



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106588943 B

(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201610911027.5

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2016.10.18

C07D 491/056(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/517(2006.01)

申请公布号 CN 106588943 A

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

(43)申请公布日 2017.04.26

A61P 9/10(2006.01)

(66)本国优先权数据

A61P 11/00(2006.01)

201510677405.3 2015.10.19 CN

审查员 吴凤意

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司

地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产
业园区

专利权人 乳源县永星技术服务有限公司

(72)发明人 刘兵 章维红 张英俊

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事
务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

权利要求书2页 说明书20页 附图3页

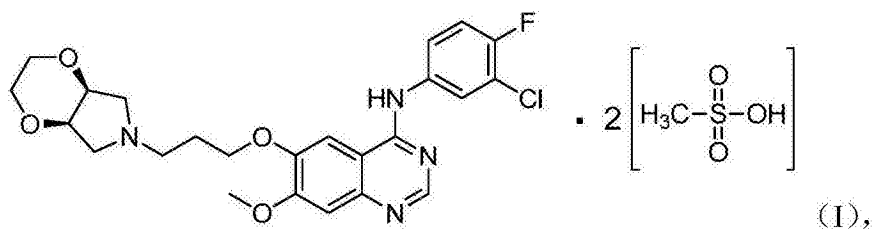
(54)发明名称

一种EGFR抑制剂的盐、晶型及其用途

(57)摘要

本发明涉及一种EGFR抑制剂的盐、水合物、晶型及其用途,具体涉及4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-喹唑啉二甲磺酸盐、其水合物及其晶型;本发明还涉及所述晶型的制备方法、包含所述晶型的药物组合物及其在治疗增殖性疾病中的用途。

1. 式 (I) 所示化合物的一水合物的晶型 I,



其具有如下特征:

i) 所述晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $14.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.18^\circ \pm 0.2^\circ$; 或/和

ii) 所述晶型 I 通过单晶分析, 具有下列结构参数:

晶系: 单斜晶系;

空间群: $C2/c$;

晶胞参数: $a = 27.3004(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$,

$b = 16.2882(3) \text{ \AA}$, $\beta = 103.3439(17)^\circ$,

$c = 14.3529(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$;

体积: $6210.01(18) \text{ \AA}^3$;

每晶胞的分子数 Z : 8。

2. 根据权利要求 1 所述的晶型 I, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $9.47^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.58^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.71^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.16^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的晶型 I, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.36^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.47^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.82^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.70^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.31^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.86^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.58^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.30^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.76^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.28^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.71^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.16^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.07^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.29^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.78^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.44^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.06^\circ \pm 0.2^\circ$, $32.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $33.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $33.51^\circ \pm 0.2^\circ$, $33.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $34.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $38.03^\circ \pm 0.2^\circ$, $38.58^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $39.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的晶型 I, 其具有如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

5. 根据权利要求 1 所述的晶型 I, 其具有如图 3 所示的单晶结构。

6. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1~5 任意一项所述的晶型 I。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其中所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物或它们的组合。

8. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其更进一步地包含治疗剂, 所述治疗剂选自化学治疗增殖性疾病或癌症的药物, 抗增殖剂, 细胞毒类药物, 信号转导抑制剂, 用于治疗非小细胞肺癌或表皮癌的药物或它们的组合。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述的治疗剂是阿霉素, 雷帕霉素,

Temsirolimus,依维莫司,Ixabepilone,吉西他滨,环磷酰胺,地塞米松,依托泊苷,氟尿嘧啶,甲磺酸伊马替尼,达沙替尼,尼罗替尼,埃罗替尼,拉帕替尼,吉非替尼,索拉非尼,舒尼替尼,干扰素,卡铂,托泊替康,紫杉醇,长春碱,长春新碱,替莫唑胺,托西莫单抗,Trabectedin,贝伐珠单抗,曲妥珠单抗,西妥昔单抗,帕尼单抗,埃克替尼,盐酸埃克替尼,马妥珠单抗,来那替尼,卡纽替尼,凡德他尼,西地尼布,瓦他拉尼,阿西替尼,莫特沙尼,尼妥珠单抗,西栗替尼,依吡替尼,西莫替尼,Poziotinib,Varlitinib,Rociletinib, Pelitinib,osimertinib,PKI-166,PD 158780,MDX447,Mab425,HM-61713,TAS-121, seribantumab,naquotinib,或它们的组合。

10. 权利要求1~5任意一项所述的晶型I或权利要求6~9任意一项所述的药物组合物在制备用于抑制EGFR的药物中的用途。

11. 权利要求1~5任意一项所述的晶型I或权利要求6~9任意一项所述的药物组合物在制备用于预防、减缓或治疗增殖性疾病的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述的增殖性疾病包括选自转移癌,表皮癌,结肠癌,胃腺癌,膀胱癌,乳癌,肾癌,肝癌,肺癌,甲状腺癌,脑瘤,颈癌,前列腺癌,胰腺癌,中枢神经系统的癌症,恶性胶质瘤,骨髓增生病,动脉粥样硬化或肺纤维化的至少之一。

一种EGFR抑制剂的盐、晶型及其用途

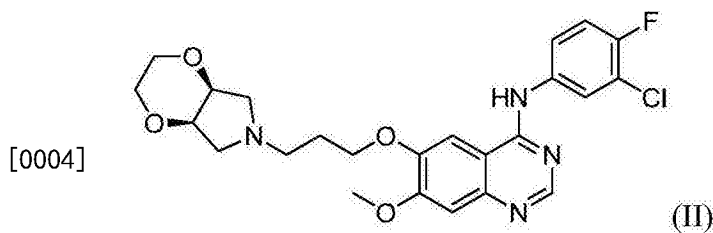
技术领域

[0001] 本发明涉及4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-喹唑啉二甲磺酸盐、其水合物及其晶型；本发明还涉及所述盐的一水合物和晶型的制备方法、包含所述盐、其水合物或晶型的药物组合物，以及所述药物组合物的用途。

背景技术

[0002] 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种受体型酪氨酸激酶,在许多肿瘤中过表达和(或)发生突变,通过信号转导控制肿瘤生长,并与新生血管生成、肿瘤的侵袭和转移等有密切的关系。表皮生长因子受体是细胞生长、分化和存活的重要调节因子,其成员有:erbB-1 (EGFR, HER1), erbB-2 (EGFR, HER2), erbB-3 (EGFR, HER3) 及 erbB-4 (EGFR, HER4)。它们结构相似,均由胞外配体结合区、单链跨膜区及高度保守的蛋白酪氨酸激酶区组成。这一结构具有受体的功能,又具有胞外信号直接转化为胞内效应的能力,是一种新颖的跨膜传递方式。一旦EGFR受体与特定配体结合,就能够通过自身酪氨酸的磷酸化而激活EGFR受体,从而激活EGFR受体下游的细胞内信号传导通路。这些信号传递通路包括:Ras激酶活化和促细胞分裂激酶MAPK的活化,此二者的活化又继续激活细胞核内的多种蛋白,包括细胞周期增殖的关键循环蛋白D1,而引起DNA合成、细胞生长、分化。EGFR受体的过度激活会导致细胞增殖失控,从而产生各种类型的过度增生疾病,如非小细胞肺癌、乳腺癌、脑癌等。EGFR作为酪氨酸激酶的活性的受到抑制被证实具有调节细胞复制失控的作用,因此EGFR成为新型抗肿瘤药物的靶标。

[0003] 中国专利文献CN 103102344 A(申请公布号)在说明书57页实施例6已经公开了4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-喹唑啉的结构信息,其结构如式(II)所示。该化合物对EGFR有很高的抑制活性,可用于治疗增殖性疾病。



1

[0005] 然而,上述专利并未涉及式(II)所示化合物的盐、盐的水合物及其晶型。

发明内容

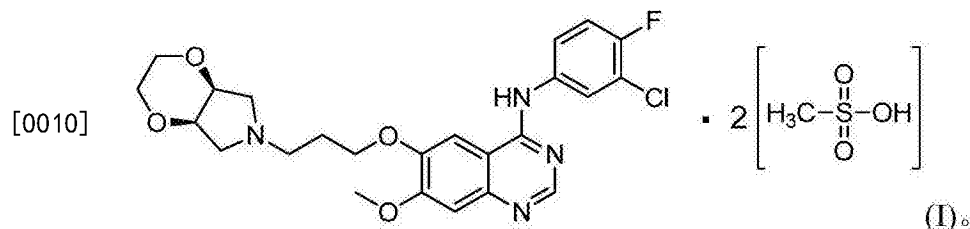
[0006] 本发明提供了4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-喹唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I,发明人惊奇地发现,晶型I具有较好的稳定性,同时具有优于式(II)所示化合物的生物利用度,其生物

利用度相比于式(II)所示化合物得到显著改善。

[0007] 以下仅概括说明本发明的一些方面,并不局限于此。这些方面和其他部分在后面有更完整的说明。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时,以本说明书的公开内容为准。

