



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I765086 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 21 日

(21) 申請案號：107129448

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 23 日

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

A61K31/502 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2017/08/24

中國大陸

201710737513.4

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

中國大陸

(72) 發明人：李文海 LI, WENHAI (CN)；張全良 ZHANG, QUANLIANG (CN)；邱振均 QIU, ZHENJUN (CN)；李正明 LI, ZHENGMIN (CN)

(74) 代理人：洪蘭心

(56) 參考文獻：

CN 102372716A

CN 103476770A

2013-6-2 公開之「關於重結晶的總結---重結晶技術」

審查人員：魏鳳鳳

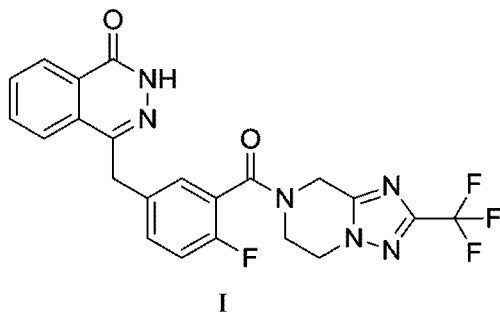
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 23 頁

(54) 名稱

PARP-1 抑制劑的晶型及其製備方法

(57) 摘要

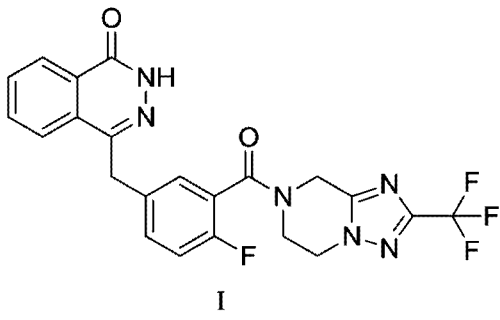
本發明公開了一種 PARP-1 抑制劑的晶型及其製備方法。具體而言，本發明公開了 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2H)-酞嗪酮 (式 I) 晶型 A 及其製備方法。



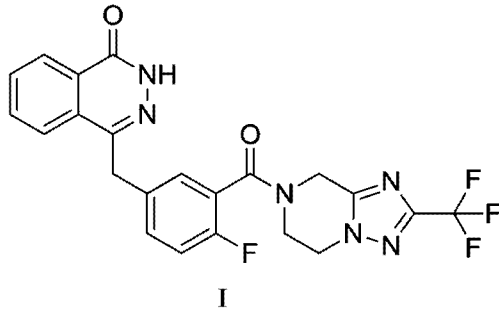
The invention discloses a crystal form of a PARP-1 inhibitor and a preparation method thereof. In particular, the invention discloses 4-[[3-[[2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrazin-7-yl]carbonyl]-4-fluorophenyl]methyl-1(2H)-phthalazinone (Formula I) form A and preparation method thereof.

I765086

TW I765086 B



特徵化學式：





I765086

【發明摘要】

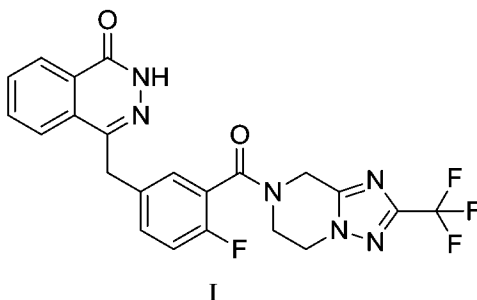
【中文發明名稱】 PARP-1抑制劑的晶型及其製備方法

【英文發明名稱】 CRYSTAL FORM OF PARP-1 INHIBITOR AND

PREPARATION METHOD THEREOF

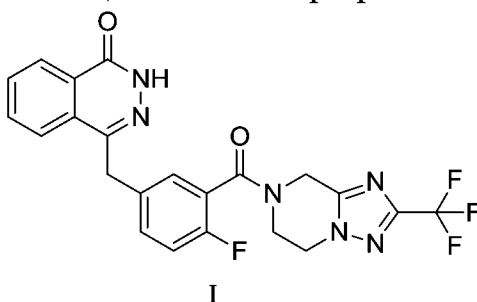
【中文】

本發明公開了一種 PARP-1 抑制劑的晶型及其製備方法。具體而言，本發明公開了 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式 I）晶型 A 及其製備方法。



