



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201725207 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：105143911

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/05 中國大陸

201610006080.0

(71)申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.
(CN)

中國大陸

(72)發明人：武乖利 WU, GUAILI (CN)；邱振均 QIU, ZHENJUN (CN)；蘆熙 LU, XI (CN)；蘆韻 LU, YUN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：4 共 24 頁

(54)名稱

一種 BTK 激酶抑制劑的結晶形式及其製備方法

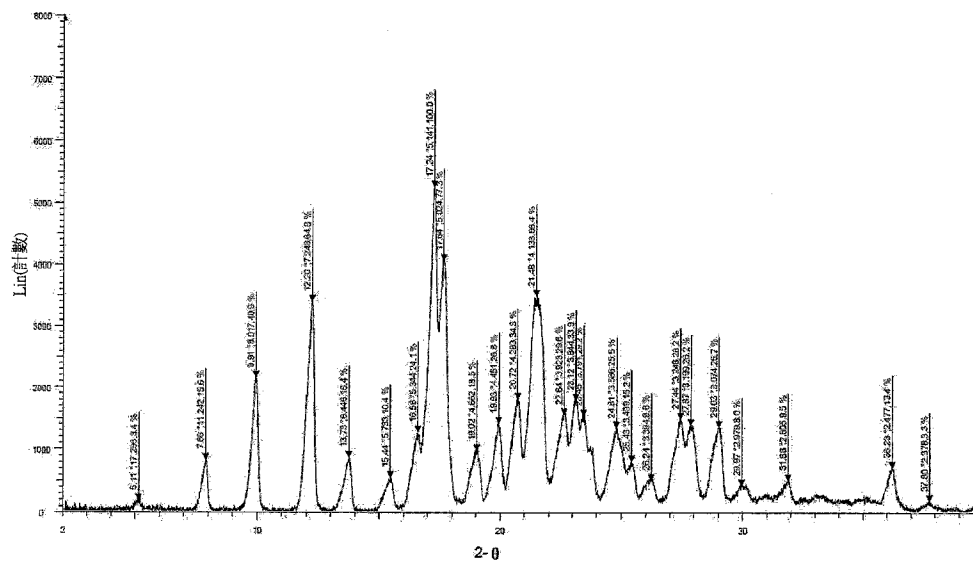
CRYSTALLINE FORM OF BTK KINASE INHIBITOR AND A PREPARATION METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明涉及一種 BTK 激酶抑制劑的結晶形式及其製備方法。具體地，本發明涉及(R)-1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮(式(I)化合物)的 I 型結晶及其製備方法。本發明所得到的式(I)化合物的 I 型結晶具備良好的晶型穩定性和化學穩定性，並且所用結晶溶劑低毒低殘留，可更好地用於臨床治療。

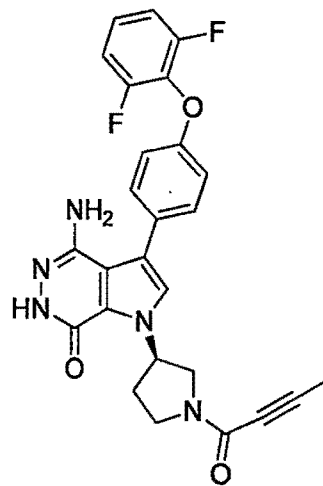
The present invention relates a crystalline form of BTK kinase inhibitor and a preparation method thereof. In particular, the present invention relates a type I crystal of (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorophenoxy)phenyl)-7-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)but-2-yn-1-one (formula I) and a preparation method thereof. The type I crystal of compound of formula (I) obtained by the present invention has a good chemical stability and crystal stability, and the used crystal-solvent has a low toxicity and residue, which can be better used in clinical treatment.

指定代表圖：



第3圖

特徵化學式：



式 (I)

201725207

發明摘要

※申請案號：105143911

※申請日：105/12/29

※IPC分類：**C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

一種 BTK 激酶抑制劑的結晶形式及其製備方法

CRYSTALLINE FORM OF BTK KINASE INHIBITOR
AND A PREPARATION METHOD THEREOF

【中文】

本發明涉及一種 BTK 激酶抑制劑的結晶形式及其製備方法。具體地，本發明涉及 (*R*)-1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒啉-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮(式(I)化合物)的 I 型結晶及其製備方法。本發明所得到式(I)化合物的 I 型結晶具備良好的晶型穩定性和化學穩定性，並且所用結晶溶劑低毒低殘留，可更好地用於臨床治療。

【英文】

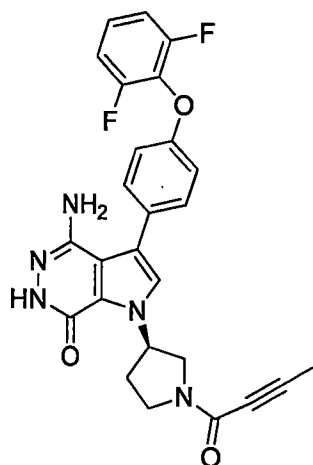
The present invention relates a crystalline form of BTK kinase inhibitor and a preparation method thereof. In particular, the present invention relates a type I crystal of (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorophenoxy)phenyl)-7-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)but-2-yn-1-one (formula I) and a preparation method thereof. The type I crystal of compound of formula (I) obtained by the present invention has a good chemical stability and crystal stability, and the used crystal-solvent has a low toxicity and residue, which can be better used in clinical treatment.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式（I）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種 BTK 激酶抑制劑的結晶形式及其製備方法

CRYSTALLINE FORM OF BTK KINASE INHIBITOR
AND A PREPARATION METHOD THEREOF

【技術領域】

本發明涉及一種 BTK 激酶抑制劑的結晶形式及其製備方法，具體地涉及 (*R*)-1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒咩-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮的結晶形式及製備方法。根據本發明的方法製備獲得的式(I)化合物可用於 B 細胞惡性腫瘤和自身免疫疾病的治療。