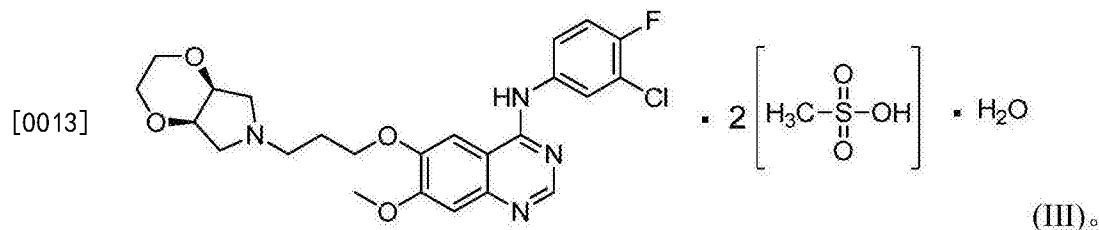
[0008] 本发明提供了4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉的二甲磺酸盐,4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉二甲磺酸盐的一水合物或4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I,所述盐、盐的一水合物或其晶型I可以用于治疗增殖性疾病。本发明也提供了制备晶型I的方法,使用晶型I治疗哺乳动物,尤其是人类增殖性疾病的方法,以及包含晶型I的药物组合物及其用途。

[0009] 一方面,本发明涉及式(I)所示的化合物:



[0011] 另一方面,本发明涉及式(I)所示化合物的水合物。

[0012] 在一些实施方案中,本发明式(I)所示化合物的水合物为一水合物,其具有式(III)所示的结构:



[0014] 另一方面,本发明提供了式(I)所示化合物的一水合物(式III所示化合物)的晶型I,其具有如下特征:

[0015] i) 所述晶型I的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $14.88^\circ \pm 0.2^\circ$, 18.05°

[0016] $\pm 0.2^\circ$, $20.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.18^\circ \pm 0.2^\circ$;或/和

[0017] ii) 所述晶型I通过单晶分析,具有下列结构参数:

晶系：单斜晶系；
空间群：C2/c；
晶胞参数： $a = 27.3004(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$,
[0018] $b = 16.2882(3) \text{ \AA}$, $\beta =$
 $103.3439(17)^\circ$,
 $c = 14.3529(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$;
体积： $6210.01(18) \text{ \AA}^3$;
每晶胞的分子数Z: 8。

[0019] 在一些实施方案中,本发明所述的晶型I,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $9.47^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.58^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.71^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.16^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0020] 在一些实施方案中,本发明所述的晶型I,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.36^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.47^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.82^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.70^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.31^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.86^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.58^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.30^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.76^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.28^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.71^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.16^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.07^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.29^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.78^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.44^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.06^\circ \pm 0.2^\circ$, $32.05^\circ \pm 0.2^\circ$, $33.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $33.51^\circ \pm 0.2^\circ$, $33.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $34.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $38.03^\circ \pm 0.2^\circ$, $38.58^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $39.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0021] 在一些实施方案中,本发明所述的晶型I,其具有如图1所示的X射线粉末衍射图谱。

[0022] 在一些实施方案中,本发明所述的晶型I,其在 $25^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 下,热重分析检测其失重为 $3.234\% \pm 0.1\%$ 。

[0023] 在一些实施方案中,本发明所述的晶型I,其具有如图2所示的热重分析。

[0024] 在一些实施方案中,本发明所述的晶型I,其具有如图3所示的单晶结构。

[0025] 又一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本发明所述的化合物、本发明所述的水合物或本发明所述的晶型I或它们的组合。

[0026] 在一些实施方案中,其中所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0027] 在一些实施方案中,本发明所述的药物组合物,其更进一步地包含治疗剂,所述治疗剂选自化学治疗增殖性疾病的药物,抗增殖剂,细胞毒类药物,信号转导抑制剂,用于治疗非小细胞肺癌及表皮癌的药物或它们的组合。

[0028] 在另外一些实施方案中,本发明所述的药物组合物,其中所述的治疗剂是阿霉素(Adriamycin),雷帕霉素(Rapamycin),Temsirrolimus,依维莫司(Everolimus),Ixabepilone,吉西他滨(Gemcitabine),环磷酰胺(Cyclophosphamide),地塞米松

(Dexamethasone), 依托泊苷 (Etoposide), 氟尿嘧啶 (Fluorouracil), 甲磺酸伊马替尼 (Imatinibmesylate), 达沙替尼 (Dasatinib), 尼罗替尼 (Nilotinib), 埃罗替尼 (Erlotinib), 拉帕替尼 (Lapatinib), 吉非替尼 (gefitinib), 索拉非尼 (Sorafenib), 舒尼替尼 (Sunitinib), 干扰素 (Interferon), 卡铂 (Carboplatin), 托泊替康 (Topotecan), 紫杉醇, 长春碱, 长春新碱, 替莫唑胺 (Temozolomide), 托西莫单抗 (Tositumomab), Trabectedin, 贝伐珠单抗 (Bevacizumab), 曲妥珠单抗 (Trastuzumab), 西妥昔单抗 (Cetuximab), 帕尼单抗 (Panitumumab), 埃克替尼 (Icotinib), 盐酸埃克替尼 (Icotinib Hydrochloride), 马妥珠单抗 (Matuzumab), 来那替尼 (Neratinib), 卡纽替尼 (Canertinib), 凡德他尼 (Vandetanib), 西地尼布 (Cediranib), 瓦他拉尼 (Vatalanib), 阿西替尼 (Axitinib), 莫特沙尼 (Motesanib), 尼妥珠单抗 (Nimotuzumab), 西栗替尼 (Theliatinib), 依吡替尼 (Epitinib), 西莫替尼 (Simotinib), Poziotinib, Varlitinib, Rociletinib, Pelitinib, Osimertinib (AZD9291), PKI-166, PD 158780, MDX447, Mab425, HM-61713, TAS-121, Seribantumab (MM-121), Naquotinib (ASP-8273), 或它们的组合。

[0029] 有一方面, 本发明涉及本发明所述的化合物、本发明所述的水合物或本发明所述的晶型I或本发明所述的药物组合物在制备用于抑制EGFR的药物中的用途。

[0030] 又一方面, 本发明涉及一种本发明所述的化合物、本发明所述的水合物或本发明所述的晶型I或本发明所述的药物组合物在制备用于预防、减缓、处理或治疗增殖性疾病的药物的用途。

[0031] 在一些实施方案中, 本发明所述的用途, 其中所述的增殖性疾病包括选自转移癌, 表皮癌, 结肠癌, 胃腺癌, 膀胱癌, 乳癌, 肾癌, 肝癌, 肺癌, 甲状腺癌, 脑瘤, 颈癌, 前列腺癌, 胰腺癌, CNS (中枢神经系统) 的癌症, 恶性胶质瘤, 骨髓增生病, 动脉粥样硬化或肺纤维化的至少之一。

[0032] 定义和一般术语

[0033] 除非另有说明, 本发明使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的具有相同含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。尽管在本发明的实践或者测试中可以使用与本发明所述相似或者相同的任何方法和物质, 但是本发明中描述的是优选的方法、设备和物质。

[0034] 式 (I) 所示的化合物包括其无定形式、结晶形式、溶剂化物, 并且还包括多晶形式。特别地, 所述溶剂化物为水合物。式 (I) 所示化合物的水合物包括无定形式、结晶形式或多晶形式。

[0035] 在本发明的一个实施方案中, 本发明的化合物或水合物呈结晶形式并且优选具有至少50%结晶度, 更优选至少60%结晶度, 仍更优选至少70%结晶度并最优选至少80%结晶度。结晶度或结晶性可通过常规X射线衍射技术来评估。

[0036] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明所述的化合物或水合物具有从50%、60%、70%、80%或90%至95%、96%、97%、98%、99%或100%结晶度。

[0037] “晶型”或“结晶形式”是指具有高度规则化学结构的固体, 包括但不限于, 单组分或者多组分晶体, 和/或化合物的多晶型物、溶剂化物、水合物、包合物、共晶、盐、盐的溶剂化物、盐的水合物。物质的结晶形式可通过本领域已知的许多方法得到。这种方法包括, 但不限于, 熔体结晶、熔体冷却、溶剂结晶、在限定的空间中结晶, 例如, 在纳米孔或者毛细管

中,在表面或者模板上结晶,例如,在聚合物上,在添加剂如共结晶反分子的存在下结晶、去溶剂、脱水、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散、升华、反应结晶、反溶剂添加、研磨和溶剂滴研磨等。结晶形式包括无水的结晶形式、部分结晶形式、结晶形式的混合物、水合物结晶形式和溶剂化物结晶形式。

[0038] “无定形”或“无定形形式”是指物质的质点(分子、原子、离子)在三维空间排列无周期性时形成的物质,其特征是具有漫射的不具尖峰的X射线粉末衍射图。无定形是固体物质的一种特殊的物理形式,其局部有序的结构特征,提示其与晶型物质有着千丝万缕的联系。物质的无定形形式可通过本领域已知的许多方法得到。这种方法包括,但不限于,骤冷法、反溶剂絮凝法、球磨法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、湿法制粒法和固体分散体技术等等。

[0039] “溶剂”是指一种物质(典型地是一种液体),该物质能够完全地或部分地溶解另一种物质(典型地是一种固体)。用于本发明实施的溶剂包括但不限于,水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物等等。

[0040] “溶剂化物”是指晶体在晶体表面上、在晶格中或者在晶体表面上和在晶格中具有溶剂,其中,所述溶剂可以是水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、甲基吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯以及它们的混合物等等。溶剂化物的一个具体例子是水合物,即,在晶体的表面上、或在晶格中、或者在晶体的表面上和在晶格中的溶剂是水。在物质的表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中,水合物可以具有或者不具有除了水以外的其它溶剂。