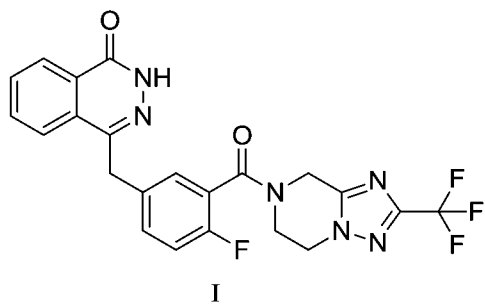
【英文】

The invention discloses a crystal form of a PARP-1 inhibitor and a preparation method thereof. In particular, the invention discloses 4-[[3-[[2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrazin-7-yl]carbonyl]-4-fluorophenyl]methyl-1(2*H*)-phthalazinone (Formula I) form A and preparation method thereof.



【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 PARP-1抑制劑的晶型及其製備方法

【英文發明名稱】 CRYSTAL FORM OF PARP-1 INHIBITOR AND
PREPARATION METHOD THEREOF

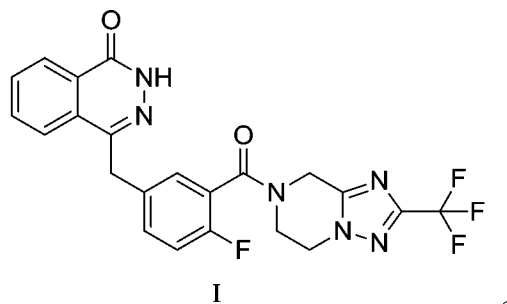
【技術領域】

【0001】本申請要求申請日為2017年8月24日的中國專利申請CN201710737513.4的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】本發明關於一種PARP-1抑制劑的晶型及其製備方法。

【先前技術】

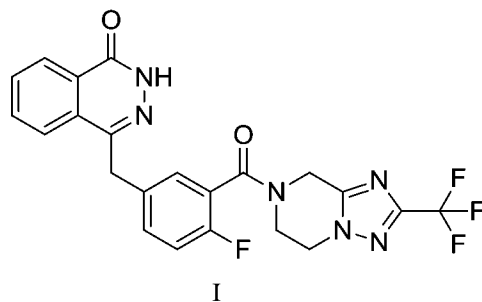
【0003】以聚腺苷二磷酸-核糖基化活性為特徵的聚ADP核糖聚合酶（Poly（ADP-ribose） polymerases，PARPs）構成了18種細胞核酶和細胞質酶的超家族。PARP-1是PARP家族中重要的成員之一，被認為是探索新的癌症治療方法的一個非常有前景的靶點。ZL201180003990.9公開了一種新的PARP抑制劑4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式I），該化合物在體外具有顯著抑制PARP酶的活性，裸小鼠移植瘤模型中可顯著抑制腫瘤生長，同時，大鼠及犬體內的毒理數據也證實該化合物具有相應安全性，具體結構如下：



【0004】多晶型現象是指固態物質存在兩種或兩種以上不同的空間排列方式，從而具有不同物理、化學性質。同種藥物不同晶型之間由於排列方式的不同，其生物利用度也可能會存在差別。有鑑於固體藥物晶型及其穩定性對其在臨床治療中的重要性，藥物研究人員開展了4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式I）多種晶型的研究係為非常有必要。

【發明內容】

【0005】本發明提供了一種4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式I）的晶型A，使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，其在9.58、15.25、17.09、18.63、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰，



【0006】進一步地，在非限制性實施例中，所述式I化合物的晶型A，使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，其在9.58、15.25、17.09、18.29、18.63、19.18、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰。

【0007】更進一步地，所述式I化合物的晶型A，使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.58、10.22、13.00、15.25、