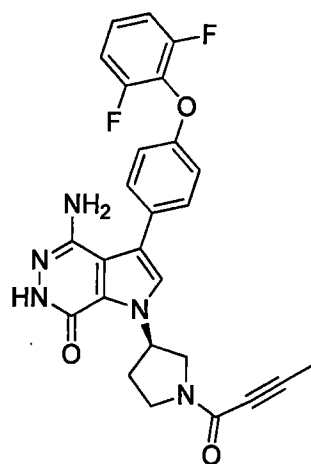
【先前技術】

免疫細胞通常可以分為 T 細胞與 B 細胞兩類，其中 B 細胞的主要職能是分泌各種抗體幫助人體抵禦各種外來的侵入。Bruton 酪胺酸蛋白激酶 (BTK) 是酪胺酸蛋白激酶亞家族的成員之一，屬於 Tec 家族激酶，主要在 B 細胞中表現，分佈於淋巴系統、造血及血液系統。B 細胞受體 (BCR) 對於包括慢性淋巴細胞性白血病 (CLL) 和非霍奇金氏淋巴瘤的 (NHL) 亞型，外套細胞淋巴瘤 (MCL)，和瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 在內的多種淋巴瘤的增殖及生存具有至關重要的調控作用，此外，B 細胞在類風濕關節炎，系統性紅斑狼瘡，多發性硬化症，以及其他

免疫疾病的發病機制中的作用已被臨床證實。Bruton 酪氨酸蛋白激酶（BTK）是 BCR 信號路徑中的一個關鍵的蛋白激酶。能夠調節正常 B 細胞的成熟、分化，也與多種 B 細胞淋巴組織失調疾病密切相關。因此，靶向小分子抑制劑 BTK 可對 B 細胞惡性腫瘤和自身免疫疾病的治療提供效益。

依魯替尼（Ibrutinib）是由 Pharmacyclics 和 Janssen 共同開發的第一代小分子 BTK 抑制劑，2013 年 11 月被 FDA 首次批准用於治療外套細胞淋巴瘤（MCL），隨後 2014 年 2 月又被批准用於治療慢性淋巴細胞白血病（CLL）。Ibrutinib 可以藉由它的邁克爾受體與 BTK 激酶上 ATP 結合區域的 481 號半胱氨酸不可逆地結合，進而抑制 BTK 對下游信號的傳遞，有效地控制腫瘤細胞的生長。

PCT/US14/61393 涉及一種式（I）化合物，即（*R*）-1-（3-（4-胺基-3-（4-（2，6-二氟苯氧基）苯基）-7-羥基-1*H*-吡咯并[2，3-*d*]嗒咩-1-基）吡咯烷-1-基）丁基-2-炔-1-酮，該化合物為新型 BTK 激酶抑制劑，在激酶選擇性，臨床療效或適應症，及安全性等方面均有所改善。但該專利中未對該化合物的結晶形式進行任何研究。



式 (I)

藥用的活性成分的晶型結構往往影響到該藥物的化學穩定性，結晶條件及儲存條件的不同有可能導致化合物的晶型結構的變化，有時還會伴隨著產生其他形態的晶型。一般來說，無定型的藥物產品沒有規則的晶型結構，往往具有其他缺陷，比如產物穩定性較差，析晶較細，過濾較難，易結塊，流動性差等。因此，改善上述產物的各方面性質是很有必要的，我們需要深入研究找到晶型純度較高並且具備良好化學穩定的新晶型。

【發明內容】

本發明的目的是提供一種 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮的 I 型結晶以及製備該晶型的方法。

我們觀察了式 (I) 化合物在不同結晶條件下得到的一系列結晶產物，對所得結晶產物進行了 X-繞射及 DSC 檢測，發現在本發明的結晶條件下，可以得到一種穩定性良好的晶型，我們稱其為 I 型結晶。本申請中的 I 型結晶的

DSC 圖譜顯示在 236.23°C 附近有熔融吸熱峰，使用 Cu-K α 輻射，得到以 2θ 角度和晶面間距表示的 X-射線粉末繞射圖譜，其中在以下 $2\theta \pm 0.2$ 處有特徵峰：9.91、12.20、17.24、17.64、21.48。

進一步的，該 I 型結晶在以下 $2\theta \pm 0.2$ 處有特徵峰：7.86、9.91、12.20、13.73、17.24、17.64、19.02、19.93、20.72、21.48、22.64、24.81、27.44、27.87。

進一步的，該 I 型結晶的 X-射線粉末繞射圖譜如第 3 圖所示，其中 $2\theta \pm 0.2$ 在 5.11 (17.30)，7.86 (11.24)，9.91 (8.92)，12.20 (7.25)，13.73 (6.45)，15.44 (5.73)，17.24 (5.14)，17.64 (5.02)，19.02 (4.66)，19.93 (4.45)，20.72 (4.28)，21.48 (4.13)，22.64 (3.92)，23.12 (3.84)，24.81 (3.59)，25.43 (3.50)，26.24 (3.39)，27.44 (3.25)，27.87 (3.20) 和 29.03 (3.07) 有特徵峰。

本發明還提供了式(I)化合物的 I 型結晶的製備方法。具體的，包括以下步驟：

(1) 將任意晶型或無定型的 (*R*)-1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻吡啶-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮固體加熱溶解於適量的有機溶劑中，冷卻析晶；

(2) 過濾、洗滌、乾燥。

步驟(1)中，該溶劑選自碳原子數小於等於 4 的醇類、酮類、腈類、醚類、酯類的任意一種或多種；或它們中的一種或多種與水的混合溶劑。較佳為甲醇、乙醇、異丙醇、

丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氫呋喃；或乙醇/水、N，N-二甲基甲醯胺/水、1，4-二氧六環/水。析晶時可以用單一溶劑，也可以用以上有機溶劑的混合溶劑。

進一步地，最佳的單一溶劑為乙醇。

重結晶的方法沒有特別限定，可以用通常的重結晶操作方法進行。例如，可以用原料式(I)化合物在有機溶劑加熱溶解後慢慢冷卻攪拌析晶，結晶完成後，經過濾乾燥，即可得到所需要的結晶。需特別說明的是，所濾取的結晶體通常在減壓下，在30~100℃左右，較佳為40~60℃的加熱條件下進行真空乾燥，就能達到去除重結晶溶劑的效果。

