



I647224

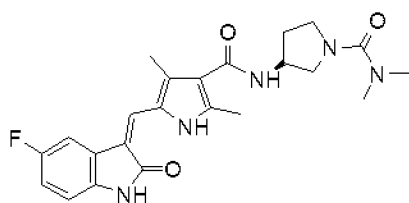
【發明摘要】

【中文發明名稱】 激酶抑制劑化合物的多晶型、含其的藥物組合物及其製備方法和應用

【英文發明名稱】 POLYMORPHIC FORM OF KINASE INHIBITOR COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION INCLUDING POLYMORPHS, MANUFACTURING METHOD THEREOF AND USE

【中文】

本發明揭露一種式I化合物的多晶型、含其的藥物組合物及其製備方法和應用。本發明的式I化合物如式I所示，其晶型為晶型1、晶型2、晶型3、晶型5、晶型6或晶型7。本發明的式I化合物的各晶型的晶型穩定性和化學穩定性良好，化學穩定性主成分純度降低小於2%。本發明的製備方法能夠製得高純度的式I化合物的各晶型，並且這些製備方法能夠進行大規模生產。



式I

【英文】

The invention discloses a polymorphic form of a compound of formula (I), the pharmaceutical composition including the polymorph, a

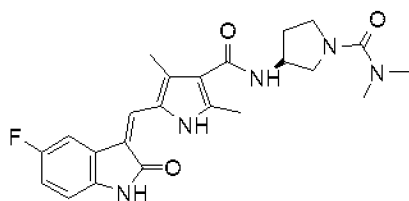
manufacturing method thereof and use. The compound of formula (I) is shown below, which has the polymorphic form as form 1, form 2, form 3, form 5, form 6 or form 7. Each form of the compound of Formula I of the present invention has good formation stability and chemical stability

【指定代表圖】 圖1

【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】 激酶抑制劑化合物的多晶型、含其的藥物組合物及其製備方法和應用

【英文發明名稱】 POLYMORPHIC FORM OF KINASE INHIBITOR COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION INCLUDING POLYMORPHS, MANUFACTURING METHOD THEREOF AND USE
【技術領域】

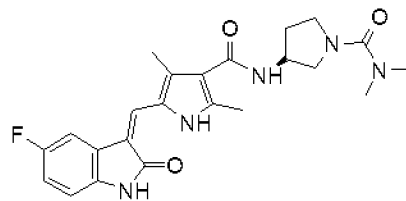
【0001】 本發明屬於藥物晶型領域，具體關於一種激酶抑制劑化合物的多晶型、含其的藥物組合物及其製備方法和用途。

【先前技術】

【0002】 舒尼替尼（Sunitinib）為強效多靶點激酶抑制劑，此藥物對癌症，特別是對腎細胞癌（RCC）和胃腸道間質瘤（GIST）療效顯著。儘管如，舒尼替尼的應用因其副作用而受到限制。其中，臨床上最為常見和嚴重的副作用包括嗜中性白血球減少症和疲勞毒性。這類副作用極大地限制了舒尼替尼作為單藥使用或與其他治療結合使用。例如，舒尼替尼和依維莫司（Everolimus）組合物在轉移性腎細胞癌患者的一期臨床試驗結果表明，按日給藥耐受差，必須將依維莫司轉換為按週給藥（2011 Genitourinary cancer symposium, abst #311）。然而，如採用舒尼替尼給藥4週，休息2週，隨後依維莫司給藥5週，休息1週的給藥方式，雖然耐受性改善，但療效不能符合預定目標（2014 Genitourinary cancer symposium, abst #438）。

【0003】 WO2008033562A2和CN101553482A中公開了一類以環狀

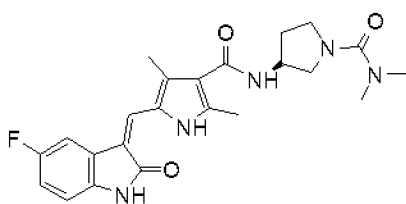
側鏈取代舒尼替尼的二乙基氨基乙基側鏈的舒尼替尼衍生物，例如下所示的5-[5-氟代-2-氧代-1,2-二氫-吡咯-（3Z）-亞基甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸（（S）-1-二甲基氨基甲酯基-吡咯烷-3-基）-酯胺（分子量為439.48，分子式為 $C_{23}H_{26}FN_5O_3$ ），從而具有減少AMPK的抑制性活性，由緩解舒尼替尼的副作用如疲勞毒性。



【0004】 在此化合物中，舒尼替尼結構中鹼性的二乙基氨基乙基側鏈被中性的二甲基氨基甲酯基-吡咯烷-3-基取代。鹼性的側鏈對舒尼替尼的溶解性有利，但也會導致藥物在人體組織內的廣泛積累，因增加其毒性。儘管將該鹼性側鏈替換為中性基團，可降低其在組織內的積累以降低毒性，但同時還顯著降低了水溶性，這成為藥物開發中必須面對的挑戰。並且，現有的製備方法尚不能滿足規模化生產的需求。因，亟需研發具有良好溶解性、穩定性、生物利用度或藥物代謝等藥物特性的化合物形式、其製劑及適宜規模化的製備方法，從而獲得良好的藥效。

【發明內容】

【0005】 為改善現有技術中的上述問題，本發明提供式I所示化合物的晶型：



I

【0006】 其中，晶型選自晶型1、晶型2、晶型3、晶型5、晶型6、晶型7或其任意兩種或更多種的混合物；

【0007】 晶型1在X射線粉末衍射散射圖的散射角 2θ 為 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、和 $12.9\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

【0008】 晶型2在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $8.8\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 和 $26.7\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

【0009】 晶型3在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $7.8\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

【0010】 晶型5在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、和 $17.4\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

【0011】 晶型6在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、和 $17.7\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

【0012】 晶型7在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ 、和 $16.0\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

【0013】 X射線粉末散射圖均使用Cu靶的 $K\alpha$ 譜線測得。

【0014】 較佳地，晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 和 $18.3\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0015】 較佳地，晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 和 $18.3\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0016】 較佳地，晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 和 $18.3\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0017】 更佳地，晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $4.3\pm0.2^\circ$ 、 $7.6\pm0.2^\circ$ 、 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $9.0\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $12.9\pm0.2^\circ$ 、 $17.2\pm0.2^\circ$ 和 $18.3\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0018】 作為實例，晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 選自下列的角度處有特徵峰： $4.3\pm0.2^\circ$ 、 $6.7\pm0.2^\circ$ 、 $7.6\pm0.2^\circ$ 、 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $9.0\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $12.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.3\pm0.2^\circ$ 、 $15.5\pm0.2^\circ$ 、 $16.7\pm0.2^\circ$ 、 $17.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.3\pm0.2^\circ$ 、 $19.6\pm0.2^\circ$ 、 $20.3\pm0.2^\circ$ 、 $21.2\pm0.2^\circ$ 、 $21.5\pm0.2^\circ$ 、 $22.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.1\pm0.2^\circ$ 、 $24.2\pm0.2^\circ$ 、 $25.1\pm0.2^\circ$ 、 $25.9\pm0.2^\circ$ 、 $27.0\pm0.2^\circ$ 、 $27.4\pm0.2^\circ$ 、 $28.8\pm0.2^\circ$ 、 $30.8\pm0.2^\circ$ 、 $33.4\pm0.2^\circ$ 、 $39.2\pm0.2^\circ$ 。

【0019】 作為實例，晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 選自下列的角度處有特徵峰： $4.3\pm0.2^\circ$ 、 $6.7\pm0.2^\circ$ 、 $7.6\pm0.2^\circ$ 、 $8.6\pm0.2^\circ$ 、 $9.0\pm0.2^\circ$ 、 $10.1\pm0.2^\circ$ 、 $12.4\pm0.2^\circ$ 、 $12.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.3\pm0.2^\circ$ 、 $15.5\pm0.2^\circ$ 、 $16.7\pm0.2^\circ$ 、 $17.2\pm0.2^\circ$ 、 $18.3\pm0.2^\circ$ 、 $19.6\pm0.2^\circ$ 、 $20.3\pm0.2^\circ$ 、 $21.2\pm0.2^\circ$ 、 $21.5\pm0.2^\circ$ 、 $22.4\pm0.2^\circ$ 、 $23.1\pm0.2^\circ$ 、 $24.2\pm0.2^\circ$ 、 $25.1\pm0.2^\circ$ 、 $25.9\pm0.2^\circ$ 、 $27.0\pm0.2^\circ$ 、 $27.4\pm0.2^\circ$ 、 $28.8\pm0.2^\circ$ 、 $30.8\pm0.2^\circ$ 、 $32.9\pm0.2^\circ$ 、 $33.4\pm0.2^\circ$ 、 $35.0\pm0.2^\circ$ 、 $37.5\pm0.2^\circ$ 、 $39.2\pm0.2^\circ$ 。

【0020】 最佳地，晶型1的X射線粉末散射圖的資料如下表1所示：

【0021】 表1

序號	2θ (°)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	4.3	20.4593	100
2	6.7	13.2673	5.9
3	7.6	11.5948	22.9
4	8.6	10.2964	91.2

5	9.0	9.8192	12.6
6	10.1	8.7556	0.8
7	12.4	7.1183	20.9
8	12.9	6.8769	81.7
9	14.3	6.179	6
10	15.5	5.7282	1.1
11	16.7	5.3001	1.7
12	17.2	5.162	25
13	18.3	4.8441	36.6
14	19.6	4.5211	7.7
15	20.3	4.362	6.7
16	21.2	4.1794	4.3
17	21.5	4.1296	9
18	22.4	3.9651	2.9
19	23.1	3.8462	4.6
20	24.2	3.6749	3.4
21	25.1	3.5448	3.7
22	25.9	3.4398	4.7
23	27.0	3.2994	2.3
24	27.4	3.2523	1.2
25	28.8	3.0992	6.4
26	30.8	2.8983	5.6
27	32.9	2.7229	0.6
28	33.4	2.6818	1.2
29	35.0	2.5643	0.6
30	37.5	2.3947	0.8
31	39.2	2.2949	2.6

【0022】 非限制性地，晶型1的一個典型實例具有基本上如圖1所示的X-射線粉末散射圖。

【0023】 進一步地，所述晶型1的偏光顯微鏡照片（PLM）如圖2所

示。其中，晶型1為細長棒狀晶體。

【0024】 晶型1在25℃下於常用溶劑中的溶解度如下：在甲醇中的溶解度為5~12.5mg/mL；在乙醇中的溶解度為1~2.5mg/mL；在水中的溶解度<1mg/mL；在丙酮中的溶解度為1~2.5mg/mL；在乙酸乙酯中的溶解度<1mg/mL；在甲基叔丁基醚中的溶解度<1mg/mL；在四氫呋喃的溶解度為1~2.5mg/mL；在乙腈中的溶解度<1mg/mL；在甲苯中的溶解度<1mg/mL；在正庚烷中的溶解度<1mg/mL。

【0025】 進一步地，晶型1具有基本上如圖3所示的熱重分析（TGA）圖譜。其中，晶型1在170℃之前有約2.6%的失重，其為無水物，分解溫度為約320℃。

【0026】 進一步地，晶型1具有基本上如圖4所示的差示掃描量熱圖（DSC）。其中，晶型1在150~170℃有一放熱峰，確認其為放熱轉晶峰，轉晶後晶型為晶型3，晶型1的熔點為約260℃。

【0027】 進一步地，晶型1具有基本上如圖5所示的動態水分吸附圖（DVS）。其中，晶型1在0%RH至80%RH範圍內重量變化為約2.8%。

【0028】 較佳地，晶型2在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $8.8\pm0.2^\circ$ 、 $10.1\pm0.2^\circ$ 、 $17.7\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $20.5\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 和 $26.7\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0029】 更佳地，晶型2在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $5.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.8\pm0.2^\circ$ 、 $10.1\pm0.2^\circ$ 、 $11.6\pm0.2^\circ$ 、 $14.6\pm0.2^\circ$ 、 $15.2\pm0.2^\circ$ 、 $16.5\pm0.2^\circ$ 、 $17.3\pm0.2^\circ$ 、 $17.7\pm0.2^\circ$ 、 $18.8\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $20.5\pm0.2^\circ$ 、 $21.7\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$ 、 $23.8\pm0.2^\circ$ 和 $26.7\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0030】 作為實例，晶型2在X射線粉末散射圖的散射角2θ選自下列的角度處有特徵峰：5.1±0.2°、7.8±0.2°、8.4±0.2°、8.8±0.2°、10.1±0.2°、11.6±0.2°、14.6±0.2°、15.2±0.2°、15.5±0.2°、16.1±0.2°、16.5±0.2°、17.3±0.2°、17.7±0.2°、18.8±0.2°、19.0±0.2°、19.4±0.2°、19.9±0.2°、20.5±0.2°、21.7±0.2°、22.1±0.2°、23.2±0.2°、23.8±0.2°、24.7±0.2°、25.9±0.2°、26.7±0.2°、27.5±0.2°、28.7±0.2°、29.7±0.2°、30.3±0.2°、31.6±0.2°、32.5±0.2°、33.1±0.2°、36.8±0.2°和38.9±0.2°處有特徵峰。

【0031】 最佳地，晶型2的X射線粉末散射圖的資料如下表2所示：

【0032】 表2

序號	2θ (°)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	5.1	17.4405	17.6
2	7.8	11.2919	4.3
3	8.4	10.4787	7.7
4	8.8	10.0847	100
5	10.1	8.7346	67
6	11.6	7.6512	18.2
7	14.6	6.0471	12.1
8	15.2	5.8318	16.3
9	15.5	5.6971	8.5
10	16.1	5.5136	6.1
11	16.5	5.381	51.5
12	17.3	5.1331	11.9
13	17.7	5.017	59.6
14	18.8	4.7262	28.6
15	19.0	4.6559	7.2
16	19.4	4.561	2.9
17	19.9	4.4572	67.7
18	20.5	4.3371	34.3

