



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106459111 B

(45)授权公告日 2019.05.31

(21)申请号 201580034365.9

(72)发明人 余俊 熊龙 杨宝海

(22)申请日 2015.08.07

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106459111 A

代理人 程伟

(43)申请公布日 2017.02.22

(51)Int.Cl.

(66)本国优先权数据  
201410387988.1 2014.08.07 CN

C07F 9/58(2006.01)  
A61K 31/675(2006.01)  
A61P 35/00(2006.01)  
A61P 11/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.12.23

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2015/086410 2015.08.07

CN 103826641 A, 2014.05.28,  
CN 102105150 A, 2011.06.22,  
CN 1777427 A, 2006.05.24,

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02016/019910 ZH 2016.02.11

审查员 常晓屿

(73)专利权人 江苏豪森药业集团有限公司  
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区

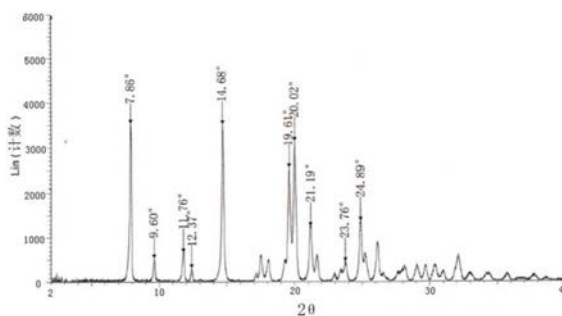
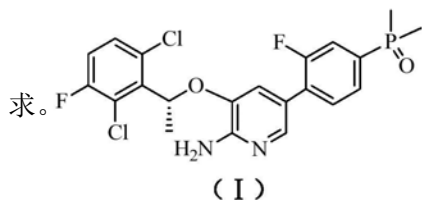
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

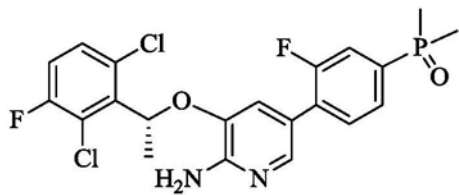
一种抗癌化合物的晶型及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及一种抗癌化合物(R)-3-[1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[3-氟苯基-1-二甲基磷酰氧-4-基]吡啶-2-胺的晶型和制备方法,其结构式如式I所示。本发明晶型稳定性良好,引湿性低,流动性好,符合医药制剂应用需



1. 式 (I) 化合物的晶型,



( I )

其特征在于,所述晶型为晶型A,其XRPD图谱在 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 为7.86、9.60、11.76、12.37、14.68、19.61、20.02、21.19、23.76、24.89处有衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物的晶型,其特征在于,所述晶型A的XRPD图谱如图1所示。

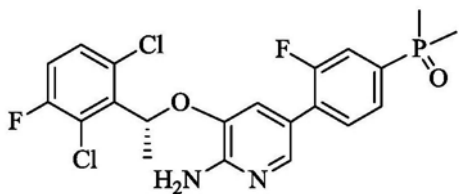
3. 制备权利要求1所述的式 (I) 化合物晶型A的方法,包括用有机溶剂A溶解式 (I) 化合物,搅拌冷却析晶,过滤得目标晶型。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂A选自四氢呋喃和/或丙酮。

5. 制备权利要求1所述的式 (I) 化合物晶型A的方法,包括用有机溶剂B溶解式 (I) 化合物,加入反溶剂A搅拌析晶,过滤得目标晶型。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂B选自二氯甲烷和/或氯仿,所述反溶剂A选自异丙醚、正庚烷和/或正己烷。

7. 式 (I) 化合物的晶型,



( I )

其特征在于,所述晶型为晶型B,其XRPD图谱在 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 为6.82、10.14、11.25、12.55、13.50、14.90、16.27、19.78、25.21处有衍射峰。

8. 根据权利要求7所述的式 (I) 化合物的晶型,其特征在于,所述晶型B的XRPD图谱如图2所示。

9. 制备权利要求7或8任意一项所述的式 (I) 化合物晶型B的方法,包括用有机溶剂C溶解式 (I) 化合物,搅拌冷却析晶,过滤得目标晶型,任选的,过滤后还包含真空干燥步骤。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂C选自异丙醇和/或正丁醇。