17.09、18.29、18.63、19.18、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰。

【0008】在優選實施例中，所述式I化合物的晶型A，使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.58、10.22、12.76、13.00、15.25、15.82、16.11、16.90、17.09、18.29、18.63、19.18、20.65、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰。進一步地，晶型A的X-射線粉末衍射圖譜如圖1所示。

【0009】本發明還提供了式I化合物的晶型A的製備方法，其包括：

(a) 將4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入溶劑(I)中，攪拌溶解或加熱溶解，過濾，濃縮至乾，所述溶劑(I)選自丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氫呋喃中至少一種，所用體積為式I重量的20~200倍，優選50~100倍，在非限制性實施方案中可以為50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100倍；

(b) 再加入溶劑(II)，攪拌溶解或加熱溶解前述固體，攪拌析晶；或者再加入溶劑(II)，加熱回流打漿，攪拌冷卻；

(c) 過濾得式I化合物晶體。

【0010】本法所述溶劑(II)可以選自但不限於丁酮、四氫呋喃、丙酮、甲醇、乙醇、水、乙腈、乙酸乙酯中至少一種，優選自丁酮、四氫呋喃、丙酮、甲醇、乙醇/水、四氫呋喃/水、丙酮/水、乙腈、乙腈/水、乙酸乙酯、丁酮/水；所用溶劑(II)體積可以為式I重量的1~100倍，優選5~70倍，在非限制性實施方案中可以為5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、

49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70倍。

【0011】 本法所述析晶溫度可以為0~40°C，在非限制性實施例中，析晶溫度可以為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40°C，優選為10~30°C。

【0012】 本發明還提供一種藥物組合物，由前述式I化合物的晶型A製備獲得。所述藥物組合物還可以含有一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【0013】 在非限制實施例中，本發明所述藥物組合物可以中間製劑進一步製備成注射液或固體製劑，所述固體製劑選自但不限於片劑、丸劑、顆粒劑、凍乾粉針劑或膠囊劑。

【0014】 進一步地，所述固體製劑中賦形劑為本領域技術人員所熟知或可以確定的，選自但不限於崩解劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑中的至少一種；所述注射液賦形劑選自但不限於無毒性的生理學可接受的液體載體，如生理鹽水、注射用水、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化鈉注射液，pH調節劑或防腐劑中的至少一種。

【0015】 本發明還提供式I化合物的晶型A或前述藥物組合物在製備抑制PARP的藥物中的用途或在製備在癌症治療過程中作為輔劑或者用於使腫瘤細胞對電離輻射或化療變得敏感的藥物中的用途，所述的癌症選自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直腸癌、肝癌或結腸癌。

【0016】 進一步地，前述藥物可與治療有效劑量的選自下列的藥物聯合應用：替莫唑胺、阿黴素、順鉑、卡鉑或達卡巴嗪。

【0017】 本發明所述的「X-射線粉末衍射圖譜或XRPD」是指根據布拉格公式 $2d \sin \theta = n\lambda$ (式中， λ 為X射線的波長， $\lambda=1.54056\text{\AA}$ ，衍射的級數 n 為任

何正整數，一般取一級衍射峰， $n=1$ ），當X射線以掠角 θ （入射角的餘角，又稱為布拉格角）入射到晶體或部分晶體樣品的某一具有 d 點陣平面間距的原子面上時，就能滿足布拉格方程，從而測得了這組X射線粉末衍射圖。

【0018】本發明所述的「差示掃描量熱分析或DSC」是指在樣品升溫或恆溫過程中，測量樣品與參考物之間的溫度差、熱流差，以表示所有與熱效應有關的物理變化和化學變化，得到樣品的相變訊息。