[0041] 除非另有说明,当提及“溶剂化物”和“水合物”时,本发明意欲包括化学计量的和非化学计量的“溶剂化物”和“水合物”。

[0042] 化学计量的溶剂化物具有溶剂分子与化合物分子的固定比率。这是典型地由于在溶剂和化合物分子之间的键合相互作用。在非化学计量的溶剂化物中,溶剂不以与化合物分子的固定的比率存在且其含量经常可以变化。在非化学计量的溶剂化物中,溶剂经常存在于晶格之内的空隙空间或通道。化学计量的水合物具有水分子与化合物分子的固定的比率。这是典型地由于在水和化合物分子之间的键合相互作用。在非化学计量的水合物中,水不以与化合物分子的固定的比率存在且其含量经常可以变化。在非化学计量的水合物中,水经常存在于晶格之内的空隙空间或通道。

[0043] 本发明的化合物或水合物优选地以分离和基本上纯净的形式存在。

[0044] 本发明还涉及本发明所述的化合物、水合物或晶型在固体状态的物理性质。可以通过控制以固体形式获得盐或晶型的条件来影响这些性质。固体状态的物理性质包括例如进行了研磨的固体的流动性。流动性影响了处理成药品过程中对所述物质进行处理的难易程度。当粉状的颗粒间不能容易地流动时,制剂专家在研制片剂或胶囊制剂时不得不考虑该事实,其必需使用助流剂如胶体二氧化硅、滑石粉、淀粉或三价磷酸钙。

[0045] 药物化合物另一种重要的固体状态性质是其在水性液体中的溶解速率或该药物

的生物利用度。因为其对口服给药的活性成分可以达到患者血流的速率的上限施加影响，因此活性成分在患者胃液中的溶解速率可能具有治疗价值。

[0046] 例如，就溶解速率和生物利用度而言，相同药物的不同结晶形式或无定形式可能在该类重要的药学性质方面具有很大的差异。同样，不同的结晶或无定形式可能具有不同的加工性质，如吸湿性、流动性等，这些性质可影响其作为用于商业制备的活性药物的适合性。

[0047] 在配制糖浆、酏剂和其它液体药物的情况中，也要考虑溶解速率。化合物的固体状态形式也能影响其对压缩和储存稳定性的行为。

[0048] 这些实际的物理特性受晶胞中分子构象和取向的影响，晶胞中分子的构象和取向确定了物质特定的多形性。

[0049] 晶型或无定形可以通过多种技术手段进行鉴别，例如X射线粉末衍射 (XRPD)、红外吸收光谱法 (IR)、熔点法、差示扫描量热法 (DSC)、热重分析法 (TGA)、核磁共振法、拉曼光谱、X射线单晶衍射、溶解量热法、扫描电子显微镜 (SEM)、定量分析、溶解度和溶解速度等等。

[0050] X射线粉末衍射 (XRPD) 可检测晶型的变化、结晶度、晶构状态等信息，是鉴别晶型的常用手段。XRPD图谱的峰位置主要取决于晶型的结构，对实验细节相对不敏感，而其相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素。因此，在一些实施例中，本发明的晶型的特征在于具有某些峰位置的XRPD图，其基本上如本发明附图中提供的XRPD图所示。同时，XRPD图谱的 2θ 的量度可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，XRPD图谱的 2θ 的量度可能会略有差别，因此所述 2θ 的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况，衍射峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0051] 热重分析 (TGA) 是在程序控制下，测定物质的质量随温度变化的一种技术，适用于检查晶体中溶剂的丧失或样品升华、分解的过程，可推测晶体中含结晶水或结晶溶剂的情况。TGA曲线显示的质量变化取决于样品制备和仪器等许多因素；不同仪器以及不同样品之间，TGA检测的质量变化略有差别。根据本发明试验所用的仪器状况，质量变化存在 $\pm 0.1\%$ 的误差容限。

[0052] 在本发明的上下文中，X-射线粉末衍射图中的 2θ 值均以度($^\circ$)为单位。

[0053] 术语“基本上如图所示”是指X-射线粉末衍射图或DSC图或拉曼光谱图或红外光谱图中至少50%，或至少60%，或至少70%，或至少80%，或至少90%，或至少95%，或至少99%的峰显示在其图中。

[0054] 当提及谱图或/和出现在图中的数据时，“峰”指本领域技术人员能够识别的不会归属于背景噪音的一个特征。

[0055] 每当公开一个具有N值的数字时，任何具有 $N \pm 0.01$, $N \pm 0.02$, $N \pm 0.03$, $N \pm 0.05$, $N \pm 0.07$, $N \pm 0.08$, $N \pm 0.1$, $N \pm 0.15$, $N \pm 0.2$, $N \pm 1$, $N \pm 2$, $N \pm 1.5$, $N \pm 3$, $N \pm 4$, $N \pm 5$, $N \pm 6$, $N \pm 7$, $N \pm 8$, $N \pm 9$, $N \pm 10$, $N \pm 15$, $N \pm 20$ 值的数字会被明确地公开，其中“ $\pm$ ”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限，RL，和一个上限，RU，时，任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。

[0056] 本发明所述的“式(II)所示化合物”为参照专利CN 103102344 A(申请公布号)中实施例6的合成方法得到的4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二

氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉。

[0057] 除非另外说明,本发明化合物是指式(I)所示化合物或式(I)所示化合物的一水合物;本发明晶型I是指式(I)所示化合物的一水合物的晶型I。

[0058] 本发明式(I)所示化合物是式(II)所示化合物的二甲磺酸盐,即为4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉二甲磺酸盐。本发明式(I)所示化合物的一水合物为4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉二甲磺酸盐一水合物。式(I)所示化合物的一水合物的晶型I为4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I。它们以基本上纯净的结晶形态存在。

[0059] “基本上纯净的”是指一种化合物/盐/晶型基本上不含另外一种或多种化合物/盐/晶型,即化合物/盐/晶型的纯度至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%,或盐/晶型中含有其它盐/晶型,所述其它盐/晶型在盐/晶型的总体积或总重量中的百分比少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于3%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0060] “基本上不含”是指一种或多种其它化合物/盐/晶型在化合物/盐/晶型的总体积或总重量中的百分比少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于4%,或少于3%,或少于2%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0061] “相对强度”是指X-射线粉末衍射图(XRPD)的所有衍射峰中第一强峰的强度为100%时,其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

[0062] 在本发明的上下文中,当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时,表示在给定的值或范围的10%以内,适当地在5%以内,特别是在1%以内。或者,对于本领域普通技术人员而言,术语“大约”或“约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。每当公开一个具有N值的数字时,任何具有N+/-1%,N+/-2%,N+/-3%,N+/-5%,N+/-7%,N+/-8%或N+/-10%值以内的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。

[0063] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0064] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的R、S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明式(I)或式(III)所示的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

[0065] 除非其他方面表明,本发明式(I)或式(III)所示的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的式(I)或式(III)所示化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0066] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献:S.P.Parker,Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John

Wiley&Sons, Inc., New York, 1994. 本发明式 (I) 或式 (III) 所示的化合物可以包含不对称中心或手性中心, 因此存在不同的立体异构体。本发明式 (I) 或式 (III) 所示的化合物所有的立体异构形式, 包括但绝不限于, 非对映异构体, 对映异构体, 阻转异构体, 和它们的混合物, 如外消旋混合物, 组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在, 即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时, 前缀D、L或R、S用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀d、l或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号, (-)或l是指化合物是左旋的, 前缀(+)或d是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的, 但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体, 异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体, 这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物, 缺乏光学活性。

[0067] 本发明盐或水合物或晶型的药物组合物、制剂、给药和用途

[0068] 像本发明所描述的, 本发明药学上可接受的组合物包含本发明所述的化合物、水合物或晶型, 或它们的组合, 以及任选的药学上可接受的载体, 辅剂, 或赋形剂, 这些像本发明所应用的, 包括任何溶剂, 稀释剂, 或其他液体赋形剂, 分散剂或悬浮剂, 表面活性剂, 等渗剂, 增稠剂, 乳化剂, 防腐剂, 固体粘合剂或润滑剂, 等等, 适合于特有的目标剂型。活性成分在该药物组合物中的含量为1-99重量%, 1-95重量%, 1-90重量%, 1-85重量%, 1-80重量%, 1-75重量%, 1-70重量%, 1-65重量%, 1-60重量%, 1-55重量%, 1-50重量%, 1-45重量%, 1-40重量%, 1-35重量%, 1-30重量%, 1-25重量%, 1-20重量%, 1-15重量%, 1-10重量%, 1-5重量%。如以下文献所描述的: In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容, 表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了与本发明所述的化合物、水合物或晶型不相容(例如, 所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用)的任何常规的载体媒介, 它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0069] 可作为药学上可接受载体的物质包括, 但并不限于, 离子交换剂, 铝, 硬脂酸铝, 卵磷脂, 血清蛋白, 如人血清蛋白, 缓冲物质如磷酸盐, 甘氨酸, 山梨酸, 山梨酸钾, 饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物, 水, 盐或电解质, 如硫酸鱼精蛋白, 磷酸氢二钠, 磷酸氢钾, 氯化钠, 锌盐, 胶体硅, 三硅酸镁, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚丙烯酸酯, 蜡, 聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合物, 羊毛脂, 糖, 如乳糖, 葡萄糖和蔗糖; 淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉; 纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠, 乙基纤维素和乙酸纤维素; 树胶粉; 麦芽; 明胶; 滑石粉; 辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物; 油如花生油, 棉子油, 红花油, 麻油, 橄榄油, 玉米油和豆油; 二醇类化合物, 如丙二醇和聚乙二醇; 酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯; 琼脂; 缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝; 海藻酸; 无热原的水; 等渗盐; 林格(氏)溶液; 乙醇, 磷酸缓冲溶液, 和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁, 着色剂, 释放剂, 包衣衣料, 甜味剂, 调味剂和香料, 防腐剂和抗氧化剂。