11. 制备权利要求7或8任意一项所述的式 (I) 化合物晶型B的方法,包括用有机溶剂D溶解式 (I) 化合物,加入反溶剂B析晶,过滤得目标晶型,任选的,过滤后还包含真空干燥步骤。

12. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂D选自异丙醇、丙酮和/或2-丁酮,所述反溶剂B选自为正庚烷或正己烷。

13. 根据权利要求9或11所述的制备方法,其特征在于,所述真空干燥的温度为20-40 $^\circ\text{C}$ 。

14. 根据权利要求13所述的制备方法,其特征在于,所述真空干燥的温度为20-30℃。

15. 根据权利要求13所述的制备方法,其特征在于,所述真空干燥的温度为25℃。

16. 一种药物组合物,包含治疗有效量的权利要求1-2或权利要求7-8任意一项所述的晶型和药学上可接受的载体。

17. 权利要求1-2或权利要求7-8任意一项所述晶型或权利要求16所述药物组合物用于制备抗肿瘤药物的作用。

18. 权利要求17所述所述的用于制备抗肿瘤药物的作用,其特征在于,用于制备治疗肺癌药物。

## 一种抗癌化合物的晶型及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗癌化合物(R)-3-[1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[3-氟苯基-1-二甲基膦酰氧-4-基]吡啶-2-胺的晶型及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 肺癌是最常见的肺部原发性恶性肿瘤,通常分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)。肺癌是发病率和死亡率最高的癌症,而非小细胞肺癌占肺癌总数的80%~85%,其死亡率高达80%~90%。根据世界卫生组织(WHO)的统计,2002年全球肺癌新发病例1332132例,占全部新发癌症病例总数的12.4%,居第一位,我国卫生部2008年4月29日公布的第三次全国死因调查主要结果显示过去30年我国肺癌死亡率上升了465%,目前肺癌已经取代肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因,占恶性肿瘤死亡的22.7%。

[0003] 发达国家肺癌的5年生存率约10%~15%,在我国则更低。晚期NSCLC如果不治疗,中位生存期约4~5个月,1年生存率低于10%,晚期NSCLC的标准一线化疗方案相当于最佳支持治疗能有效延长中位生存期,提高1年生存率。但目前化疗的疗效似乎到达了一个平台,其客观有效率约30%,中位生存期8~9个月,1年生存率30%~40%。因此,寻找更为有效和安全的治疗手段成为当前肺癌研究的一个热点。肿瘤分子靶向治疗是针对其他生物学途径的治疗手段。目前,NSCLC的靶向治疗药物主要有表皮生长因子受体(EGFR)家族抑制剂、血管生成抑制剂、多靶点抑制剂、信号传导抑制剂、凋亡诱导剂等。中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)执行委员会主任委员、著名临床肿瘤专家马军教授指出说:“由于早期具有隐蔽性,大多数非小细胞肺癌患者发现时已是局部晚期或发生转移,超过半数的肺癌患者会错过手术机会。传统放化疗疗效有限,且伴随难以忍受的药物毒副作用,通常放化疗失败的次数越多,后续治疗的效果越差。但靶向药物的出现,给征服肺癌提供了一种新可能。”

[0004] 辉瑞公司于2011年8月26日宣布,该公司的XALKORI(crizotinib)胶囊获得美国食品药品监督管理局FDA批准,这是第一个对间变性淋巴瘤激酶(ALK)进行靶向治疗的药品,用于治疗通过FDA批准的检测方法诊断为ALK阳性的局部晚期或转移的非小细胞肺癌。XALKORI的疗效系基于客观缓解率(ORR)。XALKORI在获得FDA快速批准的同时,辉瑞正在进行上市后临床试验,旨在对XALKORI的临床疗效做进一步评估。根据FDA关于靶向治疗和伴随诊断的最新指导意见,辉瑞在临床试验中与FDA和雅培分子诊断业务部门进行了密切合作,确保XALKORI与雅培的诊断检测技术同时获得审评和批准。后者即雅培分子诊断业务部门的Vysis ALK Break Apart FISH(荧光原位杂交)探针试剂盒,用以发现ALK融合基因。XALKORI与雅培分子诊断业务部门的ALK FISH试剂盒同时获批,也标志着辉瑞的肿瘤药物或肿瘤治疗方案首次与诊断检测方案一起进行开发和获批。“通过真正了解NSCLC的驱动基因,如ALK,我们可以选择出最有可能对治疗反应的患者。XALKORI为我们提供了一条探索未来药物研发和癌症治疗的崭新道路,”科罗拉多大学丹佛分校癌症研究部门的负责人Paul Bunn教授和James Dudley主任医师指出。“XALKORI是6年多来FDA批准的第一个治疗肺癌的

