



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 108602797 B

(45)授权公告日 2020.08.25

(21)申请号 201680075537.1

(22)申请日 2016.12.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108602797 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(66)本国优先权数据
201510996543.8 2015.12.25 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.06.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2016/111767 2016.12.23

(87)PCT国际申请的公布数据
W02017/107985 ZH 2017.06.29

(73)专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新区天辰路
2518号

(72)发明人 舒楚天 王金远 王振华

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 林远成

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/517(2006.01) (续)

(56)对比文件

WO 2012027960 A1,2012.03.08

CN 1438994 A,2003.08.27

US 2014161801 A1,2014.06.12

审查员 崔永涛

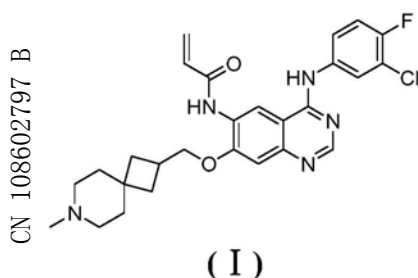
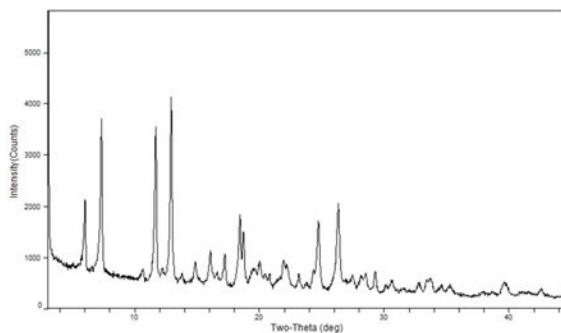
权利要求书2页 说明书12页 附图4页

(54)发明名称

喹啉衍生物的晶体及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及下述式(I)所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶型I、晶型II,以及它们的制备方法。其中,晶型I使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $6.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,晶型II使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。



[接上页]

(51) Int. Cl.

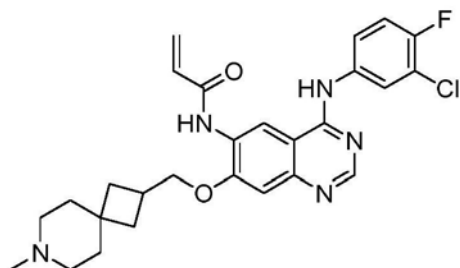
A61P 17/00(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 13/08(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

1. 下述式 (I) 所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶型I, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 在 $6.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



(I).

2. 如权利要求1所述的晶型I, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 还在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

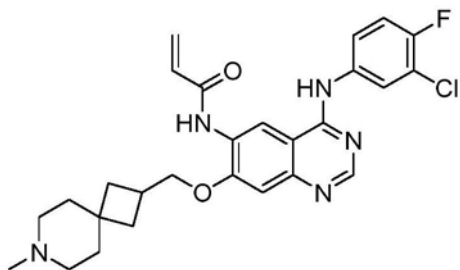
3. 如权利要求2所述的晶型I, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 还在 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $28.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.2\pm 0.2^\circ$ 、 $39.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

4. 如权利要求1所述的晶型I, 其特征在于, 利用差示扫描量热法 (DSC), 在 $109-188.5^\circ\text{C}$ 存在第一个吸热转变峰, 在 $188.5-215^\circ\text{C}$ 存在第二个吸热转变峰。

5. 如权利要求1所述的晶型I, 其为水合物, 且含水量为2%-3.5%。

6. 如权利要求1所述的晶型I, 其为含有1分子水的水合物。

7. 下述式 (I) 所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶型II, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 在 $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



(I).

8. 如权利要求7所述的晶型II, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 还在 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

9. 如权利要求8所述的晶型II, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射, 还在 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $27.6\pm 0.2^\circ$ 、 $29.3\pm 0.2^\circ$ 、 $35.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

10. 如权利要求7所述的晶型II, 其特征在于, 其DSC在 $57-114.3^\circ\text{C}$ 存在第一个吸热转变峰, 在 $114.5-175^\circ\text{C}$ 存在第二个吸热转变峰, 在 $188.4-199.4^\circ\text{C}$ 存在第三个吸热转变峰。

11. 如权利要求7所述的晶型II, 其为水合物, 且含水量为8.5%-14%。

12. 如权利要求7所述的晶型Ⅱ, 其为含有3-5个分子水的水合物。

13. 如权利要求7-12中任一项所述的晶型Ⅱ的制备方法, 其特征在于, 将N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺用水或水与有机溶剂组成的混合溶剂溶解, 加入浓盐酸, 将溶液过滤, 干燥, 即得晶型Ⅱ。

14. 如权利要求1-6中任一项所述的晶型Ⅰ的制备方法, 其特征在于, 将晶型Ⅱ通过真空干燥得到晶型Ⅰ, 所述晶型Ⅱ如权利要求7-12任一项所定义。

15. 如权利要求7-12中任一项所述的晶型Ⅱ的制备方法, 其特征在于, 将晶型Ⅰ用水或水与有机溶剂组成的混合溶剂溶解, 将溶液过滤, 干燥, 即得晶型Ⅱ, 所述晶型Ⅰ如权利要求1-6任一项所定义。

16. 如权利要求13或15中所述的晶型Ⅱ的制备方法, 其特征在于, 所述有机溶剂选自低级醇类有机溶剂、低级环醚类有机溶剂、低级酮类有机溶剂或低级腈类有机溶剂; 所述低级醇类有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或正丁醇, 所述低级环醚类有机溶剂选自四氢呋喃或二氧六环, 所述低级酮类有机溶剂选自丙酮, 所述低级腈类有机溶剂选自乙腈。

17. 药物制剂, 其特征在于, 含有权利要求1-6中任一项所述的晶型Ⅰ或权利要求7-12中任一项所述的晶型Ⅱ以及一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

18. 权利要求1-6中任一项所述的晶型Ⅰ或权利要求7-12中任一项所述的晶型Ⅱ在制备用于治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病药物中的用途。

19. 如权利要求18所述的用途, 其中所述过度增生疾病选自癌症和非癌性疾病, 所述癌症选自: 脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、非霍奇金淋巴瘤、前列腺癌或甲状腺癌; 所述非癌性疾病选自皮肤或前列腺的良性增生。

20. 如权利要求18所述的用途, 其中所述过度增生疾病为中枢神经系统肿瘤。

喹唑啉衍生物的晶体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶体及其制备方法和用途。

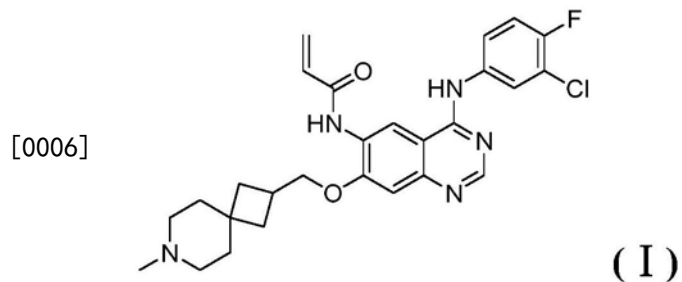
背景技术

[0002] 蛋白酪氨酸激酶(Protein tyrosine kinase,PTKs)是一类将磷酸基团从ATP催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶,其在正常细胞生长中发挥作用。许多生长因子受体蛋白通过酪氨酸激酶发挥作用,并且通过该过程影响信号通路的传导,进而调节细胞生长。然而,在某些条件下,这些受体或者突变或者过量表达,变得异常,引起细胞繁殖不受控制,导致肿瘤生长,最终引发熟知的疾病——癌。生长因子受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂通过抑制上述磷酸化过程,起到治疗癌和其他特征为非控制的或异常细胞生长的疾病。