[0070] 本发明所述的化合物、水合物或晶型的组合物可以是口服给药, 注射给药, 喷雾吸

入法,局部给药,经直肠给药,经鼻给药,含服给药,阴道给药或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的,静脉的,肌内的,关节内的,滑膜(腔)内的,胸骨内的,膜内的,眼内的,肝内的,病灶内的,和颅内的注射或输注技术。优选的组合为口服给药,向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。无菌注射剂可以是无菌注射液或悬浮液,是注射无毒的可接受的稀释剂或溶剂,如1,3-丁二醇溶液。这些可接受的赋形剂和溶剂可以是水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。更进一步地,无菌的非挥发性的油按照惯例可以作为溶剂或悬浮介质。

[0071] 以此为目的,任何温和的非挥发性的油可以是合成的单或二葡基甘油二酯。脂肪酸,如油酸和它的甘油酯衍生物可用于血管注射剂的制备,作为天然的药学上可接受的油脂,如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙烯衍生物。这些油溶液或悬浮液可以包含长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或相似分散剂,一般用于药学上可接受剂型的药物制剂包括乳液和悬浮液。其他常用的表面活性剂,如吐温类,司盘类和其他乳化剂或生物药效率的强化剂,一般用于药学上可接受的固体,液体,或其他剂型,并可以应用于目标药物制剂的制备。

[0072] 本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药,其中包括,但并不限于,胶囊,药片(片剂),丸粒,粉剂,持续释放剂,水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用,载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂,如硬脂酸镁,都典型地被添加。对于胶囊口服给药,合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时,其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型,某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0073] 口服给药的液体剂型包括,但并不限于,药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油脂(特别是棉籽,落花生,玉米,微生物,橄榄,蓖麻和麻油),甘油,2-四氢呋喃甲醇,聚乙二醇,去水山梨糖醇脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外,口服组合物也可以包含辅剂如湿润剂,乳化剂或悬浮剂,甜味剂,调味剂和芳香剂。

[0074] 另外,本发明药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式直肠给药。这些可以通过将试剂与合适的非灌注辅药混合制备而成,这种辅药在室温下为固体但在直肠的温度下则为液体,从而在直肠中融化并释放药物。这样的物质包括可可豆脂,蜂蜡,和聚乙二醇类。本发明药学上可接受的组合物可以是局部给药,特别是局部用药时,涉及到区域或器官的治疗目标容易达到,如眼、皮肤或下肠道的疾病。合适的局部用药制剂可以制备得到并应用于这些领域或器官。

[0075] 直肠栓剂(见以上内容)或合适的灌肠剂可以应用于下部肠道的局部用药。局部皮肤斑也可以这样用药。对于局部用药,药学上可接受的组合物可以按制剂方法制备成合适的软膏,该软膏包含活性成分悬浮于或溶解于一个或多个载体。本发明局部给药的载体化合物包括,但并不限于矿物油,液体石蜡,白凡士林,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。另外,药学上可接受的组合物可以制备成合适的洗剂或乳剂,该洗剂或乳剂包含

活性成分悬浮于或溶于一个或多个药学上可接受的载体。合适的载体包括,但并不限于,矿物油,司盘-60(脱水山梨醇单硬脂酸酯),吐温60(聚山梨酯60),十六烷基酯蜡,棕榈醇,2-辛基十二烷醇,苯甲醇和水。

[0076] 对于眼用的、药学上可接受的组合物可以制备成制剂,如等渗的微粒化悬浮液,pH调节的无菌盐水或其他水溶液,优选地,等渗溶液和pH调节的无菌盐水或其他水溶液,可以添加消毒防腐剂如苯扎氯铵。另外,对于眼用的,药学上可接受的组合物可以按制剂配方制备成软膏如凡士林油。本发明药学上可接受的组合物可以通过鼻的气溶剂或吸入剂进行给药。这样的组合物可以根据制剂配方的公知技术制备得到,或可以制备成盐溶液,使用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂、碳氟化合物或其他常规增溶剂或分散剂来提高生物利用度。

[0077] 注射剂,如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水,林格(氏)溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

[0078] 注射剂可以是无菌的,如通过细菌防卫过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果,通常需要通过皮下注射或肌肉注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度,依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外,可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0079] 注射剂储藏形式是通过可生物降解的聚合物,如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚(正酯类)和聚(酸酐)。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0080] 其中一些实施例是,直肠或阴道给药的组合物为栓剂,栓剂可以通过将本发明所述的化合物、水合物或晶型与合适的非灌注的辅料或载体混合来制备得到,如可可豆脂,聚乙二醇,或栓剂蜡状物,它们在室温为固体但在体温下则为液体,因此在阴道或鞘膜腔内便熔化释放活性化合物。

[0081] 口服给药的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和粒剂。在这些剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或a)填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸,b)粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯酮,蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂如甘油,d)崩解剂如琼脂,碳酸钙,土豆淀粉或木薯淀粉,海藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠,e)阻滞剂溶液如石蜡,f)吸收促进剂如季胺类化合物,g)湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂如白陶土和皂土,i)润滑剂如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂硫酸钠,及它们的混合物。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。

[0082] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊,所使用的辅料有乳

糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂,或优选地,在肠道的某一部分,任意地,以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0083] 本发明所述的化合物、水合物或晶型可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳,如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,如蔗糖,乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质,如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂,或优选地,在肠道的某一部分,以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括,但并不限于,多聚体和蜡状物。

[0084] 本发明所述的化合物、水合物或晶型的组合物通过局部的或经皮肤给药的剂型包括软膏,糊剂,乳剂,洗剂,凝胶剂,粉剂,溶液,喷雾剂,吸入剂,贴片。活性成分在无菌的条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或必需的缓冲剂相混合。眼科的药物制剂,滴耳剂和滴眼剂都是本发明考虑的范围。另外,本发明还考虑透皮贴剂的应用,它在控制化合物传递到体内方面有着更多的优点,这样的剂型可以通过溶解或分散化合物到合适的介质中来制备得到。吸收促进剂可以增加化合物穿过皮肤的流量,通过速率控制薄膜或将化合物分散于聚合体基质或明胶来控制其速率。

[0085] 本发明所述的化合物、水合物或晶型优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而,应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性,具体化合物的活性,所用的具体组合物,患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯,给药时间,给药途径和所用具体化合物的排泄速率,治疗的持续时间,药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用,以及其他一些药学领域公知的因素。

[0086] 可以结合载体物质产生单个剂型组合物的本发明所述的化合物、水合物或晶型的用量的改变取决于主治和特殊的给药模式。其中一些实施例是,组合物可以按制剂方法制备成剂量在0.01-200mg/kg体重/天的抑制剂,通过患者接受组合物的量来进行给药。

[0087] 本发明所述的化合物、水合物或晶型以仅有的药学试剂或结合一个或多个其他附加治疗(药学的)剂来给药,其中联合用药引起可接受的不良反应,这对于高增生性疾病如癌症的治疗具有特殊的意义。在这种情况下,本发明所述的化合物、水合物或晶型可以结合已知的细胞毒素剂,单个转导抑制剂或其他抗癌试剂,以及它们的混合物和组合。像本发明所使用的,附加治疗剂正常给药治疗特殊的疾病,就是已知的“合适地治疗疾病”。本发明所使用的“附加治疗剂”包括化学治疗药物或其他抗增殖的药物可以结合本发明所述的化合物、水合物或晶型治疗增殖性疾病或癌症。

[0088] 化学治疗药物或其他抗增殖药物包括组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于,SAHA,MS-275,MG0103,以及那些以下专利所描述的化合物:WO 2006/010264,WO

03/024448,WO 2004/069823,US 2006/0058298,US 2005/0288282,WO 00/71703,WO 01/38322,WO 01/70675,WO 03/006652,WO 2004/035525,WO 2005/030705,WO 2005/092899,和脱甲基化试剂包括,但并不限于,5-杂氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-dC)、阿扎胞苷(Vidaza)、地西他滨(Decitabine)和以下文献所描述的化合物:US 6,268137,US 5,578,716,US 5,919,772,US 6,054,439,US 6,184,211,US 6,020,318,US 6,066,625,US 6,506,735,US 6,221,849,US 6,953,783,US 11,393,380。

