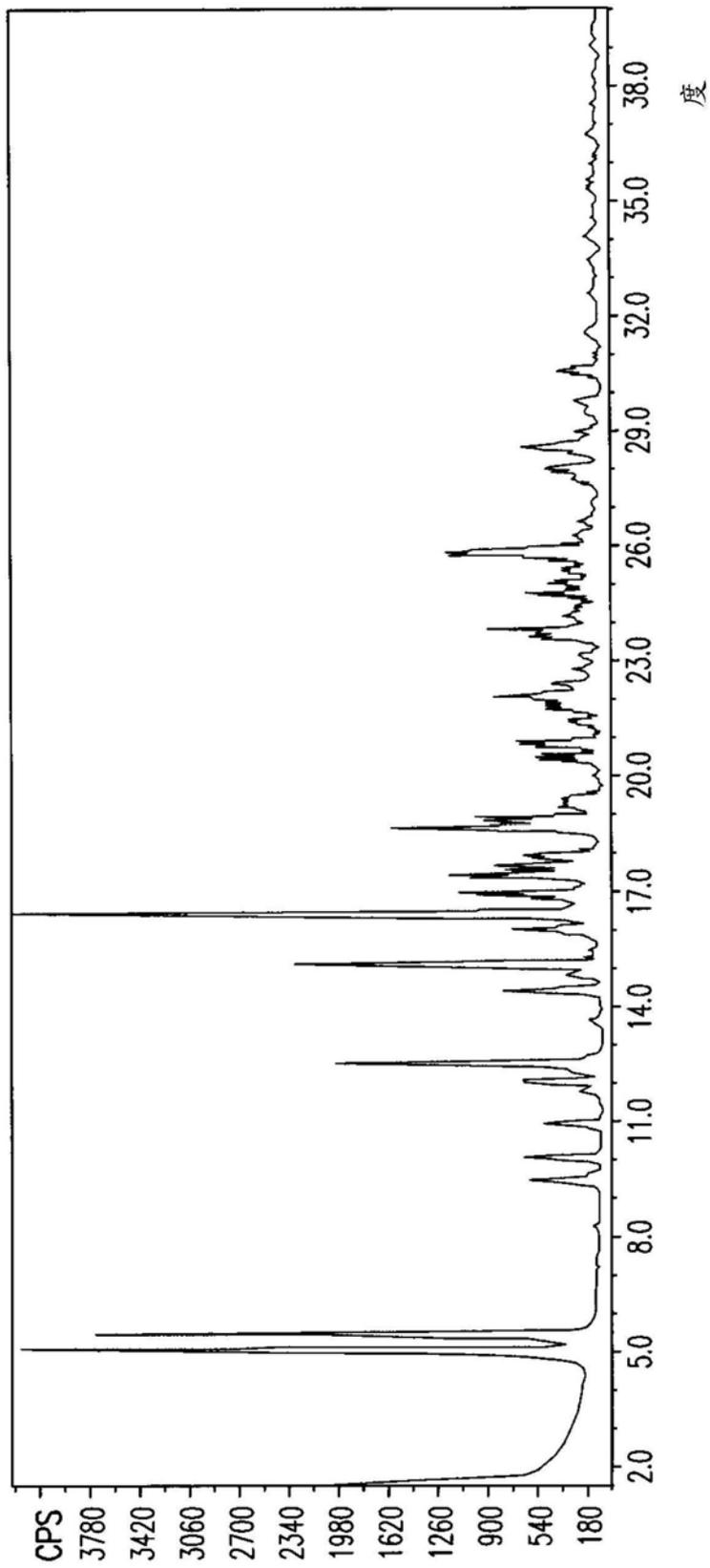


图4

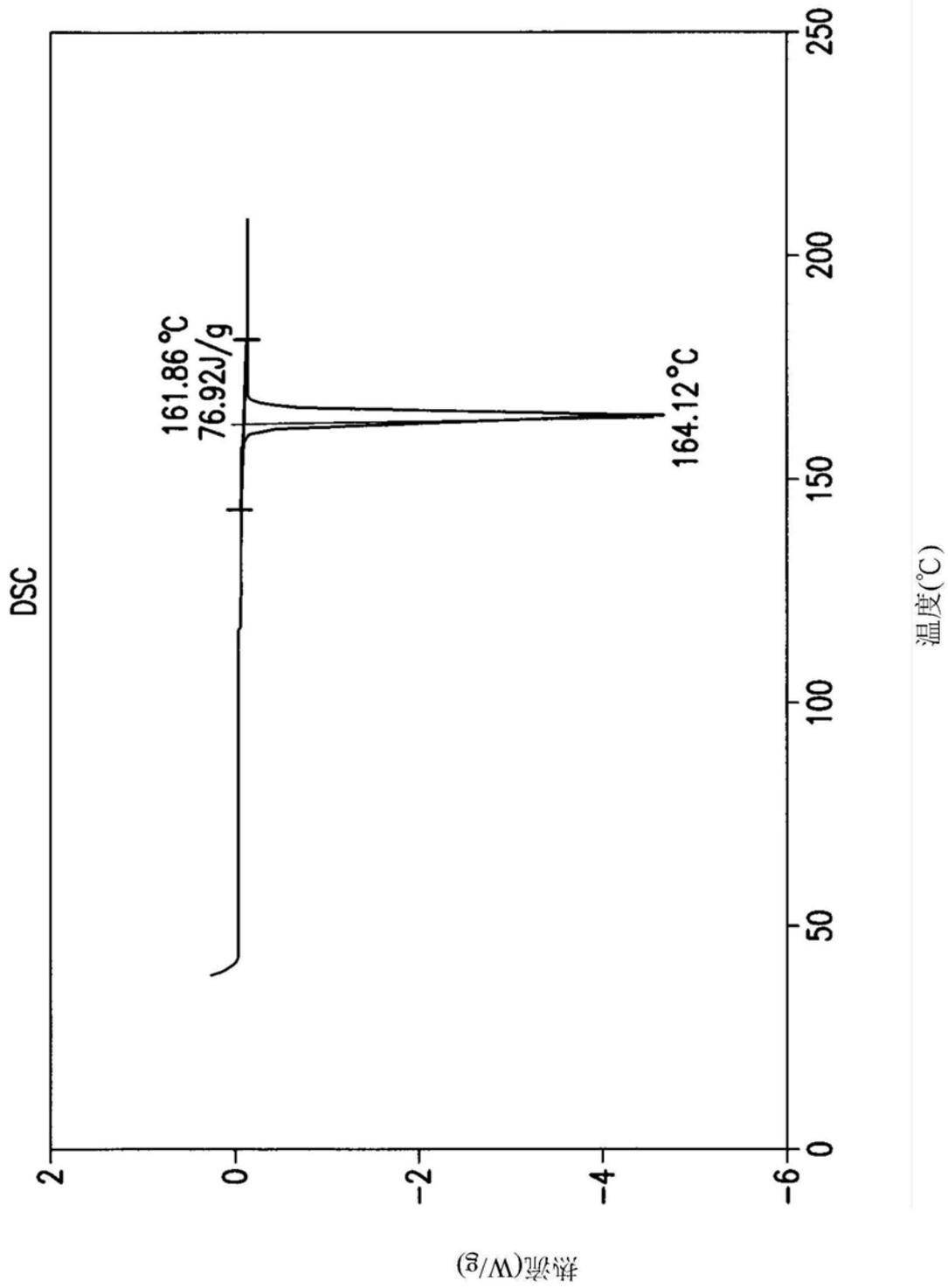