[0003] 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是一种广泛分布于人体各组织细胞膜上的多功能糖蛋白,是鸟类成红细胞白血病病毒(avian erythroblastic leukemia viral,v-erb-b)致癌基因同源体。人EGFR/HER1/ErbB-1与HER2(human epidermal growth factor receptor-2)/ErbB-2/Teu/p185,HER3/ErbB-3,HER4/ErbB-4等被归入HER/ErbB家族,同属于蛋白酪氨酸激酶(PTKs)。临床研究表明,EGFR等在上皮来源的肿瘤,如头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中都过表达。Pan-HER酪氨酸激酶抑制剂通过与ATP竞争性结合胞内区激酶催化位点,阻断分子内酪氨酸的自身磷酸化,阻断酪氨酸激酶活化,抑制HER家族激活,从而抑制细胞周期进程、加速细胞凋亡发挥治疗作用。

[0004] EGFR与配体结合后,与HER家族亚型形成二聚体,然后与ATP结合激活EGFR自身酪氨酸激酶活性,使胞内激酶区的数个酪氨酸位点发生自身磷酸化。Pan-HER酪氨酸激酶抑制剂通过同时作用于EGFR、HER2/4,抑制HER家族激活,起到良好的抑制肿瘤生长的作用。

[0005] 下述式(I)所示的喹唑啉衍生物N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(在专利申请W02012027960A1中有公开)为Pan-HER不可逆酪氨酸激酶抑制剂,可有效抑制EGFR,还对HER2/4具有抑制作用,这种对HER/ErbB家族均有不可逆抑制作用的药物除了提高了药物活性外,还减少了耐药性的产生,对erlotinib耐药的H1975细胞系具有显著抑制作用。



[0007] 在药物研发中晶体研发非常重要,不同形态的化合物具有不同的生物利用度和溶解度,晶型对化合物的稳定性、操作性能、生物利用度、溶解度、制剂和工业生产运输等有较

大影响。

发明内容

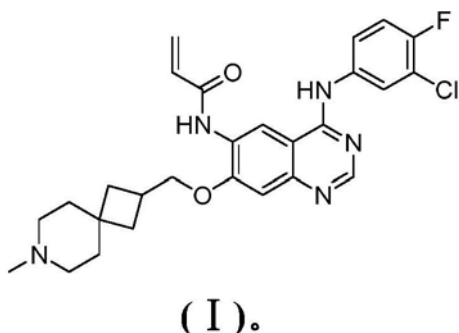
[0008] 本发明的目的是提供上述式 (I) 所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶体及其制备方法和用途。

[0009] 为了实现上述目的,本发明人进行了悉心研究,结果,出乎预料地发现一类上述式 (I) 所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶体的稳定性和药物动力学均非常优异,从而完成了本发明。

[0010] 具体而言,本发明涉及下述技术方案。

[0011] (1) 式 (I) 所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶型I,其具有如下晶型结构:使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $6.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,

[0012]



[0013] (2) 如(1)所述的晶型I,其具有如下晶型结构:使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,还在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0014] (3) 如(2)所述的晶型I,其具有如下晶型结构:使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,还在 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $28.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.2\pm 0.2^\circ$ 、 $39.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0015] (4) 如(1)所述的晶型I,其利用差示扫描量热法(DSC),在109-188.5℃存在第一个吸热转变峰,在188.5-215℃存在第二个吸热转变峰。

[0016] (5) 如(1)所述的晶型I,其为水合物,含水量为2%-3.5%,优选2.5%-3.2%,更优选2.9%-3.2%,进一步优选2.9%-3.0%。

[0017] (6) 如(1)所述的晶型I,其为含有1分子水的水合物。

[0018] (7) 上述式 (I) 所示的N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的二盐酸盐的晶型II,其具有如下晶型结构:使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0019] (8) 如(7)所述的晶型II,其具有如下晶型结构:使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,还在 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0020] (9) 如(8)所述的晶型Ⅱ,其具有如下晶型结构:使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射,还在 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $27.6\pm 0.2^\circ$ 、 $29.3\pm 0.2^\circ$ 、 $35.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0021] (10) 如(7)所述的晶型Ⅱ,其利用差示扫描量热法(DSC),在57-114.3℃存在第一个吸热转变峰,在114.5-175℃存在第二个吸热转变峰,在188.4-199.4℃存在第三个吸热转变峰。

[0022] (11) 如(7)所述的晶型Ⅱ,其为水合物,含水量为8.5%-14%,优选9%-13.5%,更优选10%-13%,进一步优选11%-12%。

[0023] (12) 如(7)所述的晶型Ⅱ,其为含有3-5个分子水的水合物。

[0024] 另外,本发明还提供式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I或晶型Ⅱ的制备方法。其中,所使用的式(I)的无定形化合物可以采用W02012027960A1中公开的方法合成。

[0025] (13) 上述晶型Ⅱ的制备方法,其中,将式(I)化合物N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的游离碱用水或水与有机溶剂组成的混合溶剂溶解,加入浓盐酸,将溶液过滤,干燥,得到晶型Ⅱ。

[0026] 该制备方法优选为,将式(I)化合物的游离碱在水中悬浮,加入浓盐酸,溶解后常温析出,将溶液过滤,干燥,即得晶型Ⅱ。所述浓盐酸的浓度优选为12mol/L。

[0027] (14) 上述晶型I的制备方法,其中,将晶型Ⅱ通过真空干燥即得晶型I。

[0028] 所述真空条件为,压力 -1.0×10^3 KPa、温度35-40℃、真空干燥时间3-8小时。

[0029] (15) 上述晶型Ⅱ的制备方法,其中,将晶型I用水或用水与有机溶剂组成的混合溶剂溶解,将溶液过滤,干燥,即得晶型Ⅱ。

[0030] (16) 如(13)或(15)所述的晶型Ⅱ的制备方法,所述有机溶剂选自低级醇类有机溶剂、低级环醚类有机溶剂、低级酮类有机溶剂或低级腈类有机溶剂。

[0031] 上述低级醇类有机溶剂优选甲醇、乙醇、异丙醇或正丁醇;上述低级环醚类有机溶剂优选四氢呋喃或二氧六环;上述低级酮类有机溶剂优选丙酮、丁酮或甲基异丁基酮,更优选丙酮;上述低级腈类有机溶剂优选乙腈。

[0032] (17) 如(13)或(15)所述的晶型Ⅱ的制备方法,所述水与有机溶剂组成的混合溶剂是指水与有机溶剂按一定体积比例组成的混合溶剂,优选水与低级醇类有机溶剂、低级环醚类有机溶剂、低级酮类有机溶剂或低级腈类有机溶剂等以任意体积比例组成的混合溶剂,包括但不限于以下混合溶剂体系及比例:甲醇/水(10:1,5:1或3:1)、乙醇/水(10:1,5:1或3:1)、乙腈/水(10:1,5:1或3:1)、四氢呋喃/水(10:1,5:1或3:1)、丙酮/水(10:1,8:1,5:1,4:1或3:1)、1,4-二氧六环/水(10:1,5:1或3:1)等。更优选丙酮/水的混合溶剂。

[0033] 本发明制备得到的式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I、晶型Ⅱ在水、缓冲溶液或有机溶剂中具有较好的溶解性,利于成药。

[0034] 另外,本发明制备得到的式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I、晶型Ⅱ稳定性较好,制备工艺简单,质量稳定,具备良好的理化性质,易于进行大规模工业生产。

[0035] 再者,本发明制备得到的式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I、晶型Ⅱ与无定形相比,在动物体内药效更好,半衰期更长,暴露量更高。

附图说明

[0036] 图1是式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I的粉末X-射线衍射图谱(XRPD),纵坐标表示衍射强度(CPS),横坐标表示衍射角度(2θ)。