[0089] 另外一些实施例是,化学治疗药物或其他抗增殖药物可以结合本发明所述的化合物、水合物或晶型治疗增殖性疾病和癌症。已知的化学治疗药物包括,但并不限于,其他疗法或抗癌剂可以联合本发明的抗癌剂与包括外科,放射疗法(少许例子如 γ 辐射,中子束放射疗法,电子束放射疗法,质子疗法,近距离放射疗法和系统放射性同位素疗法),内分泌疗法,紫杉烷类(紫杉醇,多西紫杉醇等等),铂的衍生物,生物反应调节剂(干扰素,白细胞间素,肿瘤坏死因子(TNF),TRAIL受体靶向作用和媒介物),过热和冷冻疗法,稀释任何不良反应的试剂(如止吐药),和其他认可的化学治疗药物,包括但并不限于,烷化药物(氮芥,苯丁酸氮芥,环磷酰胺,苯丙氨酸氮芥,异环磷酰胺),抗代谢物(甲氨蝶呤,培美曲塞(Pemetrexed)等等),嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(6-巯嘌呤(6-Mercaptopurine),5-氟尿嘧啶,Cytarabine,吉西他滨(Gemcitabine)),纺锤体抑制剂(长春碱,长春新碱,长春瑞滨,紫杉醇),鬼臼毒素(依托泊苷,伊立替康(Irinotecan),托泊替康(Topotecan)),抗生素(多柔比星(Doxorubicin),博来霉素(Bleomycin),丝裂霉素(Mitomycin)),亚硝基脲(卡莫司汀(Carmustine),洛莫司汀(Lomustine)),无机离子(顺铂,卡铂),细胞分裂周期抑制剂(KSP通过有丝分裂驱动蛋白抑制剂,CENP-E和CDK抑制剂),酵素(天门冬酰胺酶),荷尔蒙(它莫昔芬(Tamoxifen),亮丙瑞林(Leuprolide),氟他胺(Flutamide),甲地孕酮(Megestrol)),格列卫(Gleevec),阿霉素(Adriamycin),地塞米松(Dexamethasone),和环磷酰胺。抗血管生成因子(阿瓦斯丁(Avastin)及其他),激酶抑制剂(伊马替尼(Imatinib),舒尼替尼(Sutent),索拉非尼(Nexavar),西妥昔单抗(Erbitux),赫赛汀(Herceptin),它赛瓦(Tarceva),易瑞沙(Iressa)及其他)。药物抑制或激活癌症的途径如mTOR,HIF(缺氧诱导因子)途径及其他。癌症治疗较广泛的论坛见<http://www.nci.nih.gov/>,FAD认可的肿瘤学药物清单见<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>,和默克手册,第十八版,2006,所有的内容都是结合了参考文献。

[0090] 另外一些实施例是,本发明所述的化合物、水合物或晶型可以结合细胞毒素抗癌剂。这样的抗癌剂可以在第十三版默克索引(2001)里找到。这些抗癌剂包括,但绝不限于,门冬酰胺酶(Asparaginase),博来霉素(Bleomycin),卡铂,卡莫司汀(Carmustine),苯丁酸氮芥(Chlorambucil),顺铂,L-天冬酰胺酶(Colaspase),环磷酰胺,阿糖胞苷(Cytarabine),达卡巴嗪(Dacarbazine),放线菌素D(Dactinomycin),柔红霉素(Daunorubicin),阿霉素(多柔比星),表柔比星(Epirubicin),依托泊苷(Etoposide),5-氟尿嘧啶,六甲基三聚氰胺,羟基脲,异环磷酰胺,伊立替康,亚叶酸,环己亚硝基脲,氮芥,6-巯基嘌呤,美司钠(Mesna),甲氨蝶呤(Methotrexate),丝裂霉素C(Mitomycin C),米托蒽醌(Mitoxantrone),泼尼松龙(Prednisolone),泼尼松(Prednisone),丙卡巴肼(Procarbazine),雷洛昔芬(Raloxifen),链唑霉素(Streptozocin),他莫昔芬(Tamoxifen),硫鸟嘌呤(Thioguanine),托泊替康,长春碱,长春新碱,长春地辛。

[0091] 与本发明所述的化合物、水合物或晶型联合用药的其他合适的细胞毒类药物包括,但并不限于,这些公认地应用于肿瘤性疾病治疗的化合物,如以下文献中所描述的: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill.); 这些抗癌剂包括,但绝不限于,氨鲁米特 (Aminoglutethimide), L-门冬酰胺酶, 硫唑嘌呤, 5-氮杂胞苷, 克拉屈滨 (Cladribine), 白消安 (Busulfan), 己烯雌酚, 2', 2'-二氟去氧胞二磷胆碱, 多西紫杉醇, 赤羟基壬烷基腺嘌呤 (Erythrohydroxynonyladenine), 乙炔雌二醇, 5-氟尿嘧啶脱氧核苷, 5-氟脱氧尿苷单磷酸, 磷酸氟达拉滨 (Fludarabine phosphate), 氟甲睾酮 (Fluoxymesterone), 氟他胺 (Flutamide), 己酸羟孕酮, 伊达比星 (Idarubicin), 干扰素, 醋酸甲羟孕酮, 醋酸甲地孕酮, 美法仑 (Melfalan), 米托坦 (Mitotane), 紫杉醇, 喷司他丁 (Pentostatin), N-磷酸乙酰基-L-天冬氨酸 (PALA), 普卡霉素 (Plicamycin), 甲基环己亚硝脒 (Semustine), 替尼泊苷 (Teniposide), 丙酸睾丸酮, 塞替派 (Thiotepa), 三甲基三聚氰胺, 尿核苷和长春瑞滨。

[0092] 其他合适的与本发明所述的化合物、水合物或晶型联合应用的细胞毒素类抗癌剂包括新发现的细胞毒素物质, 其中包括, 但并不限于, 奥沙利铂 (Oxaliplatin), 吉西他滨 (Gemcitabine), 卡培他滨 (Capecitabine), 大环内酯类抗肿瘤药及其天然或合成的衍生物, 替莫唑胺 (Temozolomide) (Quinn et al., J.Clin.Oncology, 2003, 21 (4), 646-651), 托西莫单抗 (Bexxar), Trabectedin (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3181), 和驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂 Eg5 (Wood et al., Curr.Opin.Pharmacol. 2001, 1, 370-377)。

[0093] 另外一些实施例是, 本发明所述的化合物、水合物或晶型可以结合其他信号转导抑制剂。其他信号转导抑制剂也可以把 EGFR 家族作为目标, 如 EGFR, HER-2 和 HER-4 (Raymond et al., Drugs, 2000, 60 (Suppl.1), 15-23; Harari et al., Oncogene, 2000, 19 (53), 6102-6114) 和它们各自的配体。这样的试剂包括, 但绝不限于, 抗体疗法如赫赛汀 (曲妥单抗), 西妥昔单抗 (Erbix), 和帕妥珠单抗 (Pertuzumab)。这样的疗法也包括, 但绝不限于, 小分子激酶抑制剂如易瑞沙 (Gefitinib), 它赛瓦 (Erlotinib), Tykerb (Lapatinib), CANERTINIB (CI1033), AEE788 (Traxler et al., Cancer Research, 2004, 64, 4931-4941)。

[0094] 另外一些实施例是, 本发明所述的化合物、水合物或晶型可以结合其他信号转导抑制剂, 如靶向作用于分裂激酶领域家族的受体激酶 (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, 等等), 和它们各自的配体。这样的试剂包括, 但绝不限于, 抗体如贝伐单抗 (Avastin)。这样的试剂包括, 但绝不限于, 小分子抑制剂如 Gleevec/Imatinib, Sprycel (Dasatinib), Tassigna/Nilotinib, Nexavar (Vandetanib), Vatalanib (PTK787/ZK222584) (Wood et al., Cancer Res. 2000, 60 (8), 2178-2189), Telatinib/BAY-57-9352, BMS-690514, BMS-540215, Axitinib/AG-013736, Motesanib/AMG706, Sutent/Sunitinib/SU-11248, ZD-6474 (Hennequin et al., 92nd AACR Meeting, New Orleans, Mar. 24-28, 2001, abstract 3152), KRN-951 (Taguchi et al., 95th AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, abstract 2575), CP-547,632 (Beebe et al., Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 3989), CHIR-258 (Lee et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 2130), MLN-518 (Shen

et al., Blood, 2003, 102, 11, abstract 476)。

[0095] 另外一些实施例是,本发明所述的化合物、水合物或晶型可以结合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。这样的试剂包括,但绝不限于,辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 2452), FR-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3028) 和 MGCD0103 (US 6,897,220)。

[0096] 另外一些实施例是,本发明所述的化合物、水合物或晶型可以结合其他抗癌剂如蛋白酶体抑制剂和m-TOR抑制剂。这些包括,但绝不限于,硼替佐米(Bortezomib) (Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, Abstract 3109), 和CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 3849)。本发明所述的化合物、水合物或晶型还可以结合其他抗癌剂如拓扑异构酶抑制剂,包括但绝不限于喜树碱。

[0097] 那些附加治疗剂可以与包含本发明所述的化合物、水合物或晶型的组合物分开给药,作为多给药方案的一部分。或者,那些治疗剂可以是单剂型的一部分,与本发明所述的化合物、水合物或晶型混合在一起形成单个组合物。如果给药作为多给药方案的一部分,两个活性剂可以同时连续地或在一段时间内互相传递,从而得到目标试剂活性。