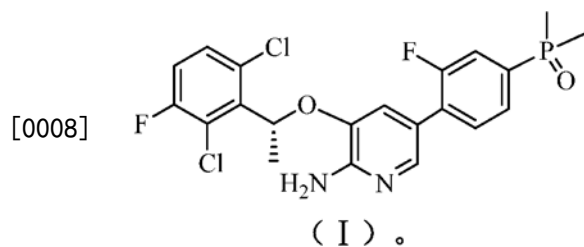
新药,代表了非小细胞肺癌治疗模式转变,我们正在从千篇一律的治疗方案转向通过生物标记物决策的治疗模式。”在XALKORI临床试验中,试验方案要求患者肿瘤的生物标记物ALK融合基因检测结果为阳性,以提高对治疗做出反应的可能性。首次用于肺癌治疗的这种检测方法可以使研究者在预先筛选的患者人群中观察到良好的治疗效果。初步的流行病学研究表明,在非小细胞肺癌中ALK阳性率大约为3-5%,意味着每年在美国大约有6 500到11 000名ALK阳性的非小细胞肺癌患者。通过XALKORI注册临床试验的靶向治疗,在晚期ALK阳性非小细胞肺癌患者中,客观缓解率为50到61%。

[0005] 专家预测2008-2013年期内,中国非小细胞肺癌(NSCLC)治疗市场将增长一倍以上,从3.07亿美元至6.48亿美元。结直肠癌病例治疗的增加将加速这种增长。城市化和人口老龄化将导致2008-2018年期间,中国非小细胞肺癌发病病例增长47%,从36.15万到53.13万。最明显的增长将发生在城市,在这里未来十年的非小细胞肺癌发病病例将增加72%,与此相反,农村地区只有8%的增长。吉非替尼(阿斯利康的易瑞沙),埃罗替尼(罗氏的特罗凯),和内皮抑素(江苏先声药业的恩度)等靶向治疗日趋普及,和新靶向治疗药物的推出——贝伐单抗(罗氏的阿瓦斯丁)和cetuximab(默克的爱必妥)——是2008-2013年期间推动中国非小细胞肺癌市场的主要力量。跨国公司中国非小细胞肺癌治疗的市场份额将从2008年的34%上升到2013年的47%。这一增长将主要由靶向药物的引入增加而驱动。由于低价竞争激烈,跨国公司的化疗药物将失去在中国的市场。因此,作为Crizotinib的“me too”药物,式I化合物将会有广阔的市场潜力。

[0006] 药物晶型研究和药物固态研发在制药业具有举足轻重的意义。药物分子通常有不同的固体形态,包括盐类,多晶,共晶,无定形,水合物和溶剂合物;同一药物分子的不同晶型,在晶体结构,稳定性,可生产性和生物利用度等性质方面可能会有显著差异,从而直接影响药物的疗效以及可开发性。因此,任何一个药品研发,都需要进行全面系统的多晶型筛选,找到尽可能多的晶型,然后使用各种固态方法对这些晶型进行深入的研究,从而找到最适合开发的晶型。

## 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种式(I)化合物的晶型



[0009] 优选的,所述晶型为晶型A,其XRPD图谱在 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 为7.86、9.60、11.76、12.37、14.68、19.61、20.02、21.19、23.76、24.89处有衍射峰。

