



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113045541 A

(43)申请公布日 2021.06.29

(21)申请号 201911375103.5

(22)申请日 2019.12.27

(71)申请人 广东东阳光药业有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工
业园工业北路1号

(72)发明人 徐巾超 詹宁辛 张杰 叶辉青
吴纯伟 陈勇 罗忠华

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页 附图25页

(54)发明名称

EGFR抑制剂新晶型及其制备方法

(57)摘要

本发明提供EGFR抑制剂新晶型及其制备方法,属于药物化学领域。所述晶型具有良好的稳定性和低毒性的特点。本发明所述制备方法通过将EGFR抑制剂与溶剂混悬搅拌,过滤,干燥,将干燥产品放置于潮湿空气中得到产品;所述制备方法操作简单,条件温和,结晶度好,易于工业化生产。

1. 一种达克替尼晶型N20,其特征在于,在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在 $4.58\pm 0.2^\circ$, $18.42\pm 0.2^\circ$, $21.62\pm 0.2^\circ$, $22.71\pm 0.2^\circ$, $26.50\pm 0.2^\circ$, $26.90\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

2. 根据权利要求1所述的晶型N20,其特征在于,在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在 $4.58\pm 0.2^\circ$, $10.73\pm 0.2^\circ$, $10.96\pm 0.2^\circ$, $14.97\pm 0.2^\circ$, $15.47\pm 0.2^\circ$, $18.42\pm 0.2^\circ$, $19.18\pm 0.2^\circ$, $20.40\pm 0.2^\circ$, $21.62\pm 0.2^\circ$, $22.71\pm 0.2^\circ$, $24.03\pm 0.2^\circ$, $26.50\pm 0.2^\circ$, $26.90\pm 0.2^\circ$, $31.39\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

3. 根据权利要求1所述的晶型N20,其特征在于,在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在 $4.58\pm 0.2^\circ$, $5.97\pm 0.2^\circ$, $9.54\pm 0.2^\circ$, $10.73\pm 0.2^\circ$, $10.96\pm 0.2^\circ$, $13.16\pm 0.2^\circ$, $13.83\pm 0.2^\circ$, $14.97\pm 0.2^\circ$, $15.47\pm 0.2^\circ$, $17.42\pm 0.2^\circ$, $18.42\pm 0.2^\circ$, $19.18\pm 0.2^\circ$, $20.40\pm 0.2^\circ$, $21.62\pm 0.2^\circ$, $22.71\pm 0.2^\circ$, $24.03\pm 0.2^\circ$, $25.15\pm 0.2^\circ$, $26.50\pm 0.2^\circ$, $26.90\pm 0.2^\circ$, $29.13\pm 0.2^\circ$, $30.07\pm 0.2^\circ$, $31.39\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

4. 根据权利要求1所述的晶型N20,其特征在于,在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱基本上如图16所示。

5. 根据权利要求1所述的晶型N20,其特征在于,所述晶型N20的差示扫描量热分析图谱中在 187°C - 197°C 范围内具有吸收峰。

6. 根据权利要求1所述的晶型N20,其特征在于,所述晶型N20的差示扫描量热分析图谱基本上如图17所示。

7. 根据权利要求1所述的晶型N20,其特征在于,所述晶型N20的热重分析图基本上如图3所示。

8. 一种权利要求1所述的达克替尼晶型N20的制备方法,包括:达克替尼在水和四氢呋喃中混悬搅拌,过滤,干燥,所得产品于潮湿空气中下放置得到晶型N20。

9. 根据权利要求8所述的方法,任选包括以下条件至少之一:所述达克替尼质量与溶剂体积的比例为 10mg/mL - 100mg/mL ;或者,所述水和四氢呋喃的体积比为 $2:1-1:2$;或者,所述混悬搅拌的温度为 0°C - 40°C ;或者,所述混悬搅拌的时间为 12h - 36h ;或者,所述干燥的温度为 30°C - 70°C ;或者,所述干燥的时间为 24h - 48h ;或者,所述潮湿空气的湿度为 $90\%\text{RH}$ - $95\%\text{RH}$;或者,所述放置的时间为 12h - 36h 。

10. 一种权利要求1所述的达克替尼晶型N20的制备方法,包括,晶型N11在湿度为 $90\%\text{RH}$ - $95\%\text{RH}$ 下,放置于 12h - 36h 得到晶型N20;

其中,所述晶型N11在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在 $7.06\pm 0.2^\circ$, $14.62\pm 0.2^\circ$, $16.94\pm 0.2^\circ$, $19.41\pm 0.2^\circ$, $22.17\pm 0.2^\circ$, $22.35\pm 0.2^\circ$, $25.77\pm 0.2^\circ$, $28.56\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

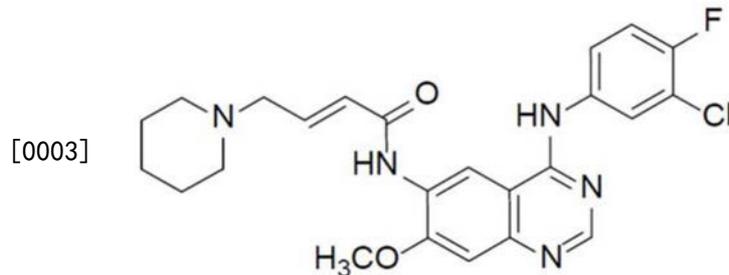
EGFR抑制剂新晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体而言,本发明涉及EGFR抑制剂新晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 达克替尼(dacomitinib)为第二代不可逆EGFR抑制剂,用于NSCLC的EGFR突变患者的一线治疗,其化学结构如下所示:



[0004] 固体物质是由分子堆积而成,由于分子堆积方式不同,固体物质可分为晶态物质和非晶态物质。在晶态物质的分子中,当晶胞参数、分子对称性、分析排列规律、分子作用力、分子构象、晶型水和晶型溶剂等参量中的一种或几种发生变化时,其存在两种或两种以上不同晶型形态,称为多晶型现象。

[0005] 在存在多晶型的药物中,不同晶型间可能会有理化性质的差异,进而可能会影响药物在人体内的作用效果。药物分子的多晶型现象可以通过热分析,红外图谱和X射线粉末衍射进行分析和确定。

[0006] 对于药物达克替尼,目前有中国专利申请CN107793368A公开了四种溶剂合物的晶型,但其它更多的晶型和性能/效果更好的晶型,还尚未被发现。因此,有必要开发更多性能和效果比较好的达克替尼晶型,为药物制备提供更多更好的选择。

发明内容

[0007] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此,本发明的一个目的在于提供EGFR抑制剂新晶型及其制备方法,具体提供达克替尼新晶型及其制备方法。

[0008] 第一方面,本发明提供达克替尼新晶型及其制备方法,包括:

[0009] 本发明提供一种达克替尼晶型N1,所述晶型N1是1/2甲醇溶剂合物,所述晶型N1在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.31,6.01,7.91,9.66,10.32,10.75,11.00,11.28,11.95,13.06,13.68,15.29,15.84,17.28,18.35,18.77,19.64,20.84,21.28,21.64,22.04,23.98,25.84,27.59,28.71,29.31,31.40,33.62,38.05 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

[0010] 本发明提供一种达克替尼晶型N2,所述晶型N2是1/2正丙醇溶剂合物;所述晶型N2在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.47,10.95,11.85,16.44,16.96,

19.01, 21.96, 23.93, 27.53, 27.86, 29.12, 33.44 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0011] 本发明提供一种达克替尼晶型N3, 所述晶型N3是1/2异丙醇溶剂合物; 所述晶型N3在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.79, 11.58, 14.88, 15.55, 17.40, 19.12, 20.63, 23.41, 27.12, 29.21, 32.16, 32.93 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0012] 本发明提供一种达克替尼晶型N4, 所述晶型N4是1/2异丁醇溶剂合物; 所述晶型N4在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.31, 5.74, 10.61, 11.26, 12.03, 15.96, 16.27, 17.08, 19.39, 21.34, 22.68, 24.23, 25.06, 25.81, 26.78, 27.62, 32.19, 33.04 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0013] 本发明提供一种达克替尼晶型N5, 所述晶型N5是1/2乙二醇溶剂合物; 所述晶型N5在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在6.45, 9.08, 11.16, 15.82, 18.77, 19.35, 19.90, 21.45, 22.74, 23.77, 24.29, 24.94, 25.89, 26.37, 26.72, 28.34, 33.85 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0014] 本发明提供一种达克替尼晶型N6, 所述晶型N6是丙酮溶剂合物, 所述晶型N6在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在4.60, 5.77, 10.73, 11.07, 13.13, 13.82, 15.01, 15.45, 17.38, 18.43, 19.35, 20.29, 20.53, 21.02, 21.59, 21.89, 22.70, 23.41, 24.02, 25.95, 26.49, 26.83, 26.97, 27.34, 27.75, 29.84, 30.17, 31.34, 32.67, 37.74 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0015] 本发明提供一种达克替尼晶型N7, 所述晶型N7是1/2THF溶剂合物; 所述晶型N7在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.33, 5.95, 9.62, 10.90, 11.95, 15.17, 16.92, 17.20, 17.92, 19.37, 20.99, 21.44, 22.33, 24.13, 25.76, 27.14, 28.24, 29.34, 32.74 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0016] 本发明提供一种达克替尼晶型N8, 所述晶型N8是1/2 1,4-二氧六环溶剂合物; 所述晶型N8在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.45, 6.00, 9.76, 10.69, 10.98, 11.97, 12.17, 15.26, 16.34, 16.88, 17.34, 17.95, 19.46, 21.06, 21.92, 22.58, 25.43, 26.93, 27.35, 29.54, 32.86, 34.90, 39.31 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0017] 本发明提供一种达克替尼晶型N10, 所述晶型N10是1/2DMF溶剂合物; 所述晶型N10在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.23, 8.25, 11.68, 13.43, 14.78, 15.07, 15.26, 16.59, 18.71, 21.16, 21.74, 22.28, 22.62, 22.95, 24.01, 25.04, 26.49, 27.17, 28.48, 29.41, 29.88, 30.13, 30.85, 32.02, 33.61, 34.61, 38.92 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0018] 本发明提供一种达克替尼晶型N11, 所述晶型N11在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在7.06, 8.39, 9.40, 13.18, 13.72, 14.62, 16.94, 19.00, 19.41, 19.73, 20.12, 21.46, 22.00, 22.17, 22.35, 22.96, 23.13, 23.52, 24.04, 25.37, 25.77, 26.97, 27.71, 28.56, 30.84, 31.56, 39.24 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0019] 本发明提供一种达克替尼晶型N13, 所述晶型N13在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.57, 11.17, 13.39, 14.86, 16.67, 16.92, 19.08, 20.26, 21.24, 23.85, 27.20, 28.39, 31.84 ± 0.2° 处具有特征峰。

[0020] 本发明提供一种达克替尼晶型N15, 所述晶型N15在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在8.62, 8.68, 13.63, 14.58, 15.13, 16.16, 17.21, 17.49, 17.79, 18.14,

18.98, 19.39, 19.83, 21.25, 21.98, 22.64, 23.24, 23.70, 24.12, 24.61, 26.73, 27.30, 28.39, 31.32, 32.41, 34.76 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0021] 本发明提供一种达克替尼晶型N16, 所述晶型N16在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.47, 5.92, 10.52, 10.89, 11.88, 13.38, 15.24, 16.07, 16.52, 16.78, 17.35, 17.87, 19.63, 21.04, 21.93, 22.74, 23.92, 27.09, 27.86, 29.66, 35.11 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0022] 本发明提供一种达克替尼晶型N17, 所述晶型N17在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.80, 11.60, 13.26, 14.86, 15.70, 17.43, 18.48, 19.07, 19.28, 20.64, 21.43, 23.44, 24.74, 25.95, 27.28, 29.23, 29.63, 30.33, 32.11, 33.05 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0023] 本发明提供一种达克替尼晶型N18, 所述晶型N18在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.47, 7.23, 8.65, 9.46, 13.32, 13.67, 15.06, 16.99, 17.39, 18.58, 19.04, 19.30, 19.64, 21.92, 22.13, 22.98, 24.02, 25.78, 27.55, 28.69, 29.37, 31.13, 35.22 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0024] 本发明提供一种达克替尼晶型N21, 所述晶型N21在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.58, 11.18, 14.77, 16.75, 19.31, 20.10, 21.65, 22.34, 24.33, 24.92, 25.63, 27.08, 27.98, 29.65, 31.25 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0025] 本发明提供一种达克替尼晶型N22, 所述晶型N22在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在5.50, 5.69, 11.02, 11.40, 14.93, 16.58, 17.15, 17.97, 22.18, 27.15, 27.84, 28.21, 29.08, 32.41, 33.86 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0026] 本发明提供一种达克替尼晶型N23, 所述晶型N23在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在8.17, 8.96, 11.07, 11.57, 13.31, 14.91, 15.14, 15.86, 16.47, 18.57, 19.30, 19.64, 20.16, 21.02, 21.65, 22.48, 22.80, 23.88, 26.38, 26.99, 28.35, 30.73, 34.49 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0027] 本发明提供一种达克替尼晶型N24, 所述晶型N24在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在6.42, 7.89, 9.05, 11.13, 15.04, 15.76, 16.01, 18.28, 18.76, 19.33, 19.85, 19.92, 20.27, 21.42, 21.76, 22.68, 23.74, 24.17, 24.92, 26.28, 26.65, 27.39, 28.34, 30.21, 33.86 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0028] 本发明提供一种达克替尼晶型N25, 所述晶型N25在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在4.59, 5.96, 7.34, 9.53, 10.73, 10.99, 12.27, 13.13, 13.83, 14.96, 15.45, 17.37, 18.42, 19.17, 20.37, 21.59, 22.70, 24.02, 26.54, 29.17, 30.03, 31.32, 32.64, 37.71 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0029] 另一方面, 本发明提供达克替尼新晶型N20及其制备方法。

[0030] 本发明提供一种达克替尼晶型N20, 所述晶型N20是一水合物; 所述晶型N20在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在4.58, 18.42, 21.62, 22.71, 26.50, 26.90 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0031] 在一些实施方式中, 所述晶型N20在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在4.58, 10.73, 10.96, 14.97, 15.47, 18.42, 19.18, 20.40, 21.62, 22.71, 24.03, 26.50, 26.90, 31.39 \pm 0.2 $^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0032] 在一些实施方式中,所述晶型N20在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 2θ 在4.58,5.97,9.54,10.73,10.96,13.16,13.83,14.97,15.47,17.42,18.42,19.18,20.40,21.62,22.71,24.03,25.15,26.50,26.90,29.13,30.07,31.39 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

[0033] 在一些实施方式中,所述晶型N20在Cu-K α 射线的粉末X射线衍射图谱基本上如图16所示。

[0034] 在一些实施方式中,所述晶型N20的差示扫描量热分析图谱中在180 $^\circ$ C-200 $^\circ$ C范围内具有吸收峰。

[0035] 在一些实施方式中,所述晶型N20的差示扫描量热分析图谱中在187 $^\circ$ C-197 $^\circ$ C范围内具有吸收峰。

[0036] 在一些实施方式中,所述晶型N20的差示扫描量热分析图谱中在189 $^\circ$ C处内具有吸收峰。

[0037] 在一些实施方式中,所述晶型N20的差示扫描量热分析图谱基本上如图17所示。

[0038] 在一些实施方式中,所述晶型N20的热重分析图基本上如图3所示。

[0039] 第二方面,本发明技术一种上述达克替尼晶型N20的制备方法,包括,达克替尼在水和四氢呋喃中混悬搅拌,过滤,干燥,所得产品于潮湿空气中下放置得到晶型N20。