[0037] 图2是式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的粉末X-射线衍射图谱(XRPD),纵坐标表示衍射强度(CPS),横坐标表示衍射角度(2θ)。

[0038] 图3是式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I的DSC图谱,纵坐标表示热功率(W/g),横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)。

[0039] 图4是式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I的TGA图谱,纵坐标表示质量百分比(%),横坐标表示复合坐标时间-温度($^{\circ}\text{C}$)。

[0040] 图5是式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的DSC图谱,纵坐标表示热功率(W/g),横坐标表示温度($^{\circ}\text{C}$)。

[0041] 图6式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的TGA图谱,纵坐标表示质量百分比(%),横坐标表示复合坐标时间-温度($^{\circ}\text{C}$)。

[0042] 图7是式(I)化合物的二盐酸盐的无定形的粉末X-射线衍射图谱(XRPD),纵坐标表示衍射强度(CPS),横坐标表示衍射角度(2θ)。

[0043] 图8是式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I的粉末X-射线衍射图谱(XRPD),纵坐标表示衍射强度(CPS),横坐标表示衍射角度(2θ)。

具体实施方式

[0044] 在本申请的说明书和权利要求书中,化合物都是依据化学结构式而命名的,如果表示同一化合物时,化合物的命名与化学结构式不符,以化学结构式或化学反应式为准。

[0045] 在本申请中,除非另有说明,否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而,为了更好地理解本发明,下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外,当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时,以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

[0046] 本发明所述的“有机溶剂”可以是市售常见的有机溶剂、还可以是混合溶剂,所述混合溶剂是指两种或两种以上有机溶剂按一定体积比例组成的混合溶剂,或有机溶剂与水按一定体积比例组成的混合溶剂,优选水与低级醇类有机溶剂、低级环醚类有机溶剂、低级酮类有机溶剂或低级腈类有机溶剂等以任意体积比例组成的混合溶剂,包括但不限于以下混合溶剂体系及比例:甲醇/水(10:1,5:1或3:1)、乙醇/水(10:1,5:1或3:1)、乙腈/水(10:1,5:1或3:1)、四氢呋喃/水(10:1,5:1或3:1)、丙酮/水(10:1,8:1,5:1,4:1或3:1)、1,4-二氧六环/水(10:1,5:1或3:1)等。

[0047] 本发明所述的“低级醇类有机溶剂、低级环醚类有机溶剂、低级酮类有机溶剂或低级腈类有机溶剂”中的“低级”是指分子中碳原子个数为1-6的有机溶剂,优选碳原子个数为1-4的有机溶剂。

[0048] 本发明所述的“ 2θ 角度”是指X射线衍射分析以布拉格公式(布拉格公式为 $2d\sin\theta = n\lambda$)为基础,其中的“ θ ”指掠射角或布拉格角,是入射角的余角,“ 2θ ”是指衍射角;“d”是指晶体晶格中相邻两个晶面的面间距,以埃为单位;“ λ ”是指X射线的波长;“n”为任何正整数,并相应称为n级衍射。在XRPD图谱中粉末衍射峰对应的横坐标即为 2θ 角,出峰位置 2θ 角度的

误差范围为 $\pm 0.3^\circ$ ，优选 $\pm 0.2^\circ$ 。用X衍射测定本发明的晶型时，有时由于测定的仪器或测定的条件，对于测得的峰而言会稍有测定误差，因此在确定结晶结构时，应该将此误差考虑在内，因此本申请人在确定 2θ 角度时考虑了误差范围(± 0.2)。

[0049] 差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)是一种热分析法。在程序控制温度下，测量输入到试样和参比物的功率差(如以热的形式)与温度的关系。差示扫描量热仪记录到的曲线称DSC曲线，它以样品吸热或放热的速率，即热流率 dH/dt (单位毫焦/秒)为纵坐标，以温度 T 或时间 t 为横坐标，可以测定多种热力学和动力学参数，例如比热容、反应热、转变热、相图、反应速率、结晶速率、高聚物结晶度、样品纯度等。该法使用温度范围宽($-175\sim 725^\circ\text{C}$)、分辨率高、试样用量少。

[0050] 热重分析仪(Thermogravimetric Analysis, TGA)是指在程序控制温度下测量待测样品的质量与温度变化关系的一种热分析技术，用来研究物质的热稳定性和组份。热重法是在程序控温下，测量物质的质量随温度(或时间)的变化关系。当被测物质在加热过程中有升华、汽化、分解出气体或失去结晶水时，被测的物质质量就会发生变化。这时热重曲线就不是直线而是有所下降。通过分析热重曲线，就可以知道被测物质在多少度时产生变化，并且根据失重量，可以计算失去了多少物质，如结晶水。通过TGA实验有助于研究晶体性质的变化，如熔化、蒸发、升华和吸附等物质的物理现象；也有助于研究物质的解离、氧化、还原、热稳定性、分解过程、成份的定量分析、添加剂与填充剂影响、水分与挥发物、反应动力学等物质的化学现象。热重分析通常可分为两类：动态(升温)和静态(恒温)。热重法试验得到的曲线称为热重曲线(TG曲线)，TG曲线以质量作纵坐标，从上向下表示质量减少；以温度(或时间)作横坐标，自左至右表示温度(或时间)增加。

[0051] X-射线粉末衍射(X-ray Powder Diffraction, XRPD)是指一束X射线照射到物体上时，受到物体中原子的散射，每个原子都产生散射波，这些波互相干涉，结果就产生衍射。衍射波叠加的结果使射线的强度在某些方向上加强，在其他方向上减弱。分析衍射结果，便可获得晶体结构。X射线衍射仪是利用衍射原理，精确测定物质的晶体结构，织构及应力，精确的进行物相分析，定性分析，定量分析。对于晶体材料，当待测晶体与入射束呈不同角度时，那些满足布拉格衍射的晶面就会被检测出来，体现在XRD图谱上就是具有不同的衍射强度的衍射峰。对于非晶体材料，由于其结构不存在晶体结构中原子排列的长程有序，只是在几个原子范围内存在着短程有序，故非晶体材料的XRD图谱为一些漫散射馒头峰。

[0052] 本发明还提供式(I)化合物的晶型在制备治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病药物中的应用。

[0053] 本发明所述的过度增生疾病选自癌症和非癌性疾病，所述癌症选自：脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、非霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤、前列腺癌或甲状腺癌；非癌性疾病选自皮肤或前列腺的良性增生。

[0054] 本发明还提供式(I)化合物的晶型与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物制剂，其为药学上可接受的任一剂型，例如口服制剂和注射剂。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

[0055] 以下通过具体实施方式的描述对本发明作进一步说明，但这并非是对本发明的限制。本领域技术人员根据本发明的教导，可以做出各种修改或改进，而不脱离本发明的基本

思想和范围。

[0056] 实验方案

[0057] 以下提供本发明的部分化合物的示例性实验方案,以显示本发明化合物的有利活性和有益技术效果。但是应当理解,下述实验方案仅仅是对本发明内容的示例,而不是对本发明范围的限制。本领域技术人员在本说明书的教导下,能够对本发明的技术方案进行适当的修改或改变,而不背离本发明的精神和范围。

[0058] 实验例1、水中溶解性考察

[0059] 供试品:式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I和晶型II,其制备方法见各实施例。

[0060] 试验方法:

[0061] ①溶解性试验:取供试品,少量多次滴加相应的溶剂,在25℃恒温水浴锅中振摇,直至样品完全溶解,计算溶解浓度,即为溶解性。

[0062] ②溶解度试验:取适量体积的水,加入供试品,直至样品溶液出现过饱和现象,涡旋,离心,取上清液过滤后稀释至合适浓度,进入液相色谱仪,并用外标法测定该样品的饱和浓度,即为饱和溶解度;。

[0063] 实验结果:

[0064] 表1、晶型I、晶型II的溶解性

溶剂	溶解性(度)	
	晶型 I (mg/mL)	晶型 II (mg/mL)
水	略溶, (溶解性: 20)	略溶, (溶解性: 23.23)
	溶解度: 39.14	溶解度: 28.94

[0066] 由上述表1的数据可知,式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I在水中的溶解性优于晶型II,可满足成药性的要求

[0067] 实验例2、不同形态在比格犬体内的药物动力学评价

[0068] 供试品:式(I)化合物二盐酸盐的晶型I、晶型II、无定形的式(I)化合物二盐酸盐,其制备方法见各实施例。

[0069] 受试动物:比格犬,雄性,体重8~14kg,3只/晶型。比格犬购买于北京玛斯生物技术有限公司。

[0070] 实验方法:

[0071] 给药:将三种供试品按照犬的重量,以3mg/kg的给药剂量计算,制备成胶囊。

[0072] 称取晶型I约47.3mg,装于空心胶囊中,共装3粒,每犬1粒。

[0073] 称取晶型II约40.4mg,装于空心胶囊中,共装3粒,每犬1粒。

[0074] 称取无定形化合物约37.3mg,装于空心胶囊中,共装3粒,每犬1粒。

[0075] 采血:

[0076] 给药后10min,30min,1h,2h,4h,6h,8h,24h采血。采血前固定动物,每个时间点通过前肢静脉采集全血(约400μL),加入到含有K₂EDTA抗凝管中。全血样品在高速离心机中4℃,8000转/分钟,离心6分钟,分离血浆,血浆必需在血液采集后的30分钟内制备,血浆于-80℃冰箱冻存。

[0077] 血浆样品分析:

[0078] 血浆样品分析均采用蛋白沉淀法:取血浆(50 μ L),加入内标阿法替尼马来酸盐(200 μ L,50ng/mL乙腈溶液),1500转/分钟涡旋3分钟,然后12000转/分钟离心5分钟,取上清液(100 μ L),再加入水(100 μ L),涡旋混匀,然后进行LC-MS/MS分析,测定血药浓度。

[0079] PK参数的计算:

[0080] PK参数采用Pharsight Phoenix 6.2软件计算。

[0081] 实验结果:

[0082] 表2、不同形态在比格犬体内的PK实验数据

化合物	Dose (mg/kg)	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0083] 晶型 I	3	4.95	2.00	15.3	112	115
晶型 II	3	3.98	2.00	14.6	110	111
无定形	3	2.47	2.00	16.6	68.6	79.9

[0084] $T_{1/2}$ 代表药物消除半衰期、 T_{max} 代表血药浓度达峰时间、 C_{max} 代表血药浓度达峰浓度、 AUC_{last} 代表药时曲线下面积0 $\rightarrow$ t、 AUC_{inf} 代表药时曲线下面积0 $\rightarrow\infty$

[0085] 由上述表2的实验结果可知,晶型I和晶型II与无定形化合物相比,药代动力学性质均有较大的改善,尤其是晶型I的半衰期更长,暴露量更高,表明晶型I和晶型II比无定形具有更好的成药性。

[0086] 实验例3、晶型I和晶型II稳定性考察

[0087] 供试品:式(I)化合物二盐酸盐的晶型I和晶型II,其制备方法见各实施例。

[0088] 晶型I的试验方法:

[0089] 将供试品在影响因素条件(高温60 $^{\circ}$ C)下放置30天,分别在固定时间点取样,与0天样品进行比较,测定XRPD、有关物质、含量、性状、酸度、水分等。在考察期间,样品用塑料袋外套铝箔密封包装。

[0090] 将供试品在加速条件(40 $^{\circ}$ C+RH 75%)下放置6个月,分别在固定时间点取样,考察XRPD、性状、有关物质、含量、酸度、水分等。

[0091] 将供试品在长期条件(25 $^{\circ}$ C)下放置6个月,分别在固定时间点取样,进行稳定性重点项目(有关物质)检查。

[0092] 并在加速和长期试验条件的最后一个点考察XRPD、性状、有关物质、含量、pH值、水分等。

[0093] 晶型II的试验方法:

[0094] 将供试品用培养皿敞口放置,考察供试品在影响因素条件(高温60 $^{\circ}$ C、25 $^{\circ}$ C-高湿RH 75%和25 $^{\circ}$ C-高湿RH 92.5%、光照条件)下放置5天、10天的稳定性;在40 $^{\circ}$ C条件下放置5天、10天、30天及25 $^{\circ}$ C条件下放置30天、90天的稳定性。分别于各固定时间点取样,按考察项目(水分(库仑)、有关物质、XRPD)进行考察。

[0095] (1) 含量测定

[0096] 按照中国药典(2010版)附录VD高效液相色谱法,采用0天样品作为对照品,用外

标法进行测定。

[0097] 操作条件

[0098] 仪器:高效液相色谱仪 (Agilent 1200series)

[0099] 色谱柱:以辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱 (HC-C₈, 4.6×250mm, 5μm)

[0100] 柱温:30℃

[0101] 流动相:流动相组份为0.03mol/L磷酸氢二铵/0.01mol/L高氯酸钠溶液-乙腈,采用反相等度洗脱

[0102] 流速:1.0mL/min

[0103] 进样量:10μL

[0104] 检测波长:254nm

[0105] (2) 有关物质

[0106] 按照中国药典 (2010版) 附录V D高效液相色谱法,采用面积归一化法进行测定。

[0107] 操作条件

[0108] 仪器:高效液相色谱仪 (Agilent 1200series)

[0109] 色谱柱:以辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱 (HC-C₈, 4.6×250mm, 5μm)

[0110] 柱温:30℃

[0111] 检测波长:230nm

[0112] 流动相:流动相组份为0.03mol/L磷酸氢二铵/高氯酸钠溶液-乙腈,采用反相梯度洗脱

[0113] 流速:1.0mL/min

[0114] 进样量:10μL

[0115] (3) 水分测定

[0116] 按照中国药典 (2010版) 附录VIII M水分测定法第一法B库仑滴定法测定。

[0117] 试验结果

[0118] 表3、晶型I的影响因素1个月稳定性结果

	条件	性状	pH	水分 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)	晶型 XRPD
[0119]	0 天	淡黄色粉末	2.8	3.9	100.8	0.15	晶型 I
	60℃-闭口-5 天	淡黄色粉末	2.8	4.5	100.9	0.23	晶型 I
	60℃-闭口-10 天	淡黄色粉末	2.7	4.5	100.7	0.24	晶型 I
	60℃-闭口-1 个月	淡黄色粉末	2.8	4.4	100.7	0.20	晶型 I

[0120] 表4、晶型I的加速及长期试验1个月稳定性结果

	条件	性状	pH	水分 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)	晶型 XRPD
[0121]	0 天	淡黄色粉末	2.8	3.9	100.8	0.15	晶型 I
	40℃1 个月	淡黄色粉末	2.8	4.6	100.9	0.19	晶型 I
	30℃1 个月	淡黄色粉末	2.8	4.3	100.8	0.18	晶型 I
	25℃1 个月	淡黄色粉末	2.8	4.2	100.7	0.18	晶型 I

[0122] 表5、晶型 II 的影响因素稳定性考察结果

	条件	水分(%)	有关物质 (%)	晶型 XRPD
[0123]	0 天	13.1	1.2	晶型 II
	40℃5 天	4.5	1.3	晶型 I
	40℃10 天	5.6	1.6	晶型 I
	40℃30 天	5.3	3.0	晶型 I
	25℃30 天	13.1	1.3	晶型 II
	25℃3 个月	13.4	1.3	晶型 II
	60℃5 天	4.4	1.8	晶型 I
	60℃10 天	5.3	2.3	晶型 I
	光照 5 天	13.2	1.5	晶型 II
	光照 10 天	13.3	1.8	晶型 II
	RH92.5%5 天	13.4	1.2	晶型 II
	RH92.5%10 天	13.5	1.3	晶型 II
	RH75%5 天	13.2	1.3	晶型 II
	RH75%10 天	13.3	1.3	晶型 II

