

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年6月29日 (29.06.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/107985 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/111767
- (22) 国际申请日: 2016年12月23日 (23.12.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510996543.8 2015年12月25日 (25.12.2015) CN
- (71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司 (XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新开发区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。
- (72) 发明人: 舒楚天 (SHU, Chutian); 中国山东省济南市高新开发区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。王金远 (WANG, Jinyuan); 中国山东省济南市高新开发区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。王振华 (WANG, Zhenhua); 中国山东省济南市高新开发区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。
- (74) 代理人: 中国专利代理(香港)有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区港湾道23号鹰君中心22号楼, Hong Kong (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: CRYSTALS OF QUINAZOLINE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 喹唑啉衍生物的晶体及其制备方法

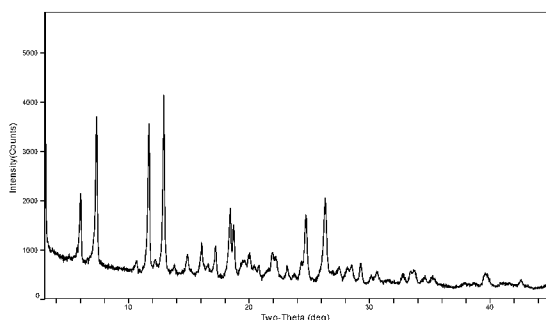
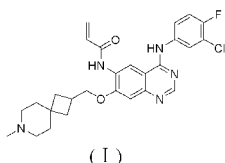


图1



(57) Abstract: The present invention relates to polymorph I and polymorph II of dihydrochloride of N-(4-(3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)methoxy)quinazolin-6-yl)acrylamide and a preparation method for the polymorphs. Polymorph I, using Cu-Ka radiation, has characteristic peaks at $6.0 \pm 0.2^\circ$, $7.3 \pm 0.2^\circ$, $11.7 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$, $18.4 \pm 0.2^\circ$, $24.7 \pm 0.2^\circ$, and $26.3 \pm 0.2^\circ$ in X-ray powder diffraction expressed in terms of angle 2θ . Polymorph II, using Cu-Ka radiation, has characteristic peaks at $5.0 \pm 0.2^\circ$, $7.0 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $26.0 \pm 0.2^\circ$, and $26.5 \pm 0.2^\circ$ in X-ray powder diffraction expressed in terms of angle 2θ .

(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)喹唑啉-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-Ka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, 晶型II使用Cu-Ka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。

WO 2017/107985 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

喹唑啉衍生物的晶体及其制备方法

技术领域

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

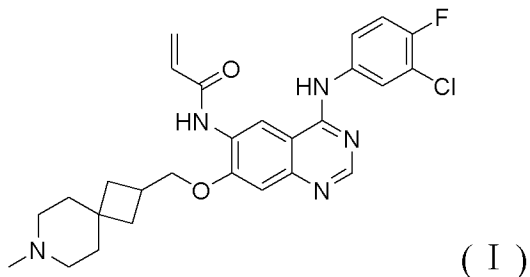
蛋白酪氨酸激酶(Protein tyrosine kinase, PTKs)是一类将磷酸基团从 ATP 催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶，其在正常细胞生长中发挥作用。许多生长因子受体蛋白通过酪氨酸激酶发挥作用，并且通过该过程影响信号通路的传导，进而调节细胞生长。然而，在某些条件下，这些受体或者突变或者过量表达，变得异常，引起细胞繁殖不受控制，导致肿瘤生长，最终引发熟知的疾病——癌。生长因子受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂通过抑制上述磷酸化过程，起到治疗癌和其他特征为非控制的或异常细胞生长的疾病。

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。

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。

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 WO2012027960A1 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。



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。

10

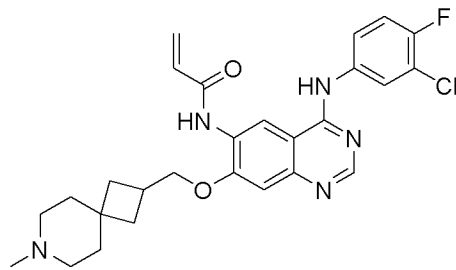
发明内容

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。

15 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。

具体而言, 本发明涉及下述技术方案。

20 (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,



(I)。

(2) 如(1)所述的晶型 I，其具有如下晶型结构：使用 Cu-Ka 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、
5 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

(3) 如(2)所述的晶型 I，其具有如下晶型结构：使用 Cu-Ka 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(1)所述的晶型 I，其利用差示扫描量热法 (DSC)，
10 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(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%。

(6) 如(1)所述的晶型 I，其为含有 1 分子水的水合物。

(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-Ka 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。
15

(8) 如(7)所述的晶型 II，其具有如下晶型结构：使用 Cu-Ka 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。
20

(9) 如(8)所述的晶型 II，其具有如下晶型结构：使用 Cu-Ka 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、
25 $27.6\pm 0.2^\circ$ 、 $29.3\pm 0.2^\circ$ 、 $35.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

(10) 如(7)所述的晶型 II，其利用差示扫描量热法 (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(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%。

(12) 如(7)所述的晶型 II, 其为含有 3-5 个分子水的水合物。

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
5 制备方法。其中, 所使用的式(I)的无定形化合物可以采用 WO2012027960A1 中公开的方法合成。

(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
10 入浓盐酸, 将溶液过滤, 干燥, 得到晶型 II。