19	21.7	4.0921	19.1
20	22.1	4.0156	4.4
21	23.2	3.8338	11.4
22	23.8	3.7355	90
23	24.7	3.602	4.8
24	25.9	3.4316	3.5
25	26.7	3.3329	71.2
26	27.5	3.2427	3
27	28.7	3.1113	6.4
28	29.7	3.003	2.6
29	30.3	2.9506	4.3
30	31.6	2.832	2.5
31	32.5	2.7538	3.8
32	33.1	2.7054	3.3
33	36.8	2.4426	2.9
34	38.9	2.3154	2.1

【0033】 非限制性地，晶型2的一個典型實例具有基本上如圖7所示的X-射線粉末散射圖。

【0034】 進一步地，晶型2的偏光顯微鏡照片（PLM）如圖8所示。其中，晶型2為細針狀晶體。

【0035】 進一步地，晶型2具有基本上如圖9所示的熱重分析（TGA）圖譜。其中，晶型2在200℃之前有約0.3%的失重，其為無水物，分解溫度為約320℃。

【0036】 進一步地，晶型2具有基本上如圖10所示的差示掃描量熱圖（DSC）。其中，晶型2的熔點為約258℃。

【0037】 進一步地，晶型2具有基本上如圖11所示的動態水分吸附圖（DVS）。其中，晶型2在0%RH至80%RH範圍內重量變化為約0.05%。

【0038】 較佳地，晶型3在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $7.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.3\pm0.2^\circ$ 、 $13.7\pm0.2^\circ$ 、和 $16.0\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0039】 更佳地，晶型3在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $3.9\pm0.2^\circ$ 、 $7.8\pm0.2^\circ$ 、 $9.3\pm0.2^\circ$ 、 $13.7\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $18.2\pm0.2^\circ$ 和 $27.2\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0040】 作為實例，晶型3在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 如表3所示。

【0041】 最佳地，晶型3的X射線粉末散射圖的資料如下表3所示：

【0042】 表3

序號	2θ (°)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	3.9	22.4054	14.8
2	7.8	11.2691	100
3	9.3	9.4587	8.5
4	10.5	8.4343	4.9
5	11.0	8.0222	0.5
6	11.7	7.5525	1
7	12.9	6.848	1.2
8	13.7	6.4673	5.2
9	16.0	5.5486	6.2
10	16.8	5.2658	1.6
11	17.7	5.0055	1.1
12	18.2	4.8634	6
13	19.3	4.5898	4.4
14	20.2	4.3831	2.8
15	20.8	4.2668	2.5
16	22.1	4.0183	1.4
17	22.9	3.8801	1.4
18	23.2	3.8238	1.5

19	23.9	3.7229	1.2
20	24.7	3.6034	0.6
21	25.3	3.517	0.6
22	26.3	3.3857	1.6
23	27.2	3.275	5.6
24	27.5	3.2382	3.7
25	28.7	3.1112	1.4
26	30.1	2.9664	0.6
27	31.3	2.8511	0.4
28	32.2	2.7745	0.4
29	32.6	2.7477	0.3
30	33.4	2.6816	0.4
31	33.9	2.6411	0.4
32	35.3	2.5402	1.9
33	38.6	2.3315	0.3
34	39.2	2.2959	0.3

【0043】 非限制性地，晶型3的一個典型實例具有基本上如圖12所示的X-射線粉末散射圖。

【0044】 進一步地，晶型3的偏光顯微鏡照片（PLM）如圖13所示。其中，晶型3為細小顆粒，存在部分團聚。

【0045】 進一步地，晶型3具有基本上如圖14所示的熱重分析（TGA）圖譜。其中，晶型3在200℃之前有約0.2%的失重，其為無水物，分解溫度為約320℃。

【0046】 進一步地，晶型3具有基本上如圖15所示的差示掃描量熱圖（DSC）。其中，晶型3的熔點為約261℃。

【0047】 進一步地，晶型3具有基本上如圖16所示的動態水分吸附圖（DVS）。其中，晶型3在0%RH至80%RH範圍內重量變化為約0.08%。

【0048】 較佳地，晶型5在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $8.7\pm0.2^\circ$ 、 $9.4\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 和 $18.1\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0049】 更佳地，晶型5在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $4.1\pm0.2^\circ$ 、 $8.3\pm0.2^\circ$ 、 $8.7\pm0.2^\circ$ 、 $9.4\pm0.2^\circ$ 、 $10.5\pm0.2^\circ$ 、 $13.4\pm0.2^\circ$ 、 $17.0\pm0.2^\circ$ 、 $17.4\pm0.2^\circ$ 和 $18.1\pm0.2^\circ$ 處有特徵峰。

【0050】 作為實例，晶型5在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 如表4所示。

【0051】 最佳地，晶型5的X射線粉末散射圖的資料如下表4所示：

【0052】 表4

序號	2θ (°)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	3.3	26.5323	7
2	4.1	21.3225	12.9
3	8.3	10.6951	43.5
4	8.7	10.1334	100
5	9.4	9.4158	37.5
6	10.5	8.4483	10.6
7	13.4	6.6111	11.9
8	15.0	5.891	8
9	17.0	5.2106	69.9
10	17.4	5.0803	59.7
11	18.1	4.9074	46.9
12	19.9	4.4581	6.1
13	20.5	4.3203	8.1
14	21.0	4.2203	4.8
15	22.4	3.9719	9.4
16	23.8	3.7382	6.8
17	26.8	3.328	6.3
18	27.2	3.2755	4.4

19	33.0	2.7099	2.8
----	------	--------	-----

【0053】 非限制性地，晶型5的一個典型實例具有基本上如圖17所示的X-射線粉末散射圖。

【0054】 進一步地，晶型5的偏光顯微鏡照片（PLM）如圖18所示。其中，晶型5為細小顆粒，存在部分團聚。

【0055】 進一步地，晶型5具有基本上如圖19所示的熱重分析（TGA）圖譜。其中，晶型5在200℃之前有約1.2%的失重，其為無水物，分解溫度為約319℃。

【0056】 進一步地，晶型5具有基本上如圖20所示的差示掃描量熱圖（DSC）。其中，晶型5的熔點為約258℃，100℃之前的寬大吸熱峰為脫去表面溶劑所致。

【0057】 進一步地，晶型5具有基本上如圖21所示的動態水分吸附圖（DVS）。其中，晶型5在0%RH至80%RH範圍內重量變化為約2.5%。

【0058】 較佳地，晶型6在X射線粉末散射圖的散射角2θ為7.9±0.2°、9.1±0.2°、9.6±0.2°、16.4±0.2°、17.7±0.2°和18.0±0.2°處有特徵峰。

【0059】 更佳地，晶型6在X射線粉末散射圖的散射角2θ為3.9±0.2°、7.9±0.2°、9.1±0.2°、9.6±0.2°、13.2±0.2°、16.4±0.2°、17.7±0.2°和18.0±0.2°處有特徵峰。

【0060】 作為實例，晶型6在X射線粉末散射圖的散射角2θ如表5所示。

【0061】 最佳地，晶型6的X射線粉末散射圖的資料如下表5所示：

【0062】 表5

序號	2 θ (°)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	3.9	22.3988	22.1
2	7.9	11.2115	100
3	9.1	9.7966	29.5
4	9.6	9.1847	14.4
5	10.6	8.3524	9.9
6	11.8	7.4696	1.2
7	13.2	6.7002	10.5
8	14.8	5.996	3.4
9	16.4	5.4065	11
10	17.7	5.0118	24.5
11	18.0	4.9178	13.6
12	19.8	4.471	7.3
13	20.2	4.3924	2.1
14	21.6	4.1064	1.4
15	22.4	3.9617	3.6
16	23.8	3.7413	2.8
17	26.2	3.4036	1.7
18	26.8	3.3234	3.1
19	27.7	3.2135	2
20	30.8	2.8968	0.9
21	35.0	2.5611	1.3
22	35.9	2.499	1.2

【0063】 非限制性地，晶型6的一個典型實例具有基本上如圖22所示的X-射線粉末散射圖。

【0064】 進一步地，晶型6的偏光顯微鏡照片（PLM）如圖23所示。其中，晶型6為細小顆粒，存在部分團聚。

【0065】 進一步地，晶型6具有基本上如圖24所示的熱重分析（TGA）圖譜。其中，晶型6在200℃之前有約0.7%的失重，其為無水物，分解溫

度為約320℃。

【0066】 進一步地，晶型6具有基本上如圖25所示的差示掃描量熱圖（DSC）。其中，晶型6的熔點為約259℃。

【0067】 進一步地，晶型6具有如圖26所示的動態水分吸附圖（DVS）。其中，晶型6在0%RH至80%RH範圍內重量變化為約0.26%。

【0068】 較佳地，晶型7在X射線粉末散射圖的散射角2θ為9.5±0.2°、10.6±0.2°、13.8±0.2°、14.3±0.2°、16.0±0.2°、18.2±0.2°、和25.1±0.2°處有特徵峰。

【0069】 更佳地，晶型7在X射線粉末散射圖的散射角2θ為4.8±0.2°、9.5±0.2°、10.6±0.2°、13.8±0.2°、14.3±0.2°、16.0±0.2°、18.2±0.2°、25.1±0.2°、27.8±0.2°和28.9±0.2°處有特徵峰。

【0070】 作為實例，晶型7在X射線粉末散射圖的散射角2θ如表6所示。

【0071】 最佳地，晶型7的X射線粉末散射圖的資料如下表6所示：

【0072】 表6

序號	2θ（°）	晶面間距（Å）	相對強度（%）
1	4.8	18.4678	14.8
2	7.8	11.2961	3.3
3	8.8	10.0852	1.1
4	9.5	9.2814	100
5	10.1	8.7146	3.4
6	10.6	8.3398	27.6
7	13.8	6.4097	20.1
8	14.3	6.1966	20.2
9	16.0	5.5346	41.5

10	17.5	5.0675	1.8
11	18.2	4.8803	19.4
12	18.6	4.7664	3.9
13	19.1	4.6483	1.5
14	19.9	4.4538	0.8
15	21.5	4.1297	3.2
16	21.8	4.0699	1.3
17	22.5	3.9449	0.6
18	23.0	3.857	1.6
19	23.9	3.72	1.8
20	24.5	3.635	2
21	25.1	3.5498	15.5
22	26.8	3.3233	1.1
23	27.1	3.2922	1.8
24	27.8	3.2017	7.3
25	28.9	3.0888	5.3
26	30.5	2.9293	1.1
27	31.2	2.8647	1.1
28	32.1	2.7893	1.2
29	32.4	2.7588	3.2
30	33.1	2.7007	1.5
31	33.6	2.6618	1.6
32	38.2	2.354	0.5
33	38.8	2.3164	0.7

【0073】 非限制性地，晶型7的一個典型實例具有基本上如圖27所示的X-射線粉末散射圖。

【0074】 進一步地，晶型7的偏光顯微鏡照片（PLM）如圖28所示。其中，晶型7為細小顆粒，存在部分團聚。

【0075】 進一步地，晶型7具有基本上如圖29所示的熱重分析（TGA）

圖譜。其中，晶型7在200℃之前有約0.5%的失重，其為無水物，分解溫度為約320℃。

【0076】 進一步地，晶型7具有基本上如圖30所示的差示掃描量熱圖（DSC）。其中，晶型7的熔點為約259℃。

【0077】 進一步地，晶型7具有基本上如圖31所示的動態水分吸附圖（DVS）。其中，晶型7在0%RH至80%RH範圍內重量變化為約0.27%。

【0078】 根據本發明，晶型1、晶型2、晶型3、晶型5、晶型6、晶型7的純度較佳大於50%，例如80%以上、85%以上、90%以上、95%以上，如99%以上、99.5%以上或99.9%以上。

【0079】 本發明還提供晶型的製備方法，包括下列方法的一種或多種：

【0080】 （1）晶型1的製備方法一，其包括下述步驟：將式I化合物與溶劑混合得溶清液，揮發溶劑，即得；溶劑為甲醇、甲醇與丙酮的混合物或甲醇水溶液；

【0081】 晶型1的製備方法二，其包括下述步驟：將式I化合物與甲醇混合得溶清液，於攪拌狀態下在溶清液中加入溶劑，析出固體，即得；溶劑為丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚或乙腈；

【0082】 晶型1的製備方法三，其包括下述步驟：將式I化合物與甲醇混合得溶清液，於攪拌狀態下在溶劑中加入溶清液，析出固體，即得；溶劑為水或甲基叔丁基醚；

【0083】 晶型1的製備方法四，其包括下述步驟：將式I化合物與溶劑混合得溶清液，降溫，攪拌結晶，即得；溶劑為甲醇、甲醇水溶液、甲醇

與乙酸乙酯的混合物、甲醇與甲基叔丁基醚的混合物或甲醇與乙腈的混合物。

【0084】 晶型1的製備方法一中，揮發溶劑的溫度較佳地為10-40℃。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為10mg/（0.5~2.2mL），如10mg/（0.5~2mL），例如可以為5mg/1.0mL、10mg/0.6mL或10mg/1.2mL。當溶劑為甲醇與丙酮的混合物時，甲醇和丙酮的體積比較佳地為1:1.5~2.5，例如可以為1：2；當溶劑為甲醇水溶液時，甲醇和水的體積比較佳地為6:0.5~1.5，例如可以為6：1。

【0085】 晶型1的製備方法二中，混合可在加熱條件下進行，以便於式I化合物的溶解，混合的溫度較佳地為45~55℃，如50℃。按本領域常識，為確保獲得溶清液，在式I化合物充分溶解後可進行趁熱過濾的操作。式I化合物與甲醇的質量體積比較佳地為20mg/1.2~1.6mL，如20mg/1.4mL。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為20mg/2~4mL，如20mg/3mL。

【0086】 晶型1的製備方法三中，混合可在加熱條件下進行，以便於式I化合物的溶解，混合的溫度較佳地為45~55℃，如50℃。按本領域常識，為確保獲得溶清液，在式I化合物充分溶解後可進行趁熱過濾的操作。式I化合物與甲醇的質量體積比較佳地為20mg/1.2~20mg/1.6mL，如20mg/1.4mL。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為20mg/2.0~15mL，如20mg/2.5~12.0mL如20mg/3.0mL、20mg/5.2mL、20mg/11.2mL。

【0087】 晶型1的製備方法四中，混合可在加熱條件下進行，以便於式I化合物的溶解，通常可採用水浴加熱的方式；混合的溫度較佳地為45~70℃，如50℃或回流溫度。按本領域常識，為確保獲得溶清液，在式