[0040] 在一些实施方式中,所述达克替尼质量与溶剂体积的比例为10mg/mL-100mg/mL。

[0041] 在一些实施方式中,所述水和四氢呋喃的体积比为2:1-1:2。

[0042] 在一些实施方式中,所述混悬搅拌的温度为0 $^\circ$ C-40 $^\circ$ C。

[0043] 在一些实施方式中,所述混悬搅拌的时间为12h-36h。

[0044] 在一些实施方式中,所述干燥的温度为30 $^\circ$ C-70 $^\circ$ C。

[0045] 在一些实施方式中,所述干燥的时间为24h-48h。

[0046] 在一些实施方式中,所述潮湿空气的湿度为90%RH-95%RH,该湿度条件有利于更好转化生成晶型N20。

[0047] 在一些实施方式中,所述潮湿空气的湿度为92.5%RH。

[0048] 在一些实施方式中,所述放置的时间为12h-36h。

[0049] 第三方面,本发明技术一种上述达克替尼晶型N20的制备方法,包括,将前述的晶型N11在湿度为90%RH-95%RH下,放置于12h-36h得到晶型N20。

[0050] 本发明提供的达克替尼新晶型属于新晶型,具有毒性小、稳定性好等优点,其制备方法结晶工艺简单,重复性好,适合于工业化生产。

[0051] 本发明所述“晶型”可以以0.0001%-100%存在于样品中,因此,只要样品中含有即使痕量例如大于0.0001%,大于0.001%,大于0.001%或者大于0.01%的本发明所述的“晶型”都应当理解为落入本发明的保护范围内。为把本发明所述的“晶型”的各种参数描述得更清楚,本发明通过对含基本上纯净的某种“晶型”时的样品进行测试各种参数并对所述晶型进行表征和鉴别。术语“基本上纯净的”是指样品中基本上均由一种主要晶型组成,基本上不含有另一种或另外多种其它晶型或无定形,其主要晶型纯度至少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%。术语“基本上不含有一种或多种其它晶型或无定形”是指其它晶型或无定形的含量在样品总重量中百分比少于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%。

[0052] 在本发明上下文中, 无论是否使用“基本上”或“大约”或“约”等字眼, 所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现1%, 2%, 或5%等差异。

[0053] 所述晶型的差示扫描量热测定(DSC)有实验误差, 在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间, 吸热峰的位置和峰值可能会略有差别, 实验误差或差别的数值可能小于等于10°C, 或小于等于5°C, 或小于等于4°C, 或小于等于3°C, 或小于等于2°C, 或小于等于1°C, 因此所述DSC吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。

[0054] 在本发明中“RH”表示相对湿度; “溶剂合物”是指溶质(例如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂为水, 那么溶剂合物可合宜地指水合物, 例如一水合物、二水合物、三水合物等。

附图说明

- [0055] 图1为实施例1制备得到的晶型N1的XRD谱图。
- [0056] 图2为实施例2制备得到的晶型N2的XRD谱图。
- [0057] 图3为实施例3制备得到的晶型N3的XRD谱图。
- [0058] 图4为实施例4制备得到的晶型N4的XRD谱图。
- [0059] 图5为实施例5制备得到的晶型N5的XRD谱图。
- [0060] 图6为实施例6制备得到的晶型N6的XRD谱图。
- [0061] 图7为实施例7制备得到的晶型N7的XRD谱图。
- [0062] 图8为实施例8制备得到的晶型N8的XRD谱图。
- [0063] 图9为实施例9制备得到的晶型N10的XRD谱图。
- [0064] 图10为实施例10制备得到的晶型N11的XRD谱图。
- [0065] 图11为实施例11制备得到的晶型N13的XRD谱图。
- [0066] 图12为实施例12制备得到的晶型N15的XRD谱图。
- [0067] 图13为实施例13制备得到的晶型N16的XRD谱图。
- [0068] 图14为实施例14制备得到的晶型N17的XRD谱图。
- [0069] 图15为实施例15制备得到的晶型N18的XRD谱图。
- [0070] 图16为实施例16制备得到的晶型N20的XRD谱图。
- [0071] 图17为实施例16制备得到的晶型N20的DSC谱图。
- [0072] 图18为实施例16制备得到的晶型N20的TGA谱图。
- [0073] 图19为实施例17制备得到的晶型N21的XRD谱图。
- [0074] 图20为实施例18制备得到的晶型N22的XRD谱图。
- [0075] 图21为实施例19制备得到的晶型N23的XRD谱图。
- [0076] 图22为实施例20制备得到的晶型N24的XRD谱图。
- [0077] 图23为实施例21制备得到的晶型N25的XRD谱图。
- [0078] 图24为实施例21制备得到的晶型N25的TGA谱图。
- [0079] 图25为晶型N20的15天影响因素实验得到的XRD谱图。

具体实施方式

[0080] 下面详细描述本发明的实施例,所述实施例的示例在附图中示出,其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图描述的实施例是示例性的,旨在用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。

[0081] 为了使本领域的技术人员更好的理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0082] 本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得,本发明实施例所用的原料达克替尼是通过中国专利CN1972688的方法制备得到的。

[0083] 实施例1:晶型N1的制备

[0084] 称取200mg达克替尼,在室温条件下置于10mL甲醇中混悬搅拌22h后过滤、干燥得到162mg晶型N1产品。经检测,其XRD图谱与图1基本一致。

[0085] 实施例2:晶型N2的制备

[0086] 称取300mg达克替尼,溶于5mL四氢呋喃中,溶清后缓慢滴加正丙醇10mL析出固体后过滤、干燥得到240mg晶型N2产品。经检测,其XRD图谱与图2基本一致。

[0087] 实施例3:晶型N3的制备

[0088] 称取200mg达克替尼,在室温条件下置于5mL异丙醇中混悬搅拌24h后过滤、干燥得到156mg晶型N3产品。经检测,其XRD图谱与图3基本一致。

[0089] 实施例4:晶型N4的制备

[0090] 称取400mg达克替尼,在室温条件下置于10mL异丁醇中混悬搅拌20h后过滤、干燥得到326mg晶型N4产品。经检测,其XRD图谱与图4基本一致。

[0091] 实施例5:晶型N5的制备

[0092] 称取500mg达克替尼,在室温条件下置于12mL乙二醇中混悬搅拌20h后过滤、干燥得到430mg晶型N5产品。经检测,其XRD图谱与图5基本一致。

[0093] 实施例6:晶型N6的制备

[0094] 称取200mg达克替尼,在室温条件下置于5mL丙酮中混悬搅拌21h后过滤、干燥得到150mg晶型N6产品。经检测,其XRD图谱与图6基本一致。

[0095] 实施例7:晶型N7的制备

[0096] 称取300mg达克替尼,在室温下于3mL四氢呋喃中混悬搅拌24h后,过滤、干燥得到251mg晶型N7产品。经检测,其XRD图谱与图7基本一致。

[0097] 实施例8:晶型N8的制备

[0098] 称取600mg达克替尼,在室温下于5mL乙醇和5mL的1,4二氧六环混合溶剂中混悬搅拌24h后,过滤、干燥得到525mg晶型N8产品。经检测,其XRD图谱与图8基本一致。

[0099] 实施例9:晶型N10的制备

[0100] 称取300mg达克替尼,室温下溶于5mL四氢呋喃中,溶清后缓慢滴加N,N-二甲基甲酰胺至析出晶体,过滤、干燥得到晶型220mg N10产品。经检测,其XRD图谱与图9基本一致。

[0101] 实施例10:晶型N11的制备

[0102] 称取200mg达克替尼,室温下于5mL四氢呋喃和5mL水的混合溶剂中混悬搅拌18h后过滤、干燥得到170mg晶型N11产品。经检测,其XRD图谱与图10基本一致。

[0103] 实施例11:晶型N13的制备

[0104] 称取200mg达克替尼,于5mL四氢呋喃和5mL乙腈的混合溶剂中混悬搅拌24h后过滤、干燥得到165mg晶型N13产品。经检测,其XRD图谱与图11基本一致。

[0105] 实施例12:晶型N15的制备

[0106] 称取80mg达克替尼,室温下于1mL丙酮和1mL二甲亚砜中混悬搅拌24h后,过滤、干燥得到56mg晶型N15产品。经检测,其XRD图谱与图12基本一致。

[0107] 实施例13:晶型N16的制备

[0108] 称取80mg达克替尼,室温下于1mL丙酮和1mL环己烷中混悬搅拌5天后,过滤、干燥得到48mg晶型N16产品。经检测,其XRD图谱与图13基本一致。

[0109] 实施例14:晶型N17的制备

[0110] 称取300mg达克替尼,室温下于2mL乙二醇单甲醚和5mL N-甲基吡咯烷酮中混悬搅拌5天后,过滤、干燥得到231mg晶型N17产品。经检测,其XRD图谱与图14基本一致。

[0111] 实施例15:晶型N18的制备

[0112] 称取200mg达克替尼,室温下于5mL水和5mL正丙醇中混悬搅拌24h后,过滤、干燥得到145mg晶型N18产品。经检测,其XRD图谱与图15基本一致。

[0113] 实施例16:晶型N20的制备

[0114] 称取500mg达克替尼,15℃下于10mL水和10mL四氢呋喃中混悬搅拌24h后,过滤、在50℃下干燥48h后将干燥产品在92.5%RH下放置1天,得到396mg晶型N20产品。经检测,其XRD图谱与图16基本一致,DSC与图17基本一致,TGA图谱与图18基本一致。

[0115] 实施例17:晶型N21的制备

[0116] 称取300mg达克替尼,溶于5mL四氢呋喃和10mL乙二醇的混合溶剂中,溶清后在室温下缓慢挥发,析出固体,干燥得到275mg晶型N21产品。经检测,其XRD图谱与图19基本一致。

[0117] 实施例18:晶型N22的制备

[0118] 称取300mg达克替尼,溶于5mL四氢呋喃中,溶清后缓慢滴加乙酸乙酯10mL析出固体,过滤、干燥得到234mg晶型N22产品。经检测,其XRD图谱与图20基本一致。

[0119] 实施例19:晶型N23的制备

[0120] 称取300mg达克替尼,溶于5mL四氢呋喃中,溶清后缓慢滴加N,N-二甲基甲酰胺10mL析出固体,继续搅拌24h后过滤、干燥得到264mg晶型N23产品。经检测,其XRD图谱与图21基本一致。

[0121] 实施例20:晶型N24的制备

[0122] 称取100mg达克替尼晶型N1,在室温条件下放置24天后得到95mg晶型N24产品。经检测,其XRD图谱与图22基本一致。

[0123] 实施例21:晶型N25的制备

[0124] 称取200mg达克替尼,在0℃下于4mL水和4mL四氢呋喃中混悬搅拌24h后过滤,80℃下干燥得到125mg晶型N25产品。经检测,其XRD图谱与图23基本一致,TGA图谱与图24基本一致。

[0125] 实施例22

[0126] 根据药物制剂稳定性试验指导原则,对晶型N20进行了影响因素实验,包括高温试验、高湿试验和强光照射试验,考察影响其晶型的稳定性条件,如下表1所示。

[0127] 高温试验:取晶型N20样品适量,平铺置称量瓶中,在 $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 、RH $75 \pm 5\%$ 恒温恒湿箱中放置,然后分别于0、5和15天取上述样品约100mg,采用粉末X-射线粉末衍射(XRPD)测试其晶型情况,结果见图25。

[0128] 高湿试验:取晶型N20样品适量,平铺置称量瓶中,在 25°C 、RH $92.5 \pm 5\%$ 恒温恒湿箱中放置,然后分别于0、5和15天取上述样品约100mg,采用粉末X-射线粉末衍射(XRPD)测试其晶型情况,结果见图25。

[0129] 光照试验:取晶型N20样品适量,平铺至称量瓶中,在可见光 $4500\text{Lux} \pm 500\text{Lux}$ (VIS)、紫外光 $1.7\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ (UV)的恒温恒湿箱(25°C 、RH $60\% \pm 5\%$)条件下放置,然后分别于0、5和15天取上述样品约100mg,采用粉末X-射线粉末衍射(XRPD)测试其晶型情况,结果见图25。

[0130] 表1:晶型N20的稳定性试验条件

起始晶型	稳定性放置条件	放置时间	晶型
[0131] 晶型 N20	光照 UV+VIS	15 天	晶型 N20, 不变
	高湿 $25^{\circ}\text{C}/92.5\%\text{RH}$	15 天	晶型 N20, 不变
	高温 $60^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$	15 天	晶型 N20, 不变

[0132] 结果:晶型样品在高温、高湿和光照三个影响因素试验条件下的粉末X-射线衍射(XRPD)图谱结果表明:晶型N20在以上各影响因素下未发生转晶,具有良好的稳定性。

[0133] 仪器参数,测试条件及表征结果:

[0134] 仪器信息:

[0135] 1) X射线粉末衍射分析仪(XRD)--PANalytical

[0136] 2) 差示扫描量热仪(DSC)--TA Q2000

[0137] 3) 热重分析仪(TGA)--TA Q500

[0138] 测试方法:

[0139] 1) XRD方法

项目	参数
X 射线	Cu, $K\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1.540598; $K\alpha_2$ (Å): 1.544426; $K\alpha_2/K\alpha_1$ 强度比例: 0.50
X 射线光管设定	45 kV, 40 mA
发散狭缝	自动, Irradiated length=10.0 mm
发射防散射狭缝	1°
接收防散射狭缝	6.6 mm
单色器	无
扫描模式	反射模式
样品架	单晶硅
扫描模式	连续
扫描范围 (°2 θ)	3°~ 40°
扫描步长 (°2 θ)	0.0168°
扫描速度 s/step	10

[0141] 2) DSC方法

[0142] DSC方法参数如下:

[0143] 30-300°C, 10°C/min; N₂ (50mL/min)

[0144] 3) TGA方法

[0145] TGA方法参数如下:

[0146] 30-300°C, 10°C/min; N₂ (60mL/min)