图5

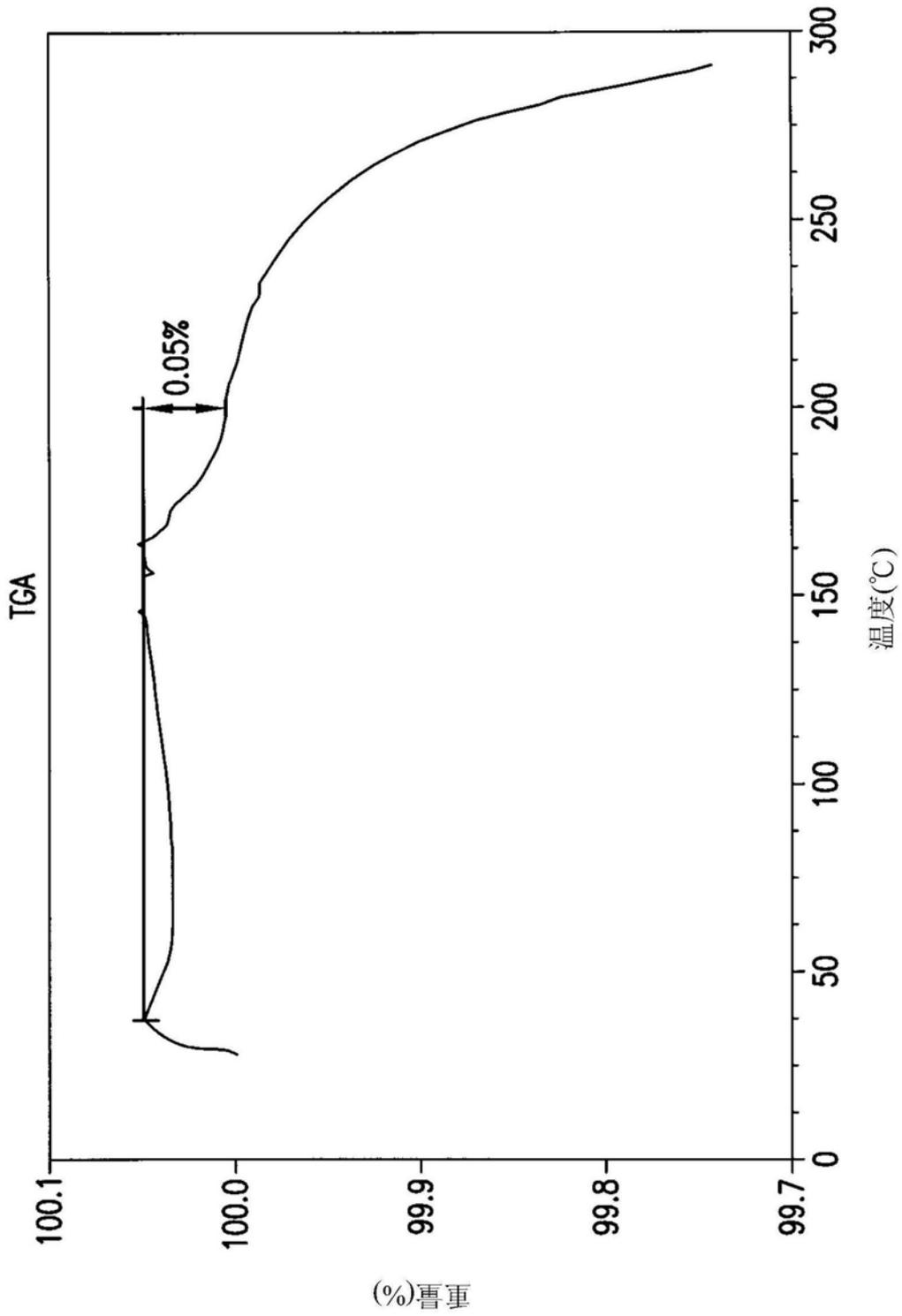


图6