I化合物充分溶解後可進行趁熱過濾的操作。較佳地，將式I化合物與溶劑混合，加熱至回流得溶清液。

【0088】 較佳地，製備方法四包括以下步驟：將式I化合物和甲醇混合，加熱至回流得溶清液，降溫，攪拌 結晶，過濾，洗滌，乾燥；

【0089】 任選地，製備方法四還包括濃縮步驟，例如在得到溶清液後濃縮除去部分溶劑；

【0090】 較佳地，濃縮在減壓條件下進行，減壓條件的真空度可以為例如200~1500Pa，如500~1000Pa；

【0091】 濃縮溫度可以為20~35℃；

【0092】 較佳地，回流時間少於4小時，如不超過2小時；

【0093】 較佳地，甲醇水份含量不超過10%，如不超過6%，例如不超過5%，較佳不超過1%，如無水甲醇。

【0094】 降溫的目標溫度可以為1~50℃，例如4~50℃，如5~35℃或10~20℃。

【0095】 攪拌 結晶的溫度可以為1~50℃，例如4~50℃，如5~35℃或10~20℃。

【0096】 洗滌使用的溶劑可以選自上述製備溶清液的甲醇、甲醇水溶液、甲醇與乙酸乙酯的混合物、甲醇與甲基叔丁基醚的混合物或甲醇與乙腈的混合物，較佳地為甲醇。

【0097】 式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為20mg/(0.5~2.2mL)，例如可以為20mg/0.8mL、20mg/1.0mL、20mg/1.2mL、20mg/1.4mL、20mg/1.8mL、20mg/2.2mL。當溶劑為甲醇時，水分含量

比較佳地為 $\leq 10\%$ ；當溶劑為甲醇水溶液時，甲醇和水的體積比較佳地為7:1.5~2.5，如7:2；當溶劑為甲醇與乙酸乙酯的混合物時，甲醇和乙酸乙酯的體積比較佳地為1:1.5~2.5，如1:2；當溶劑為甲醇與甲基叔丁基醚的混合物時，甲醇和甲基叔丁基醚的體積比較佳地為4:6~8，如4:7；當溶劑為甲醇與乙腈的混合物時，甲醇和乙腈的體積比較佳地為1:0.5~1.5，如1:1。

【0098】（2）晶型2的製備方法，其包括下述步驟：將式I化合物與溶劑混合攪拌如2~6天，將晶漿固液分離後乾燥，即得；溶劑為水、乙酸乙酯、甲苯、丙酮水溶液、乙腈水溶液、乙醇與甲苯的混合物或甲醇水溶液。

【0099】晶型2的製備方法中，式I化合物可以為晶型1和/或晶型6。攪拌的溫度較佳地為4~50℃。按本領域常識，在攪拌的過程中，可以調整混合物溫度，例如：先於50℃下攪拌2h，再於室溫下攪拌2天。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為（12.5~40.0mg）/mL，例如可以為10mg/0.5mL、10mg/0.6mL、10mg/0.8mL或199mg/5mL。當溶劑為丙酮水溶液時，丙酮和水的體積比較佳地為2:1；當溶劑為乙腈水溶液時，乙腈和水的體積比較佳地為2:1~5:1；當溶劑為乙醇與甲苯的混合物時，乙醇和甲苯的體積比較佳地為1:1；當所述溶劑為甲醇水溶液時，甲醇和水的體積比較佳地為1:1。固液分離的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，一般可採用過濾，或者離心之後過濾的方式進行；當僅採用過濾方式進行固液分離時，過濾通常為抽濾。乾燥的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，較佳地為真空乾燥，更佳地為室溫下真空乾燥10~16小時。

【0100】 (3) 晶型3的製備方法一，其包括下述步驟：將式I化合物與四氫呋喃混合得溶清液，揮發溶劑，即得；

【0101】 晶型3的製備方法二，其包括下述步驟：將式I化合物與乙醇混合得溶清液，於室溫下揮發溶劑，即得；

【0102】 晶型3的製備方法三，其包括下述步驟：將式I化合物與乙醇水溶液混合得溶清液，於60℃下揮發溶劑，即得；

【0103】 晶型3的製備方法四，其包括下述步驟：將式I化合物與溶劑混合攪拌，將晶漿固液分離後乾燥，即得； 溶劑為乙醇、丙酮或四氫呋喃水溶液；

【0104】 晶型3的製備方法五，其包括下述步驟：將式I化合物與溶劑混合得溶清液，降溫，攪拌結晶，即得；溶劑為四氫呋喃或甲醇與四氫呋喃的混合物；

【0105】 晶型3的製備方法六，其包括下述步驟：將晶型1加熱至180~190℃，冷卻至室溫，即得；或者，將晶型7加熱至258℃，冷卻至室溫後，即得。

【0106】 晶型3的製備方法一中，揮發溶劑的溫度較佳地為10-40℃。式I化合物與四氫呋喃的質量體積比較佳地為1mg/0.5~1.5mL，如1:1mL。

【0107】 晶型3的製備方法二中，式I化合物與四氫呋喃的質量體積比較佳地為5mg/2~4mL，如5mg/3mL。

【0108】 晶型3的製備方法三中，式I化合物與四氫呋喃的質量體積比較佳地為10mg/1.0~1.4mL，如10mg/1.2mL。乙醇水溶液中，乙醇和水的體積比較佳地為5:0.5~1.5，如5:1。

【0109】 晶型3的製備方法四中，式I化合物的晶型較佳地為晶型1。攪拌的溫度較佳地為4~30℃，攪拌的時間較佳地為20小時~6天。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為10mg/（0.4~0.8mL），例如可以為10mg/0.5mL、10mg/0.8mL、200mg/8mL、200mg/10mL或201mg/15mL。當溶劑為四氫呋喃水溶液時，四氫呋喃和水的體積比較佳地為1:0.5~1.5，如1:1。固液分離的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，一般可採用過濾，或者離心之後過濾的方式進行；當僅採用過濾方式進行固液分離時，過濾通常為抽濾。乾燥的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，較佳地為真空乾燥，更佳地為室溫下真空乾燥10~16小時。

【0110】 在晶型3的製備方法四的一具體實施方式中，將201.0mg式I化合物與15mL乙醇混合形成懸濁液，室溫下以800rpm的轉速攪拌20小時，將晶漿抽濾後分離固體，置於60℃下乾燥1小時，即得。

【0111】 晶型3的製備方法五中，混合可在加熱條件下進行，以便於式I化合物的溶解，通常可採用水浴加熱的方式；混合的溫度較佳地為45~55℃，如50℃。按本領域常識，為確保獲得溶清液，在式I化合物充分溶解後可進行趁熱過濾的操作。降溫的目標溫度較佳地為4~20℃。式I化合物與丙酮的質量體積比較佳地為20mg/（0.4~5mL）。當溶劑為甲醇與四氫呋喃的混合物時，甲醇和四氫呋喃的體積比較佳地為1:0.8~1.2，如1:1。

【0112】 （4）晶型5的製備方法一，其包括下述步驟：將式I化合物與丙酮混合得溶清液，降溫，攪拌結晶，即得；

【0113】 晶型5的製備方法二，其包括下述步驟：將式I化合物與溶劑

混合攪拌，將晶漿固液分離後乾燥，即得；或者，將式I化合物與溶劑混合後，加入晶型5的晶種，攪拌，將晶漿固液分離後乾燥，即得；溶劑為甲基叔丁基醚或丙酮。

【0114】 晶型5的製備方法一中，混合可在加熱條件下進行，以便於式I化合物的溶解，通常可採用水浴加熱的方式；混合的溫度較佳地為45~55℃，如50℃。按本領域常識，為確保獲得溶清液，在式I化合物充分溶解後可進行趁熱過濾的操作。降溫的目標溫度較佳地為4~20℃。式I化合物與丙酮的質量體積比較佳地為20mg/4~6mL，如20mg/5mL。

【0115】 晶型5的製備方法二中，式I化合物的晶型較佳地為晶型1。晶型5的晶種以可選地方式進行添加，晶型5的晶種可經由晶型5的任一種製備方式獲得；晶型5的晶種的添加量較佳地不超過2%的晶漿總質量。攪拌的溫度較佳地為室溫溫度，攪拌的時間較佳地為1~6天。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為（18~22mg）/mL，如（19.9~20mg）/mL。固液分離的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，一般可採用過濾，或者離心之後過濾的方式進行；當僅採用過濾方式進行固液分離時，過濾通常為抽濾。乾燥的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，較佳地為真空乾燥，更佳地為室溫下真空乾燥10~16小時。

【0116】 （5）晶型6的製備方法一，其包括下述步驟：將式I化合物與甲苯與甲醇的混合物混合得溶清液，於室溫下揮發溶劑，即得；

【0117】 晶型6的製備方法二，其包括下述步驟：將式I化合物與甲醇混合得溶清液，於攪拌狀態下將溶清液和甲苯混合，析出固體，即得；

【0118】 晶型6的製備方法三，其包括下述步驟：將式I化合物與甲苯

混合攪拌16小時以上，將晶漿乾燥，即得；或者，將式I化合物與甲苯混合後，加入晶型6的晶種，攪拌，將晶漿乾燥，即得。

【0119】 晶型6的製備方法一中，式I化合物與甲苯與甲醇的混合物的質量體積比較佳地為10mg/0.3~0.5mL，如10mg/0.4mL。甲苯與甲醇的混合物中，甲苯和甲醇的體積比較佳地為1:0.7~1.3，如1:1。按本領域常識，在混合過程中可輔以超音波分散的操作以獲得溶清液；在超音波分散後，還可以進一步進行過濾以確保獲得澄清的溶清液。

【0120】 晶型6的製備方法二中，混合可在加熱條件下進行，以便於式I化合物的溶解，混合的溫度較佳地為45~55℃。按本領域常識，為確保獲得溶清液，在式I化合物充分溶解後可進行趁熱過濾的操作。式I化合物與甲醇的質量體積比較佳地為20mg/1.2~1.6mL，如20mg/1.4mL。式I化合物與甲苯的質量體積比較佳地為20mg/2.5~12.0mL，如20mg/3.0~11.2mL。

【0121】 晶型6的製備方法三中，式I化合物的晶型較佳地為晶型1。晶型6的晶種以可選地方式進行添加，晶型6的晶種可經由晶型6的任一種製備方式獲得；晶型6的晶種的添加量較佳地不超過2%的晶漿總質量。攪拌的溫度較佳地為室溫溫度，攪拌的時間較佳地為16~24小時。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為5~15mg/mL，如10mg/mL。乾燥的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，較佳地為真空乾燥，更佳地為50~60℃下真空乾燥約1小時。

【0122】 （6）晶型7的製備方法一，其包括下述步驟：將式I化合物與乙酸乙酯混合，於45~55℃，如50℃下攪拌約30分鐘，將晶漿固液分離

後乾燥，即得；

【0123】 晶型7的製備方法二，其包括下述步驟：將式I化合物與N,N-二甲基乙醯胺與甲苯的混合物混合攪拌，固液分離後乾燥，即得。

【0124】 晶型7的製備方法三，其包括下述步驟：將晶型1和/或晶型5與水混合攪拌，將晶漿固液分離後乾燥，即得。

【0125】 晶型7的製備方法一中，式I化合物的晶型較佳地為晶型1。式I化合物與溶劑的質量體積比較佳地為(18~22mg)/mL，如(19.9~20mg)/mL。固液分離的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，一般可採用過濾，或者離心之後過濾的方式進行；當僅採用過濾方式進行固液分離時，過濾通常為抽濾。乾燥的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，較佳地為真空乾燥，更佳地為60°C下真空乾燥約1小時。

【0126】 晶型7的製備方法二中，攪拌的時間較佳地為約1小時。N,N-二甲基乙醯胺與甲苯的混合物中，N,N-二甲基乙醯胺與甲苯的體積比較佳地為1:8~10，如1:9。固液分離的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，一般可採用過濾，或者離心之後過濾的方式進行；當僅採用過濾方式進行固液分離時，過濾通常為抽濾。乾燥的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件。

【0127】 晶型7的製備方法三中，攪拌的溫度較佳地為常溫溫度，攪拌的時間較佳地為約24小時。

【0128】 本發明中，揮發溶劑的方法和條件可為本領域慣用的方法和條件，一般為自然揮發至乾，通常是在廣口容器中進行。

【0129】 除非另有說明，各晶型的製備方法還可以任選地包括乾燥所

得晶型的步驟。乾燥包括常壓乾燥或真空乾燥。真空乾燥的溫度可以為約35℃以上，如約40℃以上、約45℃以上、約50℃以上，例如約40~60℃。真空乾燥的真空度可以為例如200~1500Pa，如500~1000Pa。

【0130】 根據本發明各晶型的製備方法，其中作為原料的式I化合物可以是其純品，也可以是通過已知方法或本發明方法製備的粗品。當選擇其粗品作為原料時，可以在將原料與溶劑混合時加入適量的活性碳，以改善產品純度。

【0131】 本發明還提供一種藥物組合物，其包含治療和/或預防有效量的本發明晶型或由本發明製備方法製得的晶型，以及至少一種藥學上可接受的輔料。

【0132】 其中，晶型可以選自晶型1、晶型2、晶型3、晶型5、晶型6、晶型7中的一種或多種。

【0133】 可用於本發明藥用組合物的藥學上可接受的輔料（如載體、賦形劑等）包括但不限於離子交換劑，鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，自乳化藥物遞送系統（SEDDS），諸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽，用於藥用劑型中的表面活性劑，諸如聚山梨醇酯（Tween）或其他相似的聚合遞送基質，血清蛋白，諸如人血清白蛋白，緩衝物質，諸如磷酸鹽，甘氨酸，山梨酸，山梨酸鉀，飽和脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，鹽類或電解質，諸如硫酸魚精蛋白，磷酸氫二鈉，磷酸氫鉀，氯化鈉，鋅鹽，膠體矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯烷酮，基於纖維素的物質，聚乙二醇，羧甲基纖維素鈉，聚丙烯酸酯，蠟，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。環糊精，諸如 α -環糊精、 β -環糊精和 γ -環糊精，或化學修飾的