[0147] 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。

[0148] 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。

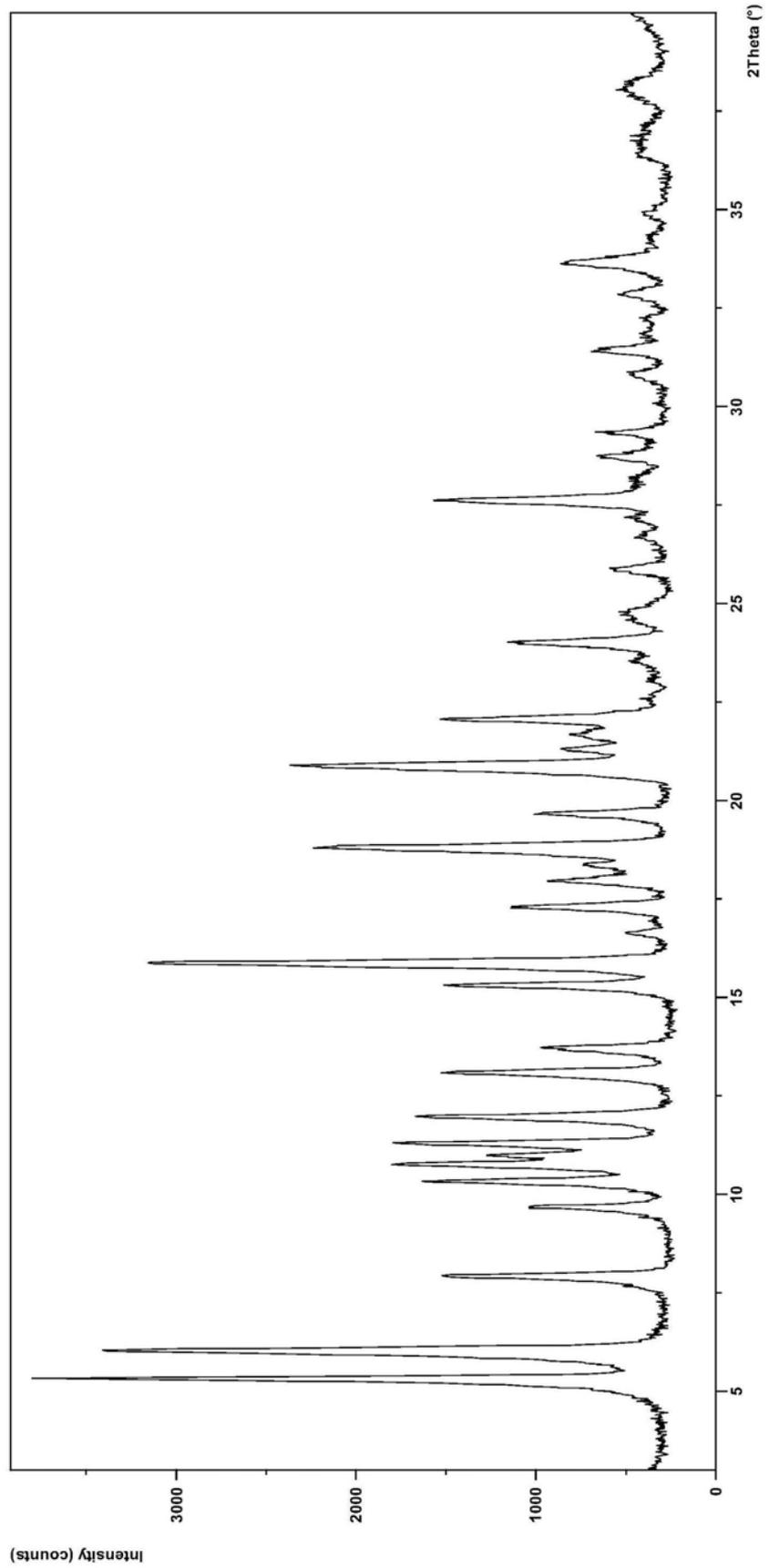


图1

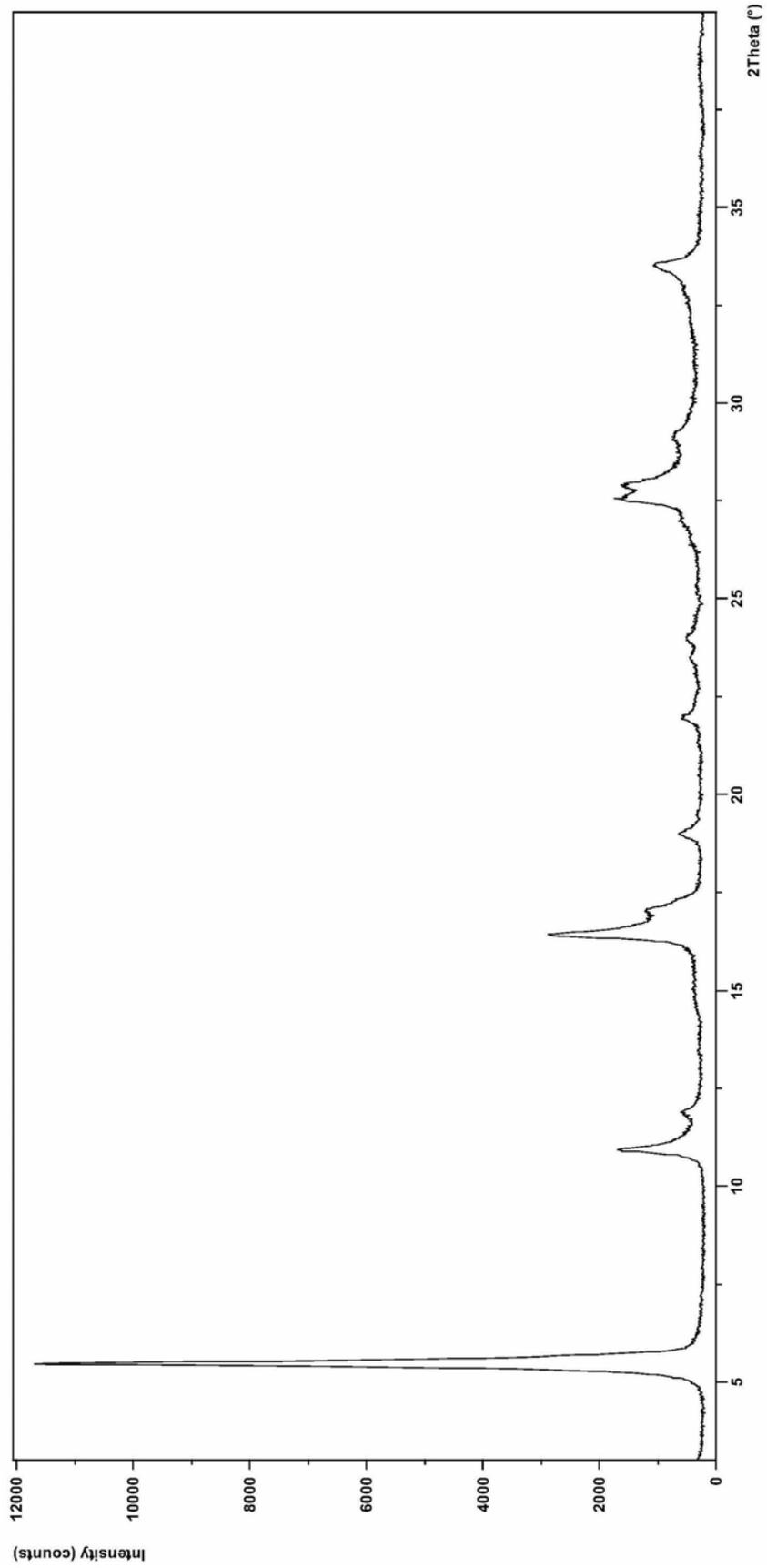


图2

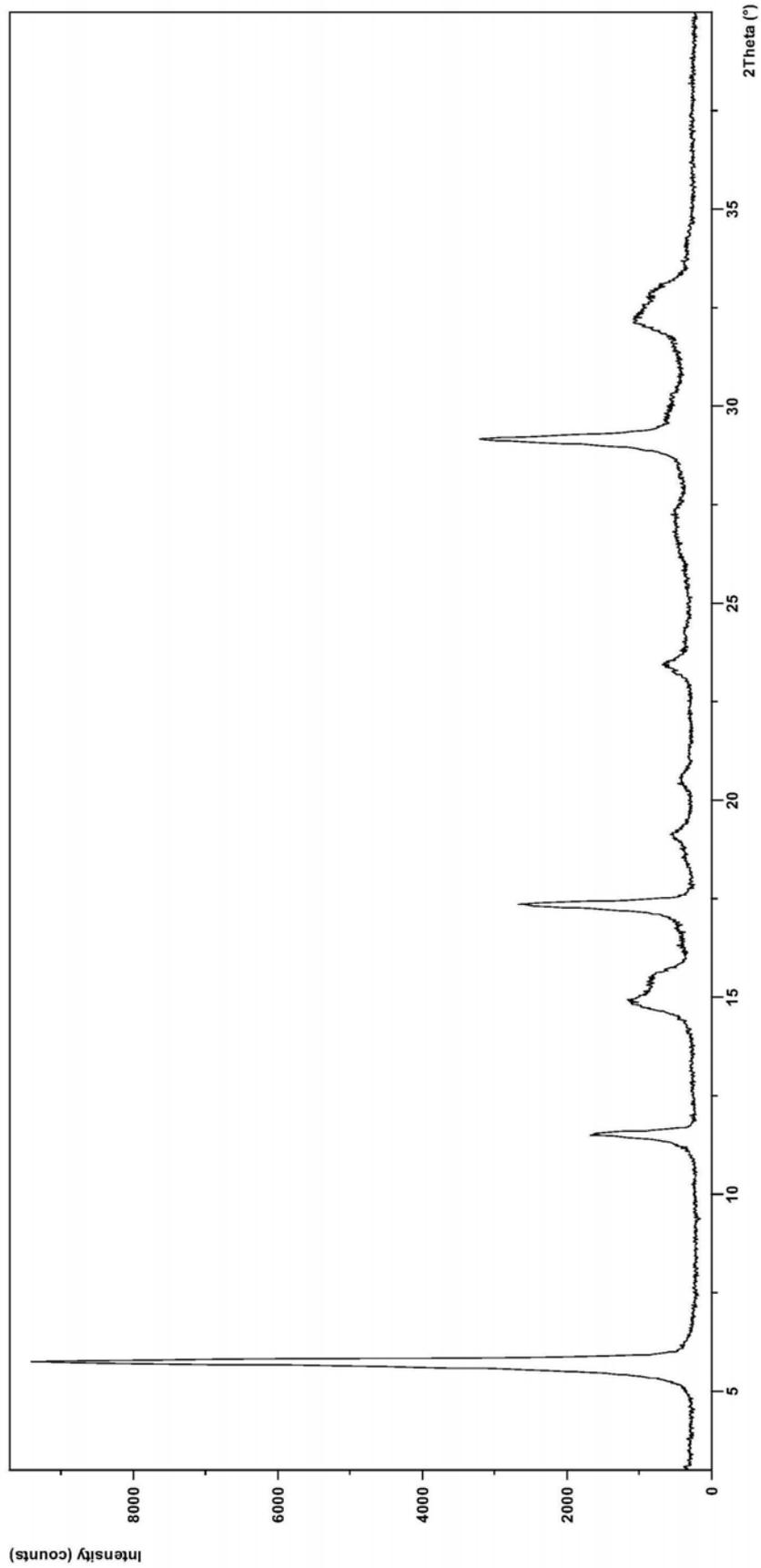


图3

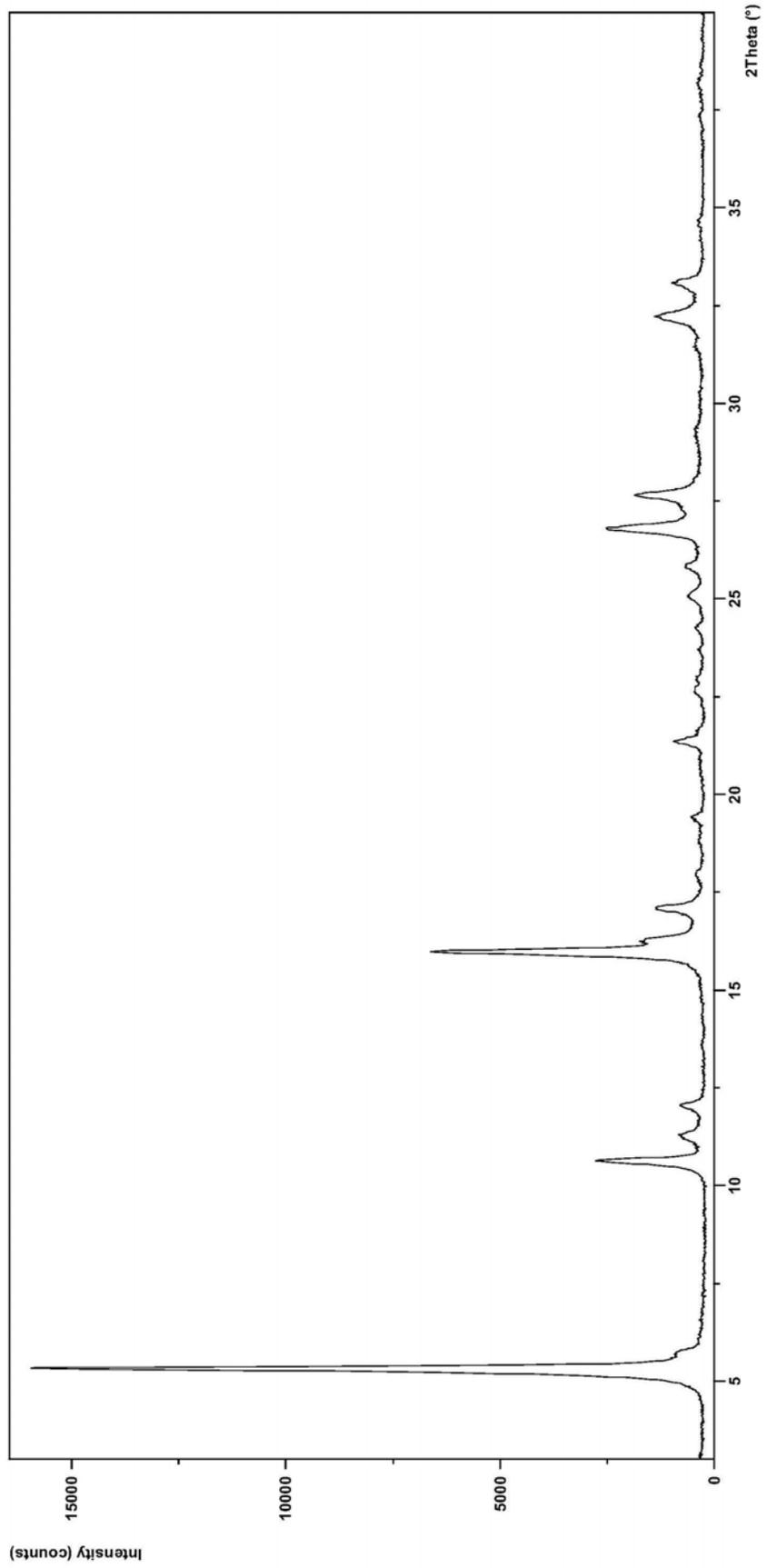


图4

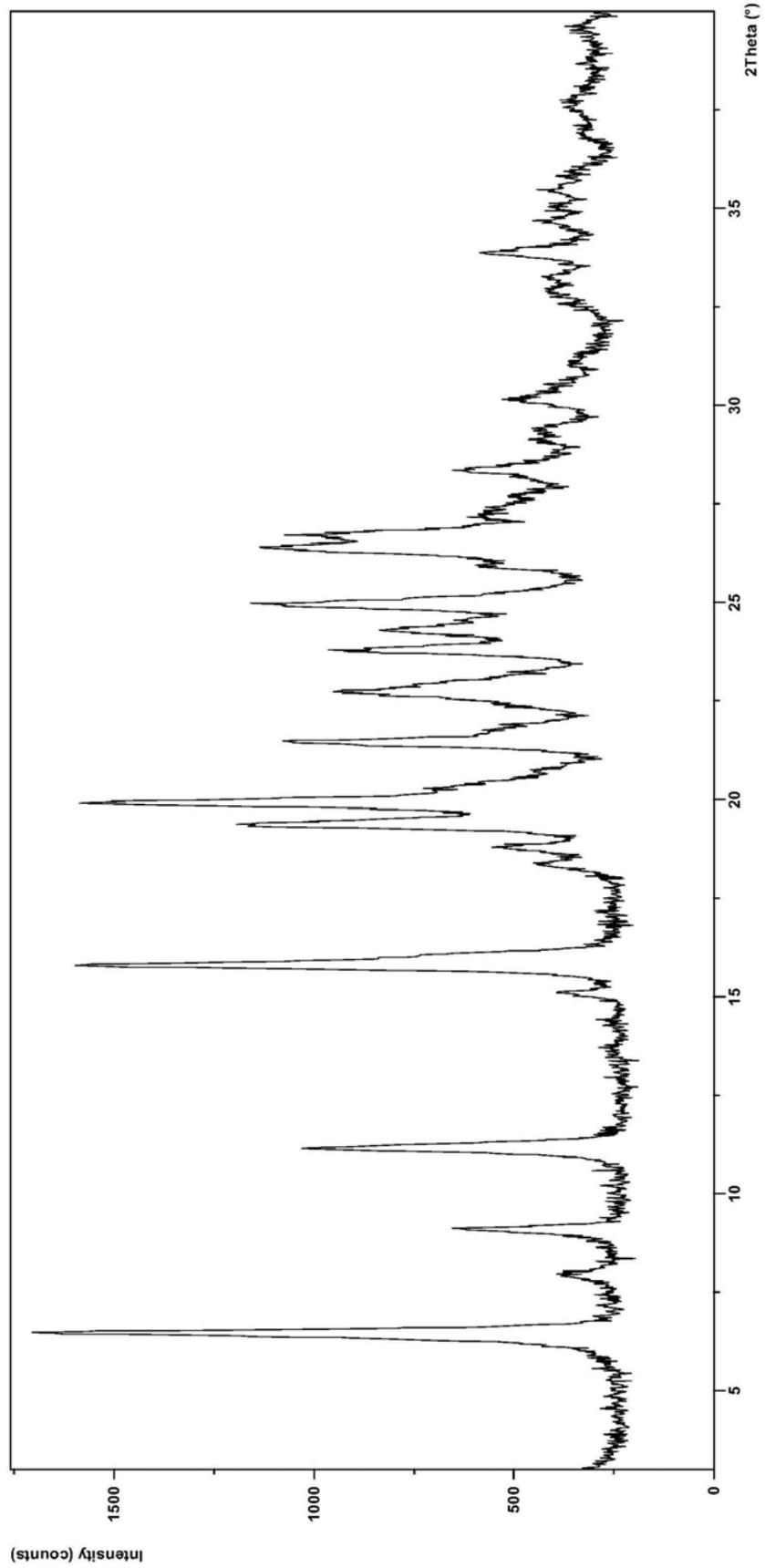


图5.