[0124] 由上述表3和表4的数据可以看出,式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I在高温60℃(影响因素条件)下放置5天、10天、1个月 after 有关物质、含量、晶型均无明显变化,各检验项目几无变化,样品较为稳定;在加速条件和长期条件下放置1个月 after 有关物质、含量、晶型均无明显变化,各检验项目几无变化,样品较为稳定。显然,式(I)化合物的晶型I在各条件下放置1个月,各检验项目几无变化,样品较为稳定,由此可判断,晶型I的稳定性较高。

[0125] 由上述表5的数据可以看出,式(I)化合物的晶型II在40℃放置5天、10天、30天,水分下降明显,与晶型I的水分值相近,XRPD检测显示转变为晶型I;在60℃放置5天、10天,水分下降明显,与晶型I的水分值相近,XRPD检测显示转变为晶型I;在高湿条件(RH92.5%和RH75%)下,水分无明显变化,XRPD检测晶型没有发生变化;在光照条件下,水分无明显变化,XRPD检测晶型没有发生变化。由此可判断,晶型II对高温度条件比较敏感。

[0126] 综合表3-5中的实验数据可知,通过影响因素、加速条件和长期条件的考察,晶型I的有关物质、含量、水分、酸度、XRPD、性状等均无明显变化,而晶型II的水分和有关物质及XRPD均有不同程度的变化,说明晶型I的稳定性高于晶型II。

[0127] 以下通过实施例对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0128] 实施例1式(I)化合物二盐酸盐晶型I的制备

[0129] 按照W02012027960A1中的方法制备得到式(I)化合物的游离碱,将该游离碱148g悬浮于水(618ml)中,缓慢滴加12mol/L浓盐酸(48ml),加毕,搅拌溶解,析晶8h,抽滤,滤饼用水(20ml×2)淋洗,35℃真空干燥4h,真空度 -1.0×10^3 KPa,得粗品。粗品用丙酮-水=3.4:1(2250ml)在70℃重结晶得109g;加入丙酮:水=8:1(1200ml)25℃浆洗24h,抽滤,用丙

酮(200ml)淋洗,在35℃真空干燥6h,真空度 -1.0×10^3 KPa,得100.7g式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I。

[0130] 使用得到的晶型I进行X衍射测定,测定条件如下:

[0131] Cu-K α 线、**1.54Å**(单色器)、通过D/MAX-RB型X射线衍射仪测定。

[0132] 晶型I的XRPD衍射图谱如图8所示。由图8可知,晶型I以衍射角度(2 θ)表示的X-射线粉末衍射以下位置有特征峰:5.9、7.2、11.6、12.8、18.4、24.7、26.3处有较强的特征峰;并且在16.1、18.7、22.1处有特征峰;还在16.5、20.0、24.2、28.1、28.4、29.2、39.6处有特征峰。

[0133] 实施例2式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备一

[0134] 取式(I)化合物的二盐酸盐晶型I(200mg,0.34mmol),置于圆底烧瓶中,加入水(1mL)搅拌10h,取一定量溶液过滤,干燥,得到淡黄色晶体(固体),测试XRPD,为晶型II。

[0135] ①粉末X-射线衍射(XRPD衍射)

[0136] 使用得到的晶型II进行X衍射测定,测定条件如下:

[0137] Cu-K α 线、**1.54Å**(单色器)、通过D/MAX-RB型X射线衍射仪测定。

[0138] 上述晶型II的XRPD衍射图谱如图2所示。由图2可知,以衍射角度(2 θ)表示的X-射线粉末衍射在以下位置有特征峰:5.0、7.0、10.1、17.0、26.0、26.5处有较强的特征峰;并且在10.1、18.1、19.1、19.9、24.9处有特征峰;还在21.3、22.1、27.6、29.3、35.8处有特征峰。

[0139] ②DSC测定

[0140] 使用得到的晶型II进行DSC测定,测定条件如下:

[0141] 仪器型号Q2000TA差示扫描量热仪,氮气保护,升温速率5度/分钟。

[0142] 晶型II的DSC图谱如图5所示。由图5可知,晶型II在57-114.3℃存在第一个吸热转变峰,在114.5-175℃存在第二个吸热转变峰,在188.4-199.4℃存在第三个吸热转变峰。

[0143] ③TGA检测(结晶水测定)

[0144] 使用得到的晶型II进行TGA检测,检测条件如下:

[0145] 仪器型号Q50TA,测定条件是10℃每分钟升温至350℃。

[0146] 晶型II的TGA图谱如图6所示。由图6可知,晶型II在57.38℃脱水8.882%、在110.90℃脱水2.717%,与理论含3-5个水分子百分比数值8.5%、11.0%、13.4%相近。

[0147] 实施例3式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备二

[0148] 将式(I)化合物的游离碱(577g,1.13mol)加入水(2.9L)中,加入浓盐酸(12mol/L,185mL),全部溶解后将溶液过滤,滤液中加入少量晶型II的晶种,25℃搅拌8h,抽滤,滤饼35℃真空干燥20h得黄色晶型(462g,产率70.1%),测试XRPD,为晶型II。

[0149] XRPD衍射:衍射角度(2 θ)在以下位置有特征峰:

[0150] 4.9、7.0、10.1、16.9、25.9、26.4。

[0151] 实施例4式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备三

[0152] 取式(I)化合物的二盐酸盐晶型I(200mg,0.34mmol),置于圆底烧瓶中,加入丙酮(2mL)与水(0.2mL)的混合溶剂,室温浆洗4天,过滤,得到固体,测试XRPD,为晶型II。

[0153] XRPD衍射:衍射角度(2 θ)在以下位置有特征峰:

[0154] 4.9、7.1、10.1、17.0、26.0、26.5。

[0155] 实施例5式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备四

[0156] 取式(I)化合物的二盐酸盐晶型I (200mg, 0.34mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入乙醇(2mL) 与水(0.2mL) 的混合溶剂, 室温浆洗40h, 过滤, 得到固体, 测试XRPD, 为晶型II。

[0157] XRPD衍射: 衍射角度(2 θ) 在以下位置有特征峰:

[0158] 5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

[0159] 实施例6式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备五

[0160] 取式(I)化合物的二盐酸盐晶型I (200mg, 0.34mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入乙腈(2mL) 与水(0.2mL) 的混合溶剂, 室温浆洗40h, 过滤, 得到固体, 测试XRPD, 为晶型II。

[0161] XRPD衍射: 衍射角度(2 θ) 在以下位置有特征峰:

[0162] 5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

[0163] 实施例7式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备六

[0164] 取式(I)化合物的二盐酸盐晶型I (295g, 0.51mmol), 加入丙酮(3587mL) 和水(1043mL) 的混合溶剂。60℃搅拌回流约2小时, 少量未溶解。持续降温, 降至40℃时加入晶型II的晶种(1.5g), 过滤, 滤饼用混合溶剂(丙酮: 水=4:1, 300mL) 淋洗后再用丙酮(300mL) 淋洗两次, 得到固体, 测试XRPD, 为晶型II。

[0165] XRPD衍射: 衍射角度(2 θ) 在以下位置有特征峰:

[0166] 5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

[0167] 实施例8式(I)化合物的二盐酸盐的晶型II的制备七

[0168] 取式(I)化合物的二盐酸盐晶型I (100mg, 0.17mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入甲醇(1mL) 与水(0.1mL) 的混合溶剂, 室温浆洗24h, 离心去掉上清液, 30℃真空干燥1.5小时后, 测试XRPD图谱, 显示为晶型II。