衍生物，諸如羥基烷基環糊精，包括2-羥基丙基- β -環糊精和3-羥基丙基- β -環糊精，或其他溶解的衍生物，也可有利地用於增強本發明的化學式的化合物的輸送。

【0134】 此外，藥物組合物還可以包含或基本上不包含式I化合物的其他形式，如其他晶型和/或無定形形式。

【0135】 根據本發明藥物組合物的較佳實施例，其中晶型1、晶型2、晶型3、晶型5、晶型6和晶型7的總莫耳量與式I化合物其他形式的總莫耳量的比例可以大於50:50，例如為60:40以上、70:30以上、80:20以上、90:10以上、95:5以上、99:1以上或100:0。作為示例性的實施例，本發明的藥物組合物中，晶型1的莫耳量與晶型2、晶型3、晶型5、晶型6、晶型7和式I化合物其他形式的總莫耳量的比例可以大於50:50，例如為60:40以上、70:30以上、80:20以上、90:10以上、95:5以上、99:1以上或100:0。或者，晶型2的莫耳量與晶型1、晶型3、晶型5、晶型6、晶型7和式I化合物其他形式的總莫耳量的比例可以大於50:50，例如為80:20以上、90:10以上、95:5以上、99:1以上或100:0。

【0136】 本發明中，藥物組合物可為固態或液態，例如固體口服劑型，包括片劑、顆粒劑、散劑、丸劑和膠囊劑；液體口服劑型，包括溶液劑、糖漿劑、懸浮液、分散劑和乳劑；可注射製劑，包括溶液劑、分散劑和凍乾劑。製劑可適於活性成分的快速釋放、延遲釋放或控制釋放。可以是慣用的、可分散的、可咀嚼的、口腔溶解的或快速熔化的製劑。給藥途徑包括口服、靜脈皮下注射、注射入組織給藥、經皮給藥、直腸給藥、鼻腔給藥等。

【0137】 例如，藥物組合物為膠囊劑，其包含治療和/或預防有效量的本發明的晶型、Pearlitol 200 SD、碳酸氫鈉、月桂基硫酸鈉和交聯羧甲基纖維素鈉；

【0138】 例如，藥物組合物為片劑，其片芯包含治療和/或預防有效量的本發明的晶型、甘露醇、微晶纖維素、碳酸氫鈉粉末、無水檸檬酸、交聯羧甲基纖維素鈉、月桂基硫酸鈉、交聯聚乙烯吡咯烷酮、氣相二氧化矽、硬脂富馬酸鈉，以及任選存在或不存在的水；

【0139】 較佳地，藥物組合物中的一種或多種成分經過研磨和/或篩分。

【0140】 根據本發明，藥物組合物還可以包含式I化合物的上述各種形式之外的一種或多種治療性或預防性的活性成分。當本發明的組合物包含這類活性成分時，式I化合物的上述各種形式和額外的活性成分可以通常在單治療方案中給藥的劑量的約1%至100%、更佳地約5%至95%的劑量水準提供。額外的活性成分可作為多劑量給藥方案的一部分而與本發明式I化合物的上述各種形式分開給藥。可選地，額外的活性成分可為單劑型的一部分，在單組合物中與本發明式I化合物的上述各種形式混合在一起。

【0141】 藥物組合物可以使用所屬技術領域具通常知識者已知的方法來製備。例如，可將本發明的晶型中的一種或多種與一種或多種藥學上可接受的輔料以及任選存在的其他組分相混合。作為實例，固體製劑可以通過直接混合、製粒等工藝來製備。

【0142】 本發明還提供治療或預防疾病或病症的方法，包括將有效量

的一種本發明的晶型或藥物組合物給藥於受治療者。

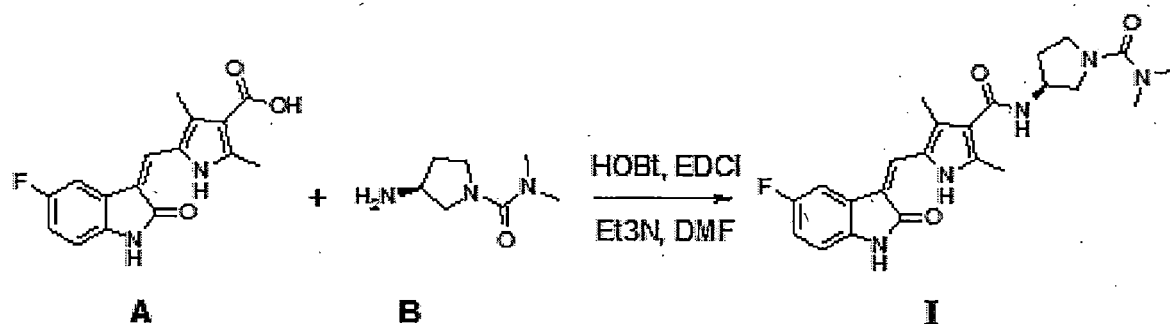
【0143】 本發明還提供調節（例如抑制、拮抗、活化）激酶活性的方法，此方法包括使激酶與本發明的晶型或藥物組合物接觸。

【0144】 本發明還提供上述晶型或藥物組合物在製備藥物中的應用。此藥物可用於調節具有相應需要的受治療者的激酶活性。或者，此藥物可用於治療或預防疾病或病症。

【0145】 較佳地，上述疾病或病症可為由激酶（例如 VEGFR、PDGFR、Flt-3、KIT、RET 或 CSF1R 中的一種或多種）媒介的疾病或病症中的任一種。此疾病或病症可為癌症，包括例如腎細胞癌和胃腸道間質瘤，腫瘤或增生性紊亂。

【0146】 本發明還提供改善舒尼替尼或其衍生物的療效或降低其副作用（如嗜中性白血球減少症和/或疲勞毒性）的方法，包括將有效量的一種本發明的晶型或藥物組合物代替舒尼替尼或其衍生物給藥於受治療者。

【0147】 本發明還提供式 I 化合物的製備方法，包括進行下述反應：



【0148】 其中，HOBT代表羥基苯並三唑，EDCI代表1-乙基-3-（3-二甲基氨基丙基）碳醯二亞胺，Et₃N代表三乙胺，DMF代表N,N-二甲基

甲醯胺。

【0149】 化合物A、B的莫耳比可以是1:1~1:3，例如1:1~1:1.5，如1:1.2；

【0150】 化合物A與三乙胺的莫耳比可以是1:1~1:10，例如1:5；

【0151】 化合物A與EDCI的莫耳比可以是1:1~1:3，例如1:1.2~1:1.8，如1:1.5；

【0152】 較佳地，此反應在惰性氣氛（如氮氣氛）下進行；

【0153】 較佳地，反應溫度可以是5~45℃，例如20-30℃；

【0154】 較佳地，在反應完成後，向反應混合物中加入醚類溶劑，如甲基叔丁基醚，攪拌，過濾，濾餅用甲基叔丁基醚洗滌；

【0155】 優選較佳地，經甲基叔丁基醚洗滌後的產物與甲醇或其水溶液，例如無水甲醇混合，加熱回流；

【0156】 回流的時間較佳地不超過2小時，例如0.5~1小時；

【0157】 較佳地，回流後，反應混合物冷卻至10-20℃，繼續攪拌1~3小時後過濾；

【0158】 較佳地，濾餅用甲醇，如冷甲醇洗滌，乾燥，得式I化合物初品。上述乾燥包括常壓乾燥或真空乾燥。真空乾燥的溫度可以為約35℃以上，如約40℃以上、約45℃以上、約50℃以上，例如約40~60℃。真空乾燥的真空度可以為例如200~1500Pa，如500~1000Pa。

【0159】 術語解釋和定義。

【0160】 術語“「受治療者」是指動物，例如哺乳動物，其包括但不限于靈長類動物，例如人類、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、

小鼠等。在本發明的實施例中，「受治療者」是指人類。

【0161】 用語「約」表示，根據本發明，所描述的數值可以包括具體數值的 $\pm 20\%$ ，如 $\pm 10\%$ ，如 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ ，或 $\pm 0.1\%$ 的範圍，以實施本發明的技術方案。

【0162】 本發明中，「晶型」一詞不僅理解為「晶體類型」或「晶體結構」；在技術方案中，「晶型」更理解為「具有特定晶體結構的物質」或「特定晶體類型的晶體」。

【0163】 本發明中，「晶型」均由所示的X射線散射圖表徵所證實。本領域技術人員能夠理解，其中的實驗誤差取決於儀器的條件、樣品的準備和樣品的純度。特別是，本領域技術人員均了解，X射線散射圖通常會隨著儀器的條件而有所改變。另外，峰角度的實驗誤差通常在5%或更少，這些角度的誤差也應該被考慮進去，通常允許有 $\pm 0.2^\circ$ 的誤差。另外，由於樣品高度等實驗因素的影響，會造成峰角度的整體偏移，通常允許一定的偏移。因而，本領域技術人員可以理解的是，任何具有和本發明圖譜中的特徵峰相同或相似的圖的晶型均屬於本發明的範疇之內。

【0164】 「無水物」是指產物經熱重分析（TGA）測量含有重量比不多於3.0%，例如不多於1.5%，如不多於1%的水。

【0165】 本發明中，「室溫」為本領域慣用意義上的室溫溫度，一般為10~30℃。

【0166】 本發明中，「晶漿」是指「含所述式I化合物的過飽和溶液」（即溶液中有不溶解固體存在）。

【0167】 「藥學上可接受的」意指在藥物中以對給藥物件無不利影響

的形式或量存在。

【0168】 本發明中，除非另有說明，各檢測儀器資訊和檢測方法參數如下：

(1) X-射線粉末散射儀 (XRD) & 熱台XRD, Bruker D8 Advance diffractometer; 技術指標：銅靶波長為 $1.54 \text{ \AA}$ 的 $K\alpha$ 輻照 (40 Kv, 40 mA), θ - 2θ 測角儀, Mo 單色儀, Lynxeye 探測器; 標準物質： Al_2O_3 ; 採集軟體：Diffrac Plus XRD Commander; 分析軟體：MDI Jade 6;

方法參數：檢測角度， $3\text{-}40^\circ 2\theta/3\text{-}30^\circ 2\theta$ (熱台 XRD); 步長， $0.02^\circ 2\theta$; 速度， 0.15 s.step^{-1} ; 檢測樣品量 $>2 \text{ mg}$ 。

(2) 差熱分析掃描器 (DSC), TA Instruments Q200 DSC; 控制軟體：Thermal Advantage; 分析軟體：Universal Analysis; 樣品盤：鋁坩堝; 檢測樣品用量： $0.5\text{-}5 \text{ mg}$; 保護氣體：氮氣; 氣體流速： 40 mL/min ; 檢測方法：升溫速度 10°C/min ，於 20°C 下平衡後升溫至 300°C 。

(3) 熱重分析儀 (TGA), TA Instruments Q500 TGA; 控制軟體：Thermal Advantage; 分析軟體：Universal Analysis; 樣品盤：鉑金坩堝; 檢測樣品用量： $1\text{-}10 \text{ mg}$; 保護氣體：氮氣; 氣體流速： 40 mL/min ; 檢測方法：高解析3.0 (Hi-Res sensitivity 3.0)，升溫速度 10°C/min ，升溫至 350°C ;

(4) 動態水分吸附儀 (DVS), TA Instruments Q5000 TGA; 控制軟體：Thermal Advantage; 分析軟體：Universal Analysis; 樣品盤：鉑金坩堝; 檢測樣品用量： $1\text{-}10 \text{ mg}$; 保護氣體：氮氣; 氣體流速： 10 mL/min ; 檢測方法：於 25°C 下平衡，濕度0%，等溫90min，測試0%RH

至80%RH範圍內重量變化；

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%。

(5) 熱台偏振光顯微鏡 (PLM)，XP-500E；上海長方光學儀器有限公司。

(6) 溶解度測定，目測法；具體方法：25℃下，稱取已知量的樣品，分次添加溶劑於樣品中，攪拌或者超音波助溶，直至樣品目測溶清，記錄消耗的溶劑量。如果樣品在特定濃度下仍未溶清，它的溶解度則以「<」特定濃度來表示；

判斷標準：極易溶解，大於 1 g/mL；易溶，大於 100 mg/mL，但小於或等於 1 g/mL；溶解，大於 33.3 mg/mL，但小於或等於 100 mg/mL；略溶，大於 10 mg/mL，但小於或等於 33.3 mg/mL；微溶，大於 1 mg/mL，但小於或等於10 mg/mL；極微溶解，大於 0.1 mg/mL，但小於或等於 1 mg/mL；幾乎不溶或不溶，小於 0.1 mg/mL。

【0169】 在符合本領域常識的基礎上，上述各較佳的條件，可任意組合，即得本發明各較佳實例。

【0170】 本發明所用試劑和原料均市售可得。

【0171】 本發明的有益效果在於：

【0172】 本發明晶型的穩定性和化學穩定性良好，穩定性實驗條件下的主成分純度降低小於2%。並且，本發明晶型的藥學性質、藥代動力學特性、組織蓄積及穩定性（如研磨穩定性）等方面均得到改善，具有良好的藥用前景。發明人還驚訝地發現，晶型2具有良好的穩定性和吸濕性，

並且晶型1可在具有足夠穩定性和改善的吸濕性的前提下，能夠在其他方面取得良好的綜合性能，具有優異的成藥特性。晶型1和晶型2在甲醇中溶解度最高。並且，本發明所述晶型的製備方法，例如從甲醇中得到晶型1的製備方法能夠以良好的回收率和高純度製得該式I化合物的晶型，並且本發明的製備方法適於規模化生產。