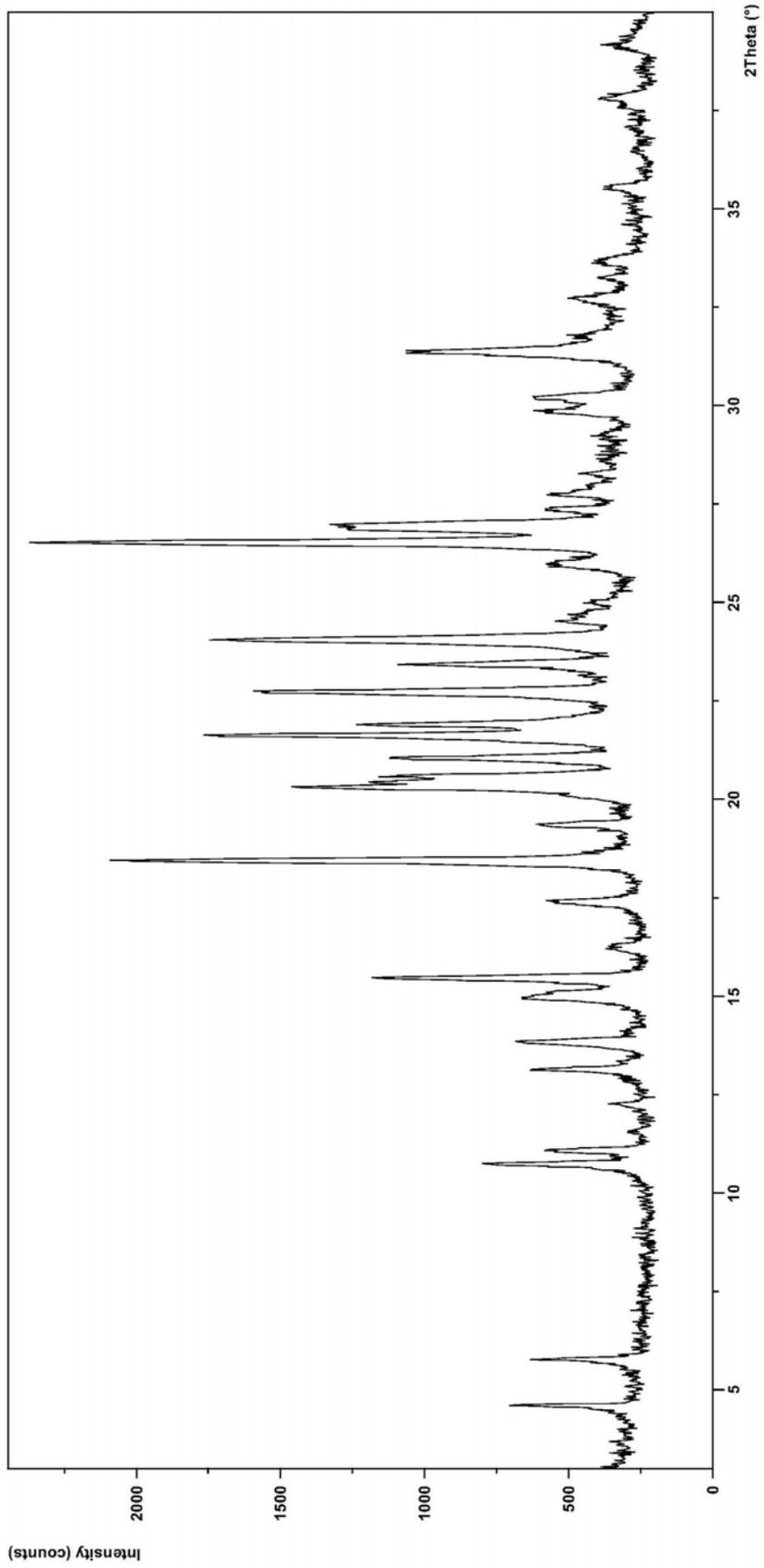


图6.