[0169] 将异丙醇、正丁醇、四氢呋喃、二氧六环替换甲醇后, 相同的实验条件和操作下, 同样得到晶型II。

[0170] XRPD衍射: 衍射角度(2 θ) 在以下位置有特征峰:

[0171] 5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

[0172] 实施例9式(I)化合物的二盐酸盐的晶型I的制备

[0173] 取上述晶型II (10g, 0.02mol), 置于内径为8.8cm (面积为60.8cm²) 的培养皿中, 放入真空干燥箱中, 在 -1.0×10^3 KPa下35-40℃真空干燥, 干燥剂为颗粒状氯化钙固体(20g), 每一小时取样品, 测试其水分含量及XRPD图谱, 5小时后晶型II完全转化为晶型I。

[0174] ①粉末X-射线衍射(XRPD衍射)

[0175] 使用得到的晶型I进行X衍射测定, 测定条件如下:

[0176] Cu-K α 线、**1.54Å** (单色器)、通过D/MAX-RB型X射线衍射仪测定。

[0177] 晶型I的XRPD衍射图谱如图1所示。由图1可知, 晶型I以衍射角度(2 θ) 表示的X-射线粉末衍射以下位置有特征峰: 6.0、7.3、11.7、12.9、18.4、24.7、26.3处有较强的特征峰; 并且在16.0、18.7、21.9处有特征峰; 还在16.6、20.0、24.3、28.1、28.5、29.2、39.6处有特征峰。

[0178] ②DSC测定

[0179] 使用得到的晶型I进行DSC测定, 测定条件如下:

[0180] 仪器型号Q2000TA差示扫描量热仪, 氮气保护, 升温速率5度/分钟。

[0181] 晶型I的DSC图谱如图3所示。由图3可知,晶型I在109-188.5℃存在第一个吸热转变峰,在188.5-215℃存在第二个吸热转变峰

[0182] ③TGA检测(结晶水测定)

[0183] 使用得到的晶型I进行TGA检测,检测条件如下:

[0184] 仪器型号Q50TA,氮气保护,测定条件是10℃每分钟升温至350℃。

[0185] 晶型I的TGA图谱如图4所示。由图4可知,晶型I在114.09℃脱水2.987%,与理论含一个水分子百分比数值3.0%相近。

[0186] 实施例10式(I)化合物二盐酸盐的无定形的制备

[0187] 取式(I)化合物二盐酸盐的晶型II(150mg,0.26mmol)溶于甲醇(10mL)中,固体溶解后减压浓缩,得到固体粉末,XRPD测试显示为无特征峰,判断为无定形,具体参见说明书附图7。