[0010] 更优选的,所述晶型A的XRPD图谱如图1所示。

[0011] 本发明的另一目的还在于提供制备所述式(I)化合物晶型A的方法,包括用有机溶剂A溶解式(I)化合物,搅拌冷却析晶,过滤得目标晶型。

[0012] 本发明的另一目的还在于提供一种替代的制备所述式(I)化合物晶型A的方法,包括用有机溶剂B溶解式(I)化合物,加入反溶剂A搅拌析晶,过滤得目标晶型。

[0013] 优选的,所述有机溶剂A选自四氢呋喃和/或丙酮。

[0014] 优选的,所述有机溶剂B选自二氯甲烷和/或氯仿,所述反溶剂A选自异丙醚、正庚烷和/或正己烷。

[0015] 本发明的另一目的还在于提供式(I)化合物的晶型B,所述晶型为晶型B,其XRPD图谱在 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 为6.82、10.14、11.25、12.55、13.50、14.90、16.27、19.78、25.21处有衍射峰。

[0016] 优选的,所述晶型B的XRPD图谱如图2所示。

[0017] 本发明的目的还在于提供一种制备所述式(I)化合物晶型B的方法,包括用有机溶剂C溶解式I化合物,搅拌冷却析晶,过滤得目标晶型,任选的,过滤后还包含真空干燥步骤。

[0018] 本发明的另一目的还在于提供一种替代的制备式(I)化合物晶型B的方法,包括用有机溶剂D溶解式I化合物,加入反溶剂B析晶,过滤得目标晶型,任选的,过滤后还包含真空干燥步骤。

[0019] 优选的,所述真空干燥的温度为20-40°C,更优选20-30°C,最优选25°C。

[0020] 优选的,所述有机溶剂C选自异丙醇和/或正丁醇。

[0021] 优选的,所述有机溶剂D选自异丙醇、丙酮和/或2-丁酮,所述反溶剂B选自为正庚烷或正己烷。

[0022] 本发明的另一目的还在于提供一种药物组合物,包含治疗有效量的所述晶型和药学上可接受的载体。

[0023] 本发明的另一目的还在于提供上述晶型或药物组合物用于制备抗肿瘤药物的作用,优选的,用于制备治疗肺癌药物中的应用。

[0024] 本发明所提供的晶型纯度高,稳定性好,引湿性低,流动性好,适合医药制剂需要。

## 附图说明

[0025] 图1是(R)-3-[1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[3-氟苯基-1-二甲基膦酰氧-4-基]吡啶-2-胺晶型A的XRPD图谱;

[0026] 图2是(R)-3-[1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[3-氟苯基-1-二甲基膦酰氧-4-基]吡啶-2-胺晶型B的XRPD图谱。

## 具体实施方式

[0027] 实施例1

[0028] 将式I化合物粗品5.0g投入丙酮42ml中,60°C水浴搅拌溶解,然后自然冷却搅拌析晶2h。过滤,25°C真空干燥得到目标晶型A 4.1g。经检测,其XRPD图谱如图1所示。

[0029] 实施例2

[0030] 将式I化合物粗品5.0g投入四氢呋喃150ml中,60°C水浴搅拌溶解,然后自然冷却搅拌析晶2h。过滤,25°C真空干燥得到目标晶型A3.6g。经检测,其XRPD图谱基本与图1吻合,所有特征峰均在误差范围内。

[0031] 实施例3

[0032] 将式I化合物粗品5.0g投入二氯甲烷30ml中,搅拌溶解,然后加入异丙醚100ml搅拌析晶2h。过滤,25°C真空干燥得到目标晶型A4.4g。经检测,其XRPD图谱基本与图1吻合,所

有特征峰均在误差范围内。

[0033] 实施例4

[0034] 将式I化合物粗品5.0g投入二氯甲烷30ml中,搅拌溶解,然后加入正庚烷100ml搅拌析晶2h。过滤,25℃真空干燥得到目标晶型A4.5g。经检测,其XRPD图谱基本与图1吻合,所有特征峰均在误差范围内。

[0035] 实施例5

[0036] 将式I化合物粗品5.0g投入异丙醇30ml中,60℃水浴搅拌溶解,然后自然冷却搅拌析晶2h。过滤,25℃真空干燥得到目标晶型B4.3g。经检测,其XRPD图谱如图2所示。