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 12 mol/L。

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

所述真空条件为, 压力- 1.0×10^3 KPa、温度 35-40 °C、真空干燥时
间 3-8 小时。

(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。

(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。

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
25 溶剂优选乙腈。

(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/
30

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。

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。

5 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。

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。

10

附图说明

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)。

15 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)。

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 ($^{\circ}\text{C}$)。

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 ($^{\circ}\text{C}$)。

20 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 ($^{\circ}\text{C}$)。

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 ($^{\circ}\text{C}$)。

25 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)。

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

30 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。

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，

5 以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

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

10 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。

15 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。

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

20 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)。

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

30 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(-175~725℃)、分辨率高、试样用量少。

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
5 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。
10

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。
20
25

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。

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、
30

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。

5 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。

10 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。

实验方案

15 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。

实验例 1、水中溶解性考察

20 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。

试验方法：

①溶解性试验：取供试品，少量多次滴加相应的溶剂，在 25 °C 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。

25 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。

实验结果：

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) 溶解度：39.14 | 略溶，(溶解性：23.23) 溶解度：28.94 |

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

实验例 2、不同形态在比格犬体内的药物动力学评价

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)

5 化合物二盐酸盐, 其制备方法见各实施例。

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

实验方法:

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

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

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

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

15 采血:

给药后 10 min, 30 min, 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 400 μ L), 加入到含有 K₂EDTA 抗凝管中。全血样品在高速离心机中 4 $^{\circ}$ C, 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
20 于-80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存。

血浆样品分析:

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, 50 ng/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),
25 涡旋混匀, 然后进行 LC-MS/MS 分析, 测定血药浓度。

PK 参数的计算:

PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.2 软件计算。

实验结果:

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) |
|-------|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 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 |

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→t、AUC_{inf} 代表药时曲线下面积 0→∞。

- 5 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。

实验例 3、晶型 I 和晶型 II 稳定性考察

- 10 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。

晶型 I 的试验方法：

将供试品在影响因素条件(高温 60 °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。

- 15 将供试品在加速条件(40 °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。

将供试品在长期条件(25 °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。

- 20 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。

晶型 II 的试验方法：

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 °C、25 °C-高湿 RH 75 %和 25 °C-高湿 RH 92.5 %、光照条件)下放置 5 天、10 天的稳定性；在 40 °C 条件下放置 5 天、10 天、30 天及 25 °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。

25

(1) 含量测定

按照中国药典（2010版）附录V D 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。

操作条件

仪器：高效液相色谱仪（Agilent 1200 series）

5 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 × 250 mm, 5 μm)

柱温：30 °C

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

10 流速：1.0 mL/min

进样量：10 μL

检测波长：254 nm

（2）有关物质

15 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。

操作条件

仪器：高效液相色谱仪(Agilent 1200 series)

20 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 × 250 mm, 5 μm)

柱温：30 °C

检测波长：230 nm

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

流速：1.0 mL/min

25 进样量：10 μL

（3）水分测定

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。

试验结果

30

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 |
|--------------|-------|-----|-------|-------|-------------|------------|
| 0 天 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 3.9 | 100.8 | 0.15 | 晶型 I |
| 60°C-闭口-5 天 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 4.5 | 100.9 | 0.23 | 晶型 I |
| 60°C-闭口-10 天 | 淡黄色粉末 | 2.7 | 4.5 | 100.7 | 0.24 | 晶型 I |
| 60°C-闭口-1 个月 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 4.4 | 100.7 | 0.20 | 晶型 I |

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 |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------------|------------|
| 0 天 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 3.9 | 100.8 | 0.15 | 晶型 I |
| 40°C 1 个月 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 4.6 | 100.9 | 0.19 | 晶型 I |
| 30°C 1 个月 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 4.3 | 100.8 | 0.18 | 晶型 I |
| 25°C 1 个月 | 淡黄色粉末 | 2.8 | 4.2 | 100.7 | 0.18 | 晶型 I |

5 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 |
|--------------|-------|---------|------------|
| 0 天 | 13.1 | 1.2 | 晶型 II |
| 40°C 5 天 | 4.5 | 1.3 | 晶型 I |
| 40°C 10 天 | 5.6 | 1.6 | 晶型 I |
| 40°C 30 天 | 5.3 | 3.0 | 晶型 I |
| 25°C 30 天 | 13.1 | 1.3 | 晶型 II |
| 25°C 3 个月 | 13.4 | 1.3 | 晶型 II |
| 60°C 5 天 | 4.4 | 1.8 | 晶型 I |
| 60°C 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 |

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 个月后有物质、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 个月后有物质、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。

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 对高温条件比较敏感。

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。

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。

实施例 1 式(I)化合物二盐酸盐晶型 I 的制备

按照 WO2012027960A1 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。

使用得到的晶型 I 进行 X 衍射测定,测定条件如下:

Cu-Ka 线、1.54Å(单色器)、通过 D/MAX-RB 型 X 射线衍射仪测定。

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(2θ)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。

实施例 2 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备一

取式(I)化合物的二盐酸盐晶型 I(200 mg, 0.34 mmol)，置于圆底烧瓶中，加入水(1 mL)搅拌 10 h，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。

①粉末 X-射线衍射(XRPD 衍射)

使用得到的晶型 II 进行 X 衍射测定，测定条件如下：

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

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(2θ)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。

②DSC 测定

使用得到的晶型 II 进行 DSC 测定，测定条件如下：

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

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

③TGA 检测(结晶水测定)