[0098] 可以结合载体物质产生单剂型的化合物和附加治疗剂的用量(那些包含一个附加治疗剂的组合物像本发明所描述的)的改变取决于主治和特殊给药模式。正常地,本发明的组合物附加治疗剂的量将不超过组合物包含治疗剂作为唯一的活性剂的正常给药的量。另一方面,现公开的组合物附加治疗剂的量的范围大约是现有组合物正常量的50%-100%,包含的试剂作为唯一活性治疗剂。在那些包含附加治疗剂的组合物中,附加治疗剂将与本发明的化合物起协同作用。

[0099] 本发明的药物组合物的特征包括本发明所述的化合物、水合物的一种或多种,或本发明所述的晶型的一种或多种,或它们的组合,以及药学上可接受的载体,辅剂或赋形剂。本发明的药物组合物可以有效地可探测地抑制蛋白激酶如EGFR活性。本发明的药物组合物将应用于作为抗肿瘤药物的治疗或减小EGFR有害作用。

[0100] 本发明的药物组合物将应用于,但绝不限于,使用本发明的药物组合物对患者给药来预防或治疗患者增殖性疾病。这样的疾病包括癌症,尤其是转移癌,非小细胞肺癌及表皮癌。

[0101] 本发明的药物组合物将应用于瘤的治疗包括癌症和转移癌,进一步包括但并不限于,癌症如表皮癌,膀胱癌,乳腺癌,结肠癌,肾癌,肝癌,肺癌(包括小细胞肺癌),食道癌,胆囊癌,卵巢癌,胰腺癌,胃癌,宫颈癌,甲状腺癌,前列腺癌,和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);淋巴系统造血肿瘤(包括白血病,急性淋巴囊肿性白血病,急性成淋巴细胞性白血病,B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,何杰金(氏)淋巴瘤,非何杰金(氏)淋巴瘤,多毛细胞白血病和伯基特淋巴瘤);骨髓系统造血肿瘤(包括急慢性骨髓性粒细胞性白血病,骨髓增生异常综合症,和骨髓细胞白血病);间充质细胞起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,和其他肉瘤,如软组

织和软骨)；中枢末梢神经系统瘤(包括星形细胞瘤，成神经细胞瘤，神经胶质瘤，和神经鞘瘤)；和其他肿瘤(包括黑素瘤，精原细胞瘤，畸胎瘤，骨肉瘤，xenoderoma pigmentosum，keratoctanthoma，甲状腺滤泡瘤和卡波济(氏)肉瘤)。

[0102] 本发明的药物组合物还可用于治疗眼科病症例如角膜移植排斥，眼的新生血管形成，视网膜新生血管形成包括损伤或感染后的新生血管形成；糖尿病性视网膜病；晶状体后纤维组织增生症，和新生血管性青光眼；视网膜缺血；玻璃体出血；溃疡性疾病如胃溃疡；病理学的但非恶性状况如血管瘤，包括婴儿血管内皮细胞瘤，鼻咽和无血管性骨坏死的血管纤维瘤；雌性生殖系统紊乱如子宫内膜异位。这些化合物同样也用于治疗水肿和脉管通透性过高的状况。

[0103] 本发明的药物组合物可以用于处理与糖尿病相关的情况如糖尿病性视网膜病和微血管病。本发明的化合物同样用于癌症患者血流量减少的情况。本发明的药物组合物对患者肿瘤转移减少也有有益效果。

[0104] 本发明的药物组合物除了对人类治疗有益以外，还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物，包括哺乳动物，啮齿类动物等等。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此，本发明的药物组合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0105] 在将复数形式应用于化合物，盐等的情况下，其也意指单一的化合物，盐等。

[0106] 包含本发明的药物组合物给药的治疗方法，进一步包括对患者附加治疗剂(联合治疗)的给药，其中附加治疗剂选自：化学疗法、抗增殖剂或抗炎剂，其中附加治疗剂适用于所治疗的疾病，且附加治疗剂可以和本发明的药物组合物联合给药，本发明的药物组合物作为单个剂型，或分开的组合物作为多剂型的一部分。附加治疗剂可以与本发明的药物组合物同时给药或不同时给药。

[0107] 本发明同样包含对表达EGFR的细胞生长抑制的方法，此方法包括本发明的药物组合物与细胞接触，从而抑制细胞生长。能被抑制生长的细胞包括：表皮癌细胞，乳腺癌细胞，结肠直肠癌细胞，肺癌细胞，乳头状癌细胞，前列腺癌细胞，淋巴瘤细胞，结肠癌细胞，胰腺癌细胞，卵巢癌细胞，子宫颈癌细胞，中枢神经系统癌细胞，成骨肉瘤细胞，肾癌细胞，肝细胞癌细胞，膀胱癌细胞，胃癌细胞，头或颈鳞癌细胞，黑色素瘤细胞和白血病细胞。

[0108] 本发明提供了在生物标本内抑制EGFR激酶活性的方法，此方法包括将本发明的药物组合物与生物标本接触。本发明所使用的术语“生物标本”是指活体外部的标本，包括但不限于，细胞培养或细胞提取；从哺乳动物或其提取物得到的活组织检查物质；血液，唾液，尿液，粪便，精液，眼泪，或其他活组织液体物质及其提取物。抑制生物标本中激酶活性，特别是EGFR激酶活性，可用于所属领域技术人员公知的多种用途。这样的用途包括，但绝不限于，输血法，器官移植，生物标本储藏和生物鉴定。

[0109] 本发明药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。根据本发明的方法，组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变，这取决于种族，年龄，患者的一般条件，感染的严重程度，特殊的因素，给药方式，等等。组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药，如本发明所讨论的。

[0110] 本发明的药物组合物可以应用于可植入的内科装置的包衣，如假体，人工瓣膜，人造血管，茎和导尿管。例如，脉管茎，已经被用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再收缩)。然

而,患者使用茎或其他可植入装置将会有血块形成或血小板激活的风险。这些不利的作用可以通过使用本发明药学上可接受的药物组合物预涂渍装置来阻止或减轻。

[0111] 合适的包衣和可植入装置的包衣的一般制备方法在文献US 6,099,562;US 5,886,026;和US 5,304,121中有所描述,包衣是有代表性地生物相容的多聚体材料如水凝胶聚合体,聚甲基二硅醚,聚己酸内酯,聚乙二醇,聚乳酸,乙烯-乙酸乙烯酯,及其混合物。包衣可以任选地更进一步地被合适的包衣所覆盖,如氟代二甲硅油,多糖酶,聚乙二醇,磷脂类,或它们的组合,来表现组合物控制释放的特征。本发明的另一方面包括使用本发明的药物组合物涂敷的可植入装置。本发明的药物组合物也可以涂敷在可植入体内的医疗用具上,如珠状物,或与聚合物或其他分子混合来提供“药物储藏所”,因此与药物水溶液给药方式比较,允许药物释放有更长的时间期限。

附图说明

[0112] 图1为根据本发明实施例1的晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0113] 图2为根据本发明实施例1的晶型I的热重分析(TGA)图;以及

[0114] 图3为本发明晶型I的单晶结构图。

具体实施方式

[0115] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

[0116] 本发明实施例所用X射线粉末衍射分析方法为:Empyrean衍射仪,使用Cu-K α 辐射(45KV,40mA)获得X射线粉末衍射图。在单晶硅样品架上将粉末状样品制备成薄层,放在旋转样品台上,在3°-40°的范围内以0.0168°步长进行分析。使用Data Collector软件收集数据,High Score Plus软件处理数据,Data Viewer软件读取数据。

[0117] 本发明实施例所用热失重(TGA)分析方法为:使用带有热分析控制器的TA Q500模件进行热失重。收集数据并使用TA Instruments Thermal Solutions软件进行分析。将约10mg样品准确地称重到铂金样品盘中,使用10℃/分钟的线形加热装置,从室温至大约350℃进行样品分析。在使用期间,将TGA炉室用干燥氮气吹扫。

[0118] 本发明实施例所用的X射线单晶衍射仪为:Agilent Technologies Gemini A Ultra单晶衍射仪,使用Cu-K α 辐射,管压:40kv,管流:40mA, ω 扫描,总衍射点数为:11145个,使用SHELXTL程序作出晶体学数据表和结构图。

[0119] 本发明实施例的稳定性试验及加速试验有关物质采用Agilent 1200高效液相色谱仪VWD检测器测定,色谱柱型号为ZORBAX Extend-C18(4.6*150,5um)。检测波长为250nm,流速为1.0mL/min,柱温为40℃,流动相为10mM KH₂PO₄(pH=7.5)-乙腈(v/v=55/45)。

[0120] 下面将详细描述本发明晶型I的制备方法以及所得晶型I的性能评价实验。

[0121] 化合物4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基}-喹啉的具体合成方法参照专利CN 103102344 A(申请公布号)中的实施例6。

[0122] 实施例1

[0123] 1,4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-{3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环

[4.3.0] 壬烷-8-基]丙氧基}-噻唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I的制备

[0124] 室温下,将化合物4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-噻唑啉(0.40g,0.819mmol)溶于甲醇(30mL)中,将上述溶液缓慢滴加到甲磺酸(0.173g,1.803mmol)的甲醇(10mL)溶液中,升温至60℃反应过夜,减压旋蒸溶剂后,加入大量乙酸乙酯打浆,得到519mg白色固体,产率:93.01%。

[0125] 2,4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-噻唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I的鉴定