[0037] 实施例6

[0038] 将式I化合物粗品5.0g投入异丙醇50ml中,然后加入正庚烷150ml搅拌析晶2h。过滤,25℃真空干燥得到目标晶型B 4.3g。经检测,其XRPD图谱基本与图2吻合,所有特征峰均在误差范围内。

[0039] 实施例7

[0040] 将式I化合物粗品5.0g投入丙酮150ml中,40℃水浴搅拌溶解,然后加入正庚烷1200ml搅拌析晶2h。过滤,25℃真空干燥得到目标晶型B 4.4g。经检测,其XRPD图谱基本与图2吻合,所有特征峰均在误差范围内。

[0041] 实验例一、晶型A稳定性研究

[0042] 以本发明实施例1所制备的晶型为样品,在不同温度条件下检测晶型的稳定性,结果如表1所示

[0043] 表1

[0044]

温度	25℃	45℃	60℃
晶型	A	A	A

[0045] 由上表可知,晶型A在25℃-60℃条件下稳定性良好

[0046] 实验例二、晶型B稳定性研究

[0047] 以本发明实施例5所制备的晶型为样品,在不同温度条件下检测晶型的稳定性,结果如表2所示

[0048] 表2

[0049]

温度	20℃	30℃	50℃
晶型	B	B	B

[0050] 由上表可知,晶型B在20℃-50℃条件下稳定性良好

[0051] 实验例三、引湿性

[0052] 根据《药物引湿性试验指导原则》(中国药典2010版二部附录XI X J)进行引湿性试验。取干燥的具塞玻璃称量瓶(外径为50mm,高为15mm),于试验前一天置于适宜的25℃±1℃恒温干燥器(下部放置氯化铵饱和溶液)内,精密称定重量(m1);取供本发明晶型适量,平铺于上述称量瓶中,供试品的厚度一般约为1mm,精密称定重量(m2);将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下放置24小时;盖好称量瓶盖子,精密称重(m3)。

[0053] 增重百分率(X%) =  $\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$

[0054] 引湿性试验判断标准如下:

[0055] 潮解:吸收足量水分形成液体

极易引湿性:  $X\% \geq 15\%$ ;

有引湿性:  $2\% \leq X\% < 15\%$ ;

[0056]

略有引湿性:  $0.2\% \leq X\% < 2\%$ ;

无或几乎无引湿性:  $X\% < 0.2\%$ 。

[0057] 按照以上方法,测得本发明的(R)-3-[1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[3-氟苯基-1-二甲基磷酰氧-4-基]吡啶-2-胺晶型A化合物的增重百分率为0.3%,晶型B化合物的增重百分率为1.0%,表明本发明晶型A和晶型B略有引湿性,几乎不受高湿度影响而潮解。

[0058] 实施例四、流动性

[0059] 取适量本发明晶型A和晶型B,进行休止角测定。

[0060] 固定漏斗法测定休止角。即将漏斗固定在一定高度H,粉体置于漏斗中,是自然流下成堆,至圆锥体的顶端刚解除到漏斗出口为止,测定圆锥底面的半径r,计算休止角。休止角 =  $\arctg(H/r)$ 。测量结果整理于表3中。

[0061]