藉由示差掃描熱析法(DSC)、X-繞射圖譜測定，對得到的結晶體進行了晶型研究，同時對所得結晶的溶劑殘留進行了檢測。

按照本發明的方法製備的式(I)化合物結晶不含有或僅含有較低含量的殘留溶劑，符合國家藥典規定的有關醫藥產品殘留溶劑的限量要求，因而本發明的結晶可以較好地作為醫藥活性成分使用。

經研究表明，本發明製備的式(I)化合物的I型結晶在光照、高溫、高濕的條件下穩定性顯著好於無定型樣品，且在研磨、壓力和受熱等條件下，晶型穩定性良好，能夠滿足生產運輸儲存的藥用要求，生產技術穩定可重複可控，能夠適應於工業化生產。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係式 (I) 化合物的無定型固體的 X-射線粉末繞射圖譜。

第 2 圖係式 (I) 化合物的無定型固體的 DSC 譜圖。

第 3 圖係式 (I) 化合物的 I 型結晶的 X-射線粉末繞射圖譜。

第 4 圖係式 (I) 化合物的 I 型結晶的 DSC 譜圖。

【實施方式】

以下將結合實施例更詳細地解釋本發明，本發明的實施例僅用於說明本發明的技術方案，並非限定本發明的實質和範圍。

實驗所用的測試儀器

1、DSC 譜

儀器型號：Mettler Toledo DSC 1 Stare[®] System

吹掃氣：氮氣

升溫速率：10.0°C/min

溫度範圍：40-350°C

2、X-射線繞射譜

儀器型號：Bruker D8 Focus X-射線粉末繞射儀

射線：單色 Cu-K α 射線 ($\lambda=1.5406$)

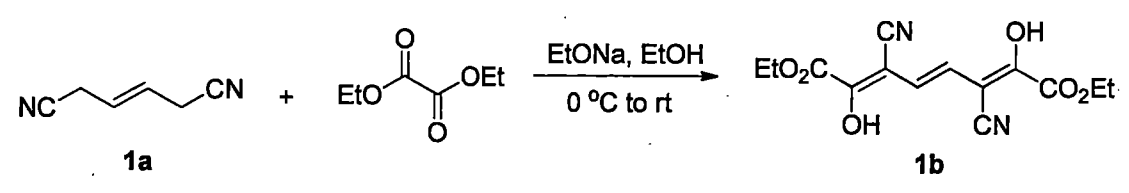
掃描方式： $\theta/2\theta$ ，掃描範圍：2-40°

電壓：40KV，電流：40mA

實施例 1、(R)-1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒咩-1-基)吡咯

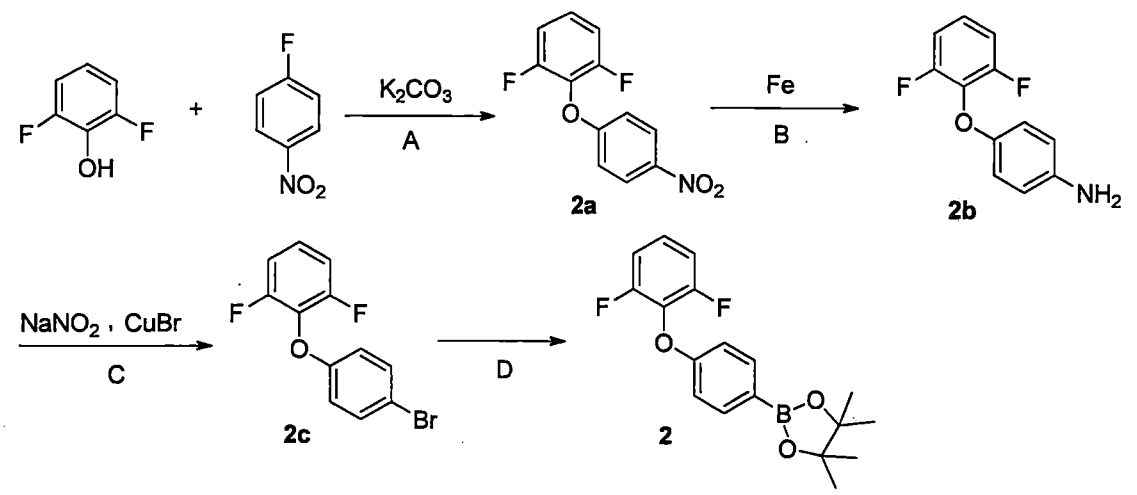
烷-1-基) 丁基-2-炔-1-酮的製備方法，包含以下三個部分：

第一部分：化合物 **1b** 的製備



將乙酸鈉的乙醇溶液（160ml，品質百分比為 21%，0.49mmol）加入 110ml 的乙醇中，在冰浴條件下，加入（64ml，0.47mol）草酸二乙酯。混合物攪拌 30 分鐘。然後將（16g，0.15mmol）（*E*）-己-3-烯腈 **1a** 的（30ml）乙醇溶液加入到混合物中，在室溫條件下攪拌過夜。在冰浴中冷卻後，過濾懸浮液。固體用少量的乙醇洗滌，然後溶於 380ml 水中。將溶液用鹽酸酸化至 pH 為 4，析出大量的固體，過濾，用水洗滌，乾燥，得到 11.9g 黃色固體 **1b**。

第二部分：化合物 **2** 的製備



步驟 A

將（3.0g，21.3mmol）2,6-二氟苯酚，（3.04g，23.4mmol）1-氟-4-硝基苯和（4.4g，32mmol）碳酸鉀加入到 50ml 乙腈中，回流 16 小時。冷卻至室溫後，除去溶劑。加入水，該

混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物用水、鹽水洗滌，硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到 4.9g 油狀物 **2a**。