[0126] 1) 通过核磁共振氢谱分析,成盐比例为1:2。

[0127] 2) 通过Empyrean X射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定(分析结果如图1所述),使用Cu-K α 辐射,具有下列以角度2 θ 表示的特征峰:6.36°,6.66°,9.47°,10.82°,11.70°,13.31°,14.88°,15.86°,16.58°,17.15°,17.46°,18.05°,19.30°,20.46°,20.84°,21.34°,21.76°,22.28°,22.71°,23.16°,24.07°,24.39°,25.18°,25.46°,26.29°,26.78°,27.15°,28.01°,28.80°,29.77°,30.44°,31.06°,32.05°,33.01°,33.51°,33.84°,34.90°,38.03°,38.58°和39.48°,存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0128] 3) 通过TA Q500进行热失重(TGA)分析鉴定(分析结果如图2所述):升温速率为10℃/分钟,在25℃~150℃下,失重为3.234%,存在 $\pm 0.1\%$ 的误差容限;样品在79℃~161℃范围内失去结晶水,失重量与结晶水含量的理论值(2.577%)基本一致。

[0129] 4) 经单晶检测分析,其单晶晶型特征参数如表1所示,其单晶结构基本上如图3所示。

[0130] 表1:单晶晶型特征参数

[0131]	晶系:	单斜晶系
	空间群:	C2/c
	晶胞参数:	a = 27.3004(5) Å, $\alpha = 90^\circ$, b = 16.2882(3) Å, $\beta =$ 103.3439(17)°, c = 14.3529(2) Å, $\gamma = 90^\circ$
	体积:	6210.01(18) Å ³
	每晶胞的分子数Z:	8

[0132] 实施例2药代动力学试验

[0133] 采用比格犬进行式(II)所示化合物与本发明晶型I的体内药代动力学试验:种属比格犬各3只,给药方式为胶囊口服,按照式(II)所示化合物剂量5mg/kg折算出晶型I的剂量,初步研究式(II)所示化合物及本发明晶型I的口服吸收情况。实验结果如表2所示:

[0134] 表2:比格犬体内的药代动力学参数

[0135]

化合物	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng.h/ml)	AUC _{inf} (ng.h/ml)	T _{1/2} (h)
式 (II) 所示化合物	1.67	125.37	825.31	886.11	3.62
晶型 I	1.33	231.43	1446.44	1465.11	3.65

[0136] 结论:4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-喹唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I较式(II)所示化合物生物利用度有较大改善。结合犬个体数据分析,晶型I暴露量高,达峰时间早,能够在犬体内较快地被吸收。

[0137] 实施例3引湿性试验

[0138] 1、仪器:十万分之一天平,型号为XP205DR,厂家为梅特勒。

[0139] 2、检验方法:依据中国药典2010年版二部附录XIX J检测晶型I的引湿性。具体方法如下:

[0140] 1) 取干燥的具塞玻璃称量瓶(外径为50mm,高为15mm)于前一天置于适宜的25℃±1℃恒温干燥器(底部放置氯化铵或硫酸铵饱和溶液)内,精密称重(m₀)。

[0141] 2) 取样品适量,精密称重(m₁),平铺于上述称量瓶内,样品厚度一般约为1mm。

[0142] 3) 将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于恒温恒湿条件下24小时。

[0143] 4) 盖好称量瓶盖,精密称重(m₂),计算增重百分率(%)。

[0144] 增重百分率(%) = (m₂-m₁-m₀)/m₁×100%

[0145] 5) 关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定(中国药典2010年版二部附录XIX J 药物引湿性试验指导原则,实验条件:25℃±1℃,80%±2%相对湿度)如表3所述:

[0146] 表3:引湿性特征描述与引湿性增重的界定

[0147]	引湿性特征		吸湿增重率
	1	潮解	吸收足量水分形成液体
	2	极具引湿性	不小于 15%
	3	有引湿性	小于 15%但不小于 2%
	4	略有引湿性	小于 2%但不小于 0.2%
	5	无或几乎无引湿性	小于 0.2%

[0148] 3、结果

[0149] 结果如表4所示:

[0150] 表4:引湿性试验结果

[0151]

m ₀ (g)	m ₁ (g)	m ₂ (g)	吸湿增重
30.51893	0.99751	31.51718	0.074%

[0152] 结论:4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-喹唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I在80%±2%相对湿度

下放置24小时后增重0.074%，根据引湿性增重的界定标准，属于无或几乎无引湿性。

[0153] 实施例4稳定性试验

[0154] 参照中国药典2015版四部通则9001《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》的相关规定，按照以下方法检测晶型I的稳定性：取一批供试品适量放入扁形称量瓶中，摊成≤5mm厚的薄层，采用表5中的试验条件进行试验，并采用HPLC检测杂质含量。

[0155] 表5：稳定性试验方法

[0156]

项目	试验条件	取样点	考察项目
高温	60℃±2℃	0、5、10天	杂质
高湿	25℃±2℃/92.5%RH	0、5、10天	
光照	可见光照度 4500±500lx、紫外光强度不 低于 0.7W·h/m ²	0、5、10、15 天	

[0157] 实验结果见表6：

[0158] 表6：稳定性试验结果

[0159]

条件		高温		高湿		光照		
项目	0天	5天	10天	5天	10天	5天	10天	15天
杂质(总杂, %)	0.13	0.12	0.14	0.14	0.16	0.13	0.13	0.14

[0160] 结论：4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-噻唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I在高温10天、高湿10天或光照条件下15天后，杂质含量无明显变化，说明高温、高湿或光照条件下晶型I样品质量稳定。

[0161] 实施例5加速试验

[0162] 参照中国药典2015版四部通则9001《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》的相关规定，按照以下方法进行晶型I的加速试验：

[0163] 采用药用低密度聚乙烯袋(规格为140×120×0.104mm³，来自天津力天医药包装材料有限公司，批号为121238)作为内包装材料，尼龙扎带扎口，纸筒作为外包装材料，放入恒温恒湿箱(40±2℃/75%±5%RH)进行六个月的加速试验，分别于第1个月、2个月、3个月、6个月末分别取样一次，费休氏法检测水分含量，HPLC检测杂质的含量。实验结果如表7所示。

[0164] 表7：加速试验结果

[0165]

项目		水分 (%)	杂质(总杂, %)
时间	0 天	2.79	0.18
	1 月	2.92	0.18
	2 月	2.87	0.17
	3 月	3.09	0.18
	6 月	2.86	0.17

[0166] 结论: (1) 加速实验过程中, 杂质含量无明显变化, 该包装条件下样品性质稳定, 未发生降解;

[0167] (2) 加速实验过程中, 水分含量无明显变化, 该包装条件下样品未吸湿。

[0168] 加速试验结果显示, 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-[3-[(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]丙氧基]-噻唑啉二甲磺酸盐一水合物的晶型I在采用药用低密度聚乙烯袋为内包装材料时, 在加速6个月的试验条件下, 质量是稳定的。

[0169] 以上所述内容仅为本发明构思下的基本说明, 而依据本发明的技术方案所作的任何等效变换, 均应属于本发明的保护范围。

[0170] 在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0171] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