使用得到的晶型 II 进行 TGA 检测，检测条件如下：

仪器型号 Q50TA，测定条件是 10 °C 每分钟升温至 350 °C。

晶型 II 的 TGA 图谱如图 6 所示。由图 6 可知，晶型 II 在 57.38 °C 脱水 8.882 %、在 110.90 °C 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。

实施例 3 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备二

将式(I)化合物的游离碱(577 g, 1.13 mol)加入水(2.9 L)中，加入浓盐酸(12 mol/L, 185 mL)，全部溶解后将溶液过滤，滤液中加入少量晶

型 II 的晶种, 25 °C 搅拌 8 h, 抽滤, 滤饼 35 °C 真空干燥 20 h 得黄色晶型(462 g, 产率 70.1 %), 测试 XRPD, 为晶型 II。

XRPD 衍射: 衍射角度(2θ)在以下位置有特征峰:

4.9、7.0、10.1、16.9、25.9、26.4。

5 实施例 4 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备三

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

XRPD 衍射: 衍射角度(2θ)在以下位置有特征峰:

10 4.9、7.1、10.1、17.0、26.0、26.5。

实施例 5 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备四

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

15 XRPD 衍射: 衍射角度(2θ)在以下位置有特征峰:

5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

实施例 6 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备五

取式(I)化合物的二盐酸盐晶型 I(200 mg, 0.34 mmol), 置于圆底烧瓶中, 加入乙腈(2 mL)与水(0.2 mL)的混合溶剂, 室温浆洗 40 h, 过滤, 20 得到固体, 测试 XRPD, 为晶型 II。

XRPD 衍射: 衍射角度(2θ)在以下位置有特征峰:

5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

实施例 7 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备六

取式(I)化合物的二盐酸盐晶型 I(295 g, 0.51 mmol), 加入丙酮 25 (3587 mL)和水(1043 mL)的混合溶剂。60 °C 搅拌回流约 2 小时, 少量未溶解。持续降温, 降至 40 °C 时加入晶型 II 的晶种(1.5 g), 过滤, 滤饼用混合溶剂(丙酮:水=4:1, 300 mL)淋洗后再用丙酮(300 mL)淋洗两次, 得到固体, 测试 XRPD, 为晶型 II。

XRPD 衍射: 衍射角度(2θ)在以下位置有特征峰:

30 5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

实施例 8 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 II 的制备七

取式(I)化合物的二盐酸盐晶型 I(100 mg, 0.17 mmol), 置于圆底烧

瓶中，加入甲醇(1 mL)与水(0.1 mL)的混合溶剂，室温浆洗 24 h，离心去掉上清液，30 °C 真空干燥 1.5 小时后，测试 XRPD 图谱，显示为晶型 II。

5 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。

XRPD 衍射：衍射角度(2θ)在以下位置有特征峰：

5.0、7.2、10.2、17.1、26.1、26.6。

实施例 9 式(I)化合物的二盐酸盐的晶型 I 的制备

10 取上述晶型 II (10 g, 0.02 mol)，置于内径为 8.8cm(面积为 60.8 cm²)的培养皿中，放入真空干燥箱中，在 -1.0×10^3 KPa 下 35-40 °C 真空干燥，干燥剂为颗粒状氯化钙固体(20 g)，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。

①粉末 X-射线衍射(XRPD 衍射)

使用得到的晶型 I 进行 X 衍射测定，测定条件如下：

15 Cu-Kα 线、1.54Å(单色器)、通过 D/MAX-RB 型 X 射线衍射仪测定。

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(2θ)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。

②DSC 测定

使用得到的晶型 I 进行 DSC 测定，测定条件如下：

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

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

③TGA 检测(结晶水测定)

使用得到的晶型 I 进行 TGA 检测，检测条件如下：

30 仪器型号 Q50TA，氮气保护，测定条件是 10 °C 每分钟升温至 350 °C。

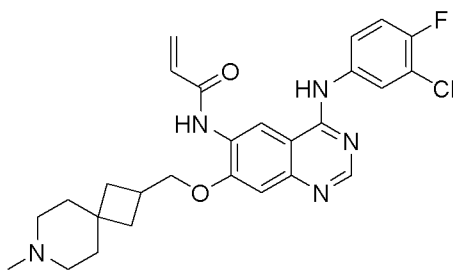
晶型 I 的 TGA 图谱如图 4 所示。由图 4 可知，晶型 I 在 114.09 °C 脱水 2.987%，与理论含一个水分子百分比数值 3.0 % 相近。

实施例 10 式(I)化合物二盐酸盐的无定形的制备

取式(I)化合物二盐酸盐的晶型 II (150 mg, 0.26 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 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。

权 利 要 求

- 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，
5 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，



- 10 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。

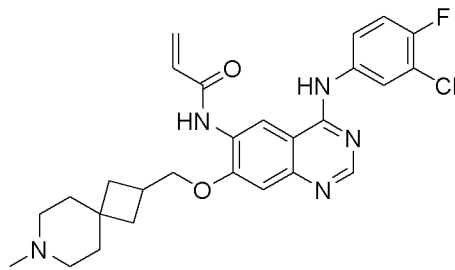
- 3、如权利要求 2 所述的晶型 I，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，还在 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、
15 $28.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.2\pm 0.2^\circ$ 、 $39.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

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
20 %。

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，
25 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 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、
5 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9\pm 0.2^\circ$ 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。

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。

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。

17、如权利要求 16 中所述的晶型 II 的制备方法，其特征在于，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。

5 18、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。

19、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。

10 20、如权利要求 19 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、中枢神经系统肿瘤、前列腺癌或甲状腺癌；所述非
15 癌性疾病选自皮肤或前列腺的良性增生。