【圖式簡單說明】

【0173】

[圖1] 為晶型1的X-射線粉末散射圖。

[圖2] 為晶型1的偏光顯微鏡照片。

[圖3] 為晶型1的熱重分析圖譜。

[圖4] 為晶型1的差示掃描量熱圖。

[圖5] 為晶型1的動態水分吸附圖。

[圖6] 為本發明的式I化合物的¹H-NMR 圖譜，晶型1、2、3、5、6和7樣品的¹H-NMR 圖譜均與圖6一致。

[圖7] 為晶型2的X-射線粉末散射圖。

[圖8] 為晶型2的偏光顯微鏡照片。

[圖9] 為晶型2的熱重分析圖譜。

[圖10] 為晶型2的差示掃描量熱圖。

[圖11] 為晶型2的動態水分吸附圖。

[圖12] 為晶型3的X-射線粉末散射圖。

[圖13] 為晶型3的偏光顯微鏡照片。

[圖14] 為晶型3的熱重分析圖譜。

- [圖15] 為晶型3的差示掃描量熱圖。
- [圖16] 為晶型3的動態水分吸附圖。
- [圖17] 為晶型5的X-射線粉末散射圖。
- [圖18] 為晶型5的偏光顯微鏡照片。
- [圖19] 為晶型5的熱重分析圖譜。
- [圖20] 為晶型5的差示掃描量熱圖。
- [圖21] 為晶型5的動態水分吸附圖。
- [圖22] 為晶型6的X-射線粉末散射圖。
- [圖23] 為晶型6的偏光顯微鏡照片。
- [圖24] 為晶型6的熱重分析圖譜。
- [圖25] 為晶型6的差示掃描量熱圖。
- [圖26] 為晶型6的動態水分吸附圖。
- [圖27] 為晶型7的X-射線粉末散射圖。
- [圖28] 為晶型7的偏光顯微鏡照片。
- [圖29] 為晶型7的熱重分析圖譜。
- [圖30] 為晶型7的差示掃描量熱圖。
- [圖31] 為晶型7的動態水分吸附圖。
- [圖32] 為晶型1的等溫吸附曲線。
- [圖33] 為晶型2的等溫吸附曲線。
- [圖34] 為晶型3的等溫吸附曲線。
- [圖35] 為晶型5的等溫吸附曲線。
- [圖36] 為晶型6的等溫吸附曲線。

[圖37] 為晶型7的等溫吸附曲線。

[圖38] 為晶型1的晶型穩定性XRD圖譜。

[圖39] 為晶型1的晶型穩定性DSC圖譜。

[圖40] 為晶型2的晶型穩定性XRD圖譜。

[圖41] 為晶型2的晶型穩定性DSC圖譜。

[圖42] 為晶型3的晶型穩定性XRD圖譜。

[圖43] 為晶型3的晶型穩定性DSC圖譜。

[圖44] 為晶型5的晶型穩定性XRD圖譜。

[圖45] 為晶型5的晶型穩定性DSC圖譜。

[圖46] 為晶型6的晶型穩定性XRD圖譜。

[圖47] 為晶型6的晶型穩定性DSC圖譜。

[圖48] 為晶型7的晶型穩定性XRD圖譜。

[圖49] 示出晶型1、晶型2、晶型3和晶型7在丙酮、乙酸乙酯、甲醇或水中向晶型2的轉化。

[圖50] 示出晶型1、晶型2、晶型3和晶型7在四氫呋喃（THF）中向晶型3的轉化。

[圖51] 示出晶型1和2的XRD圖譜對比，其中上方的譜線為晶型1，下方的譜線為晶型2。

[圖52] 示出 2θ 為 10.1° 處的峰面積與晶型1中晶型2重量百分比含量的關係圖。

[圖53] 為晶型1研磨前和研磨後的XRD圖譜對比，其中上方的譜線為研磨前的XRD圖譜，下方的譜線為研磨後的XRD圖譜。

【實施方式】

【0174】 下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，按照慣用方法和條件，或按照商品說明書選擇。

【0175】 除非另有說明，下述實施例及效果實施例中，所用到的檢測儀器資訊和檢測方法參數如下：

(1) X-射線粉末衍射散射儀(XRD)&熱台XRD, Bruker D8 Advance diffractometer；技術指標：銅靶波長為 $1.54 \text{ \AA}$ 的 $K\alpha$ 輻照（40 Kv, 40 mA）， θ - 2θ 測角儀，Mo 單色儀，Lynxeye 探測器；標準物質： Al_2O_3 ；採集軟體：Diffrac Plus XRD Commander；分析軟體：MDI Jade 6；

方法參數：檢測角度， $3\text{-}40^\circ 2\theta/3\text{-}30^\circ 2\theta$ （熱台 XRD）；步長， $0.02^\circ 2\theta$ ；速度， 0.15 s/step ；檢測樣品量 $>2 \text{ mg}$ 。

(2) 差熱分析掃描器（DSC），TA Instruments Q200 DSC；控制軟體：Thermal Advantage；分析軟體：Universal Analysis；樣品盤：鋁坩堝；檢測樣品用量： $0.5\text{-}5 \text{ mg}$ ；保護氣體：氮氣；氣體流速： 40 mL/min ；檢測方法：升溫速度 10°C/min ，於 20°C 下平衡後升溫至 300°C 。

(3) 熱重分析儀（TGA），TA Instruments Q500 TGA；控制軟體：Thermal Advantage；分析軟體：Universal Analysis；樣品盤：鉑金坩堝；檢測樣品用量： $1\text{-}10 \text{ mg}$ ；保護氣體：氮氣；氣體流速： 40 mL/min ；檢測方法：高解析3.0（Hi-Res sensitivity 3.0），升溫速度 10°C/min ，升溫至 350°C ；

(4) 動態水分吸附儀（DVS），TA Instruments Q5000 TGA；控

制軟體：Thermal Advantage；分析軟體：Universal Analysis；樣品盤：鉑金坩堝；檢測樣品用量：1-10 mg；保護氣體：氮氣；氣體流速：10 mL/min；檢測方法：於25℃下平衡，濕度0%，等溫90min，測試0%RH至80%RH範圍內重量變化；

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%。

（5）熱台偏振光顯微鏡（PLM），XP-500E；上海長方光學儀器有限公司。

（6）溶解度測定，目測法；具體方法：25℃下，稱取已知量的樣品，分次添加溶劑於樣品中，攪拌或者超音波助溶，直至樣品目測溶清，記錄消耗的溶劑量。如果樣品在特定濃度下仍未溶清，它的溶解度則以「<」特定濃度來表示；

判斷標準：極易溶解，大於 1 g/mL；易溶，大於 100 mg/mL，但小於或等於 1 g/mL；溶解，大於 33.3 mg/mL，但小於或等於 100 mg/mL；略溶，大於 10 mg/mL，但小於或等於 33.3 mg/mL；微溶，大於 1 mg/mL，但小於或等於10 mg/mL；極微溶解，大於 0.1 mg/mL，但小於或等於 1 mg/mL；幾乎不溶或不溶，小於 0.1 mg/mL。

（7）核磁儀（NMR），Bruker Ascend 500；檢測類型：核磁氫譜；全頻激發，譜寬 30 ppm單脈衝，30°角激發掃描 16次，數位化正交檢測，控溫 298K。

（8）高效液相層析儀（HPLC），Ultimate 3000；測試目的：溶解度測試（面積法）、有關物質（面積常態化法）。

方法參數如下：

層析管柱：Shimadzu shim-pack VP-ODS (150L*4.6)、Waters symmetry C18 (3.9*150 mm 5 μm)；管柱溫度：25℃；流速：1.0 mL/min；
檢測波長：214 nm；進樣量：10 μL；執行時間：20 min；配樣溶劑：
ACN；進樣濃度：0.2 mg/mL；

流動相：流動相A，H₂O:CAN：H₃PO₄=90:10:0.1、流動相B：
H₂O:CAN：H₃PO₄=10:90:0.1；沖提梯度見下表7：

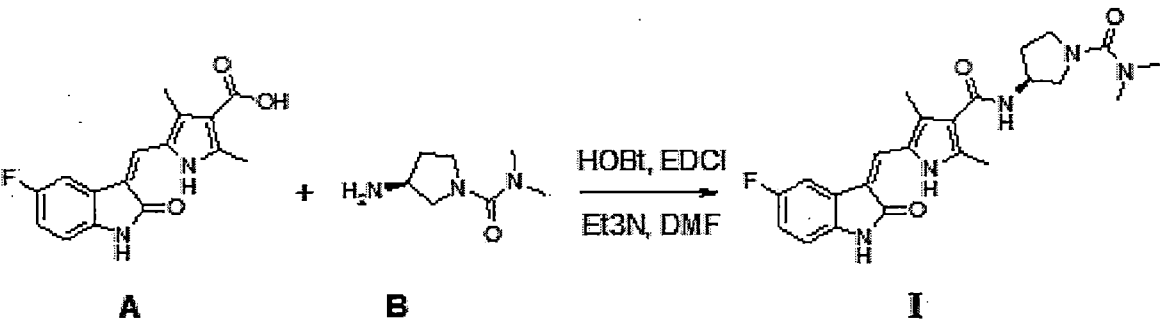
【0176】 表7

時間 (min)	A (%)	B (%)
0	90	10
10	0	100
15	0	100
15.1	90	10
20	停止	

【0177】 下述實施例中，「揮發溶劑」是在廣口容器中自然揮發溶劑至乾；「室溫」溫度是10~30℃（30~70%RH）；「晶漿」是指含所述式I化合物的過飽和溶液；「過夜」是指跨越晚上的時間，通常是10~16小時。

【0178】 下述實施例表格中，「NA」表示「不適用」或「不使用」。

【0179】 製備實施例。



【0180】 在氮氣氛和20-30℃下，在反應器中，將化合物A（13.00kg，1 eq.）加入DMF（97.8 kg）。隨後，在氮氣氛和20-30℃下，將三乙胺（TEA，21.88kg，5 eq.）、羥基苯並三唑（HOBt，8.78 kg，1.5 eq.）、1-乙基-3-（3-二甲基氨基丙基）碳醯二亞胺（EDCI，12.42 kg，1.5 eq.）和化合物B（10.1 kg，1.2 eq.）加入反應器。在氮氣氛和20-30℃下，混合物攪拌22小時。反應完成後，將反應混合物轉移至潔淨的容器中並稱重（163.8 kg）。

【0181】 將約1/4的反應混合物（40.90 kg）加入反應器，隨後在10-20℃下，將甲基叔丁基醚（MTBE，62.8 kg）加入反應混合物。所得懸浮液在10-20℃下攪拌2小時，過濾。剩餘的3/4反應液作類似處理。濾餅合併，用MTBE（46.2 kg）洗滌。

【0182】 將一部分合併後的固體（20.0 kg）加入無水甲醇（74.2 kg）中，所得混合物加熱回流45分鐘。隨後，反應混合物在1-2小時內冷卻至10-20℃，然後在10-20℃下繼續攪拌1.5小時。所得懸浮液過濾。其他經MTBE洗滌的物質作類似處理。濾餅合併，用冷甲醇（44.2 kg）洗滌。濕粗品50℃下減壓（500-1000Pa）乾燥13小時，然後在76℃下乾燥23小時，得式I化合物初品約12kg。

【0183】 實施例1。

【0184】 式I化合物的晶型1的製備方法一：

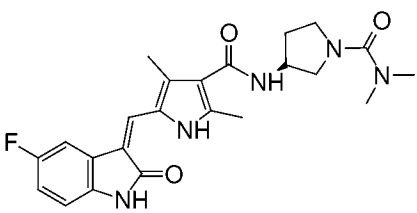
【0185】 取5 mg的式I化合物與單一溶劑混合，或取10 mg式I化合物與溶劑1和溶劑2混合，得到溶清液，放置在相應溫度下自然揮發至乾，即得。具體製備參數見下表8。

【0186】 表8

溫度	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
室溫	甲醇	NA	1.0	晶型 1
40℃	甲醇	NA	1.0	晶型 1
室溫	甲醇	丙酮	0.2/0.4	晶型 1
40℃	甲醇	水	1.2/0.2	晶型 1

【0187】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型1。晶型1的X-射線粉末散射圖如圖1所示，其X射線粉末散射圖的詳細資料如前文表1所示。晶型1的偏光顯微鏡照片如圖2所示，顯示其為細長棒狀晶體。晶型1具有如圖3所示的熱重分析圖譜，顯示晶型1在170℃之前有2.6%的失重，其為無水物，分解溫度為320℃；晶型1具有如圖4所示的差示掃描量熱圖，顯示其在150~170℃有一放熱峰，經XRD檢測確認其為放熱轉晶峰，轉晶後晶型為晶型3，晶型1的熔點為260℃；晶型1具有如圖5所示的動態水分吸附圖，顯示其在0%RH至80%RH範圍內重量變化為2.8%。

【0188】 式I化合物和晶型1的¹H-NMR圖譜均如圖6所示，表明其化學結構如式I所示：



式I

【0189】 溶解度測試結果表明，晶型1的在25℃下於常用溶劑中的溶解度如下：在甲醇中的溶解度為5~12.5mg/mL；在乙醇中的溶解度為1~2.5mg/mL；在水中的溶解度<1mg/mL；在丙酮中的溶解度為1~2.5mg/mL；在乙酸乙酯中的溶解度<1mg/mL；在甲基叔丁基醚中的

溶解度 < 1mg/mL；在四氫呋喃的溶解度為 1~2.5mg/mL；在乙腈中的溶解度 < 1mg/mL；在甲苯中的溶解度 < 1mg/mL；在正庚烷中的溶解度 < 1mg/mL。

【0190】 實施例2。

【0191】 式I化合物的晶型1的製備方法二及製備方法三：

【0192】 取20mg的式I化合物與1.4mL甲醇混合，加熱至50℃溶清後，趁熱過濾得到溶清液，將在攪拌條件下將溶劑2加入溶清液的操作記作正加（對應製備方法二），將在攪拌條件下將溶清液加入溶劑2的操作記作反加（對應製備方法三），開始析出固體後繼續攪拌，至固體完全析出，即得。具體製備參數見下表9。

【0193】 表9

添加方式	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
正加	甲醇	丙酮	1.4/3.0	晶型 1
正加	甲醇	乙酸乙酯	1.4/3.0	晶型 1
正加	甲醇	甲基叔丁基醚	1.4/3.0	晶型 1
正加	甲醇	乙腈	1.4/3.0	晶型 1
反加	甲醇	水	1.4/5.2	晶型 1
反加	甲醇	甲基叔丁基醚	1.4/11.2	晶型 1

【0194】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型1，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS、¹H-NMR和溶解度等檢測結果均同實施例1。