【0019】本發明所述的「 2θ 或 2θ 角度」是指衍射角， θ 為布拉格角，單位為 $^{\circ}$ 或度。

【0020】本發明所述的 2θ 的誤差範圍可以為 ± 0.5 ，還可以為 ± 0.1 、 ± 0.2 、 ± 0.3 、 ± 0.4 、 ± 0.5 。

【0021】本發明所述的「打漿」是指利用物質在溶劑中溶解性差，但雜質在溶劑中溶解性好的特性進行純化的方法，打漿提純可以去色、改變晶型或去除少量雜質。

【0022】本發明所述乾燥溫度一般為 20°C ~ 100°C ，優選 30°C ~ 70°C ，可以常壓乾燥，也可以減壓乾燥。優選地，乾燥在減壓下乾燥。

【0023】本發明所用4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式I）可以外購或按照ZL2011800039909所述方法製備獲得。本發明所用其他化學試劑或溶劑可外購獲得。

【0024】本發明所述的「晶面間距或晶面間距(d 值)」是指空間點陣選擇3個不相平行的連結相鄰兩個點陣點的單位矢量 a ， b ， c ，它們將點陣劃分成並置的平行六面體單位，稱為晶面間距。空間點陣按照確定的平行六面體單位連線劃分，獲得一套直線網格，稱為空間格子或晶格。點陣和晶格是

分別用幾何的點和線反映晶體結構的周期性，不同的晶面，其面間距(即相鄰的兩個平行晶面之間的距離)各不相同；單位為Å或埃。

【0025】本發明實驗所用儀器的測試條件：

【0026】1、差示掃描量熱儀(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

儀器型號：Perkin-Elmer Pyris 7 Series Thermal Analysis System

吹掃氣：氮氣

升溫速率：10.0°C/min

溫度範圍：50-250°C

【0027】2、X-射線粉末衍射譜(X-ray Powder Diffraction, XRPD)

(1) 儀器型號：Bruker D8 Discover A25 X-射線粉末衍射儀

射線：單色Cu-K α 射線($\lambda=1.5418\text{\AA}$)

掃描方式： $\theta/2\theta$ ，掃描範圍：8-35°

電壓：40KV，溫度範圍：294K。

【圖式簡單說明】

【0028】

圖1：式I化合物晶型A的XRPD圖譜。

圖2：式I化合物晶型A的DSC譜圖。

圖3：式I化合物晶型A加速穩定性試驗（40°C，相對濕度75%）6個月後的XRPD圖譜。

圖4：式I化合物晶型A加速穩定性試驗對比XRPD圖譜。

圖5：式I化合物無定型的XRPD圖譜。

【實施方式】

【0029】以下將結合實施例或實驗例更詳細地解釋本發明，本發明的實施例或實驗例僅用於說明本發明的技術方案，並非限定本發明的實質和範圍。

【0030】實施例1：晶型A的製備

【0031】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式I）加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml丁酮溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.6g。該結晶樣品的XRPD圖譜見圖1，其DSC圖譜見圖2，樣品DSC熔融峰在244.4°C附近，起始熔化溫度為242.0°C，其特徵峰位置如下表1所示：

表1

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度[%]
1	8.78	10.06	7.1
2	9.58	9.22	100.0
3	10.22	8.65	19.1
4	12.40	7.13	7.2
5	12.76	6.93	12.5
6	13.00	6.80	17.8
7	13.19	6.71	8.3
8	15.25	5.81	68.6
9	15.82	5.60	10.9
10	16.11	5.50	10.6
11	16.90	5.24	16.7
12	17.09	5.18	24.2
13	17.62	5.03	3.0
14	18.29	4.85	19.3

15	18.63	4.76	49.7
16	19.18	4.62	19.7
17	19.93	4.45	3.1
18	20.65	4.30	13.9
19	21.11	4.21	29.0
20	21.87	4.06	2.0
21	22.79	3.90	42.1
22	23.99	3.71	37.5
23	24.23	3.67	43.6
24	24.97	3.56	4.0
25	25.26	3.52	6.4
26	25.71	3.46	8.7
27	27.26	3.27	25.8
28	27.73	3.21	5.8
29	28.18	3.16	9.9
30	28.97	3.08	20.4
31	29.98	2.98	4.2
32	31.02	2.88	6.1
33	31.38	2.85	8.2
34	32.24	2.77	1.1
35	33.08	2.71	3.9
36	33.51	2.67	3.7
37	34.61	2.59	4.2
38	35.93	2.50	2.7
39	36.81	2.44	1.3
40	37.75	2.38	1.2
41	38.59	2.33	1.5