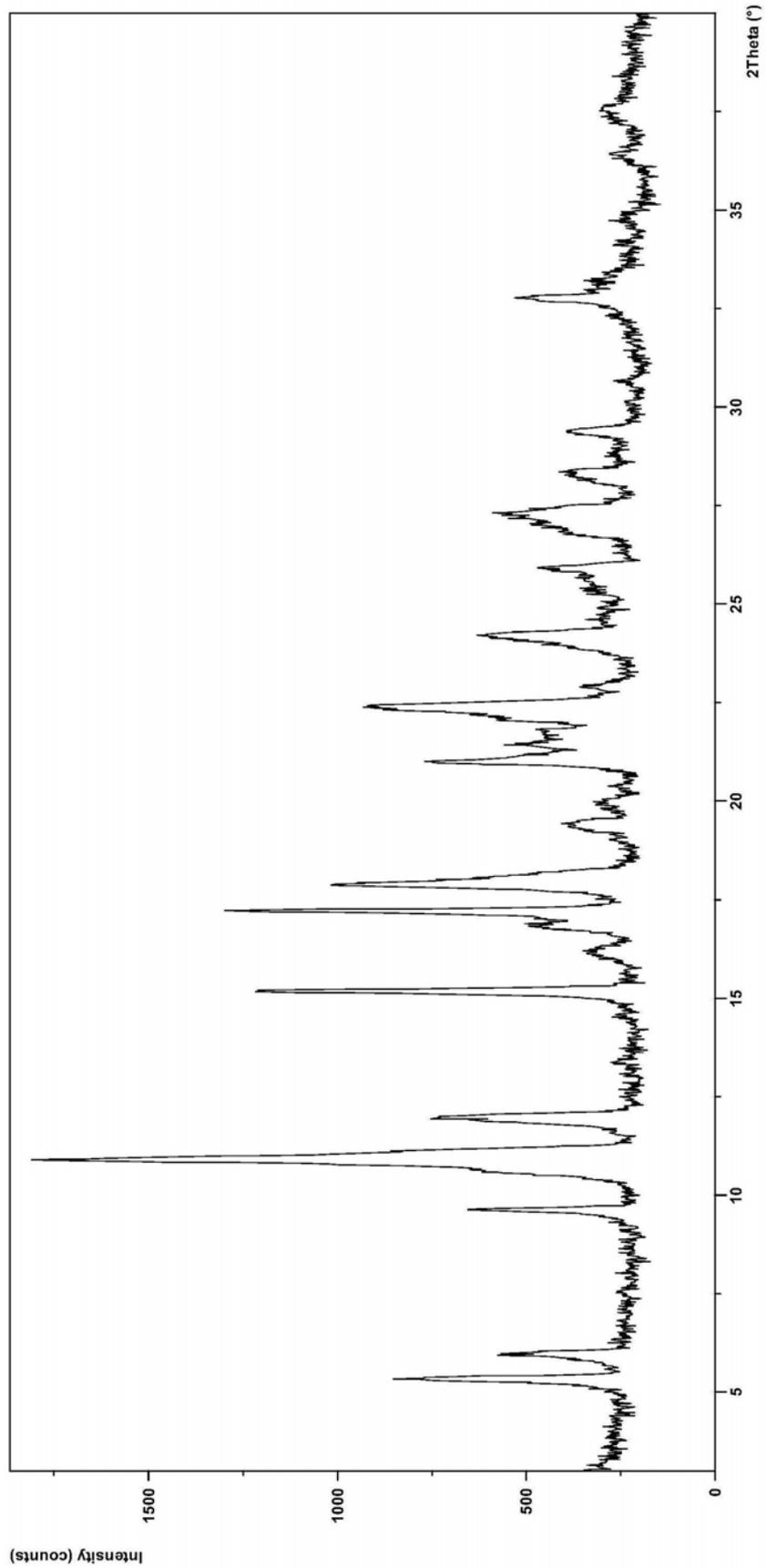


图7

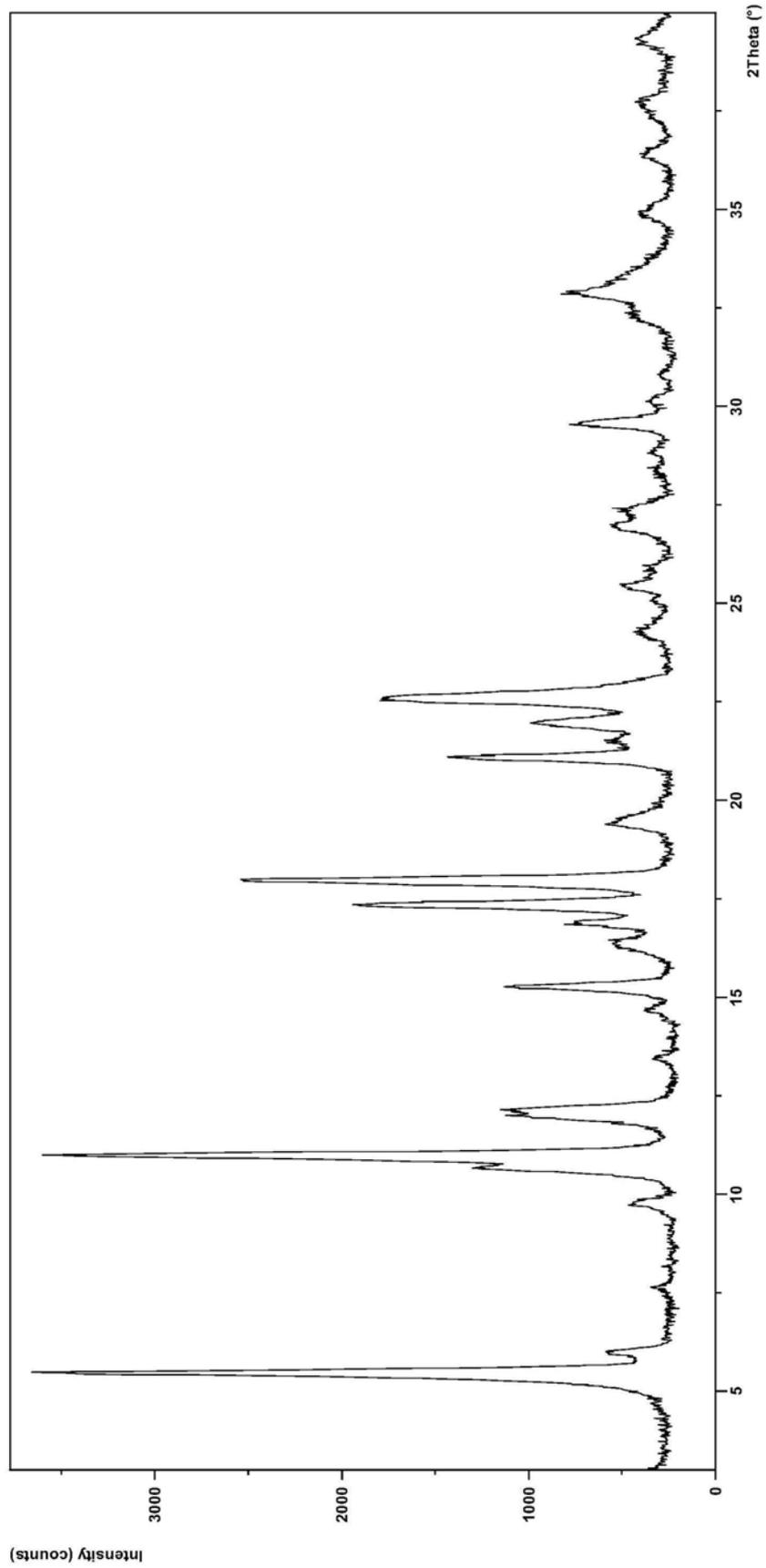


图8

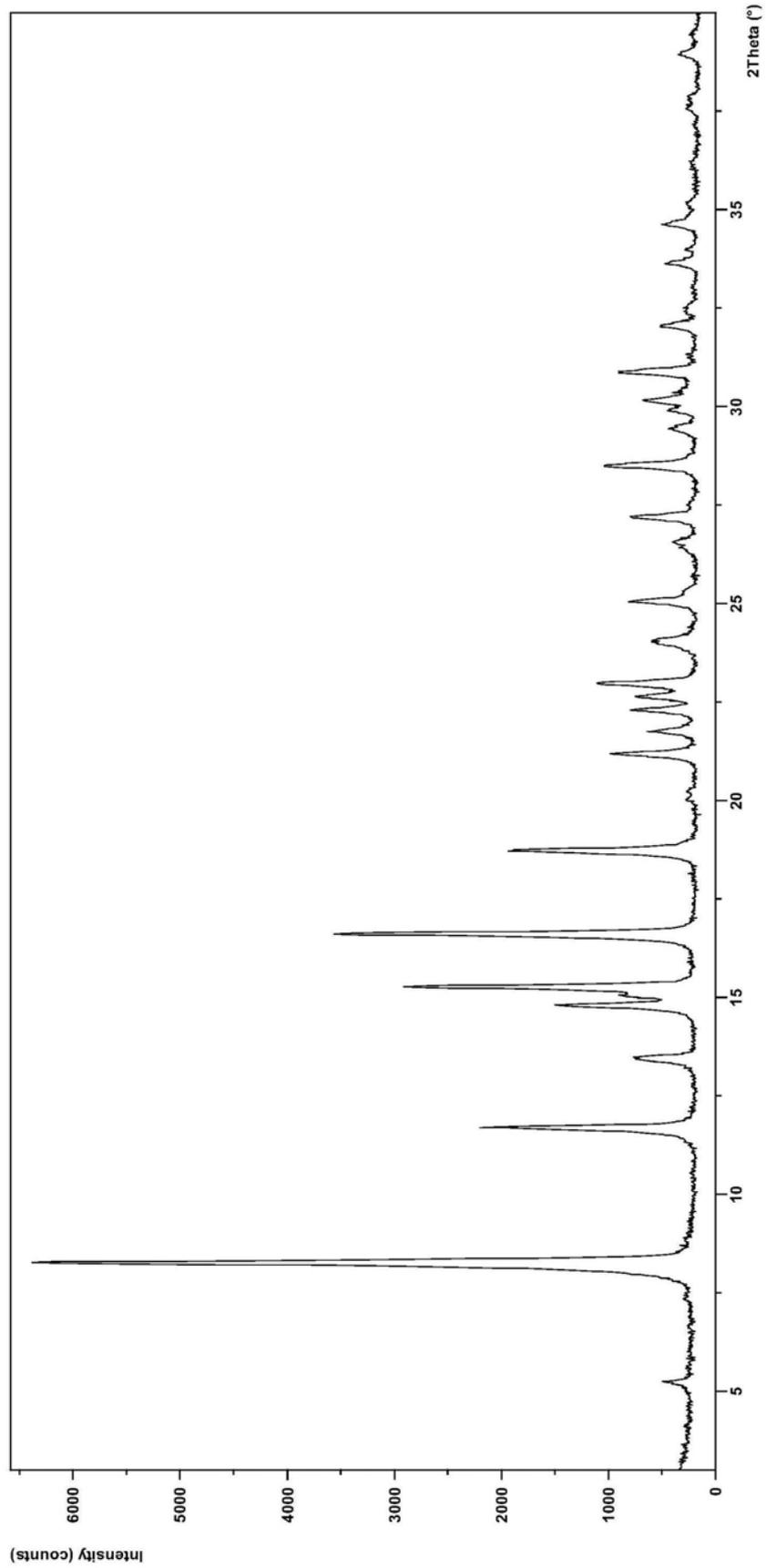


图9

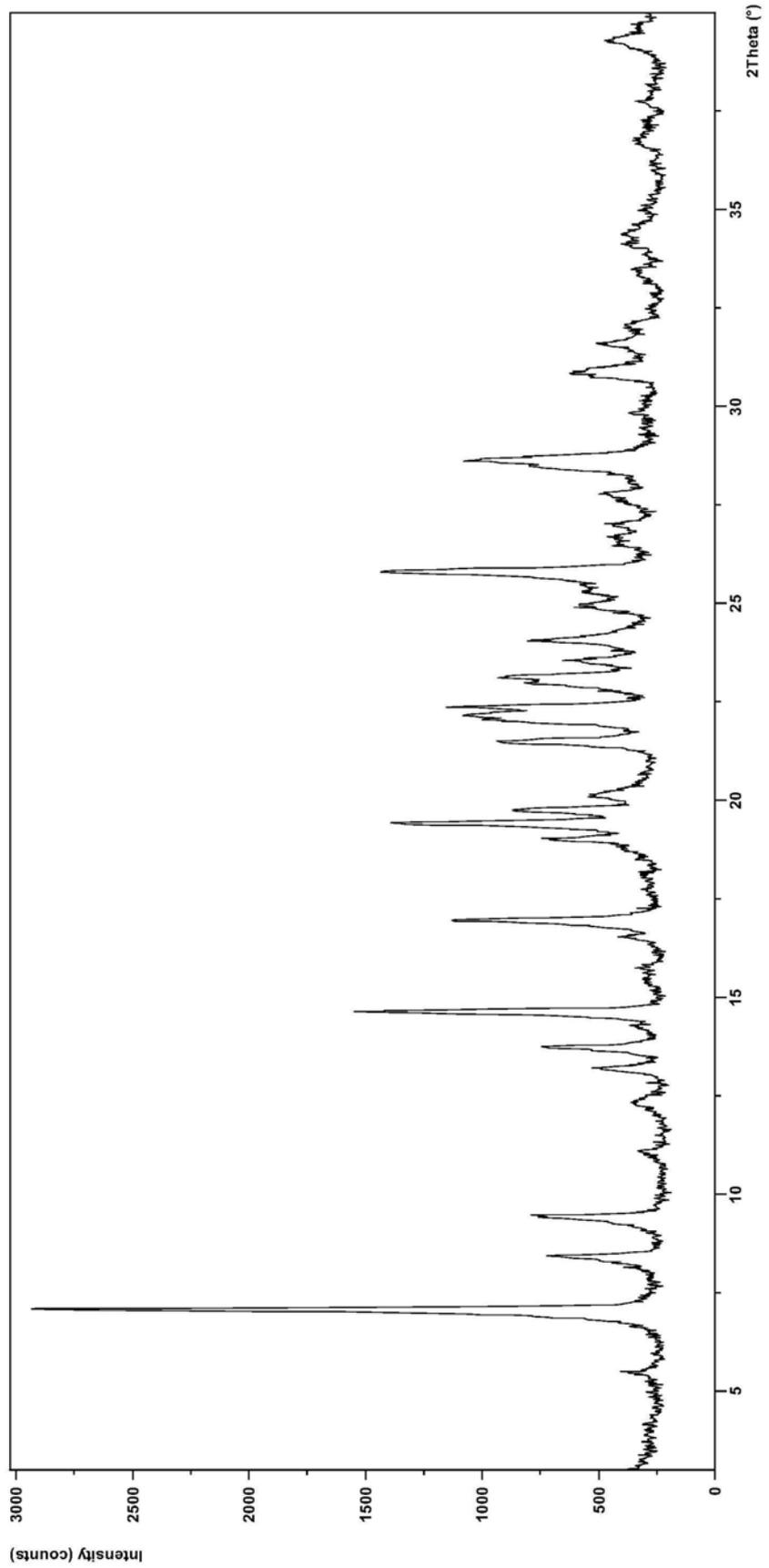


图10

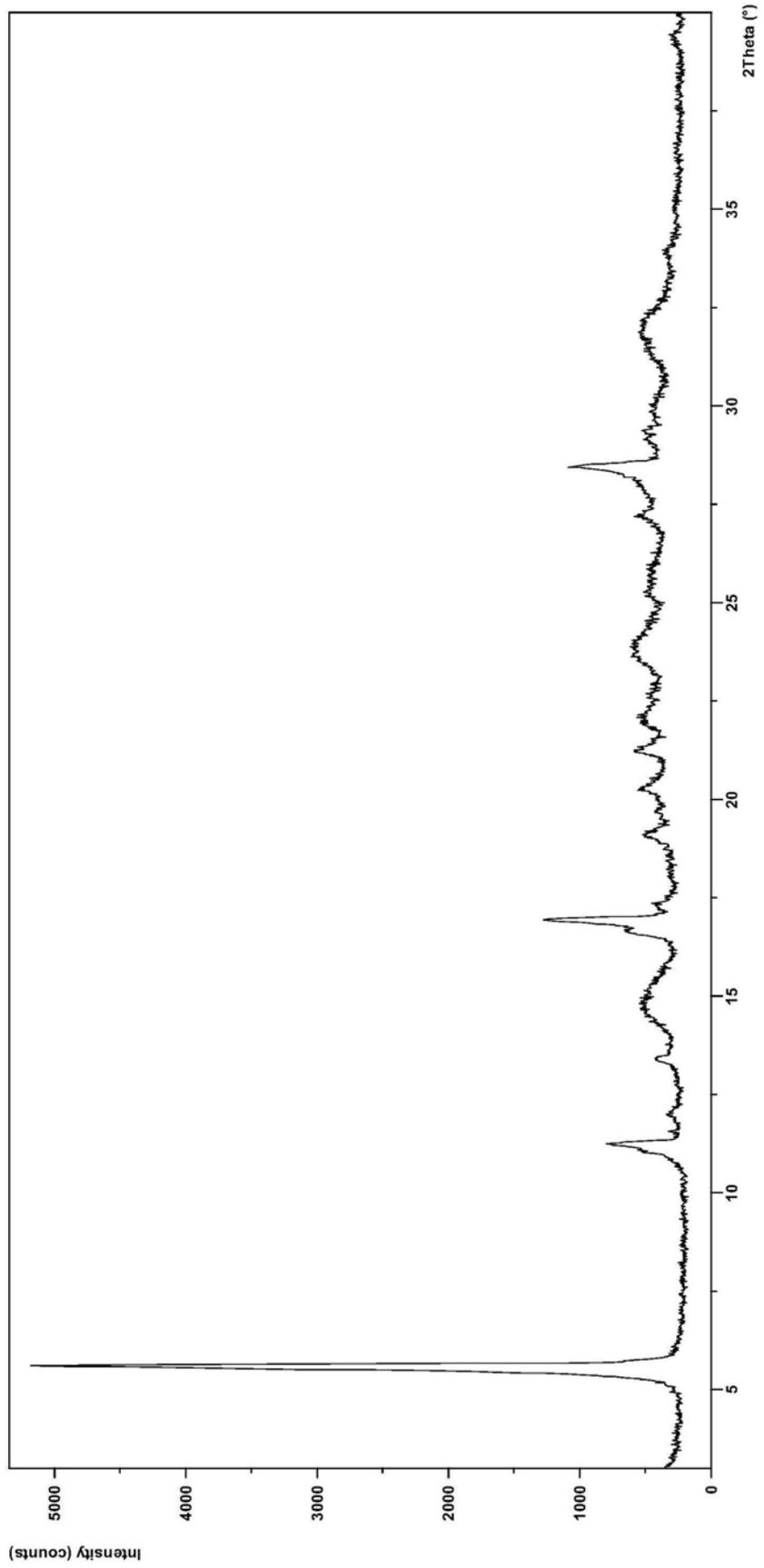