【0195】 實施例3。

【0196】 式I化合物的晶型1的製備方法四：

【0197】 取20mg的式I化合物，在50℃水浴下與相應溶劑混合溶清

後，趁熱過濾得到溶清液，自然降溫至4℃，攪拌析晶，析出固體，即得。

具體製備參數見下表10。

【0198】 表10

析晶溫度	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
4℃	甲醇	NA	1.4	晶型 1
4℃	甲醇	水	1.4/0.4	晶型 1
4℃	甲醇	乙酸乙酯	0.4/0.8	晶型 1
4℃	甲醇	甲基叔丁基醚	0.8/1.4	晶型 1
4℃	甲醇	乙腈	0.4/0.4	晶型 1

【0199】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型1，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS、¹H-NMR和溶解度等檢測結果均同實施例1。

【0200】 式I化合物的晶型1的製備方法四：

【0201】 將式I化合物初品（2.0 kg）、無水甲醇(72.0 kg)和活性炭(0.20 kg)加入反應器，加熱回流1.5小時。反應液過濾，濾液加熱回流40分鐘。所得溶液熱過濾至反應器中，隨後減壓(500~1000Pa)濃縮約4小時，以除去約85L甲醇。所得懸浮液降溫至10~20℃，然後在10~20℃下攪拌約45分鐘，然後過濾。濾餅以甲醇洗滌後，經HPLC檢測純度為99.9%。所得固體在40~60℃下減壓(500~1000Pa)乾燥，所得產品經XRD檢測為晶型1，回收率超過80%。

【0202】 實施例5。

【0203】 式I化合物的晶型2的製備方法。其中所用的式I化合物的晶型為晶型1。

【0204】 序號1~9的樣品製備：取10mg的式I化合物與相應溶劑混合

得到懸濁液，在相應溫度下攪拌5~6天，將晶漿離心，將固體乾燥後即得。

【0205】 序號10的樣品製備：取199mg的式I化合物與相應溶劑混合得到懸濁液，於50℃下攪拌2小時，再於室溫下攪拌2天，將晶漿過濾後，固體於室溫溫度下真空乾燥過夜，即得。

【0206】 序號11的樣品製備：取200mg的式I化合物與相應溶劑混合得到懸濁液，於4℃下攪拌5天，將晶漿過濾後，固體於室溫溫度下真空乾燥過夜，即得。

【0207】 序號12的樣品製備：取200mg的式I化合物與相應溶劑混合得到懸濁液，於室溫下攪拌3天，將晶漿過濾後，固體於室溫溫度下真空乾燥過夜，即得。

【0208】 具體製備參數見下表11。

【0209】 表11

序號	溫度	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
1	室溫	水	NA	0.5	晶型 2
2	50℃	乙酸乙酯	NA	0.5	晶型 2
3	50℃	甲苯	NA	0.5	晶型 2
4	室溫	水	丙酮	0.2/0.4	晶型 2
5	室溫	水	乙腈	0.1/0.5	晶型 2
6	50℃	乙醇	甲苯	0.4/0.4	晶型 2
7	50℃	水	乙腈	0.2/0.4	晶型 2
8	4℃	水	甲醇	0.4/0.4	晶型 2
9	-	乙酸乙酯	NA	5	晶型 2
10	4℃	水	甲醇	8/8	晶型 2
11	室溫	水	乙腈	2/10	晶型 2

【0210】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型2。晶型2的X-射線粉末散射圖如圖7所示，其X射線粉末散射圖的詳細資料如前文表2所示。晶型2的偏光顯微鏡照片如圖8所示，顯示其為細針狀晶體。晶型2具有如圖9所示的熱重分析圖譜，顯示其在200℃之前有0.3%的失重，其為無水物，分解溫度為320℃；晶型2具有如圖10所示的差示掃描量熱圖，顯示晶型2的熔點為258℃；晶型2具有如圖11所示的動態水分吸附圖，顯示其在0%RH至80%RH範圍內重量變化為0.05%。晶型2的¹H-NMR圖譜與圖6一致。

【0211】 實施例6。

【0212】 式I化合物的晶型3的製備方法一、二和三：

【0213】 取5 mg的式I化合物與單一溶劑混合，或取10 mg式I化合物與溶劑1和溶劑2混合，得到溶清液，放置在相應溫度下自然揮發至乾，即得。具體製備參數見下表12。

【0214】 表12

製備方法	溫度	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
製備方法二	室溫	乙醇	NA	3.0	晶型 3
製備方法一	室溫	四氫呋喃	NA	5.0	晶型 3
製備方法一	40℃	四氫呋喃	NA	5.0	晶型 3
製備方法三	60℃	乙醇	水	1.0/0.2	晶型 3

【0215】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型3。晶型3的X-射線粉末散射圖如圖12所示，其X射線粉末散射圖的詳細資料如前文表3所示。晶型3的偏光顯微鏡照片如圖13所示，顯示其為細小顆粒，存在部分團聚。晶型3具有如圖14所示的熱重分析圖譜，顯示其在200℃之前有

0.2%的失重，其為無水物，分解溫度為320℃；晶型3具有如圖15所示的差示掃描量熱圖，顯示晶型3的熔點為261℃；晶型3具有如圖16所示的動態水分吸附圖，顯示其在0%RH至80%RH範圍內重量變化為0.08%。晶型3的¹H-NMR圖譜與圖6一致。

【0216】 實施例7。

【0217】 式I化合物的晶型3的製備方法四。其中所用的式I化合物的晶型為晶型1。

【0218】 序號1~3的樣品製備：取10mg的式I化合物與相應溶劑混合得到懸濁液，在相應溫度下攪拌5~6天，將晶漿離心，將固體乾燥後即得。

【0219】 序號4~6的樣品製備：取200mg的式I化合物與相應溶劑混合得到懸濁液，在相應溫度下攪拌5天，將晶漿過濾，將固體於室溫溫度下真空乾燥過夜，即得。

【0220】 序號7的樣品製備：將201.0mg的式I化合物與相應溶劑混合得到懸濁液，在相應溫度下以800rpm的轉速攪拌20小時，將晶漿抽濾後分離固體，置於60℃下乾燥1小時，即得。

【0221】 具體製備參數見下表13。

【0222】 表13

序號	溫度	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
1	室溫	乙醇	NA	0.5	晶型 3
2	4℃	丙酮	NA	0.5	晶型 3
3	室溫	水	四氫呋喃	0.4/0.4	晶型 3
4	室溫	乙醇	NA	8	晶型 3
5	4℃	丙酮	NA	8	晶型 3

6	室溫	水	四氫呋喃	5/5	晶型 3
7	室溫	乙醇	NA	15	晶型 3

【0223】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型3，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例4。

【0224】 實施例8。

【0225】 式I化合物的晶型3的製備方法五：

【0226】 取20mg的式I化合物，在50℃水浴下與相應溶劑混合溶清後，趁熱過濾得到溶清液，自然降溫至4℃，攪拌析晶，析出固體，即得。具體製備參數見下表14。

【0227】 表14

析晶溫度	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 1/溶劑 2(mL)	結果分析
4℃	四氫呋喃	NA	5	晶型 3
4℃	甲醇	四氫呋喃	0.2/0.2	晶型 3

【0228】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型3，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例4。

【0229】 實施例9。

【0230】 式I化合物的晶型3的製備方法六：

【0231】 將晶型1加熱至 180℃，冷卻至室溫後得，即得。

【0232】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型3，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例4。

【0233】 實施例10。

【0234】 式I化合物的晶型5的製備方法一。

【0235】 取20mg的式I化合物，在50℃水浴下與5mL丙酮混合溶清

後，趁熱過濾得到溶清液，自然降溫至4℃，攪拌析晶，析出固體，離心後取固體在室溫溫度下真空乾燥，即得。

【0236】 經檢測，上述製備方法所製得的產物為晶型5。晶型5的X-射線粉末散射圖如圖17所示，其X射線粉末散射圖的詳細資料如前文表4所示。晶型5的偏光顯微鏡照片如圖18所示，顯示其為細小顆粒，存在部分團聚。晶型5具有如圖19所示的熱重分析圖譜，顯示其在200℃之前有1.2%的失重，其為無水物，分解溫度為319℃；晶型5具有如圖20所示的差示掃描量熱圖，顯示晶型5的熔點為258℃，100℃之前的寬大吸熱峰為脫去表面溶劑所致；晶型5具有如圖21所示的動態水分吸附圖，顯示其在0%RH至80%RH範圍內重量變化為2.5%。晶型5的¹H-NMR圖譜與圖6一致。

【0237】 實施例11。

【0238】 式I化合物的晶型5的製備方法二。其中所用的式I化合物的晶型為晶型1。

【0239】 序號1的樣品製備：取199mg的式I化合物與10mL甲基叔丁基醚混合得到懸濁液，在室溫下攪拌2天，將晶漿過濾，將固體於室溫溫度下真空乾燥過夜，即得。

【0240】 序號2的樣品製備：取600mg的式I化合物與30mL甲基叔丁基醚混合，然後加入2%晶漿質量的晶型5的晶種，在室溫下攪拌1天，將晶漿過濾，將固體於室溫溫度下真空乾燥過夜，即得。

【0241】 序號3的樣品製備：與序號1的樣品製備方法相同，區別僅在於採用丙酮替換甲基叔丁基醚。

【0242】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型5，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例9。

【0243】 實施例12。

【0244】 式I化合物的晶型6的製備方法一：

【0245】 取10 mg的式I化合物與0.4mL甲苯與甲醇的混合物（甲苯與甲醇的體積比為1:1）混合，超音波溶清後過濾，得到溶清液，於室溫溫度下自然揮發至乾，即得。

【0246】 經檢測，上述製備方法所製得的產物為晶型6。晶型6的X-射線粉末散射圖如圖22所示，其X射線粉末散射圖的詳細資料如前文表5所示。晶型6的偏光顯微鏡照片如圖23所示，顯示其為細小顆粒，存在部分團聚。晶型6具有如圖24所示的熱重分析圖譜，顯示其在200℃之前有0.7%的失重，其為無水物，分解溫度為320℃；晶型6具有如圖25所示的差示掃描量熱圖，顯示晶型6的熔點為259℃；晶型6具有如圖26所示的動態水分吸附圖，顯示其在0%RH至80%RH範圍內重量變化為0.26%。晶型6的¹H-NMR圖譜與圖6一致。

【0247】 實施例13。

【0248】 式I化合物的晶型6的製備方法二。

【0249】 序號1的樣品製備：取20mg的式I化合物與1.4mL甲醇混合，加熱至50℃溶清後，趁熱過濾得到溶清液，將在攪拌條件下將3.0mL甲苯加入溶清液，開始析出固體後繼續攪拌，至固體完全析出，即得。

【0250】 序號2的樣品製備：取20mg的式I化合物與1.4mL甲醇混合，加熱至50℃溶清後，趁熱過濾得到溶清液，將在攪拌條件下將溶清液

加入11.2mL甲苯，開始析出固體後繼續攪拌，至固體完全析出，即得。

【0251】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型6，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例12。

【0252】 實施例14。

【0253】 式I化合物的晶型6的製備方法三。其中所用的式I化合物的晶型為晶型1。

【0254】 序號1的樣品製備：取200mg的式I化合物與20mL甲苯混合，於室溫下攪拌16~22小時，然後將晶漿於60℃下真空乾燥1小時，即得。

【0255】 序號2的樣品製備：取600mg的式I化合物與60mL甲苯混合，然後加入2%晶漿質量的晶型6的晶種，於室溫下攪拌1天，然後將晶漿於50℃下真空乾燥1小時，即得。

【0256】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型6，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例11。

【0257】 此外，在序號1的樣品製備過程中，在室溫下攪拌6小時時取樣，抽濾發現結塊，濕品經檢測含有晶型1。

【0258】 實施例15。

【0259】 式I化合物的晶型7的製備方法一。

【0260】 序號1的樣品製備：取199mg的式I化合物與10mL乙酸乙酯混合，於50℃下攪拌30分鐘，過濾後濾餅於60℃下真空乾燥1小時，即得。

【0261】 序號2的樣品製備：取600mg的式I化合物與30mL乙酸乙

酯混合，於50℃下攪拌30分鐘，過濾後濾餅於60℃下真空乾燥1小時，即得。

【0262】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型7。晶型7的X-射線粉末散射圖如圖27所示，其X射線粉末散射圖的詳細資料如前文表7所示。晶型7的偏光顯微鏡照片如圖28所示，顯示其為細小顆粒，存在部分團聚。晶型7具有如圖29所示的熱重分析圖譜，顯示其在200℃之前有0.5%的失重，其為無水物，分解溫度為320℃；晶型7具有如圖30所示的差示掃描量熱圖，顯示晶型7的熔點為259℃；晶型7具有如圖31所示的動態水分吸附圖，顯示其在0%RH至80%RH範圍內重量變化為0.27%。晶型7的¹H-NMR圖譜與圖6一致。

【0263】 實施例16。

【0264】 式I化合物的晶型7的製備方法二(其中所用的式I化合物的晶型為晶型1)：

【0265】 將式I化合物與N,N-二甲基乙醯胺與甲苯的混合物(N,N-二甲基乙醯胺與甲苯的體積比為1:9)混合，攪拌後，將晶漿過濾後乾燥，即得。

【0266】 經檢測，上述製備方法所製得的產物均為晶型7，其XRD、PLM、TGA、DSC、DVS和¹H-NMR等檢測結果均同實施例14。

【0267】 效果實施例1。

【0268】 晶型1、2、3、5、6和7的樣品的等溫吸附曲線見圖32~37。

【0269】 效果實施例2。

【0270】 對晶型1、2、3、5、6和7進行晶型穩定性進行考察。

【0271】 實驗條件為：密封放置於 80℃ 下 24 小時、廣口放置於 25℃/60%RH（相對濕度）和 40℃/75%RH 條件下 7 天。

【0272】 檢測方式為：HPLC（僅起始樣品和 80℃ 下 24 小時條件下樣品）、XRD、DSC。

【0273】 考察結果：

【0274】 1）XRD檢測和DSC檢測顯示晶型1、2、3、5、6和7的樣品的晶型和熔點基本不變，比較穩定；具體檢測結果見圖38~48，晶型7的晶型穩定性DSC圖譜見圖30；

【0275】 2）HPLC 檢測顯示80℃下24小時條件下所有晶型樣品的主成分純度和起始樣品相比均有所下降，但均小於2%；具體資料見表15。注：保留時間為4.73分的雜質是化合物的反式，其結果與檢測時避光程度有關。