步驟 B

將 (4.9g, 19.5mmol) 1, 3-二氟-2-(4-硝基苯氧基) 苯 **2a**，5ml 飽和氯化銨溶液和 (5.5g, 97.5mmol) 鐵粉加入到 40ml 甲醇中，回流 3 小時。將混合物過濾，在濾液中加入水，用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物用水、鹽水洗滌，硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到 4.1g 淺黃色油狀物 **2b**。

MS (ESI) : $m/z=222.1$ $[M+H]^+$ 。

步驟 C

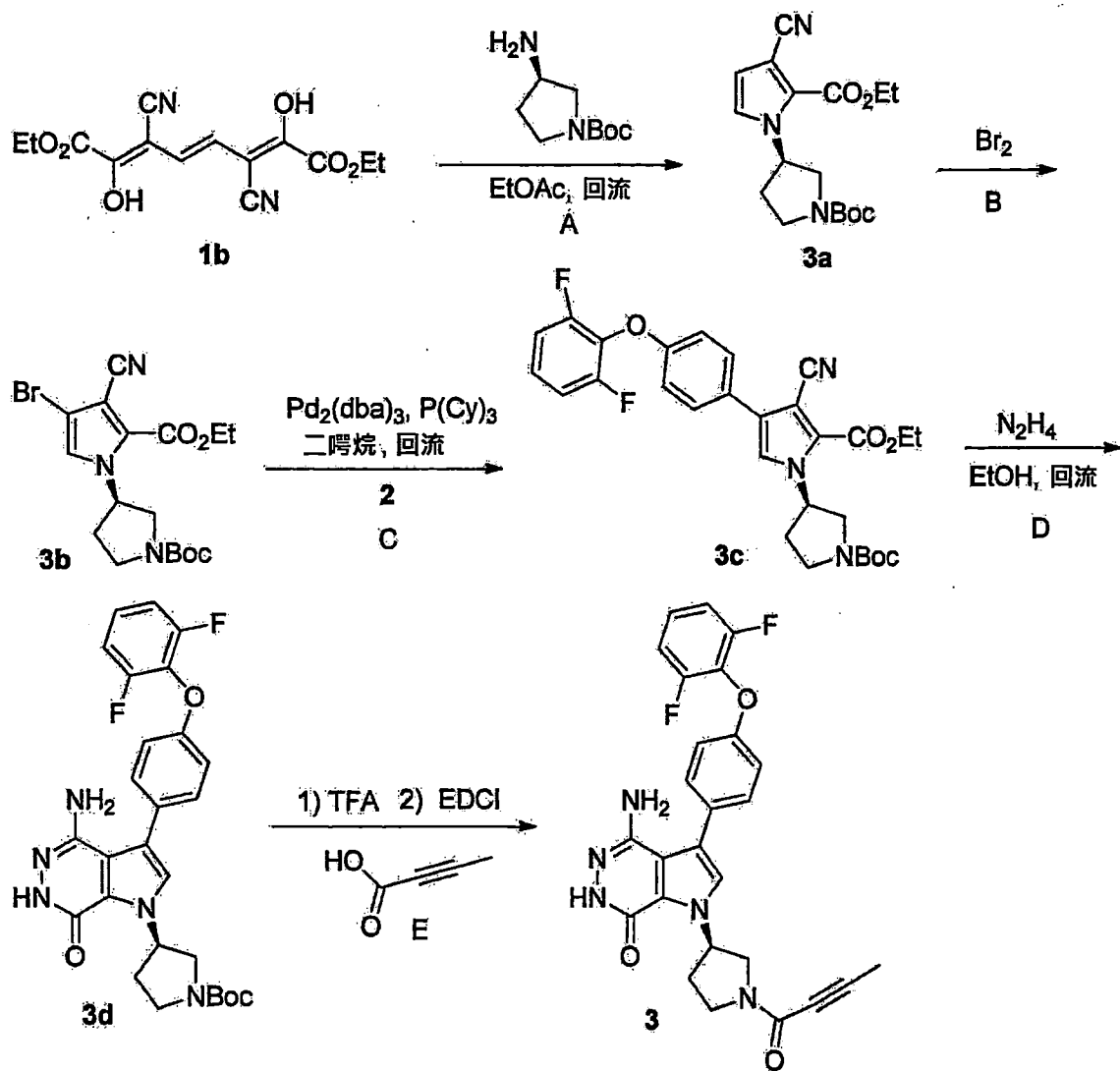
0°C 下，將 (4.1g, 18.5mmol) 4-(2, 6-二氟苯基) 苯胺 **2b** 加入到 2M 的 (50ml) 硫酸溶液中，再加入 (6.4g, 92.7mmol) 亞硝酸鈉的 (20ml) 水溶液。攪拌 40 分鐘，然後加入 (5.3g, 37mmol) 溴化銅。將所得混合物回流 16 小時，冷卻至室溫後，用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物用水、鹽水洗滌，硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到 1.6g 無色油狀物的 **2c**。

步驟 D

(1.6g, 3.6mmol) 2-(4-溴苯基)-1, 3-二氟苯 **2c**，(1.71g, 6.7mmol) 雙(頻那醇)二硼烷，(830mg, 8.4mmol) KOAc 和 (126mg, 0.18mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 加入到 40ml 的 1, 4-二氧六環中，在氮氣保護、80°C 條件下攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，除去溶劑。將殘餘物藉由矽膠層析純化，

得到 1.6g 無色油狀物 **2**。

第三部分：(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒咩-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮的製備



步驟 A

將 1.5g **1b** 加入到 84ml 乙酸乙酯中，溶液加熱到 60℃，然後滴加 1.41g (R)-1-第三丁氧羰基-3-氨基吡咯烷的 (21ml) 乙酸乙酯溶液。將混合物回流 4 小時。冷卻至室溫後，除去溶劑。殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 0.686g **3a**。

步驟 B

在 0℃ 條件下，將 0.686g **3a** 加入到 120ml 二氯甲烷中，緩慢滴加 (3.7g) Br₂ 的 (5ml) 二氯甲烷溶液。將混合物攪拌 1.5 小時，然後用 10% 硫代硫酸鈉溶液和飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。將兩相分離，水相用二氯甲烷萃取。將合併的有機萃取物用過量的 Boc₂O 處理，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 0.342g **3b**。