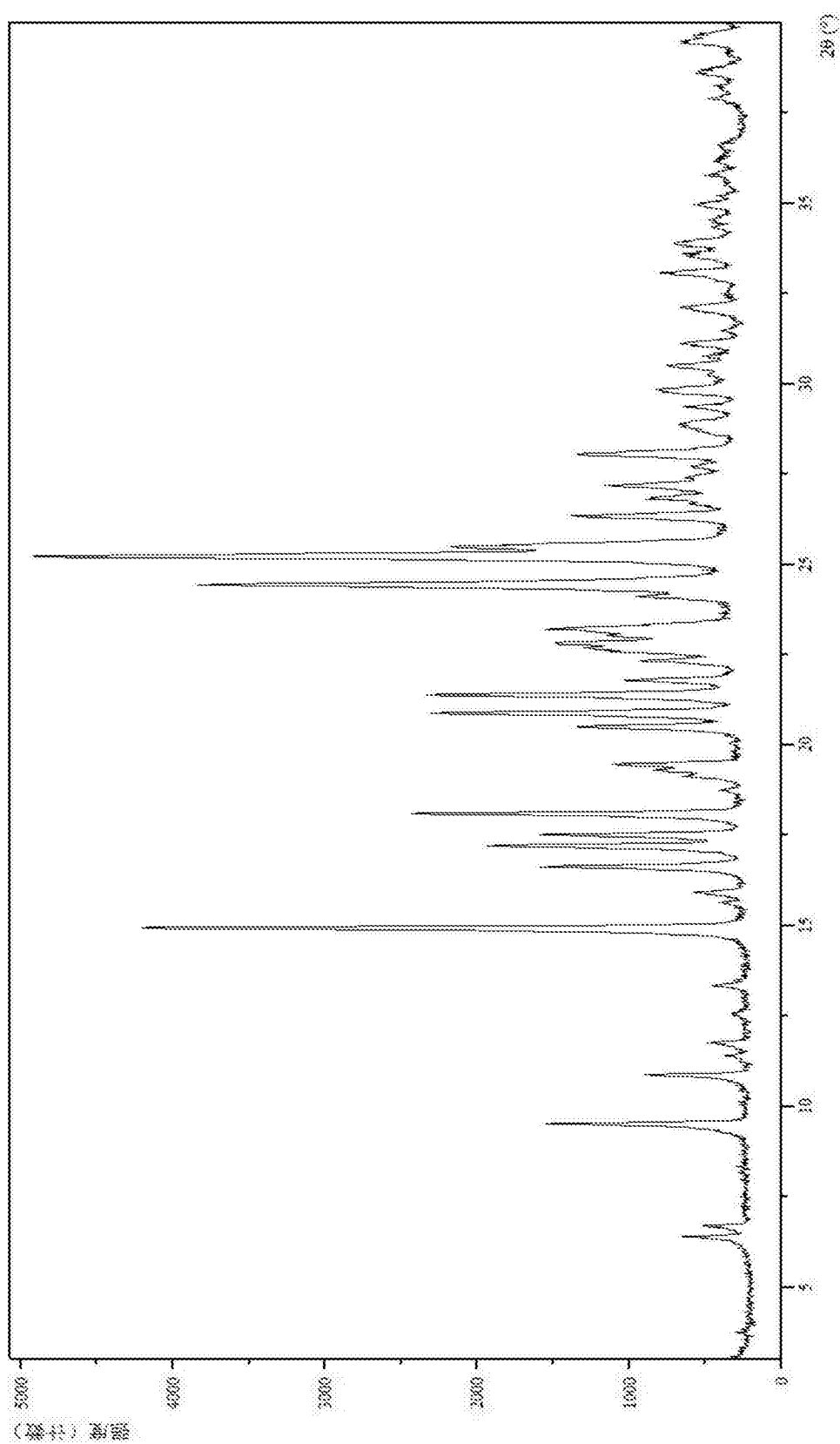


图1

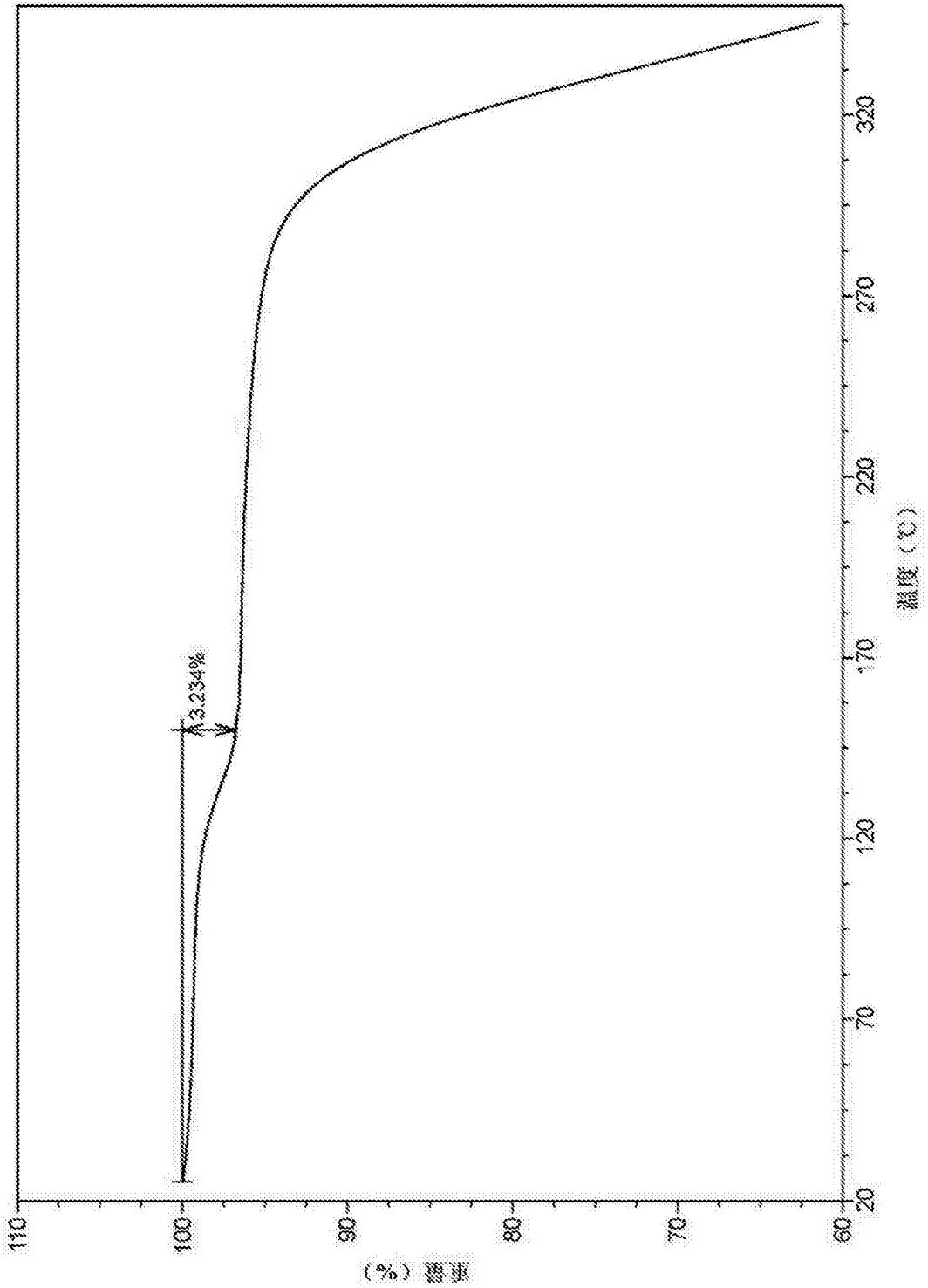


图2

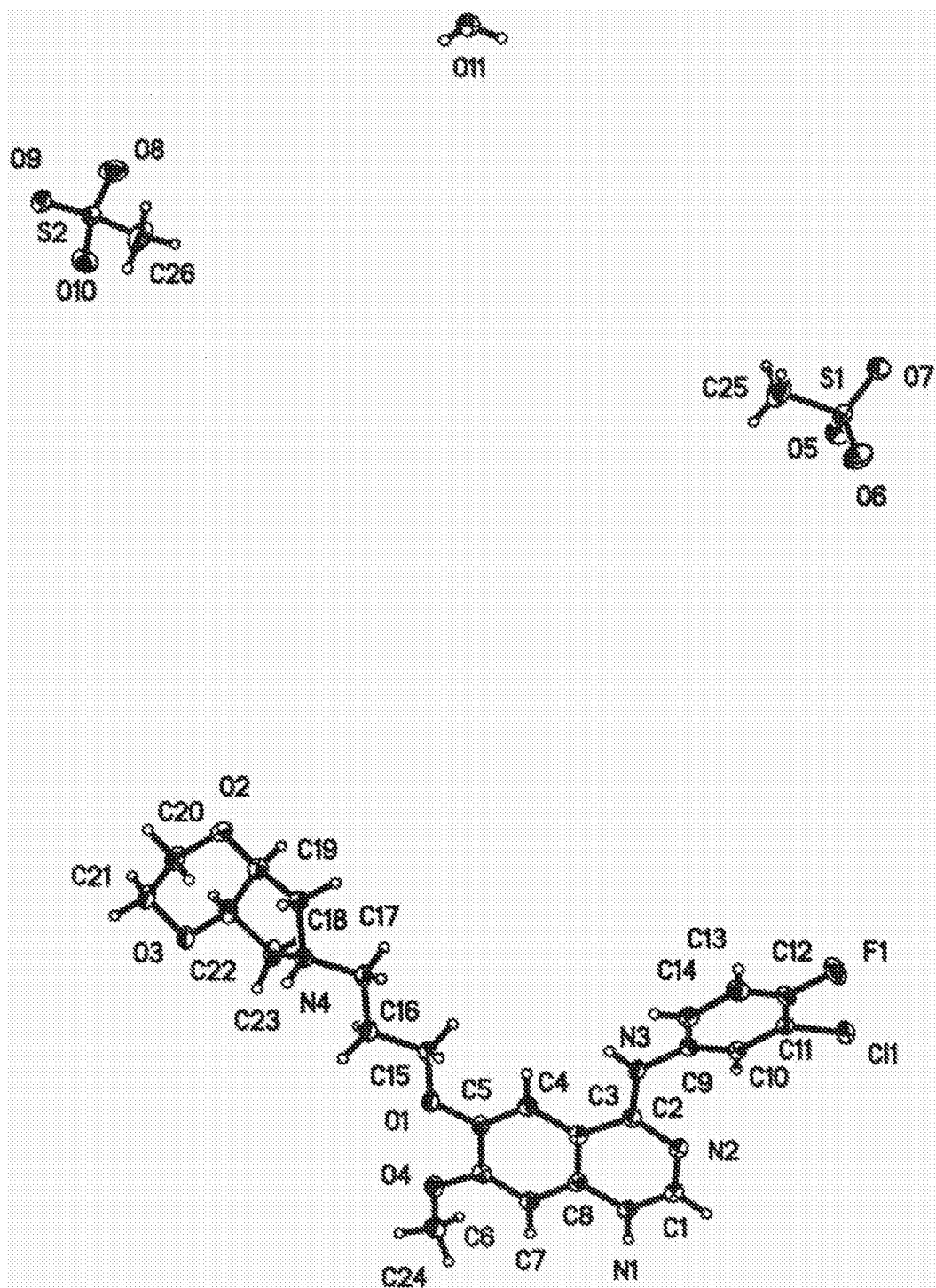


图3