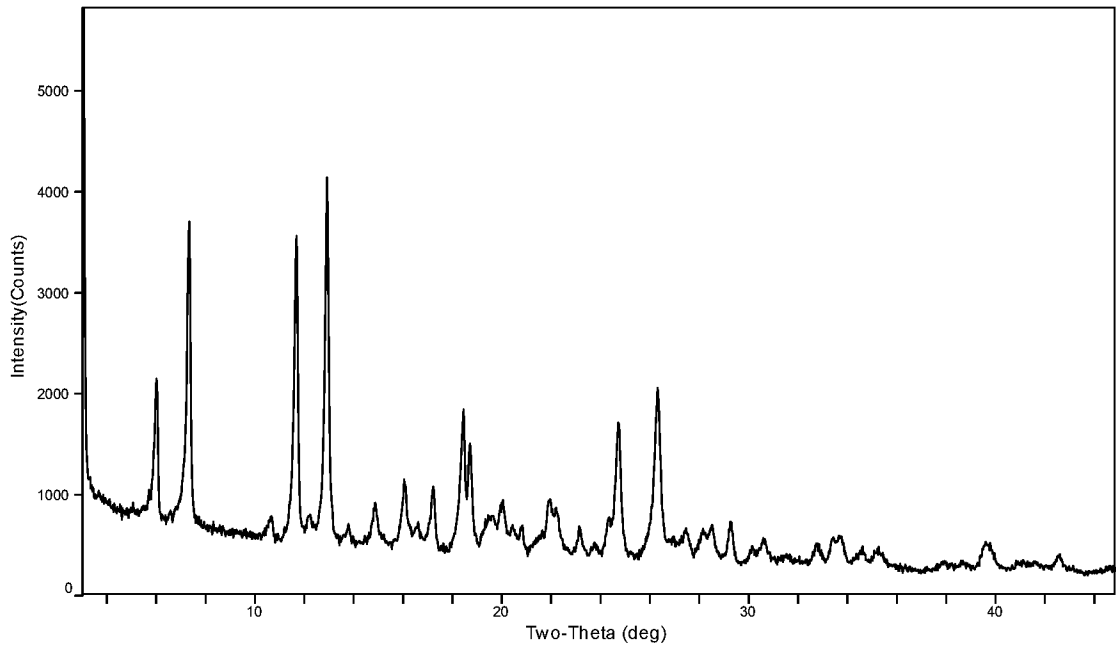


图 1

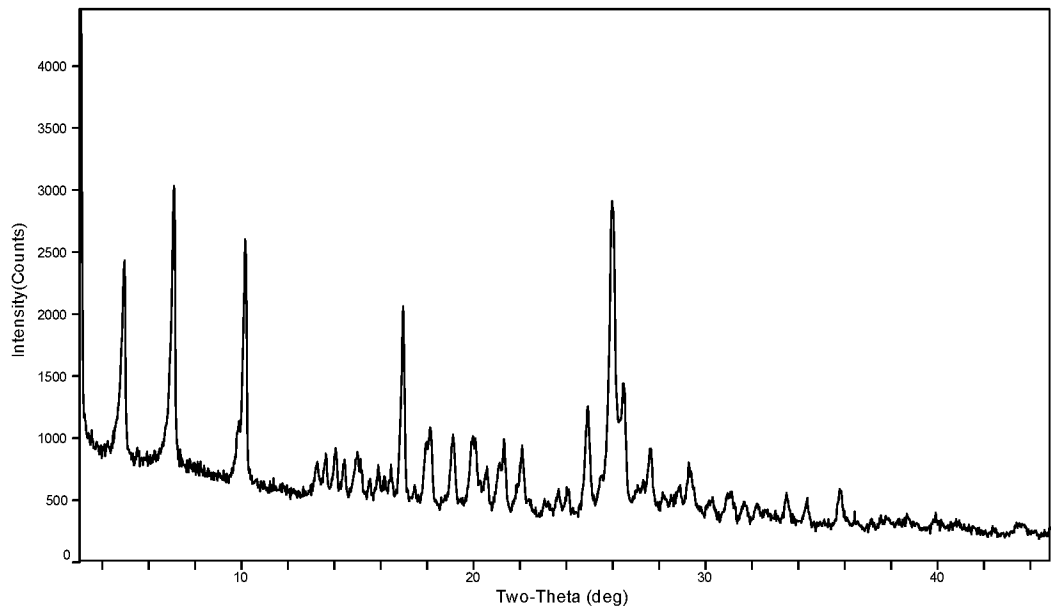


图 2

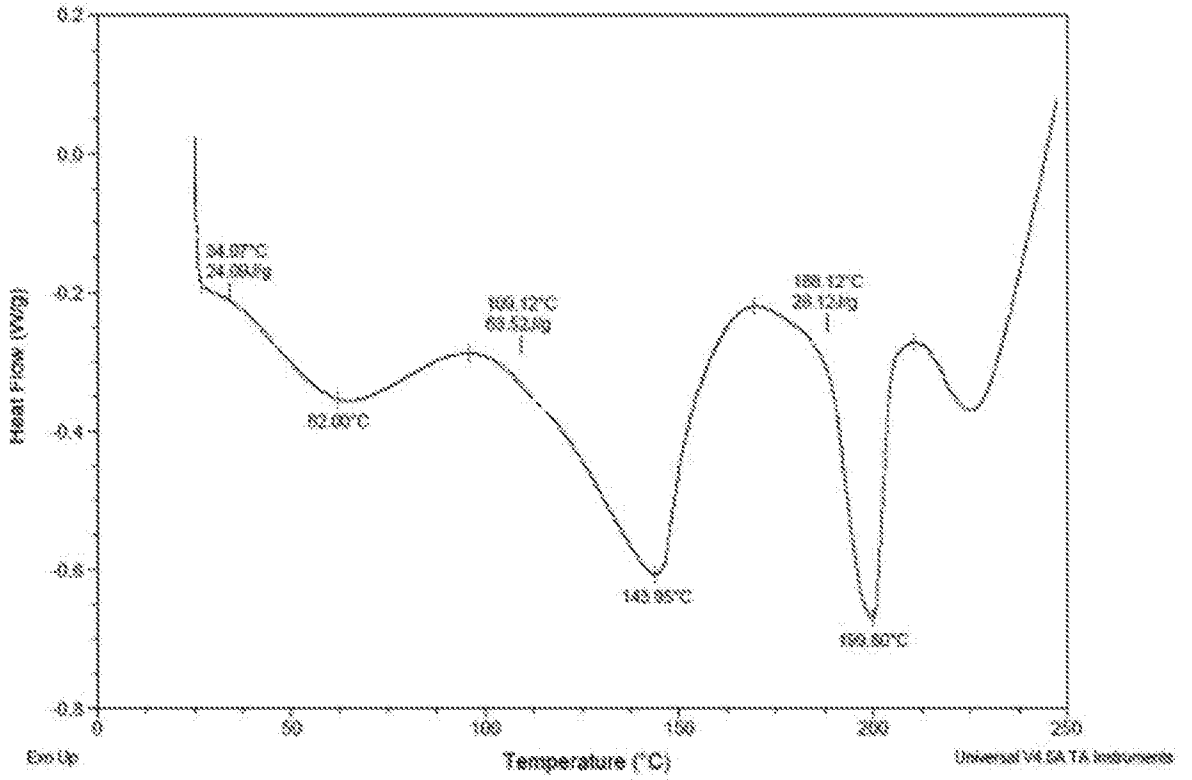


图 3

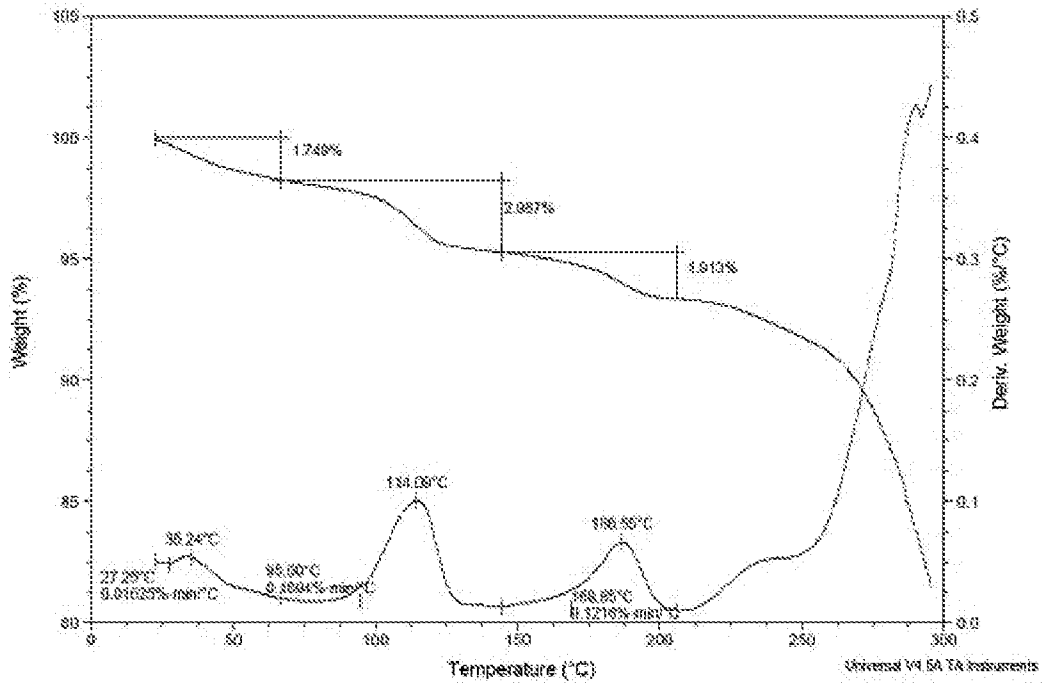


图 4

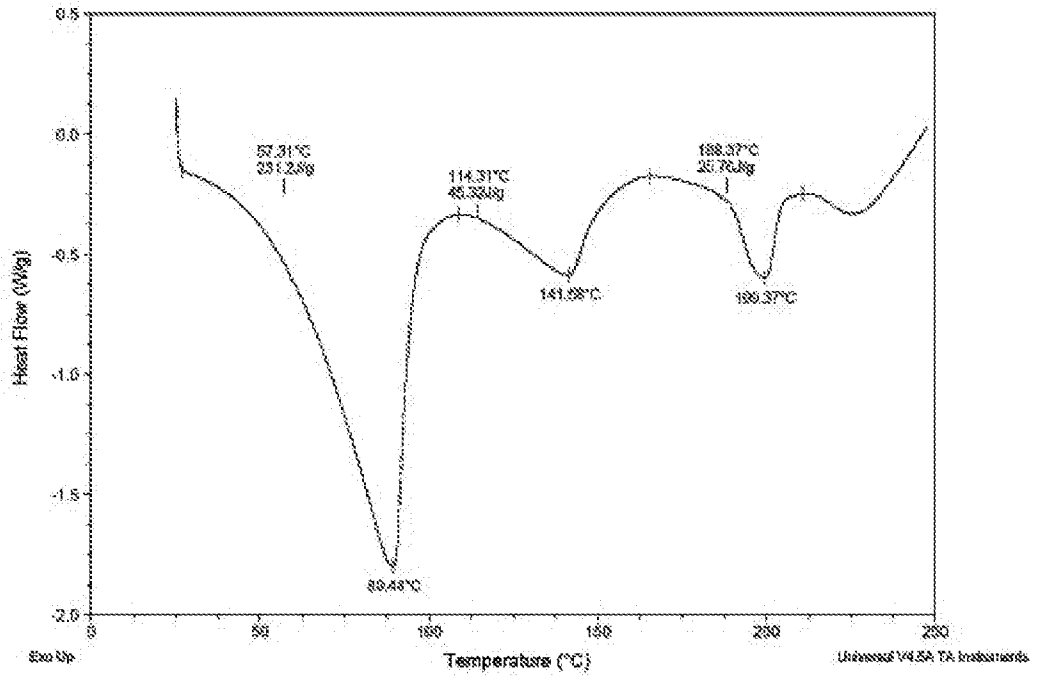


图 5

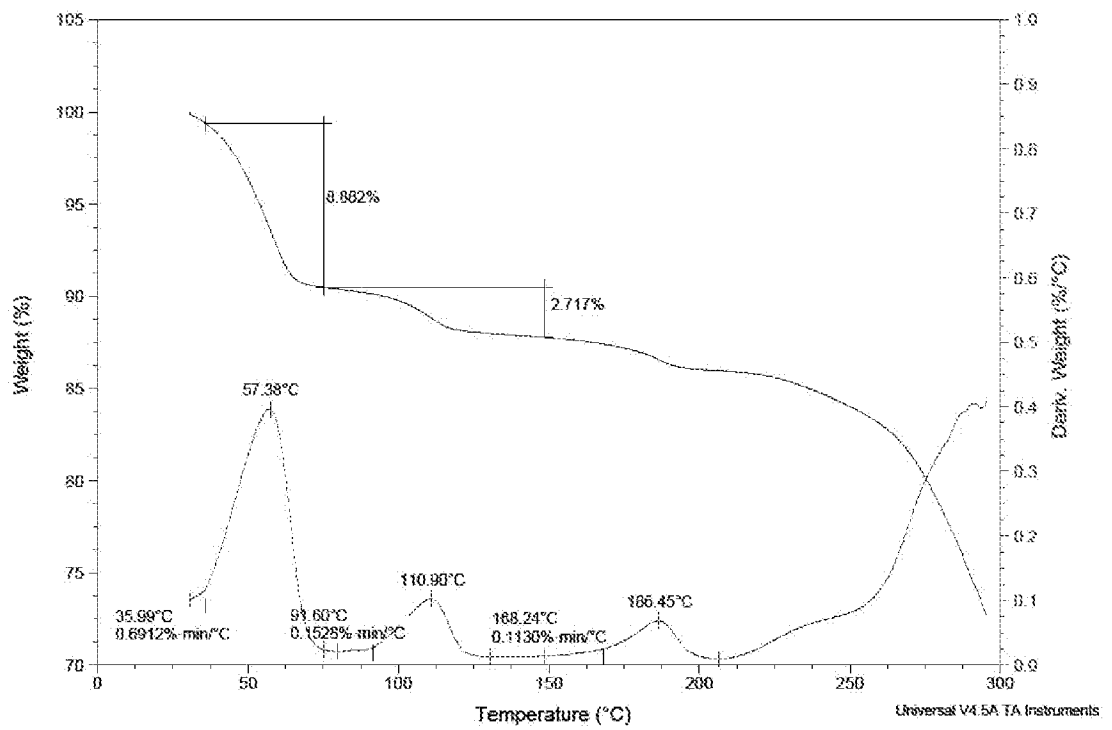


图 6

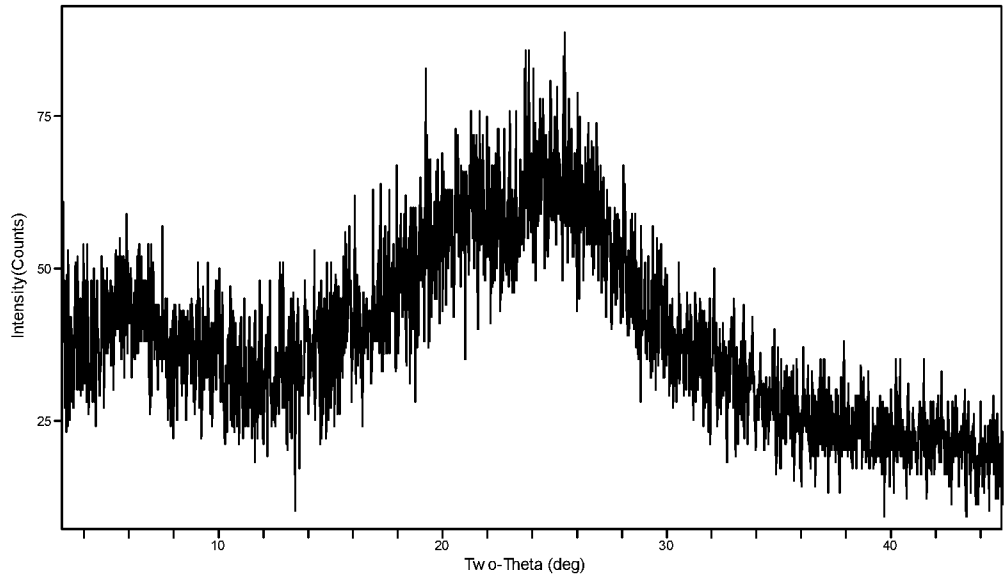


图 7

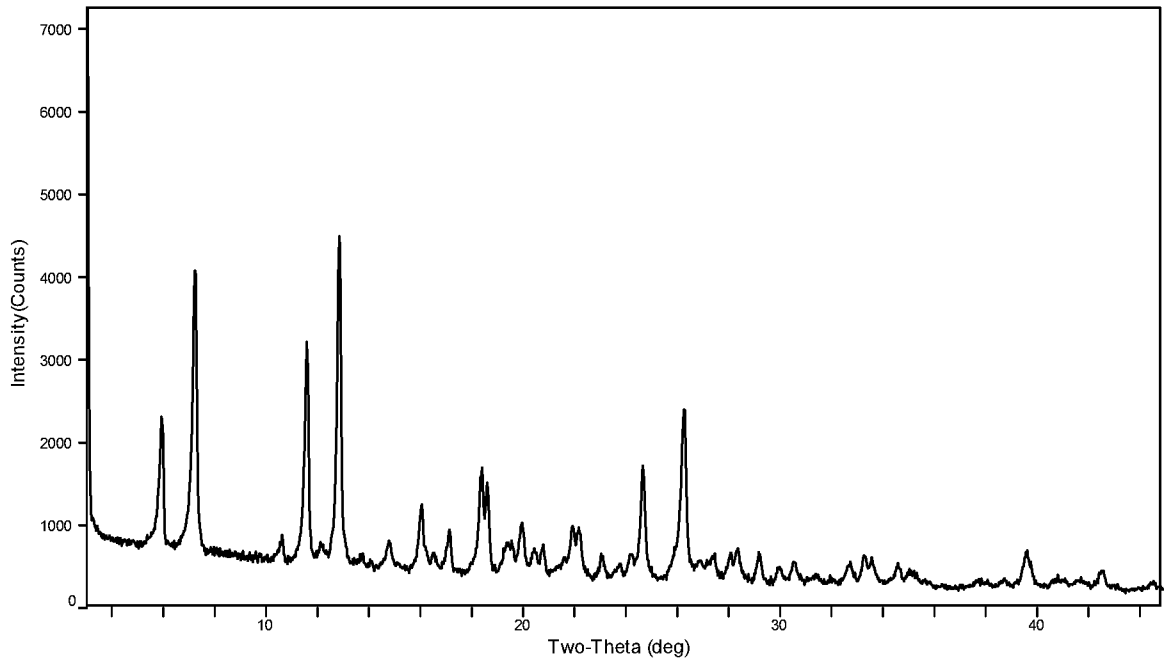


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/111767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; A61K 31/517 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i; A61P 13/08 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/-; A61K 31/-; A61P 11/-; A61P 35/-; A61P 17/-; A61P 13/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, DWPI, CNKI, STN (REG, CAPLUS); protein tyrosine kinase, epidermal