图11

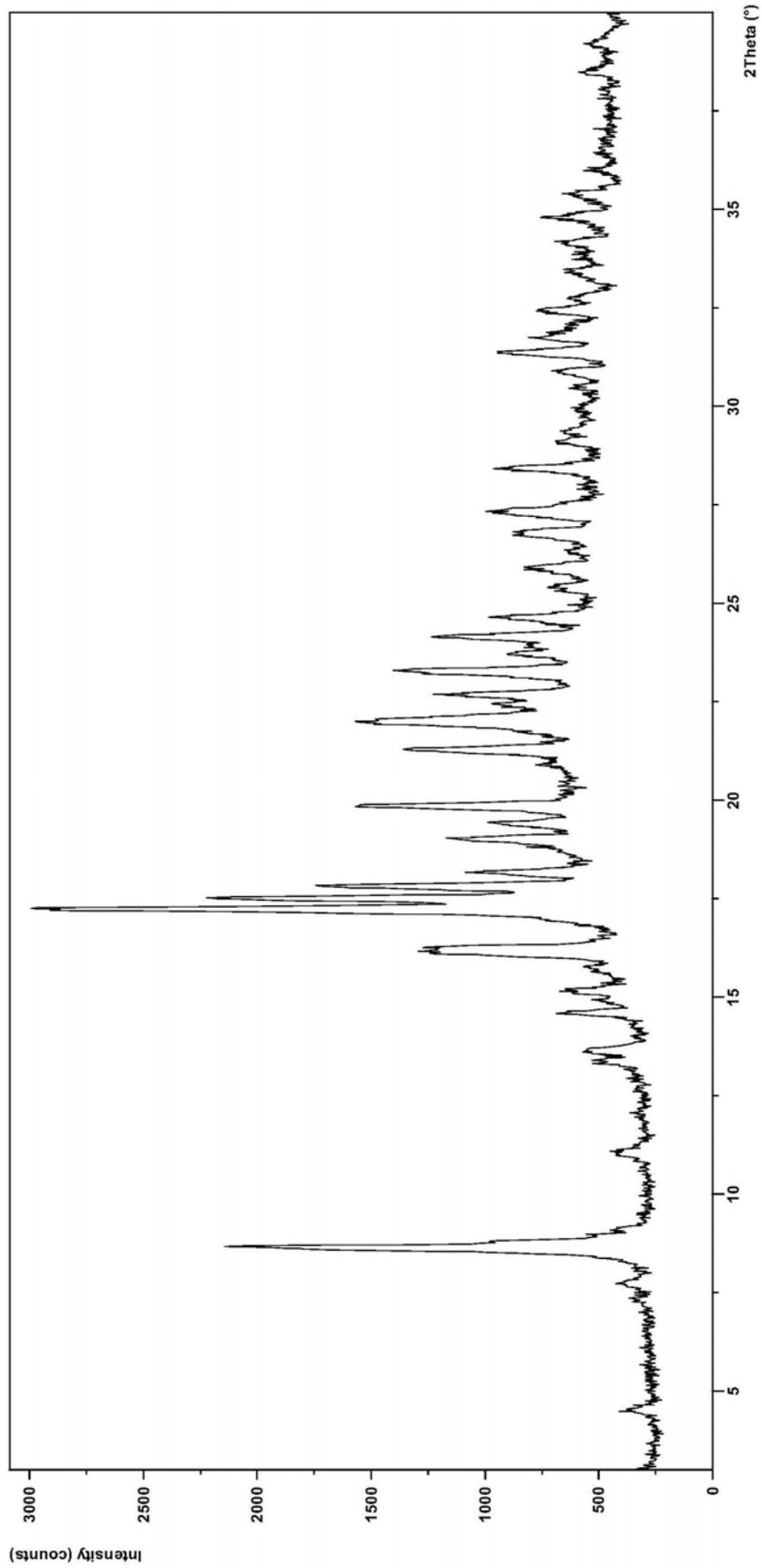


图12

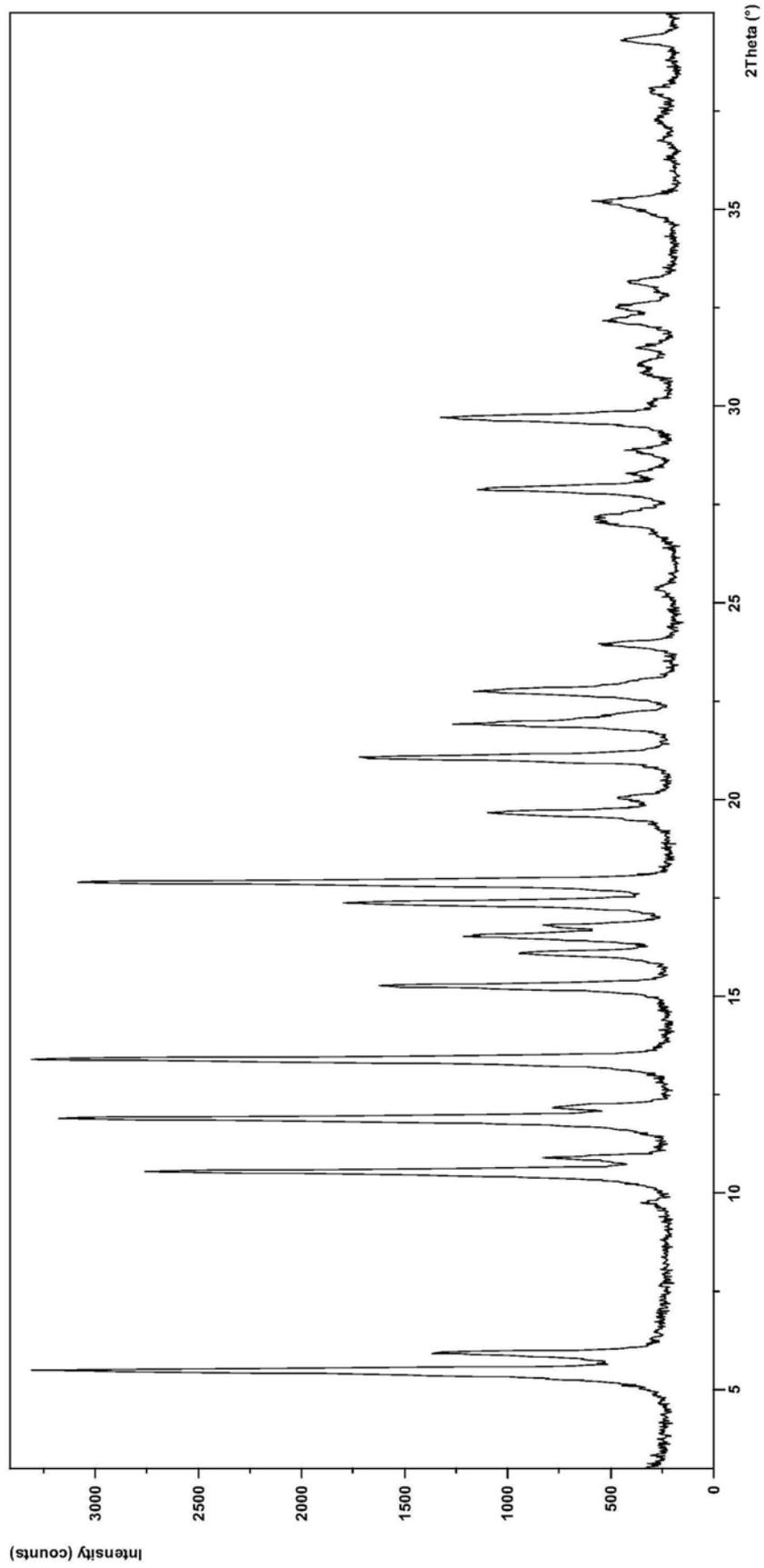


图13

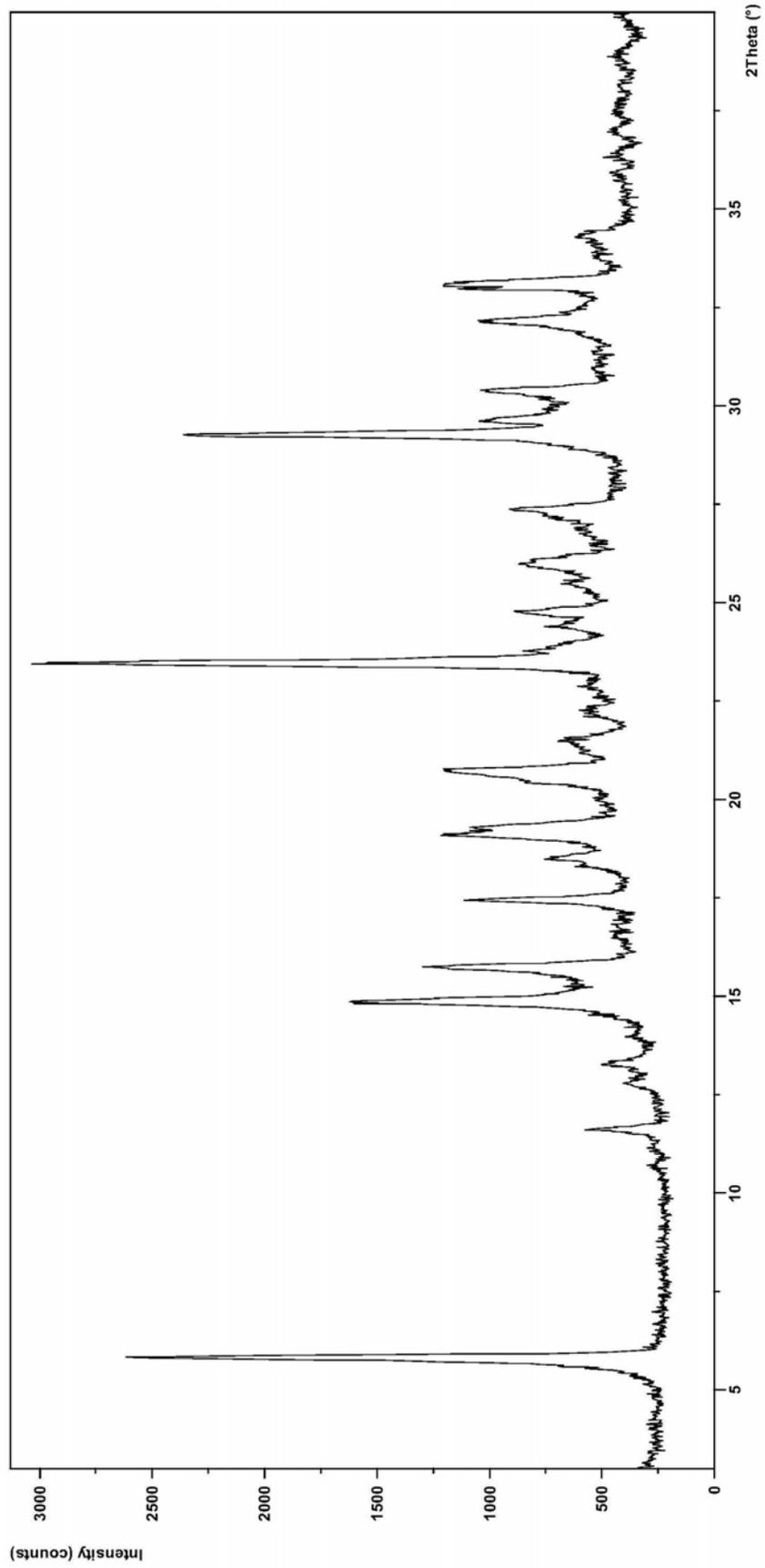


图14

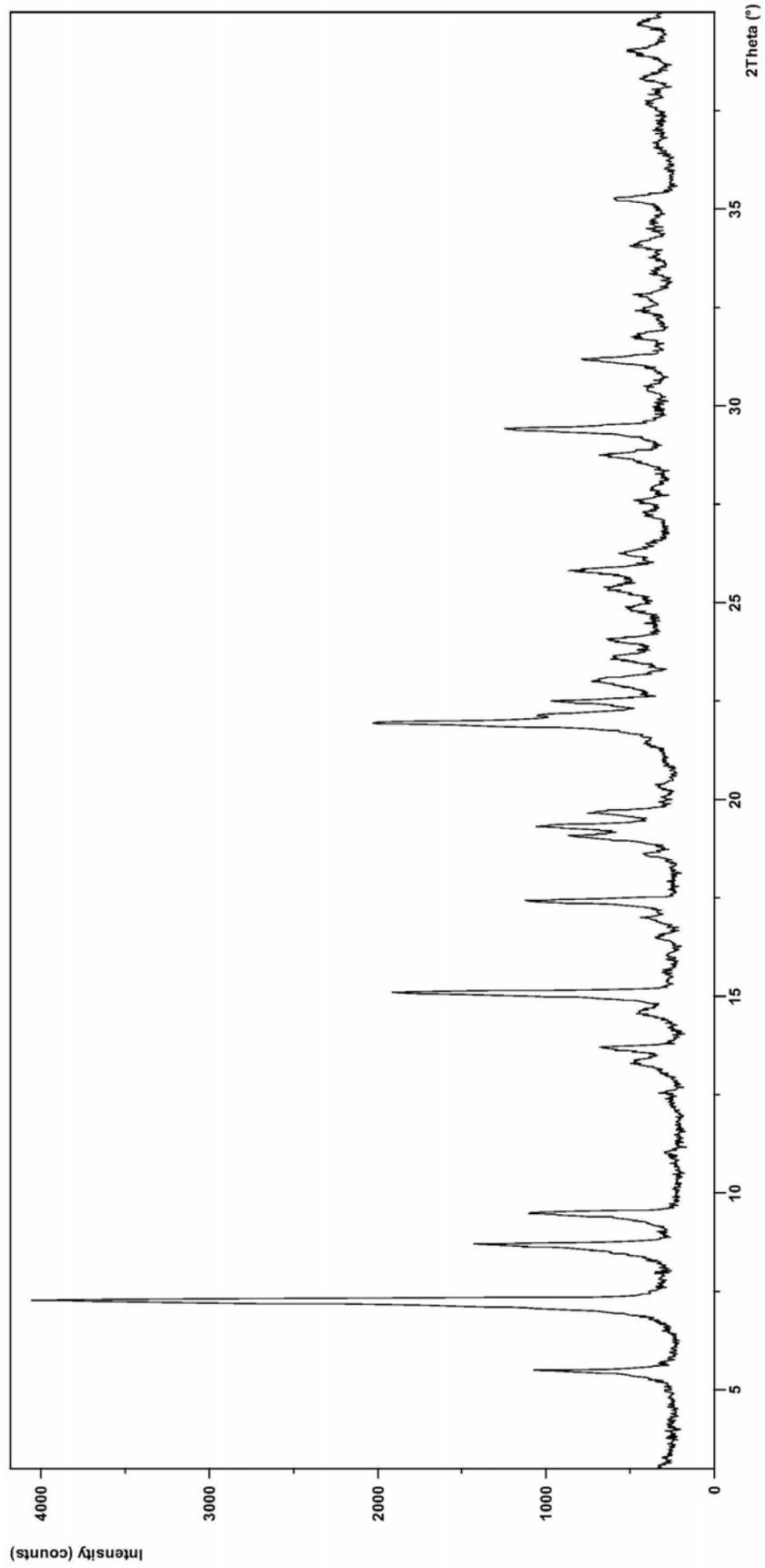


图15

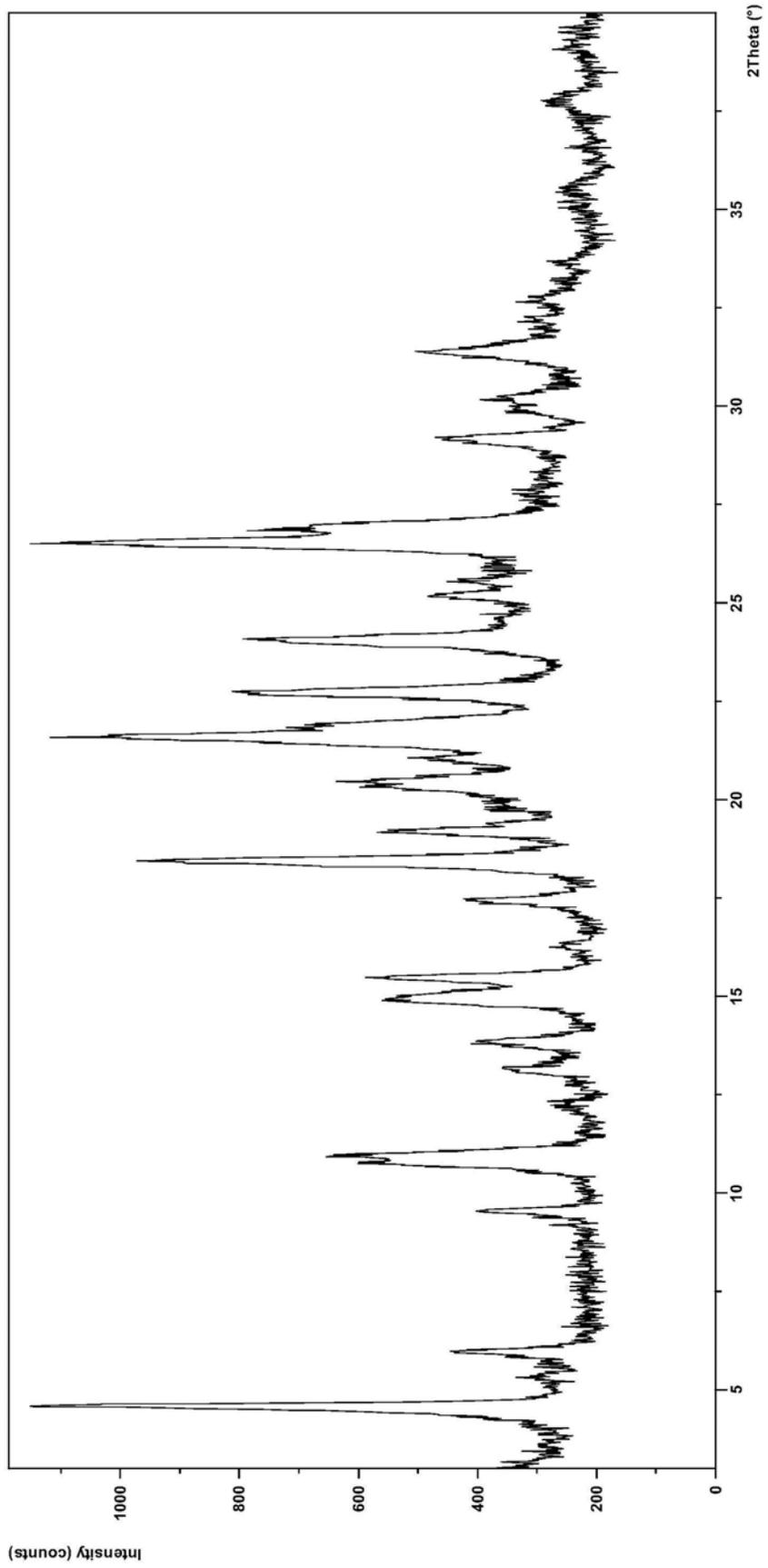