【0032】實施例2：晶型A的製備

【0033】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml四氫呋喃溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體0.7g。樣品DSC熔融峰在244.3°C附近，起始熔化溫度為242.1°C。

【0034】實施例3：晶型A的製備

【0035】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml丙酮溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.4g。樣品DSC熔融峰在244.2°C附近，起始熔化溫度為242.1°C。

【0036】實施例4：晶型A的製備

【0037】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml甲醇溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.3g。樣品DSC熔融峰在244.3°C附近，起始熔化溫度為242.2°C。

【0038】實施例5：晶型A的製備

【0039】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml乙醇溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.8g。樣品DSC熔融峰在244.1°C附近，起始熔化溫度為241.9°C。

【0040】實施例6：晶型A的製備

【0041】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml四氫呋喃，加熱回流下滴加100ml水，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.9g。樣品DSC熔融峰在244.1°C附近，起始熔化溫度為241.9°C。

【0042】實施例7：晶型A的製備

【0043】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml丙酮，加熱回流下滴加100ml水，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.6g。樣品DSC熔融峰在244.1°C附近，起始熔化溫度為241.8°C。

【0044】實施例8：晶型A的製備

【0045】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml乙腈，加熱回流下滴加100ml水，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.9g。樣品DSC熔融峰在243.7°C附近，起始熔化溫度為241.6°C。

【0046】實施例9：晶型A的製備

【0047】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml乙腈溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.8g。樣品DSC熔融峰在244.3°C附近，起始熔化溫度為242.1°C。

【0048】實施例10：晶型A的製備

【0049】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入20ml乙酸乙酯溶解，室溫攪拌析晶，過濾，乾燥，得白色固體1.8g。樣品DSC熔融峰在244.0°C附近，起始熔化溫度為241.6°C。

【0050】實施例11：晶型A的製備

【0051】將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮(式I)加入160ml丁酮中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾，再加入21ml丁酮，加熱回流下滴加80ml水，加熱回流打漿10h，冷卻，過濾，乾燥，得白色固體1.2g。樣品DSC熔融峰在243.9°C附近，起始熔化溫度為241.7°C。

【0052】綜合X-射線粉末衍射、DSC數據分析，在上述溶劑體系條件下析晶所得固體晶型完全一致，均為晶型A。

【0053】實施例12：晶型穩定性研究

【0054】將實施例1樣品進行加速穩定性試驗(40°C，相對濕度75%)6個月後送檢XRD，並與原數據進行比較，以確認晶型是否發生變化，結果如表2所示。

【0055】其中，式I化合物晶型A加速穩定性試驗(40°C，相對濕度75%)6個月後的XRPD圖譜如圖3所示。式I化合物晶型A加速穩定性試驗對比XRPD圖譜如圖4所示。

表2：六個月加速穩定性試驗樣品的XRD數據對比

序號	實施例 1			
	XRD-2 θ 值		XRD-D[Å]	
	0 個月	6 個月	0 個月	6 個月

1	9.56	9.58	9.24	9.22
2	10.22	10.20	8.65	8.66
3	15.20	15.21	5.82	5.82
4	15.80	15.80	5.60	5.61
5	17.08	17.09	5.19	5.19
6	18.58	18.53	4.77	4.78
7	20.60	20.63	4.31	4.30
8	21.06	21.11	4.22	4.21
9	22.76	22.78	3.90	3.90
10	24.18	24.23	3.68	3.67
11	27.18	27.25	3.28	3.27
12	28.90	28.96	3.09	3.08

【0056】 結論：

樣品在加速穩定試驗條件下（40°C，相對濕度75%）放置6個月，晶型未發生改變，表明本品型穩定性良好，適用於藥物開發。

【0057】 實施例13：

【0058】 將2-氟-5-[(4-氧代-3H-嘧啶-1-基)甲基]苯甲酸1a(780mg, 2.65mmol) 溶解於15mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入苯並三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(1.80g, 4.77mmol)，2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪 (560mg, 2.92mmol，採用習知的方法「專利WO2009025784」製備而得)和*N,N*-二異丙基乙胺(1.4mL, 7.95mmol)，反應12小時。減壓濃縮，加入30mL水，用乙酸乙酯萃取(30mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以甲醇/二氯甲烷洗脫純化所得殘餘物，得到4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫

-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮 210mg，淺黃色固體。經XRPD檢測無明顯特徵峰，見圖5。

【0059】 實施例14：

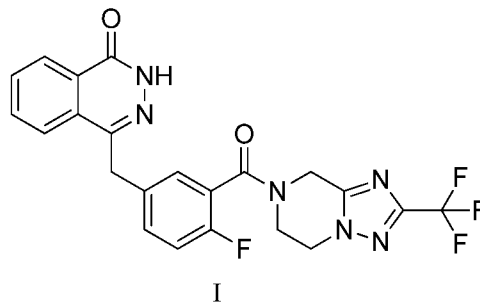
【0060】 將2.0g 4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2*H*)-酞嗪酮（式I）加入二氯甲烷中，加熱溶解，過濾，濃縮至乾得固體。經XRPD檢測無明顯特徵峰。

【符號說明】

【0061】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式I化合物的晶型A，其中使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.58、15.25、17.09、18.63、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰，



【第2項】如請求項1所述的晶型A，其中使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，其在9.58、15.25、17.09、18.29、18.63、19.18、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰。

【第3項】如請求項1或2所述的晶型A，其中使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.58、10.22、13.00、15.25、17.09、18.29、18.63、19.18、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰。

【第4項】如請求項1或2所述的晶型A，其中使用Cu-K α 輻射，得到以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.58、10.22、12.76、13.00、15.25、15.82、16.11、16.90、17.09、18.29、18.63、19.18、20.65、21.11、22.79、23.99、24.23、27.26、28.97處有特徵峰。

【第5項】如請求項1所述的晶型A，其中使用Cu-K α 輻射，得到的X-射線粉末衍射圖譜如圖1所示。

【第6項】一種製備如請求項1-5中任一項所述的晶型A的方法，其包括：

(a) 將4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5- α]吡嗪-7-基]羰基]-4-氟苯基]甲基-1(2H)-酞嗪酮(式I)加入溶劑(I)中，溶解，過濾，濃縮至乾，所述的溶劑(I)選自丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氫呋喃中至少一種；

(b) 再加入溶劑(II)，攪拌溶解或加熱溶解前述固體，攪拌析晶；或者再加入溶劑(II)，加熱回流打漿，攪拌冷卻；

(c) 過濾得式I化合物晶體。

【第7項】如請求項6所述的方法，其中所述的溶劑(II)選自丁酮、四氫呋喃、丙酮、甲醇、乙醇、水、乙腈、乙酸乙酯中至少一種。

【第8項】如請求項7所述的方法，其中所述的溶劑(II)選自選自丁酮、四氫呋喃、丙酮、甲醇、乙醇/水、四氫呋喃/水、丙酮/水、乙腈、乙腈/水、乙酸乙酯、丁酮/水。

【第9項】一種藥物組合物，由請求項1-5中任一項所述的式I化合物的晶型A製備獲得。

【第10項】如請求項9所述的藥物組合物，更包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【第11項】一種如請求項1-5中任一項所述的式I化合物的晶型A在製備在癌症治療過程中作為輔劑或者用於使腫瘤細胞對電離輻射或化療變得敏感的藥物中的用途。

【第12項】一種如請求項9或10所述的藥物組合物在製備在癌症治療過程中作為輔劑或者用於使腫瘤細胞對電離輻射或化療變得敏感的藥物中的用途。

【第13項】一種如請求項1-5中任一項所述的式I化合物的晶型A在製備治療癌症的藥物中的用途，其中所述的癌症選自乳癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直腸癌、肝癌或結腸癌。

【第14項】一種如請求項9或10所述的藥物組合物在製備治療癌症的藥物中的用途，其中所述的癌症選自乳癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直腸癌、肝癌或結腸癌。