步驟 C

在氮氣保護下，將 (198mg, 0.48mmol) **3b**，(160mg, 0.48mmol) **2** 和 (188mg, 0.72mmol) K₃PO₄·3H₂O 加入到 (10ml/1ml) 1, 4-二氧六環/水中。接下來加入 (22mg, 0.024mmol) Pd₂(dba)₃ 和 (14mg, 0.048mmol) P(Cy)₃。將得到的混合物在氮氣環境中回流 16 小時。冷卻至室溫後，過濾，將濾液濃縮。殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 59mg 白色固體狀 **3c**。

MS (ESI) : m/z=538 [M+H]⁺。

步驟 D

將 (72mg, 0.13mmol) **3c** 和 1ml N₂H₄·H₂O 加入到 5ml 乙醇中，混合物回流 16 小時。冷卻至室溫後，除去溶劑。殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 24mg 白色固體 **3d**。

MS (ESI) : m/z=524 [M+H]⁺。

步驟 E

將 (40mg, 0.08mmol) **3d** 加入到 5ml 二氯甲烷中，再加入 1ml 三氟乙酸。將混合物在室溫下攪拌 3 小時並濃縮，

得到 49mg 油狀物 **3e**。在 49mg **3e** 的 (5ml) 二氯甲烷溶液中，加入 (13mg, 0.16mmol) 丁基-2-炔酸，(31mg, 0.16mmol) 碳化二亞胺和 (17mg, 0.16mmol) 三氟乙酸酐。將得到的混合物在室溫下攪拌 18 小時並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 20mg 標題化合物 **3**，為白色固體。該固體樣品的 X-射線繞射譜圖見第 1 圖，顯示無晶型特徵吸收峰，DSC 譜圖見第 2 圖，在 350℃ 以下未見熔融吸熱峰，據此確定產物為無定型固體。

MS (ESI): $m/z = 490 [M+H]^+$ 。

實施例 2

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 50ml 單口瓶中，加入 15ml 無水乙醇，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 805mg，產率為 80.5%。該結晶樣品的 X-射線繞射譜圖見第 3 圖。該結晶在約 5.11 (17.30)，7.86 (11.24)，9.91 (8.92)，12.20 (7.25)，13.73 (6.45)，15.44 (5.73)，17.24 (5.14)，17.64 (5.02)，19.02 (4.66)，19.93 (4.45)，20.72 (4.28)，21.48 (4.13)，22.64 (3.92)，23.12 (3.84)，24.81 (3.59)，25.43 (3.50)，26.24 (3.39)，27.44 (3.25)，27.87 (3.20) 和 29.03 (3.07) 處有特徵峰。DSC 譜圖見第 4 圖，有尖銳熔融吸熱峰 236.23℃，將此晶型定義為 I 晶型。

實施例 3

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 50ml 單口瓶中，加入 15ml 無水甲醇，加熱回

流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 765mg，產率為 76.5%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 4

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 50ml 單口瓶中，加入 15ml 異丙醇，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 745mg，產率為 74.5%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 5

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 50ml 單口瓶中，加入 10ml 乙酸乙酯，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 690mg，產率為 69.0%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 6

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 50ml 單口瓶中，加入 10ml 丙酮，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 660mg，產率為 66.0%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 7

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 50ml 單口瓶中，加入 10ml 乙腈，加熱回流溶

清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 810mg，產率為 81.0%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 8

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 25ml 單口瓶中，加入 3ml 四氫呋喃，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 587mg，產率為 58.7%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 9

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 25ml 單口瓶中，加入 7ml 乙醇/水 (V: V=1: 1)，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 657mg，產率為 65.7%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 10

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製備) 加入到 25ml 單口瓶中，加入 7ml N, N-二甲基甲醯胺/水 (V: V=1: 1)，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 600mg，產率為 60.0%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 11

取 (1.0g, 2.04mmol) 式 (I) 化合物 (按實施例 1 製

備) 加入到 25ml 單口瓶中，加入 10ml 1，4-二氧六環/水 (V：V=1：2)，加熱回流溶清，冷卻，有大量固體析出，抽濾，乾燥得固體 793mg，產率為 79.3%。該結晶樣品的 X-射線繞射圖譜和 DSC 圖譜經研究對比，確定產物為 I 晶型。

實施例 12

將實施例 1 所得的無定型和實施例 2 製得的 I 型結晶的樣品分別敞口平攤放置，觀察在光照 (4500Lux)，加熱 (40℃，60℃)，高濕 (RH75%，RH90%) 條件下樣品的穩定性。觀察取樣時間為 5 天和 10 天，HPLC 檢測純度見表 1。

表 1、式 (I) 化合物 I 型結晶和無定型樣品的穩定性比較

批號	時間 (天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
I 型結晶 20150323	0	99.21%	99.21%	99.21%	99.21%	99.21%
	5	99.26%	99.28%	99.26%	99.30%	99.30%
	10	99.25%	99.35%	99.25%	99.25%	99.32%
無定型 20150331	0	97.70%	97.70%	97.70%	97.70%	97.70%
	5	97.67%	97.64%	97.68%	97.52%	97.50%
	10	97.62%	97.57%	97.52%	97.59%	97.48%

穩定性觀察結果表明，I 型結晶和無定型樣品在敞口放置的條件下，經光照、高溫和高濕條件下的穩定性比較

發現，在光照、高溫和高濕的條件下，I 型結晶的穩定性顯著好於無定型樣品。

實施例 13

將按實施例 2 方法製得式 (I) 化合物的 I 型結晶進行研磨、加熱及壓片處理，研究結果表明晶型穩定，詳細的實驗資料參見下表 2。

表 2、式 (I) 化合物 I 晶型特殊穩定性研究

批號	處理方法	實驗過程	晶型	DSC 峰值
20150427G	研磨處理 10 分鐘	取式 (I) 化合物 I 晶型樣品 1g，在氮氣保護下，在研鉢中研磨 10 分鐘。	I 晶型	239.32℃
20150427H	80℃ 加熱 處理 3 小時	取式 (I) 化合物 I 晶型樣品 1g，平鋪，在 80℃ 加熱 3 小時。	I 晶型	238.98℃
20150427P	壓片處理	用式 (I) 化合物 I 晶型樣品壓製成片。	I 晶型	241.19℃