【0276】 表15

樣品	HPLC	
	純度%	最大單雜%(保留時間min)
晶型 1（0 天）	99.67	0.22 (4.73)
晶型 2（0 天）	97.76	2.15 (4.73)
晶型 5（0 天）	99.86	0.05 (8.82)
晶型 6（0 天）	99.09	0.80 (4.73)
晶型 7（0 天）	99.28	0.58 (4.73)
晶型 3（0 天）	99.14	0.76 (4.73)
晶型 1（80℃/24h）	98.87	1.03 (4.73)
晶型 2（80℃/24h）	98.95	0.96 (4.73)

晶型 5 (80℃ /24h)	98.80	1.10 (4.73)
晶型 6 (80℃ /24h)	99.12	0.78 (4.73)
晶型 7 (80℃ /24h)	98.70	1.19 (4.73)
晶型 3 (80℃ /24h)	98.32	1.58 (4.73)

【0277】 額外，對晶型1在25℃/60%RH下的12個月、24個月、36個月和48個月的長期穩定性還進行了考察。結果顯示，晶型基本不變。

【0278】 效果實施例3：熱力學穩定性實驗。

【0279】 將式I化合物的晶型1、晶型2、晶型3和晶型7分別與丙酮、乙酸乙酯、甲醇、水和四氫呋喃混合後在60℃下保溫一天，研究各晶型的熱力學穩定性。過濾回收不溶的固體，進行XRD分析。分析條件：島津（Shimadzu）XRD-6000，CuK源（1.54056 Å）40 kV，30 mA；檢測角度：5-50°，速度：5°/min。

【0280】 結果表明，使用丙酮、乙酸乙酯、甲醇或水處理晶型1、晶型2、晶型3和晶型7均可將晶型轉化為晶型2。然而，根據圖49中2θ角度為約13°處時的峰可知，使用甲醇時未能完全轉化為晶型2。圖50表明，使用THF可提供晶型3。

【0281】 效果實施例4：晶型1在甲醇中的穩定性。

【0282】 晶型1在含水甲醇中，不同溫度和時間下的穩定性結果如下。結果表明，高溫和水能加快晶型1向晶型2的轉換。

【0283】 表16

實驗	批號	條件				XRPD 檢測			
		晶型 1 (g)	甲醇	水分 (KF)	溫度	2 小時	4 小時	8 小時	21 小時
1	0556-0	5.0	50 mL	0.1 %	回流	晶型 1	晶型 1	晶型 2	晶型 2

實驗	批號	條件				XRPD 檢測			
		晶型 1 (g)	甲醇	水分 (KF)	溫度	2 小時	4 小時	8 小時	21 小時
	23-A								
2	0556-0 23-B	5.0	50 mL	5.2%	回流	晶型 1	晶型 1 + 晶型 2	晶型 2	晶型 2
3	0556-0 23-C	5.0	50 mL	10%	回流	晶型 1	晶型 2	晶型 2	晶型 2
4	0556-0 23-D	2.0	50 mL	0.1%	20-3 0°C	晶型 1	晶型 1	晶型 1	晶型 1
5	0556-0 23-E	2.0	50 mL	5.2%	20-3 0°C	晶型 1	晶型 1	晶型 1	晶型 1
6	0556-0 23-F	2.0	50 mL	10%	20-3 0°C	晶型 1	晶型 1	晶型 1	晶型 1

【0284】 效果實施例5：晶型1中晶型2的定量檢測。

【0285】 通過島津（Shimadzu）XRD-6000，CuK源（1.54056 Å，40 kV，30 mA）獲得的XRD圖譜分析式I化合物晶型1中晶型2的含量。
檢測角度：9.6-10.4° 2θ；步長：0.02° 2θ；計數時間：10s。

【0286】 型1和2的XRD圖譜在圖51中進行對比，其中2θ為10.1°處晶型1的峰很弱，而晶型2有強特徵峰。因此，可使用此峰的峰面積確定晶型1中晶型2的量。晶型1和2過100目篩以確保樣品具有相似的細微性。樣品通過將適量（重量比）的晶型1和2混合而製備，如表17所示。平行測定三次，取平均數作為2θ為10.1°處的峰強度。

【0287】 表17：晶型1中晶型2的不同含量（重量比）樣品在2θ為10.1°處的峰面積。

晶型 2 %	0.96%	2.01%	3.89%	5.10%	10.41%	15.55%
面積	3528	6648	16148	18025	35106	57326

	3454	6517	15875	18135	35510	56696
	3263	6794	16145	18333	35587	57621
平均面積	3415	6653	16056	18164.3	35401	57214.3
相對標準 差（%）	3.27	1.7	0.8	0.7	0.6	0.67

【0288】 如圖52所示，2θ為10.1°處的峰面積與晶型1中晶型2的重量百分比呈線性關係。這表明當晶型1中晶型2的含量為0.96%至15.55%時，其含量可通過此方法準確測定。

【0289】 分別製備晶型2含量為4.75重量%和6.36重量%的樣品，並測定2θ為10.1°處的峰面積。並且，還通過圖52的線性關係計算峰面積。如下所示，計算值的偏差在測量值的10%範圍內。

【0290】 表18

晶型 2 %	4.75%	6.36%
測定之面積	15976	21546
	15520	21238
	15707	22177
平均面積	15734.3	21653.7
相對標準差（%）	1.19	1.8
計算值	17156	22961
計算值/測量值 %	109.0	106.0

【0291】 效果實施例6：溶解度測定。

【0292】 溶解度檢測方法為：取適量樣品在水中形成懸浮液，25℃下水浴攪拌，分別於0.5 小時、4 小時取溶液進行 HPLC 濃度檢測。

【0293】 將晶型1作為標準品，配置濃度為204.2 μg*mL⁻¹，進行HPLC 檢測，設其含量為 100%，檢測 7 次，平均峰面積為 159.691

mAU*min（保留時間7.4min）。

【0294】 結果分析：晶型溶解度檢測結果見以下表19。結果顯示，晶型1的溶解度遠高於最穩定的晶型2。

【0295】 表19

晶型	0.5 小時		4 小時	
	峰面積 mAU*min	濃度 ug*mL-1	峰面積 mAU*min	濃度 ug*mL-1
晶型 1	0.829	1.12	0.984	1.32
晶型 2	0.143	0.19	0.191	0.26
晶型 5	1.232	1.66	0.313	0.42
晶型 6	0.217	0.29	0.275	0.37
晶型 7	0.389	0.52	0.450	0.61
晶型 3	0.432	0.58	0.574	0.77

【0296】 效果實施例7：對晶型1的水氣苛酷結晶實驗。

【0297】 取約10 mg 的晶型1，放置在相應環境中，不同時間對固體進行 XRD 表徵，表徵結果顯示本次實驗僅出現已知晶型1。具體實驗及結果見下表20。結果顯示，晶型1在這些條件下穩定。

【0298】 表20

溫度-相對濕度	結果分析		
	1 天	5 天	10 天
室溫-58%RH	晶型 1	晶型 1	晶型 1
室溫-75%RH	晶型 1	晶型 1	晶型 1
室溫-97%RH	晶型 1	晶型 1	晶型 1

【0299】 效果實施例8：晶型1和晶型2的藥學性質實驗。

【0300】 使用上述方法測定晶型1和2的含水量、溶解度和溶出度。結

果示於表21，其表明晶型1的溶解性、溶出度和含水量（總體藥學性質）高於晶型2。晶型1和2在甲醇中溶解度最高。

【0301】 表21

參數		晶型 2	晶型 1
吸濕性 (%)	RH 50%	0.064	2.015
	RH 80%	0.112	2.578
溶解度 (µg/ml)	pH1.0-7.5 水溶液	0.0048-0.04	0.12-0.53
	乙腈	270	680
	甲醇	3500	8170
	乙醇	1940	2460
	PEG 400	2670	3660
	甘油	120	570
	1%月桂基硫酸鈉	580	3480
	2%月桂基硫酸鈉	950	3790
	1%聚山梨醇酯 80	20	60
內溶解率 mg/(min•cm ²)		0.0062	0.022
人工胃液溶解度（4 小時）		2.25	10.15
人工腸液溶解度（4 小時）		0.00	0.43

【0302】 效果實施例9：藥代動力學實驗。

【0303】 取12只體重為230-250 g的Sprague Dawley大鼠隨機分為2組，每組各包括3只雄性和3只雌性。將晶型1和2分別配製為0.5%羧甲基纖維素（CMC）中的懸浮液。大鼠自由進水情況下禁食12小時，隨後按10 mg/kg的劑量口服給藥。將給藥前和口服給藥後15、30、60、120、240、360、480、720、1440分鐘的血樣（0.2-0.3 ml）收集於肝素抗凝管。離心製得血漿，並於-20℃下儲存，隨後使用API4000 MS結合HPLC單元分

析。藥代動力學參數C_{max}和AUC根據測量的血漿濃度計算並匯總於表22。結果顯示，晶型1具有高於晶型2約4倍的C_{max}，和高於晶型2約3倍的暴露量（AUC）。

【0304】 表22

	雌性 1	雌性 2	雌性 3	雄性 1	雄性 2	雄性 3	平均值
晶型 1							
C _{max} (ng/ml)	593.9	2649.0	2033.3	716.6	1071.3	977.7	1340.3
AUC(0-t) (ng.hr/ml)	3536.6	28571.4	16634.2	3180.0	6766.0	4241.5	10488.3
晶型 2							
C _{max} (ng/ml)	317.0	451.4	614.6	204.4	114.7	180.4	313.8
AUC(0-t) (ng.hr/ml)	4344.4	3899.2	7850.6	1557.1	925.0	1349.3	3320.9

【0305】 效果實施例10：晶型1的組織積累實驗。

【0306】 將人結腸癌H-29細胞植入BALB/cA裸小鼠的腋窩。在植入H-29細胞7天后，向8只雌性小鼠按40 mg/kg給藥晶型1（每天兩次）或按40 mg/kg給藥舒尼替尼（每天一次）。連續給藥21天。在第22天早上給藥後4小時，收集血漿、組織和腫瘤樣品進行分析。結果匯總於表23。資料顯示，晶型1在所有受試組織中的組織蓄積顯著低於舒尼替尼，而血漿中的含量相當。

【0307】 表23

樣品	血漿	腫瘤	肝臟	腎臟	心臟	肺	肌肉	腦
晶型 1	191.6	153.4	1,715.3	418.3	124.8	144.9	77.6	9.3
舒尼 替尼	261.3	27,137.2	14,816.6	14,852.0	3,881.2	15,713.5	1,483.2	333.9

【0308】 效果實施例11：晶型1的研磨穩定性實驗。

【0309】 將晶型1研磨後過篩，收集美國標準200-300目的篩切樣品並進行XRD分析。分析條件：島津（Shimadzu）XRD-6000，CuK源（ $1.54056 \text{ \AA}$ ）40 kV，30 mA；檢測角度：5-50°，速度：5°/min。

【0310】 圖53顯示，XRD圖譜在研磨之前和之後基本上沒有發生變化，表明晶型1在研磨過程中保持穩定。

【0311】 效果實施例12：膠囊劑的製備。

【0312】 1) 稱重、研磨和過篩

【0313】 在研鉢中加入約1/4體積的晶型1。用研杵研磨晶型1以減小細微性。通過250 μm (#60) 篩分至篩分收集盤中。將研磨並篩分的晶型1轉移至容器中。重複以上步驟直至研磨並篩分所有晶型1。計算可用於製備膠囊劑的晶型1總量。

【0314】 通過500 μm (#35) 篩將Pearlitol 200 SD篩分，並收集至適宜的容器。

【0315】 2) 混合。

【0316】 將過篩後的Pearlitol容器#1的內容物 $830.3 \pm 0.1 \text{ g}$ 、碳酸氫鈉粉末 $1,417.5 \pm 0.1 \text{ g}$ 、月桂基硫酸鈉 $405.0 \pm 0.1 \text{ g}$ 和交聯羧甲基纖維素鈉 $405.0 \pm 0.1 \text{ g}$ 轉移至含有晶型1（ $162.0 \pm 0.1 \text{ g}$ ）的製劑容器中。使用容器#2中過篩後的Pearlitol（ $830.3 \pm 0.1 \text{ g}$ ）乾洗曾放置經研磨並篩分的晶型1的容器3次，並將乾洗所得的物質轉移至晶型1的製劑容器中。隨後，將剩餘的過篩後的Pearlitol轉移至晶型1的製劑容器中。

【0317】 3) 共混。

【0318】 根據廠商指南安裝Turbula Type T10B Shaker Mixer，並安

裝晶型1的製劑容器。啟動Turbula Type T10B Shaker Mixer共混10分鐘。使用500 μm的篩篩分晶型1的製劑，並將篩分後的物質共混2分鐘。從晶型1製劑容器的頂部、中部和底部取3份樣品（每份900-2000 mg），進行製備過程中的含量均勻度測試。

【0319】 4）膠囊填充。

【0320】 測定0號Swedish Orange Opaque Coni-Snap Capsule膠囊的平均自重。計算可接受的膠囊填充重量限。準備兩個Profill手動膠囊填充器以進行填充。每盤100粒膠囊所需的製劑上樣量為：51.0 g（每盤計2%過量）。稱取每填充盤所需的製劑量（51.0 ± 0.1 g）。將製劑平均填充至膠囊。輕拍Profill以完全且平均地將所有製劑填充至膠囊內。調節Profill手動膠囊填充器以封口。將膠囊帽放回填充有製劑的膠囊體，按壓關閉以確保封口。如果需要，重複該步驟以確保所有膠囊帽放置於膠囊體。目視檢查膠囊，除去任何具有物理缺陷（即膠囊帽破碎）的膠囊。對每盤膠囊進行重量檢查。重複以上步驟直至所有可用的製劑被填充至膠囊中。將所有可接受的膠囊除塵。

【0321】 效果實施例13：片劑的製備。

【0322】 1）製劑配方如下表所示：

【0323】 表24

組分	100 mg 強度片劑 (kg/批)	50 mg 強度片劑 (kg/批)
批量（片數量）	65,000 片	40,000 片
晶型 1	6.57541	2.02321
甘露醇, USP	13.0000	9.0112