图16

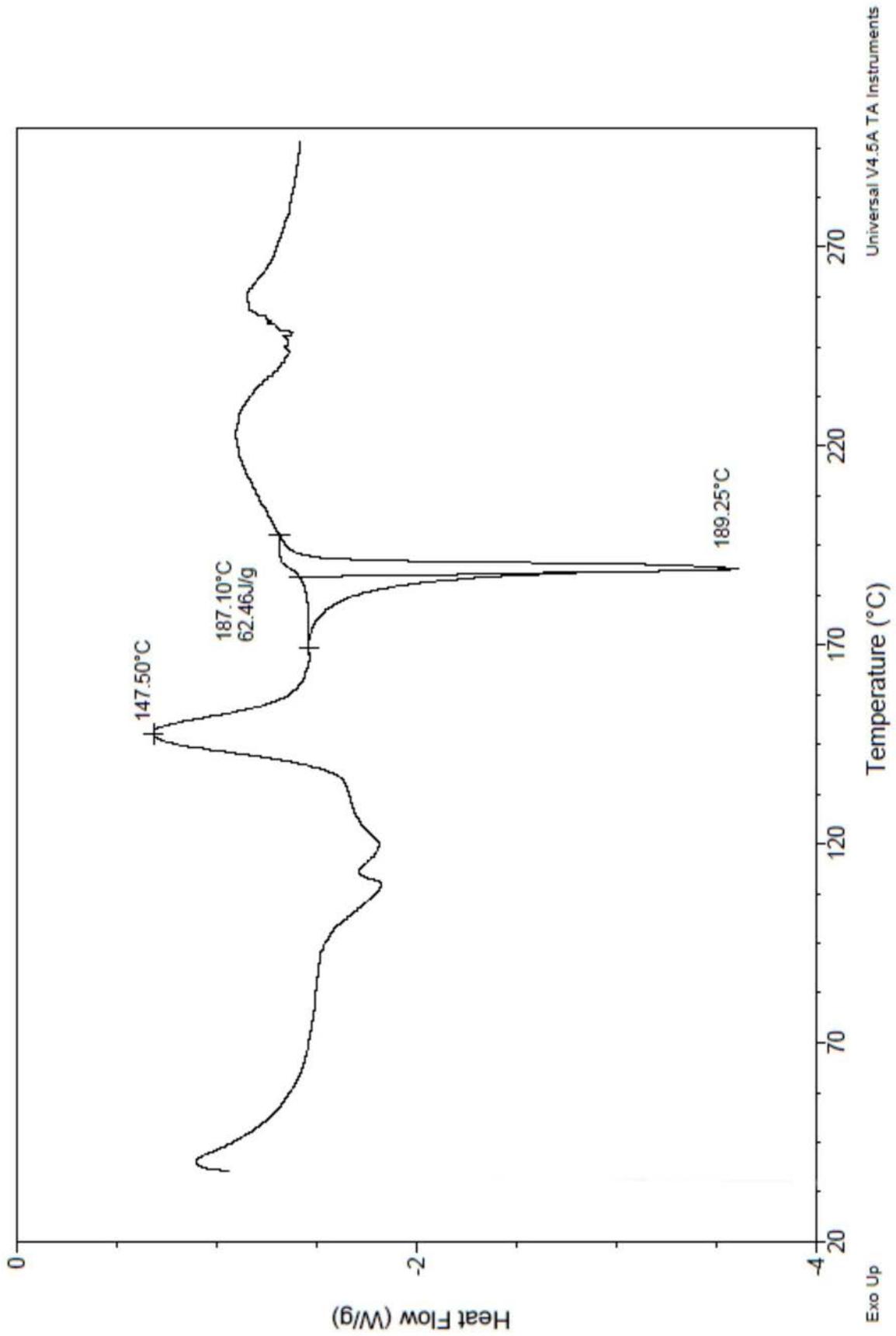


图17

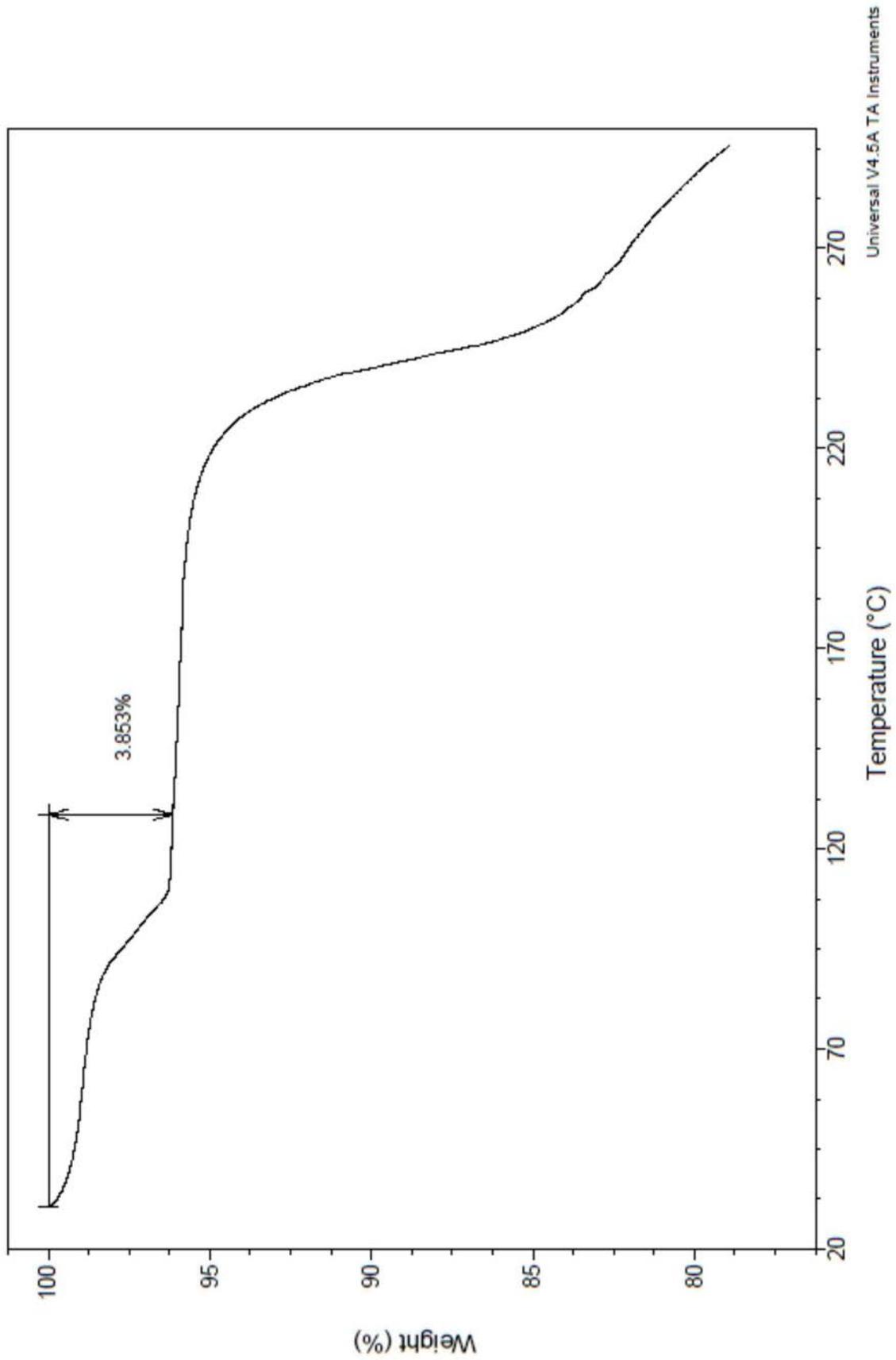


图18

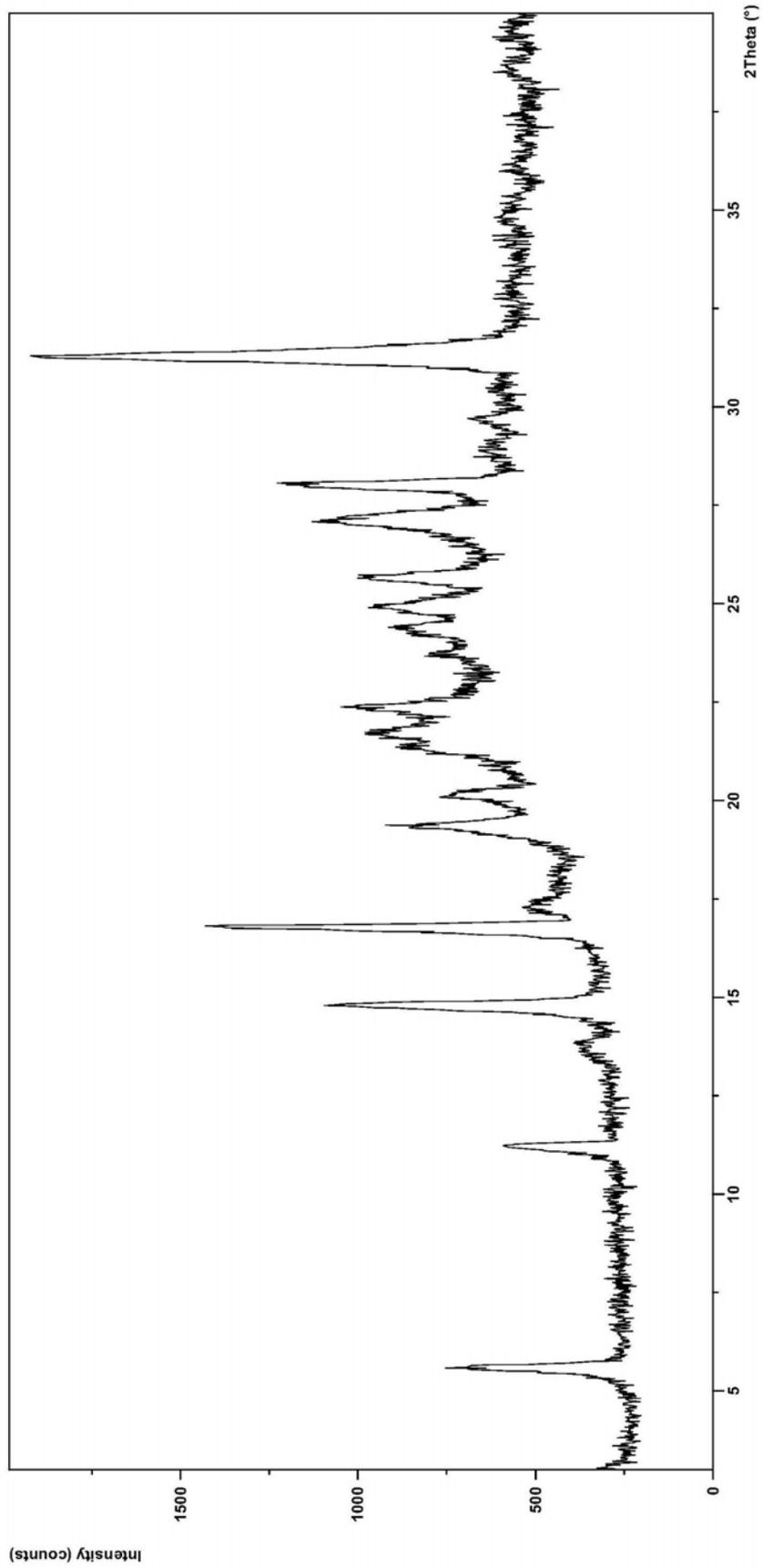


图19

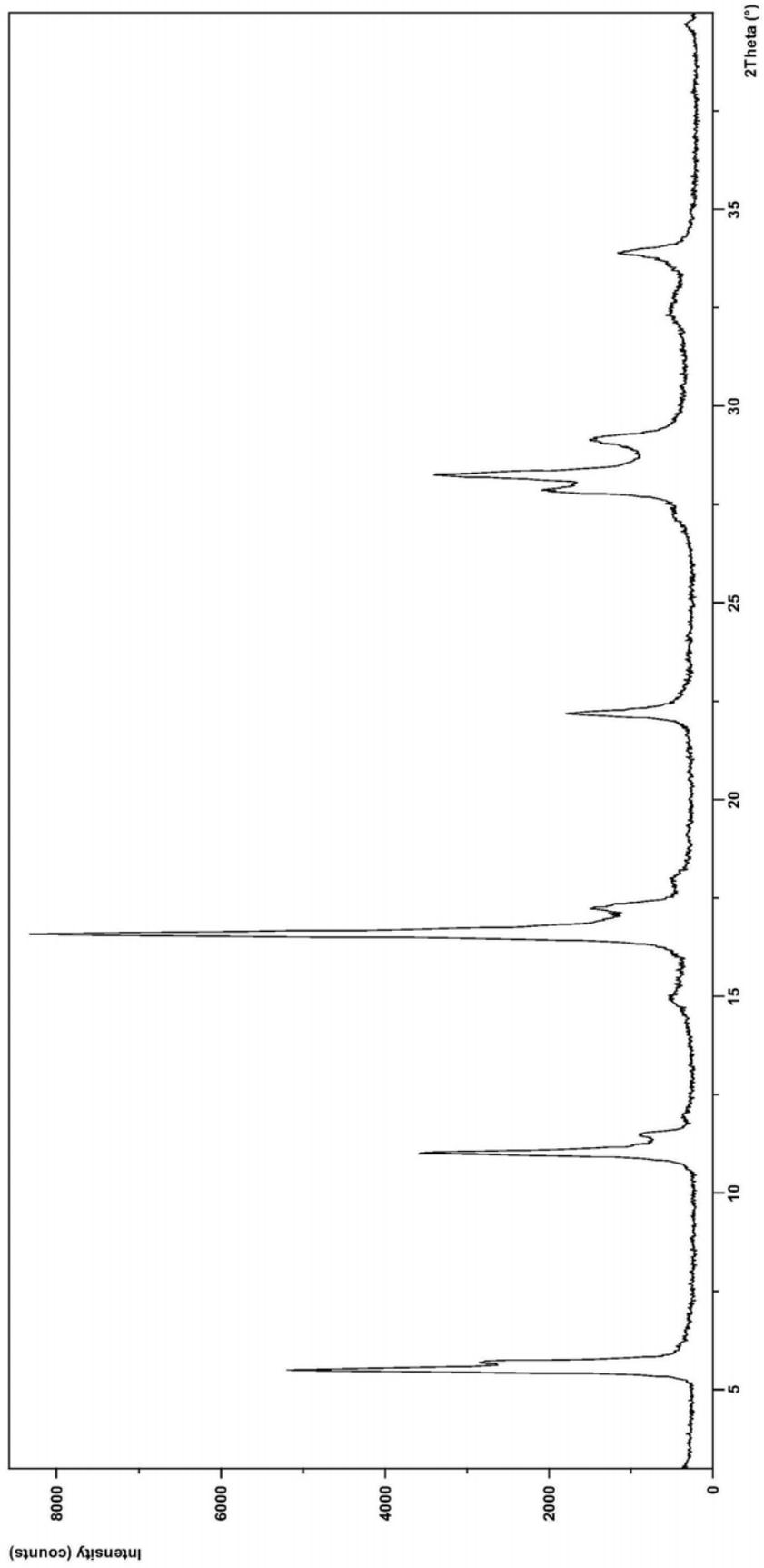


图20