growth factor receptor, hyperplasia, cancer, tumour; XUANZHUPHARMA; SHU, Chutian; WANG, Jinyuan; WANG, Zhenhua; protein, tyrosine, kinase, PTK, EGFR, epidermal, factor, receptor, +quinazol+, acrylamid+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2012027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO., LTD. et al.), 08 March 2012 (08.03.2012), description, page 9 and embodiment 18 | 1-20 |
| A | WO 2012159457 A1 (KBP BIOSCIENCES CO., LTD. et al.), 29 November 2012 (29.11.2012), the whole document | 1-20 |
| A | CN 102382065 A (SHANDONG XUANZHUPHARMA CO., LTD.), 21 March 2012 (21.03.2012), the whole document | 1-20 |
| A | CN 103965119 A (TONGHUA JIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 August 2014 (06.08.2014), the whole document | 1-20 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

| | |
|---|---|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> |
|---|---|

Date of the actual completion of the international search
21 March 2017 (21.03.2017)

Date of mailing of the international search report
28 March 2017 (28.03.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
MA, Liangxiao
Telephone No.: (86-10) **62086312**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/111767

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] 1. claims 1-6, 14, 18 (partial) and 19-20 (partial) relate to a dihydrochloride crystal form I of N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro[3.5]nonane-2-yl)methoxy)quinazoline-6-yl)acrylamide, a preparation method therefor, a pharmaceutical preparation containing same and the use for preparing a drug.
- [2] 2. Claims 7-12, 13, 15-17, 18 (partial) and 19-20 (parts) relate to a dihydrochloride crystal form II of N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro[3.5]nonane-2-yl)methoxy)quinazoline-6-yl)acrylamide, a preparation method therefor, a pharmaceutical preparation containing same and the use for preparing a drug.
- [3] However, N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)-7-((7-methyl-7-azaspiro[3.5]nonane-2-yl)methoxy)quinazoline-6-yl)acrylamide is a known compound (e.g. see WO 2012027960 A). Therefore, the above-mentioned two groups of inventions do not have the same or corresponding special technical feature, and these two groups of inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, and therefore do not comply with the requirements of PCT Rule 13.1