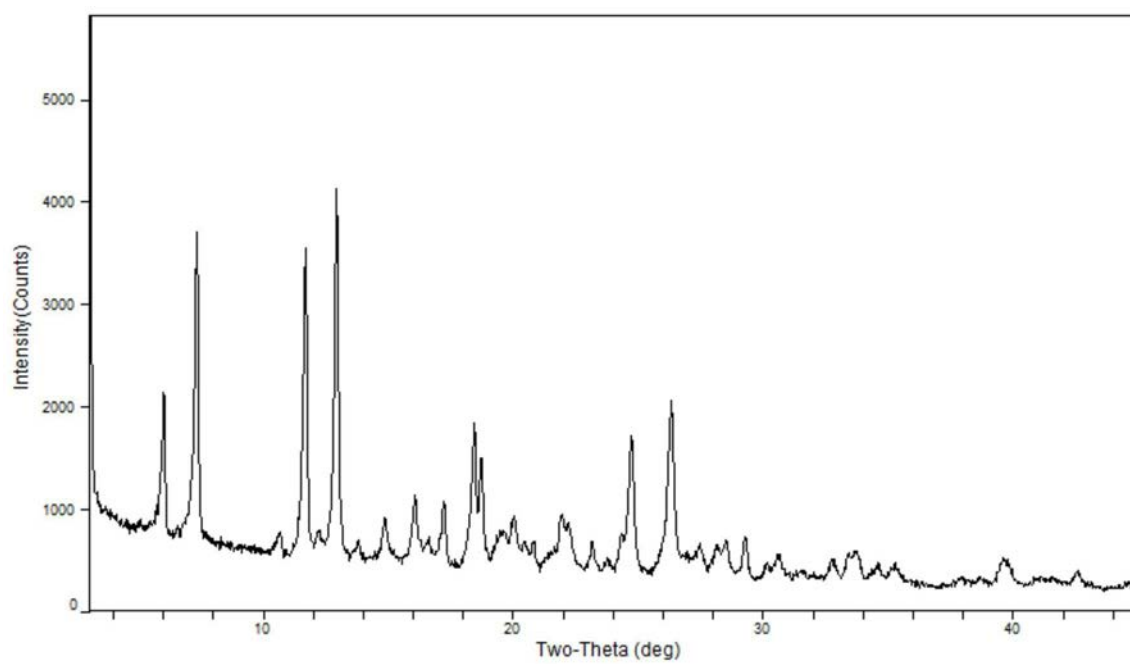


图1

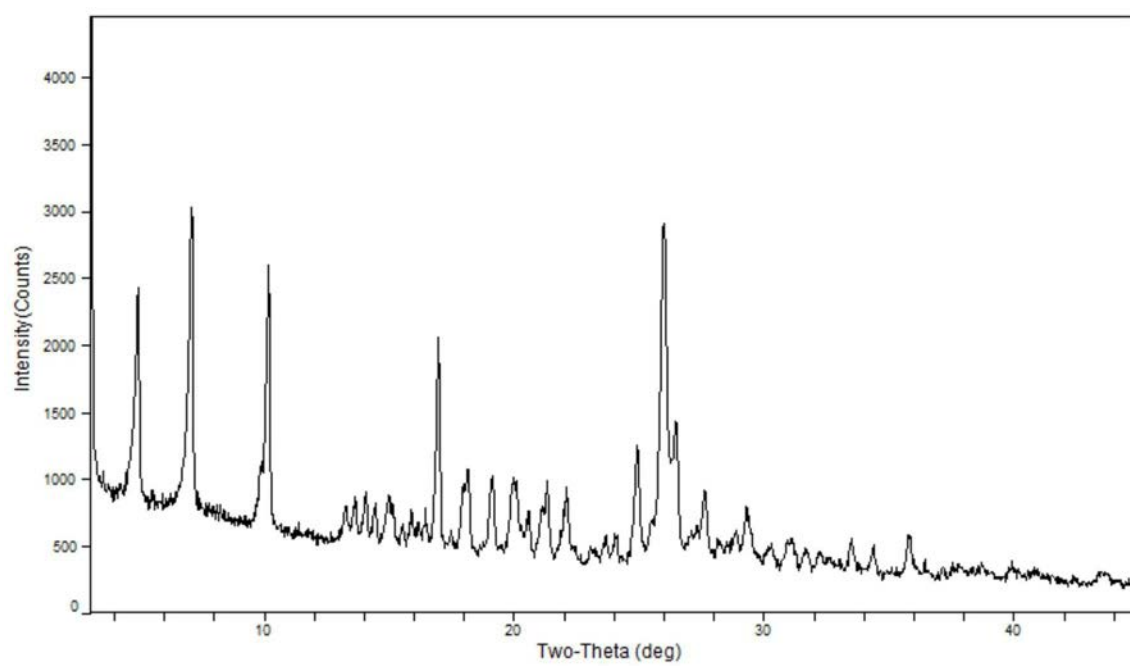


图2

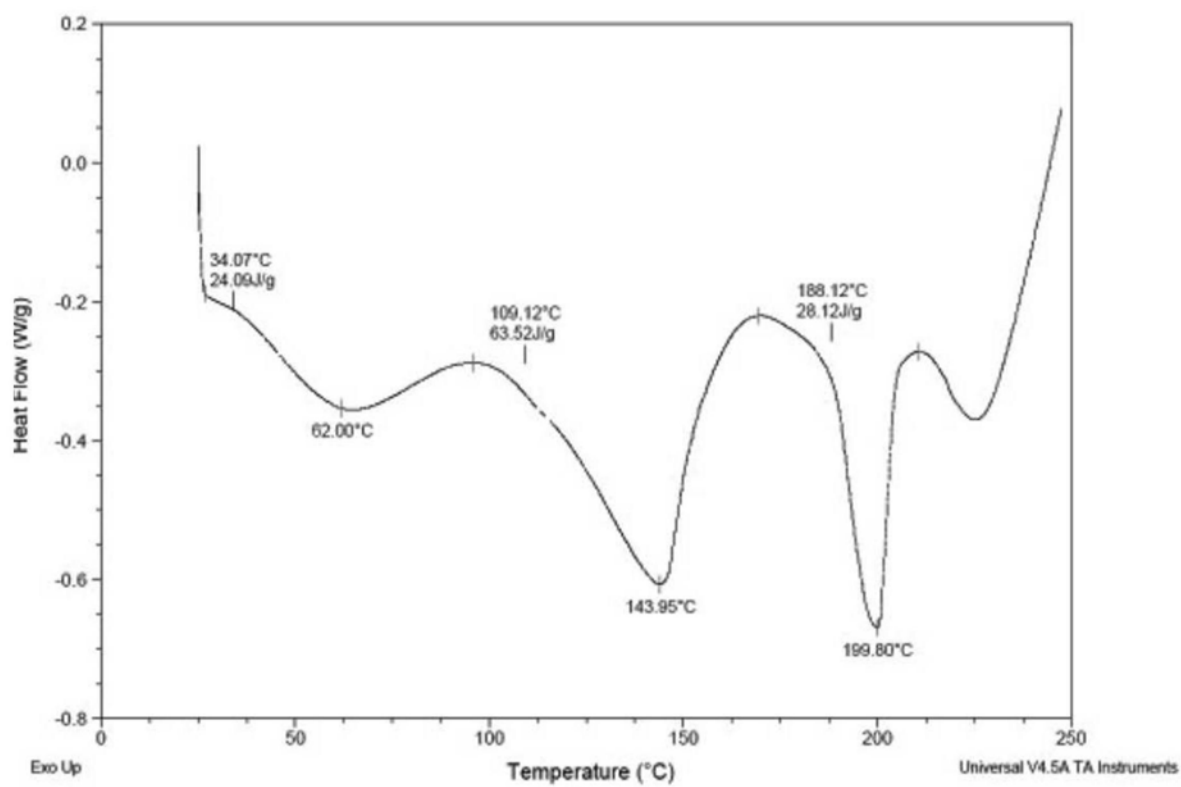


图3

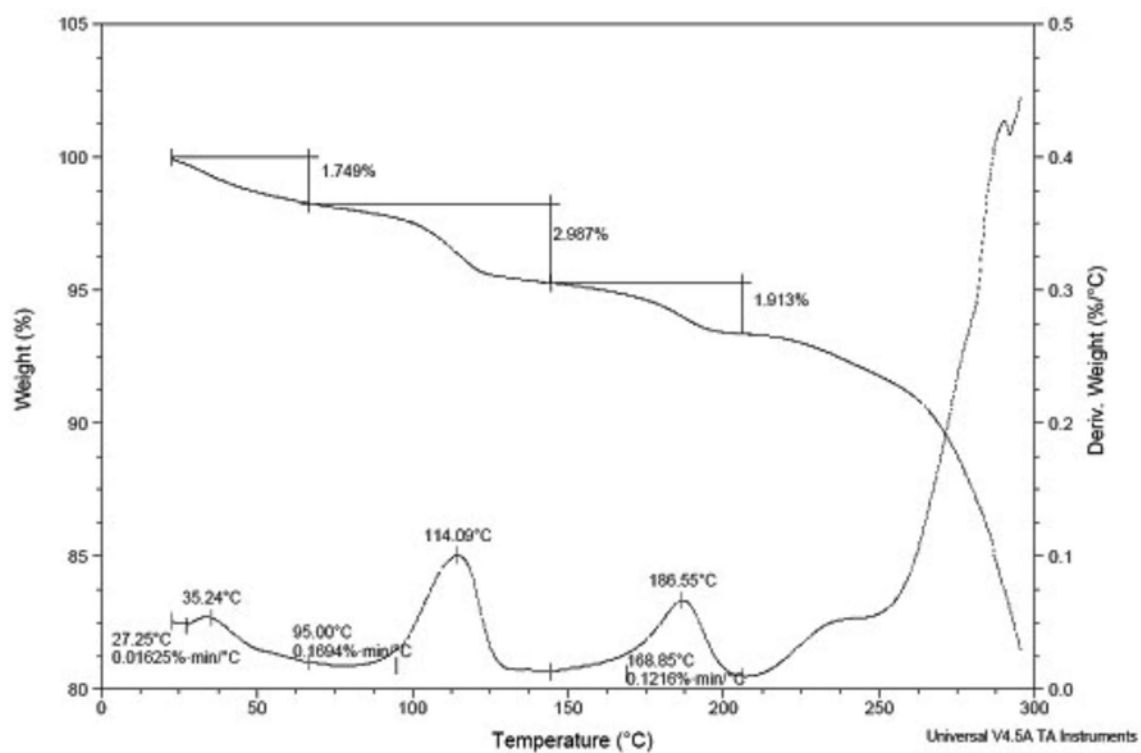


图4