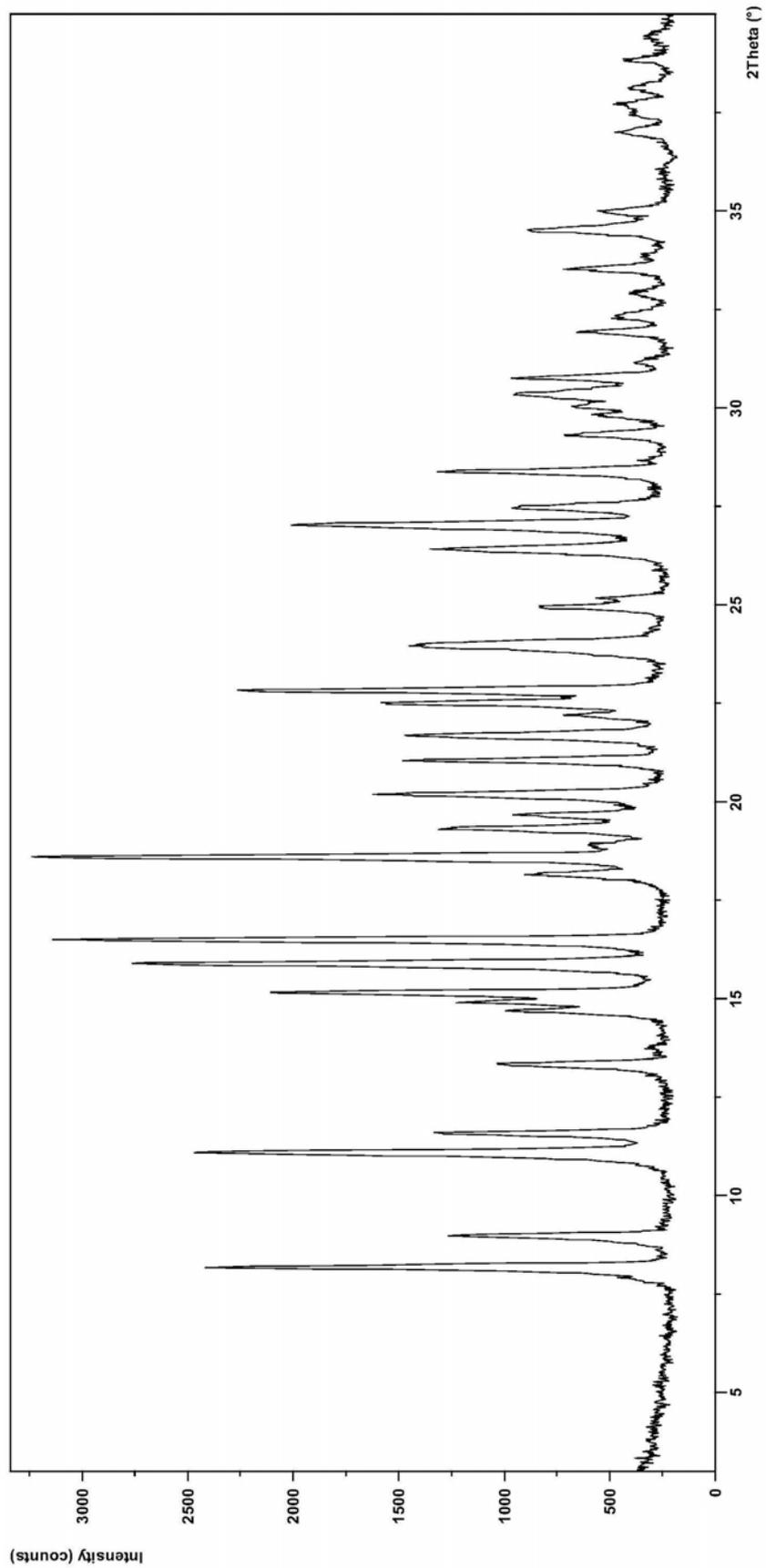


图21

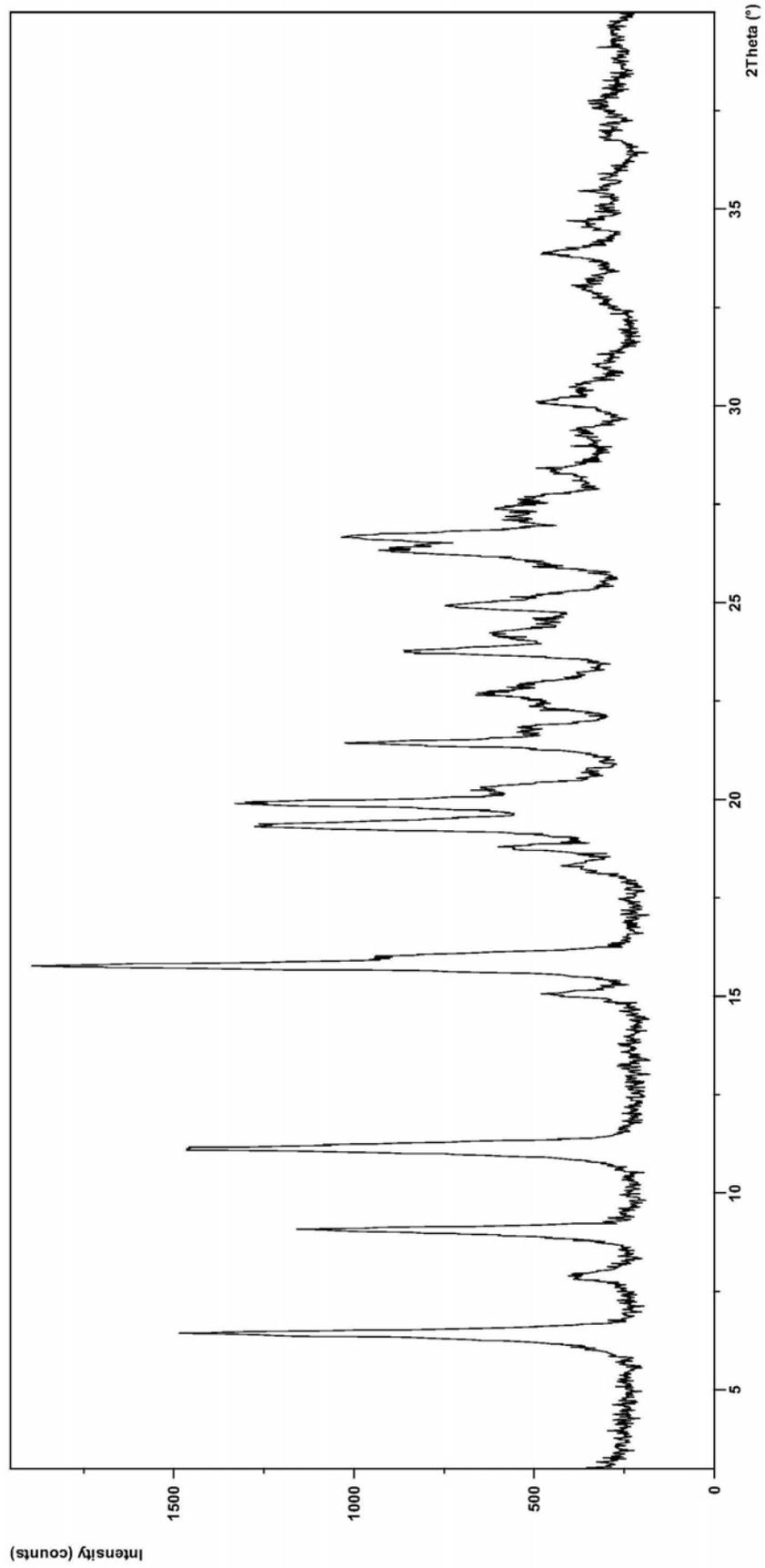


图22

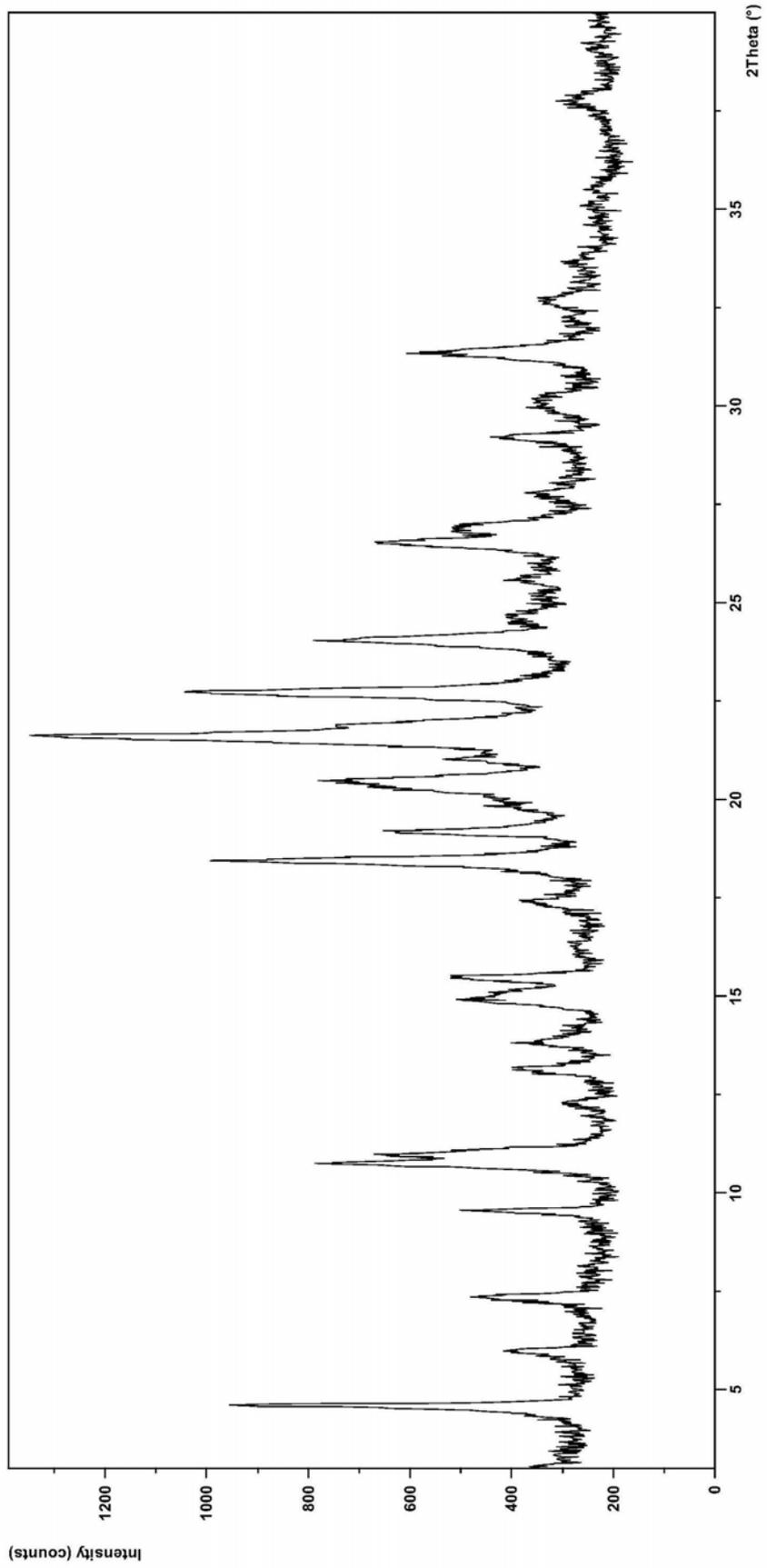


图23

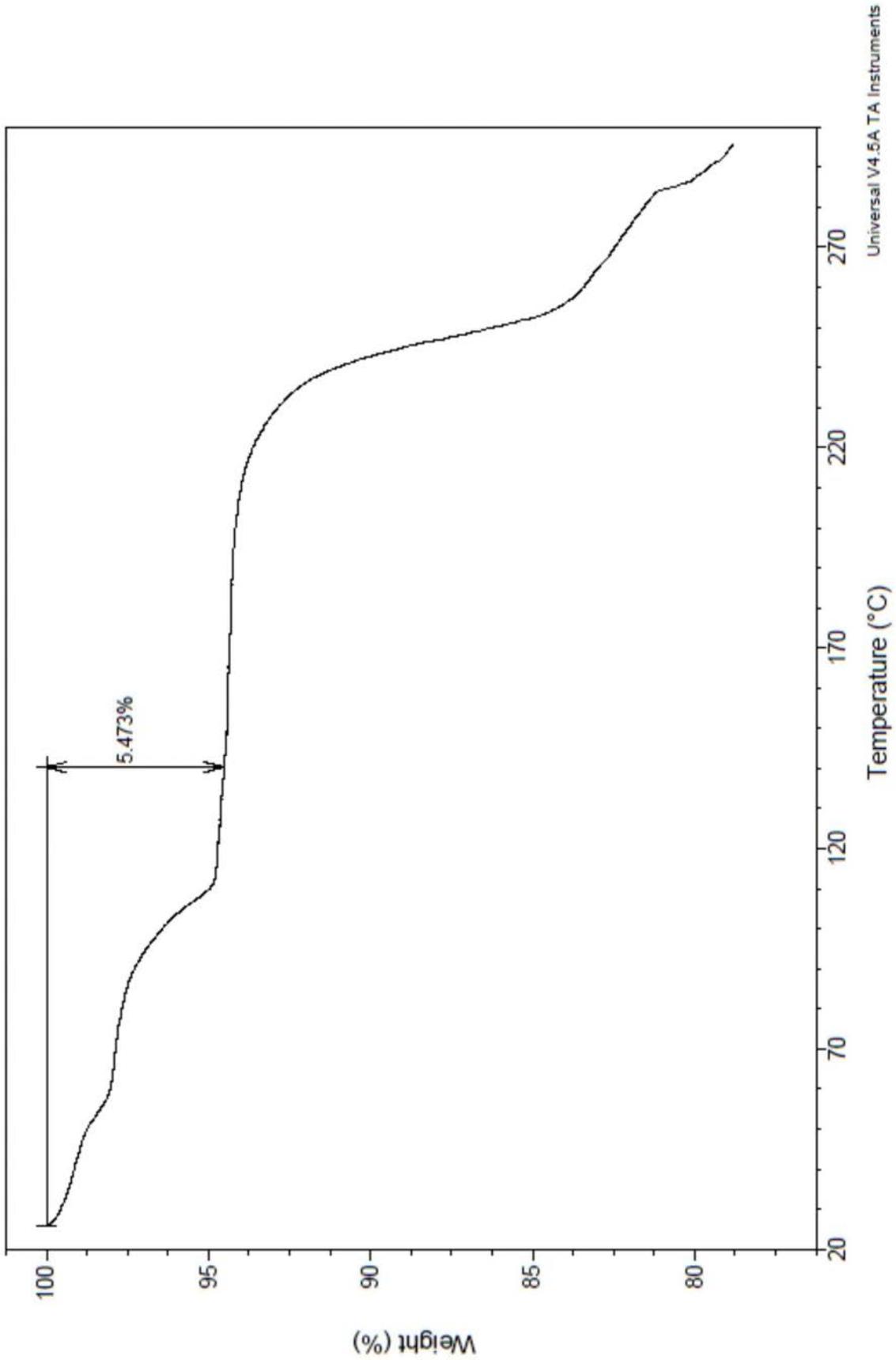


图24

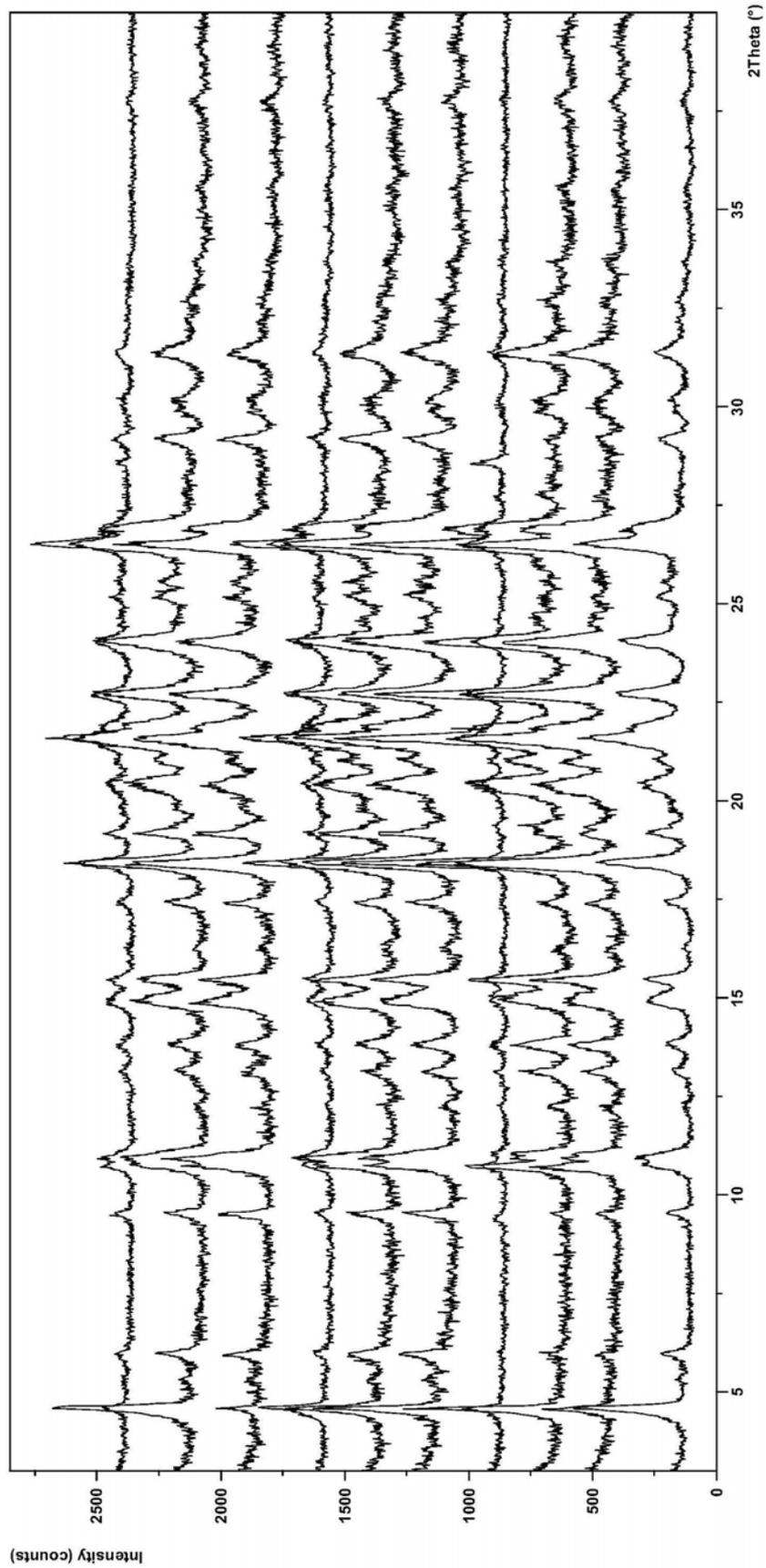


图25