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/111767

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date | | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| WO 2012027960 A1 | 08 March 2012 | JP 5964305 B2 | 03 August 2016 | | |
| | | CN 103347876 B | 22 October 2014 | | |
| | | CN 103347876 A | 09 October 2013 | | |
| | | EP 2612860 A1 | 10 July 2013 | | |
| | | US 2013184297 A1 | 18 July 2013 | | |
| | | JP 2013536253 A | 19 September 2013 | | |
| | | EP 2612860 A4 | 05 March 2014 | | |
| | | CN 102382106 A | 21 March 2012 | | |
| | | WO 2012159457 A1 | 29 November 2012 | EP 2716633 A1 | 09 April 2014 |
| | | | | JP 2014515358 A | 30 June 2014 |
| JP 5859118 B2 | 10 February 2016 | | | | |
| CN 103748080 A | 23 April 2014 | | | | |
| CN 103748080 B | 28 September 2016 | | | | |
| EP 2716633 A4 | 29 October 2014 | | | | |
| US 2014161801 A1 | 12 June 2014 | | | | |
| CN 102382065 A | 21 March 2012 | CN 102382065 B | 28 May 2014 | | |
| CN 103965119 A | 06 August 2014 | CN 103965119 B | 06 July 2016 | | |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/111767

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---------|-----|-------------------|---------|---|--|------|---|---|------|---|---|------|---|--|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D401/-; A61K31/-; A61P11/-; A61P35/-; A61P17/-; A61P13/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>VEN, DWPI, CNKI, STN(REG, CAPLUS): 喹唑啉, 丙烯酰胺, 蛋白酪氨酸激酶, 表皮生长因子受体, 增生, 癌, 肿瘤, 轩竹医药, 舒楚天, 王金远, 王振华, protein, tyrosine, kinase, PTK, EGFR, epidermal, factor, receptor, +quinazol+, acrylamid+.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2012027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 3月 8日 (2012 - 03 - 08) 实施例18, 说明书第9页</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2012159457 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 11月 29日 (2012 - 11 - 29) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102382065 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2012年 3月 21日 (2012 - 03 - 21) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103965119 A (通化济达医药有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | A | WO 2012027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 3月 8日 (2012 - 03 - 08) 实施例18, 说明书第9页 | 1-20 | A | WO 2012159457 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 11月 29日 (2012 - 11 - 29) 全文 | 1-20 | A | CN 102382065 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2012年 3月 21日 (2012 - 03 - 21) 全文 | 1-20 | A | CN 103965119 A (通化济达医药有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 全文 | 1-20 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2012027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 3月 8日 (2012 - 03 - 08) 实施例18, 说明书第9页 | 1-20 | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2012159457 A1 (KBP BIOSCIENCES CO LTD等) 2012年 11月 29日 (2012 - 11 - 29) 全文 | 1-20 | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 102382065 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2012年 3月 21日 (2012 - 03 - 21) 全文 | 1-20 | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 103965119 A (通化济达医药有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 全文 | 1-20 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2017年 3月 21日 | 2017年 3月 28日 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ISA/CN的名称和邮寄地址 | 受权官员 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 | 马良晓 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 传真号 (86-10)62019451 | 电话号码 (86-10)62086312 | | | | | | | | | | | | | | | | |

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明,即:

- [1] 1、权利要求1-6、14、18(部分)、19-20(部分)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晶型I、其制备方法、包含其的药物制剂和用于制备药物的用途。
- [2] 2、权利要求7-12、13、15-17、18(部分)、19-20(部分)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型II、其制备方法、包含其的药物制剂和用于制备药物的用途。
- [3] 但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)丙烯酰胺是已知化合物(例如可见W02012027960A中),因此上述两组发明相互之间并不存在相同或相应的特定技术特征,这两组发明不能相互关联,从而不能形成一个总的发明构思,因此不符合PCT实施细则13.1的规定。

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费,本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索,本单位未通知缴纳任何加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费,本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求,具体地说,是权利要求:
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此,本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明;包含该发明的权利要求是:

对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费,同时提交了异议书,适用时,缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费,同时提交了异议书,但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/111767

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|------------|----|----------------|
| WO | 2012027960 | A1 | 2012年 3月 8日 | JP | 5964305 | B2 | 2016年 8月 3日 |
| | | | | CN | 103347876 | B | 2014年 10月 22日 |
| | | | | CN | 103347876 | A | 2013年 10月 9日 |
| | | | | EP | 2612860 | A1 | 2013年 7月 10日 |
| | | | | US | 2013184297 | A1 | 2013年 7月 18日 |
| | | | | JP | 2013536253 | A | 2013年 9月 19日 |
| | | | | EP | 2612860 | A4 | 2014年 3月 5日 |
| | | | | CN | 102382106 | A | 2012年 3月 21日 |
| | | | | WO | 2012159457 | A1 | 2012年 11月 29日 |
| JP | 2014515358 | A | 2014年 6月 30日 | | | | |
| JP | 5859118 | B2 | 2016年 2月 10日 | | | | |
| CN | 103748080 | A | 2014年 4月 23日 | | | | |
| CN | 103748080 | B | 2016年 9月 28日 | | | | |
| EP | 2716633 | A4 | 2014年 10月 29日 | | | | |
| US | 2014161801 | A1 | 2014年 6月 12日 | | | | |
| CN | 102382065 | B | 2014年 5月 28日 | | | | |
| CN | 103965119 | A | 2014年 8月 6日 | CN | 102382065 | B | 2014年 5月 28日 |
| CN | 103965119 | A | 2014年 8月 6日 | CN | 103965119 | B | 2016年 7月 6日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)