組分	100 mg 強度片劑 (kg/批)	50 mg 強度片劑 (kg/ 批)
微晶纖維素	13.0000	9.0112
碳酸氫鈉粉末, USP	11.7000	7.2000
無水檸檬酸, BP, Ph Eur, USP	4.4590	2.7440
交聯羧甲基纖維素鈉, NF	4.7450	2.9200
月桂基硫酸鈉, NF	3.2500	2.0000
交聯聚乙烯吡咯烷酮, USP	2.8600	1.7600
氣相二氧化矽	1.8525	1.1400
硬脂富馬酸鈉, NF	0.3088	0.1900
純化水 2	QS (足量)	QS
總量 (片芯)	61.7507	37.9996
Opadry II Orange	1.8525	1.1400
總量 (包衣片劑)	63.6032	39.1396
¹ 已針對雜質和含水量對活性藥物成分 (API) 晶型 1 的單位含量進行調整		
² 加工過程中去除		

【0324】 片劑的製造流程如下：

1) API研磨/篩分。

將晶型1研磨並使用配有459 µm篩網的Comil篩網篩過兩次。

2) 賦形劑研磨/篩分。

將所有賦形劑在V型共混機中混合5分鐘，Comil篩網篩過，並通過1 mm篩網一次除去結塊。

3) 共混。

將經研磨和篩分的物質轉移至V型共混機內，乾燥共混45分鐘。

4) 壓片。

在高速旋轉壓片機上，將共混的終產品壓製為橢圓形（100 mg）或圓形（50 mg）片芯。檢查過程中片劑的重量、厚度和硬度，隨後除塵、拋光並進行金屬檢測。

5) 包衣。

在旋轉盤包衣機中將片芯用膜包衣並乾燥。分離並除去不符合要求的片劑。對符合要求的片劑目視檢查缺陷，並可進行相關質量測試。

將散片裝在內襯雙層聚乙烯袋和乾燥劑的容器中並儲存至包裝工序。

6) 最後包裝。

將片劑在高密度聚乙烯（HDPE）瓶中包裝，此瓶使用感應密封的聚丙烯蓋密封。

產品在受控的室溫下儲存至貼標工序。

7) 在貼標和物流中心，將產品貼標備用。

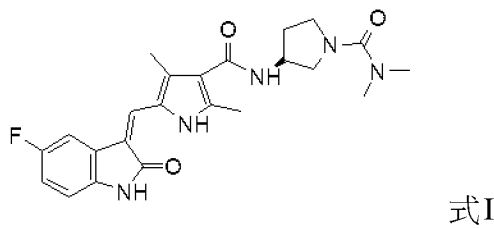
【0325】 以上對本發明的示例性實施方案進行了說明。但是，本發明的技術方案不拘囿於此。本領域技術人員應當理解，凡在本發明的精神和原則範圍內進行的任何修改、等同替換、改進等，均應屬於本發明的保護範圍。

【符號說明】

【0326】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式I所示化合物的晶型，



其中，該晶型為晶型1；

該晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 為 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $12.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 和 $18.3\pm 0.2^\circ$ 處有特徵峰；

該X射線粉末散射圖均使用Cu靶的 $K\alpha$ 譜線測得。

【第2項】 如請求項1所述的晶型，其中該晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 選自下列的角度處有特徵峰： $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $12.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $16.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $23.1\pm 0.2^\circ$ 、 $24.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.1\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $27.0\pm 0.2^\circ$ 、 $27.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8\pm 0.2^\circ$ 、 $30.8\pm 0.2^\circ$ 、 $33.4\pm 0.2^\circ$ 、 $39.2\pm 0.2^\circ$ 。

【第3項】 如請求項1所述的晶型，其中該晶型1在X射線粉末散射圖的散射角 2θ 選自下列的角度處有特徵峰： $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $12.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $16.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $23.1\pm 0.2^\circ$ 、 $24.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.1\pm 0.2^\circ$ 、

$25.9\pm0.2^{\circ}$ 、 $27.0\pm0.2^{\circ}$ 、 $27.4\pm0.2^{\circ}$ 、 $28.8\pm0.2^{\circ}$ 、 $30.8\pm0.2^{\circ}$ 、 $32.9\pm0.2^{\circ}$ 、 $33.4\pm0.2^{\circ}$ 、 $35.0\pm0.2^{\circ}$ 、 $37.5\pm0.2^{\circ}$ 、 $39.2\pm0.2^{\circ}$ 。

【第4項】 如請求項1所述的晶型，其中：

該晶型1的X射線粉末散射圖如圖1所示。

【第5項】 一種如請求項1-4任一項所述的晶型的製備方法，包括下列方法：

1) 該晶型1的製備方法一，其包括下述步驟：將該式I化合物與溶劑混合得溶清液，揮發該溶劑，即得；該溶劑為甲醇、甲醇與丙酮的混合物或甲醇水溶液；

該晶型1的製備方法二，其包括下述步驟：將該式I化合物與該甲醇混合得該溶清液，於攪拌狀態下在該溶清液中加入該溶劑，析出固體，即得；該溶劑為丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚或乙腈；

該晶型1的製備方法三，其包括下述步驟：將該式I化合物與該甲醇混合得該溶清液，於攪拌狀態下在該溶劑中加入該溶清液，析出固體，即得；該溶劑為水或甲基叔丁基醚；

該晶型1的製備方法四，其包括下述步驟：將該式I化合物與該溶劑混合得該溶清液，降溫，攪拌析晶，即得；該溶劑為甲醇、甲醇水溶液、甲醇與乙酸乙酯的混合物、甲醇與甲基叔丁基醚的混合物或甲醇與乙腈的混合物。

【第6項】 如請求項5所述的製備方法，其中：

該晶型1的製備方法一中，該揮發溶劑的溫度為 $10\sim40^{\circ}\text{C}$ ；

該式I化合物與該溶劑的質量體積比為 $10\text{mg}/0.5\sim2.2\text{mL}$ ；

當該溶劑為甲醇與丙酮的混合物時，該甲醇和該丙酮的體積比為1:1.5~2.5；

當該溶劑為甲醇水溶液時，該甲醇和該水的體積比為6:0.5~1.5；

該晶型1的製備方法二中，該混合的溫度為45~55°C；

該式I化合物與該甲醇的質量體積比為20mg/1.2~1.6mL；

該式I化合物與該溶劑的質量體積比為約20mg/2~4mL；

該晶型1的製備方法三中，該混合的溫度為45~55°C；

該式I化合物與該甲醇的質量體積比為20mg/1.2~20mg/1.6mL；

該式I化合物與該溶劑的質量體積比為20mg/2.0~15mL；

該晶型1的製備方法四中，該混合的溫度為45~70°C；

該式I化合物與該溶劑的質量體積比為20mg/0.5~2.2mL；

當該溶劑為甲醇水溶液時，該甲醇和該水的體積比為7:1.5~2.5；

當該溶劑為甲醇與乙酸乙酯的混合物時，該甲醇和該乙酸乙酯的體積比為1:1.5~2.5；

當該溶劑為甲醇與甲基叔丁基醚的混合物時，該甲醇和該甲基叔丁基醚的體積比為4:6~8；

當該溶劑為甲醇與乙腈的混合物時，該甲醇和該乙腈的體積比為1:0.5~1.5。

【第7項】 如請求項6所述的製備方法，其中：

該晶型1的製備方法一中，該式I化合物與該溶劑的質量體積比為10mg/0.5~2mL；

該晶型1的製備方法三中，該式I化合物與該溶劑的質量體積比為20mg/2.5~12.0mL、20mg/3.0mL、20mg/5.2mL或20mg/11.2mL；

該晶型1的製備方法四中，該混合的溫度為50°C或回流溫度。

【第8項】 如請求項5或6所述的製備方法，其中該晶型1的製備方法四中，將該式I化合物與該溶劑混合，加熱至回流得該溶清液；

該製備方法四包括以下步驟：將該式I化合物和該甲醇混合，加熱至回流得該溶清液，降溫，攪拌析晶，過濾，洗滌，乾燥。

【第9項】 如請求項5或6所述的製備方法，其中晶型1的製備方法四包括濃縮步驟，在得到該溶清液後濃縮除去部分溶劑；

該濃縮在減壓條件下進行，該減壓條件的真空度為200~1500Pa；

該濃縮溫度可以為20~35°C。

【第10項】 如請求項9所述的製備方法，其中該減壓條件的真空度為500~1000Pa。

【第11項】 如請求項5或6所述的製備方法，其中該晶型1的製備方法四中，該回流的時間少於4小時。

【第12項】 如請求項11所述的製備方法，其中該回流的時間不超過2小時。

【第13項】 如請求項5或6所述的製備方法，其中該晶型1的製備方法四中，該降溫的目標溫度為1°C~50°C。

【第14項】 如請求項13所述的製備方法，其中該目標溫度為4°C~50°C。

【第15項】如請求項14所述的製備方法，其中該目標溫度為5°C~35°C。

【第16項】如請求項15所述的製備方法，其中該目標溫度為10°C~20°C。

【第17項】如請求項5或6所述的製備方法，其中該晶型1的製備方法四中，該攪拌析晶的溫度為1°C~50°C。

【第18項】如請求項17所述的製備方法，其中該攪拌析晶的溫度為4°C~50°C。

【第19項】如請求項18所述的製備方法，其中該攪拌析晶的溫度為5°C~35°C。

【第20項】如請求項19所述的製備方法，其中該攪拌析晶的溫度為10°C~20°C。

【第21項】如請求項5或6所述的製備方法，其中當該溶劑為甲醇時，該甲醇水份含量不超過10%。

【第22項】如請求項21所述的製備方法，其中甲醇水份含量不超過6%。

【第23項】如請求項22所述的製備方法，其中甲醇水份含量不超過5%。

【第24項】如請求項23所述的製備方法，其中甲醇水份含量不超過1%。

【第25項】如請求項24所述的製備方法，其中甲醇為無水甲醇。

【第26項】 一種藥物組合物，其包含治療和/或預防有效量的如請求項1-4任一項所述的晶型，以及至少一種藥學上可接受的輔料；

該藥物組合物還可以包含或基本上不包含該式I化合物的其他形式；

該藥物組合物中的一種或多種成分經過研磨和/或篩分。

【第27項】 如請求項26所述的藥物組合物，其中該藥物組合物為膠囊劑，其包含該治療和/或預防有效量的如請求項1-4任一項的晶型、Pearlitol 200 SD、碳酸氫鈉、月桂基硫酸鈉和交聯羧甲基纖維素鈉。

【第28項】 如請求項26所述的藥物組合物，其中該藥物組合物為片劑，該片劑的片芯包含該治療和/或預防有效量的請求項1-4任一項的晶型、甘露醇、微晶纖維素、碳酸氫鈉粉末、無水檸檬酸、交聯羧甲基纖維素鈉、月桂基硫酸鈉、交聯聚乙烯吡咯烷酮、氣相二氧化矽、硬脂富馬酸鈉，以及任選存在或不存在的水。

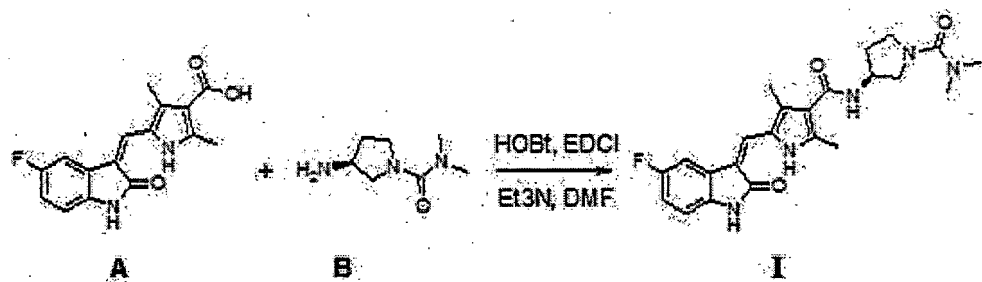
【第29項】 一種如請求項1-4任一項所述的晶型或如請求項26-28任一項所述的藥物組合物在製備癌症藥物中的用途。

【第30項】 如請求項29所述的用途，其中該藥物用於治療或預防癌症，該癌症為由激酶介導的癌症中的任一種。

【第31項】 如請求項30所述的用途，其中所述激酶是VEGFR、PDGFR、Flt-3、KIT、RET或CSF1R中的一種或多種。

【第32項】 如請求項29所述的用途，其中該癌症包括腎細胞癌、胃腸道間質瘤、腫瘤或增生性紊亂。

【第33項】 一種式I化合物的製備方法，包括進行下述反應：



其中，HOBt代表羥基苯並三唑，EDCI代表1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺，Et₃N代表三乙胺，DMF代表N,N-二甲基甲醯胺；

該化合物A、B的莫耳比可以是1:1~1:3；

該化合物A與該三乙胺的莫耳比可以是1:1~1:10；

該化合物A 與該EDCI的莫耳比可以是1:1~1:3；

該反應在惰性氣氛下進行；

該反應的溫度可以是5°C~45°C；

在反應完成後，向反應混合物中加入醚類溶劑，攪拌，過濾，濾餅用該醚類溶劑洗滌；

經該醚類溶劑洗滌後的產物與甲醇或其水溶液混合，加熱回流；該回流的時間不超過2小時；

回流後，該反應混合物冷卻至10°C~20°C，繼續攪拌1~3小時後過濾；

該乾燥包括常壓乾燥或真空乾燥；

該真空乾燥的溫度為35°C以上；

該真空乾燥的真空度為200~1500Pa。

【第34項】 如請求項33所述的製備方法，其中：

該化合物A、B的莫耳比是1:1~1:1.5；

該化合物A與該三乙胺的莫耳比是1:5；

該化合物A 與該EDCI的莫耳比是1:1.2~1:1.8；

該反應的溫度是20°C~30°C；

該醚類溶劑是甲基叔丁基醚；

該甲醇或其水溶液是無水甲醇；

該回流時間為0.5小時~1小時；

該真空乾燥溫度為40°C以上；

該真空乾燥的真空度為500Pa~1000Pa。

【第35項】 如請求項34所述的製備方法，其中：

該化合物A、B的莫耳比是1:1.2；

該化合物A 與該EDCI的莫耳比是1:1.5；

該真空乾燥溫度為40°C~60°C。