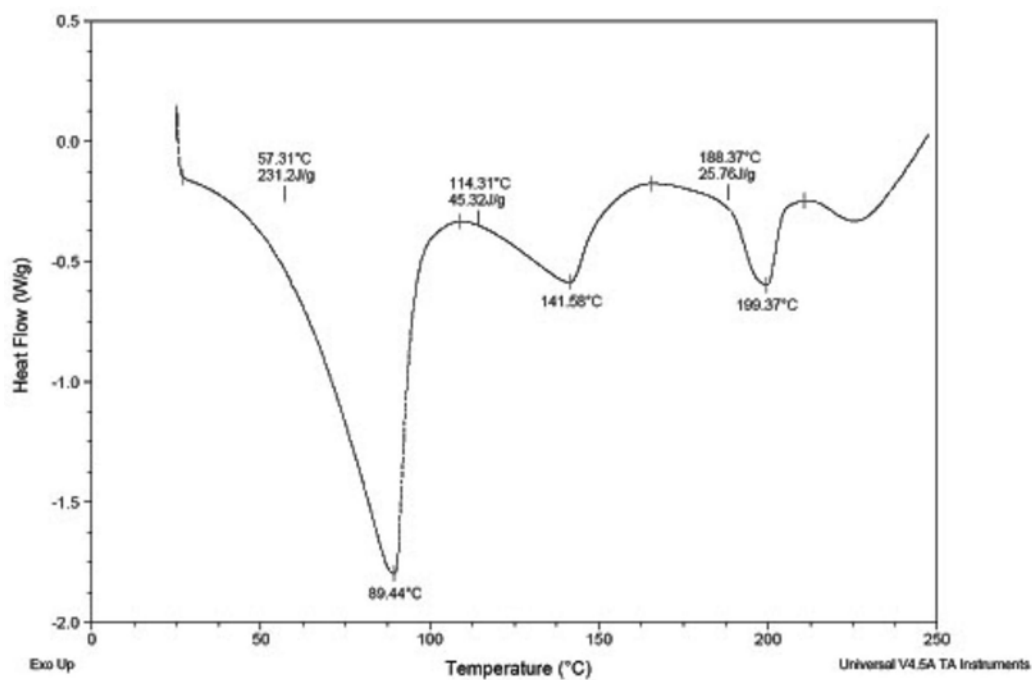


图5

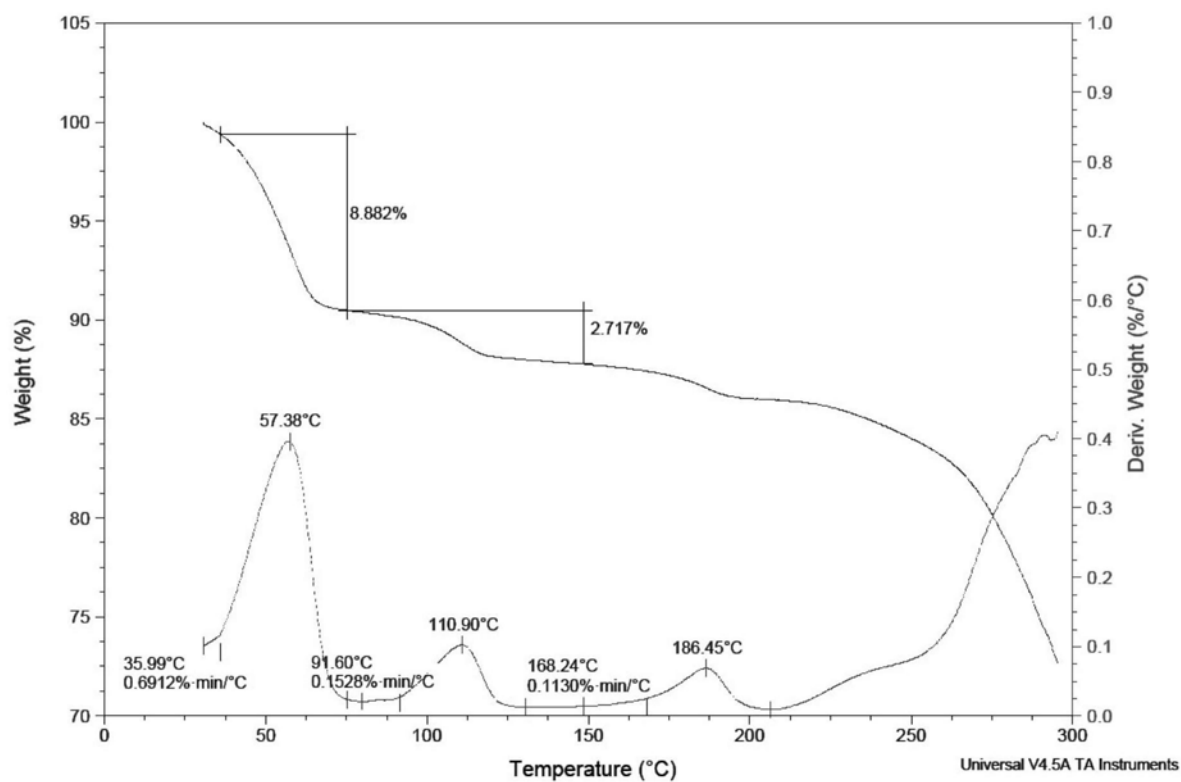


图6

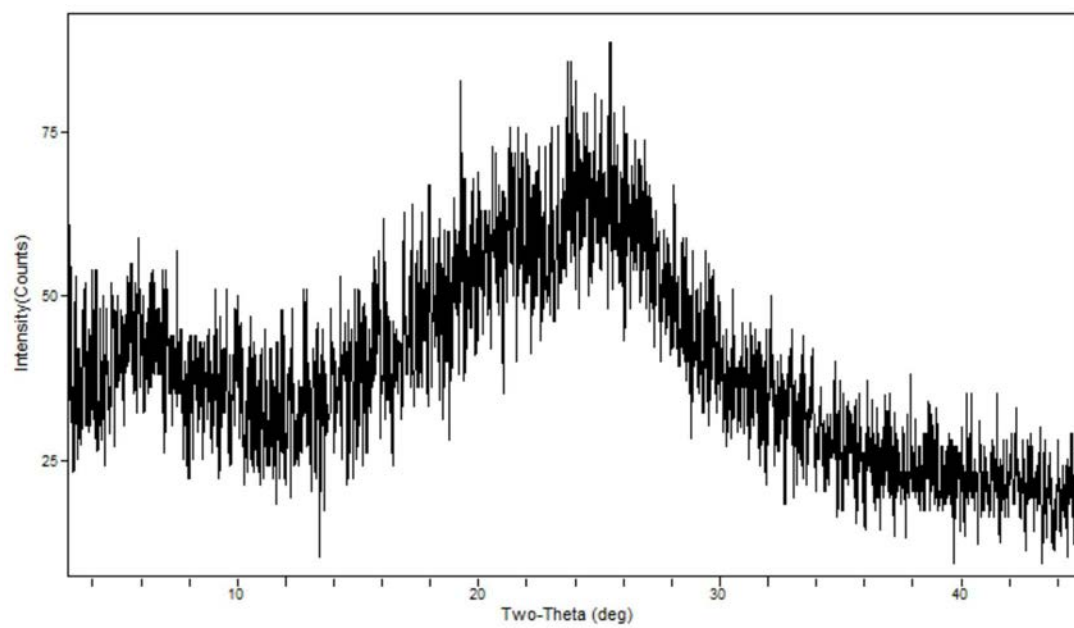


图7

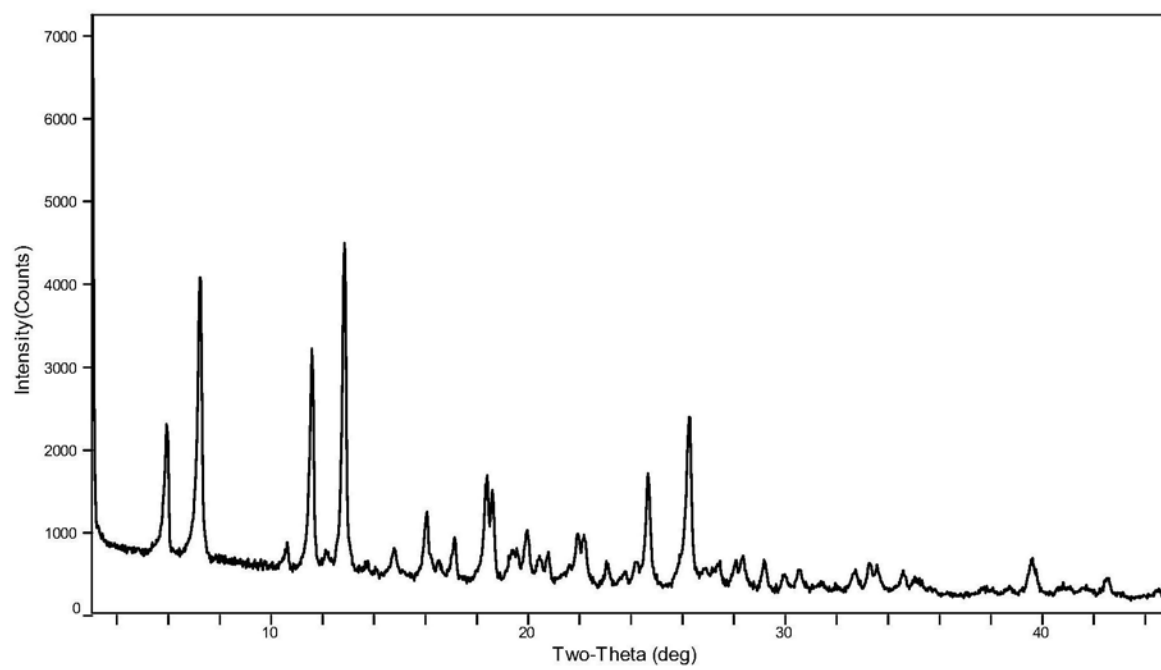


图8