【符號說明】

無。

申請專利範圍

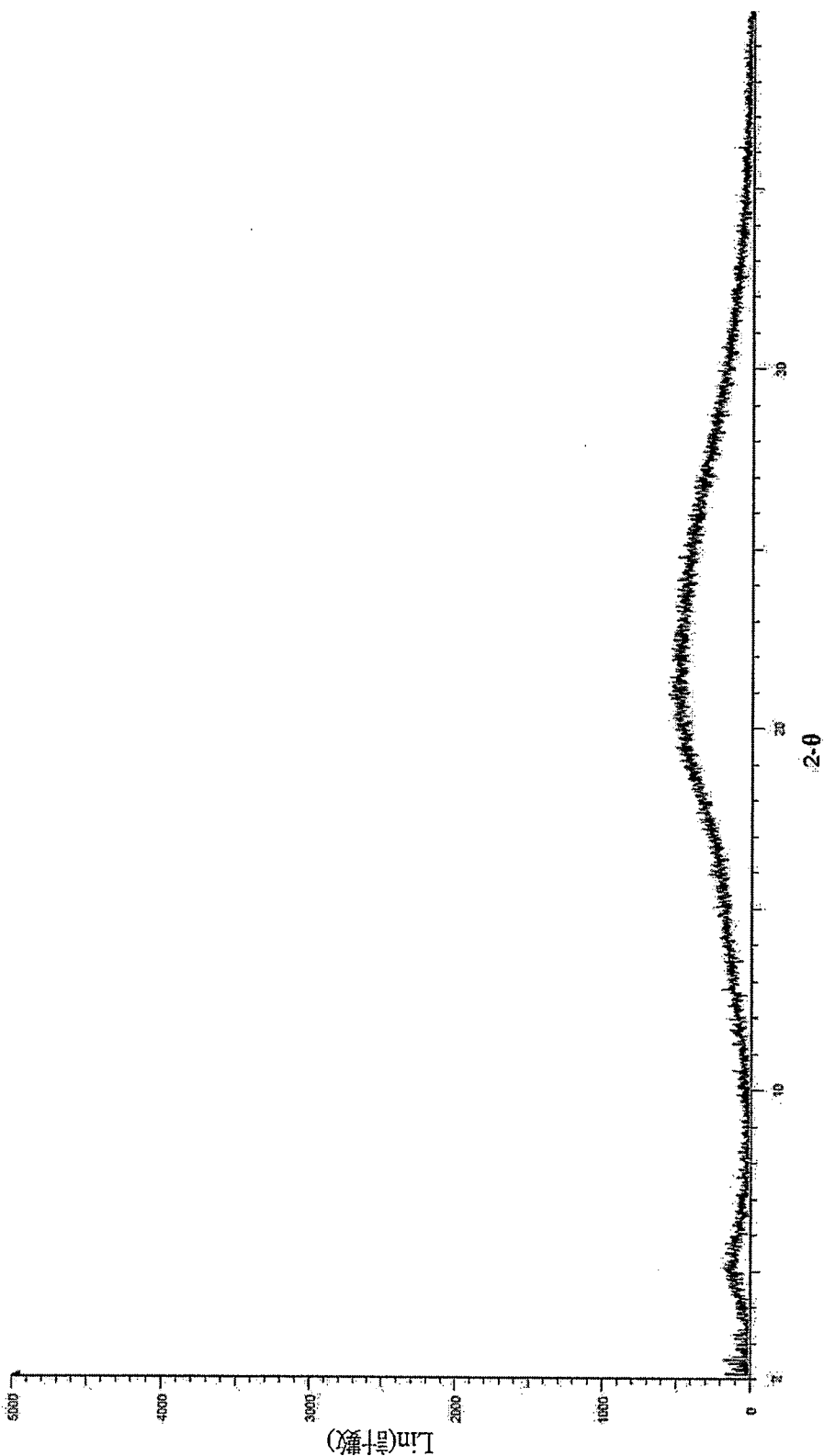
1. 一種 (R) -1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒吡-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮的 I 晶型，其中，使用 Cu-K α 輻射，得到以 2θ 角度和晶面間距表示的 X-射線粉末繞射圖譜，該晶型在以下 $2\theta \pm 0.2$ 處有特徵峰：9.91、12.20、17.24、17.64、21.48。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的 I 晶型，該晶型在以下 $2\theta \pm 0.2$ 處有特徵峰：7.86、9.91、12.20、13.73、17.24、17.64、19.02、19.93、20.72、21.48、22.64、24.81、27.44、27.87。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的 I 晶型，該晶型具有如第 3 圖所示的 X-射線粉末繞射圖譜，其中，在 $2\theta \pm 0.2$ 為約 5.11、7.86、9.91、12.20、13.73、15.44、17.24、17.64、19.02、19.93、20.72、21.48、22.64、23.12、24.81、25.43、26.24、27.44、27.87 和 29.03 處有特徵峰。
4. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的 (R) -1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒吡-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮的 I 晶型的方法，該方法包括下述步驟：
 - 1) 將任意晶型或無定型的 (R) -1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒吡-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮固體加熱溶解於適量的有機溶劑中，冷卻、析晶，該溶劑係選自