晶型	休止角(°)
晶型A	26.4
晶型B	23.6

[0062] 结果表明,本发明晶型晶型A,晶型B具有较小的休止角,说明本发明晶型的流动性较高。



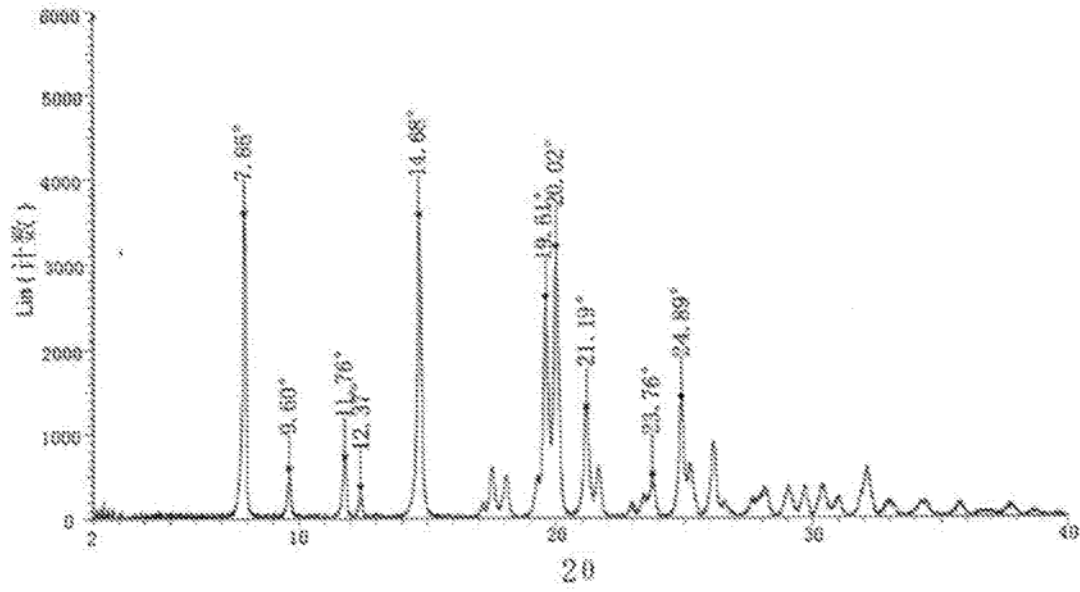


图1

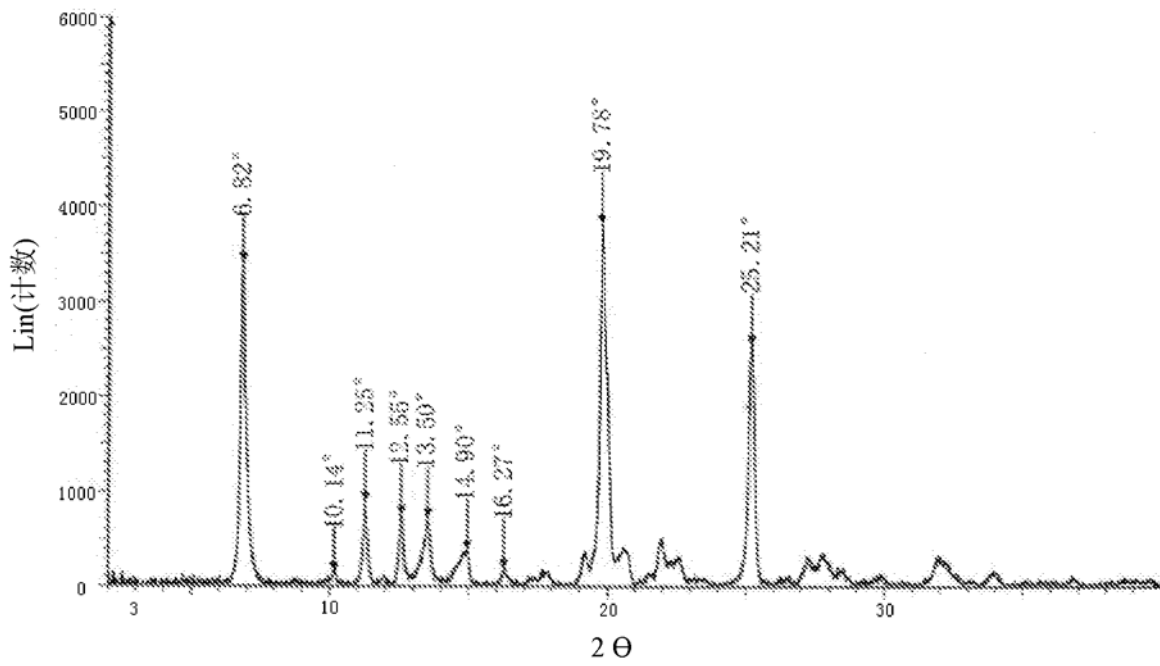


图2