碳原子數小於等於 4 的醇類、酮類、腈類、醚類、酯類的任意一種或多種；或它們中的一種或多種與水的混合溶劑；

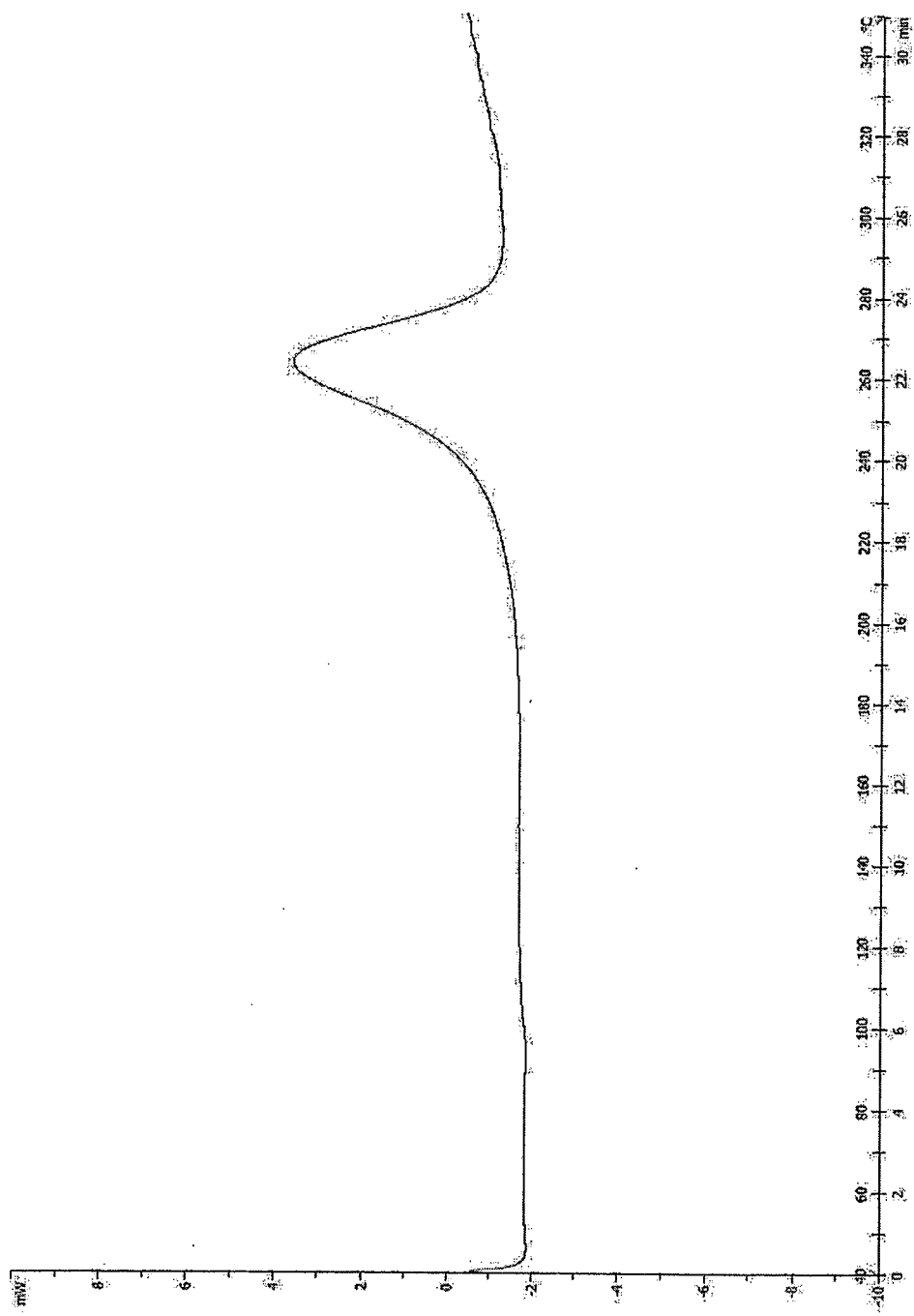
2) 過濾結晶並洗滌，乾燥。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述的方法，其中，在步驟 1) 中所述的溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氫呋喃；或乙醇/水、N，N-二甲基甲醯胺/水、1，4-二氧六環/水。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法，其中，該單一溶劑為乙醇。
7. 一種藥物組成物，其含有如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的 (*R*)-1-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-羥基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嗒咩-1-基)吡咯烷-1-基)丁基-2-炔-1-酮的 I 晶型以及藥學上可接受的載體。
8. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的 I 晶型或如申請專利範圍第 7 項所述的藥物組成物在製備治療與 BTK 激酶有關的疾病的藥物中的用途。
9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的 I 晶型或如申請專利範圍第 7 項所述的藥物組成物在製備 B 細胞惡性腫瘤和自身免疫疾病藥物中的用途。

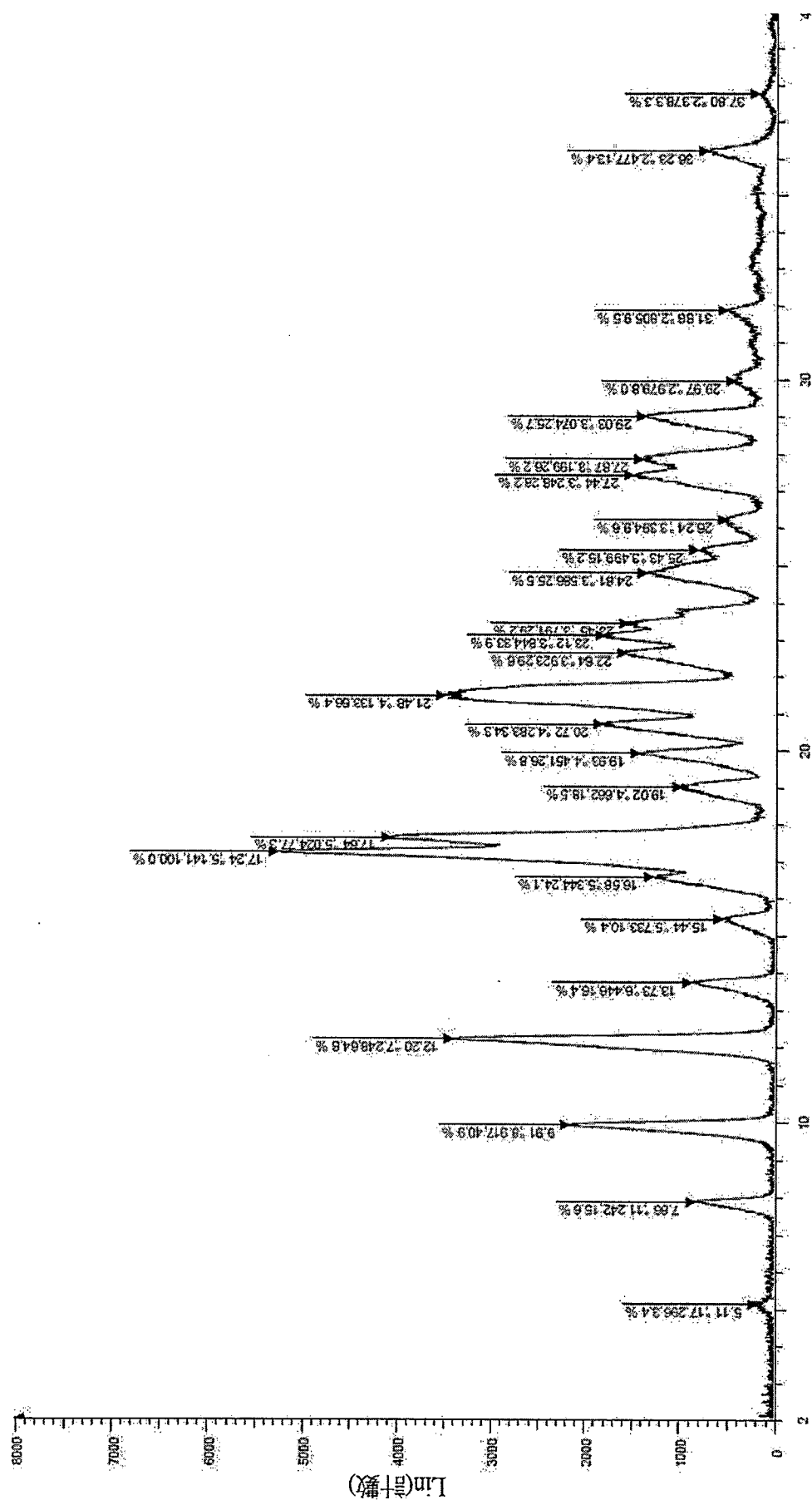
圖式



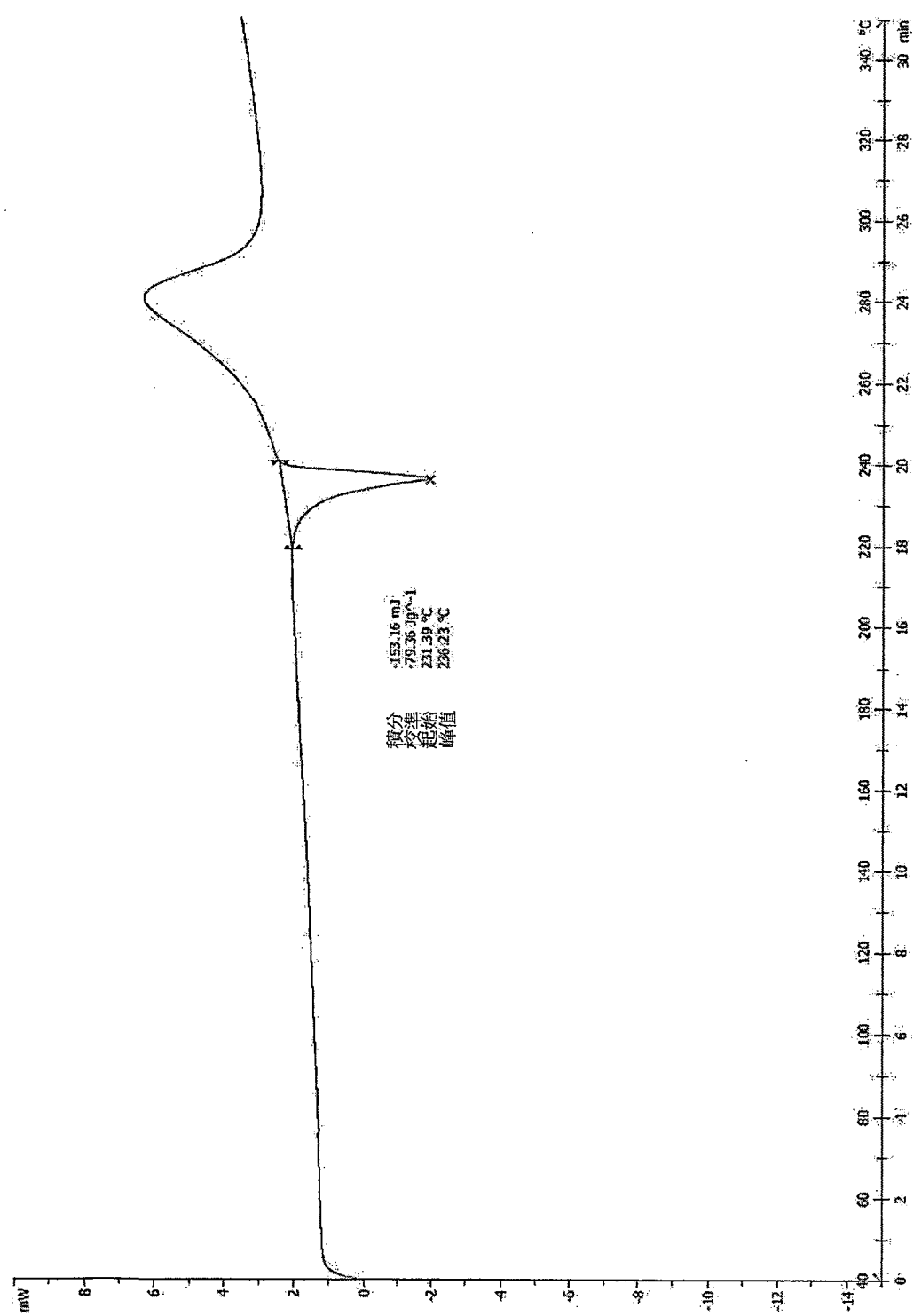
第1圖



第2圖



第3圖



第4圖