【第15項】一種如請求項11至14中任一項所述的用途，其中所述的藥物進一步與治療有效劑量的選自下列的藥物聯合應用：替莫唑胺、阿黴素、順鉑、卡鉑或達卡巴嗪。

【發明圖式】

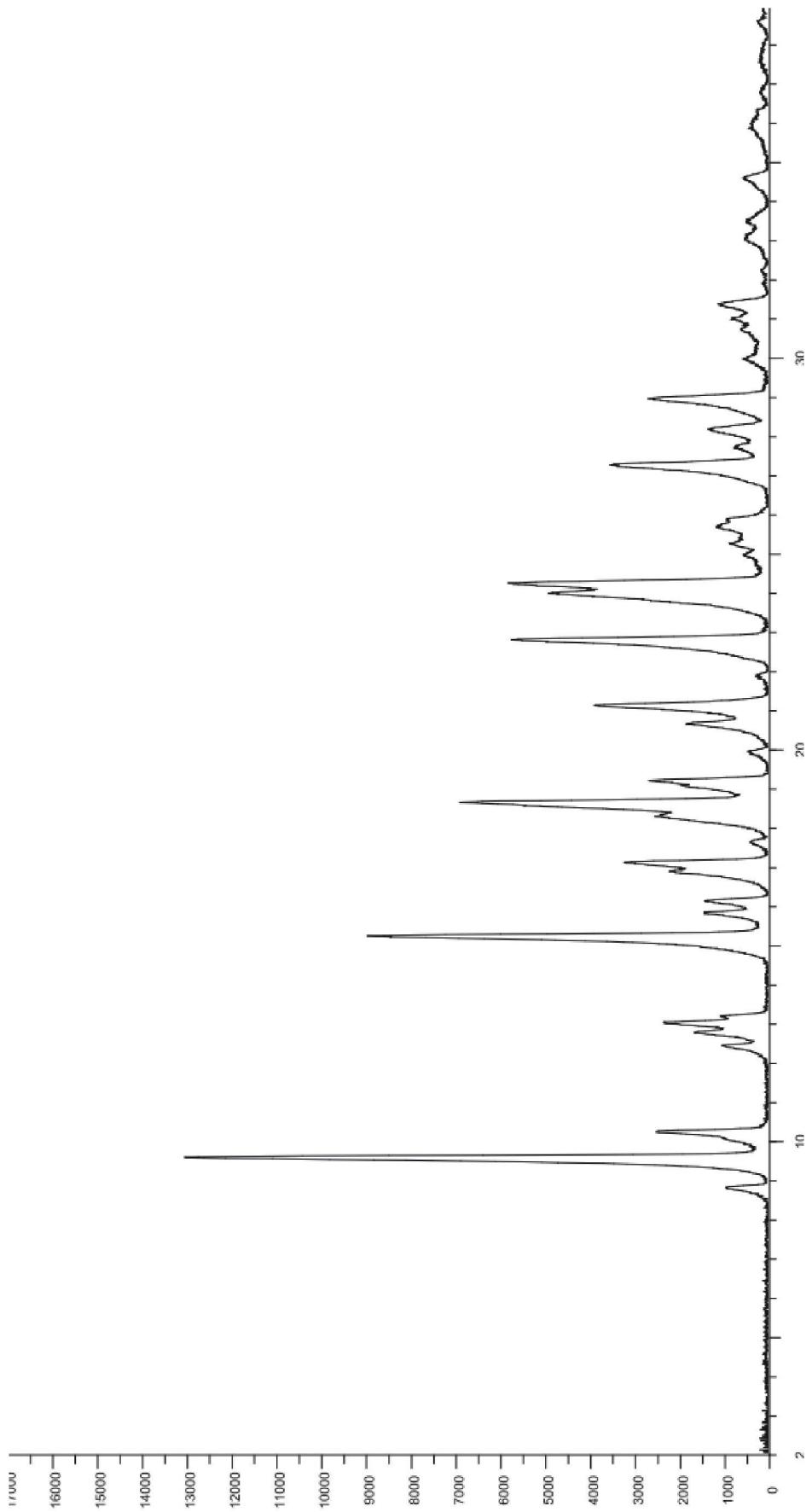


圖1

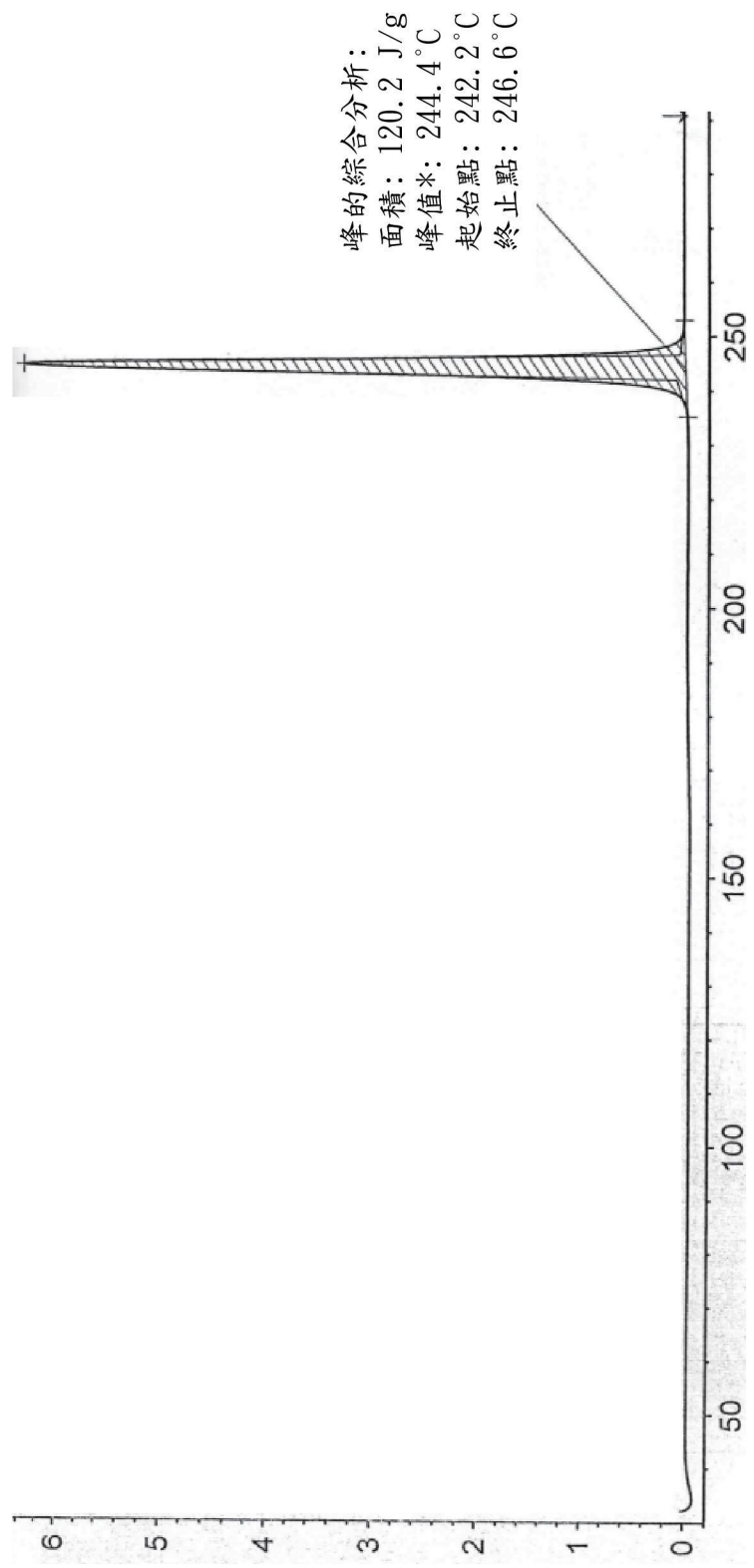


圖2

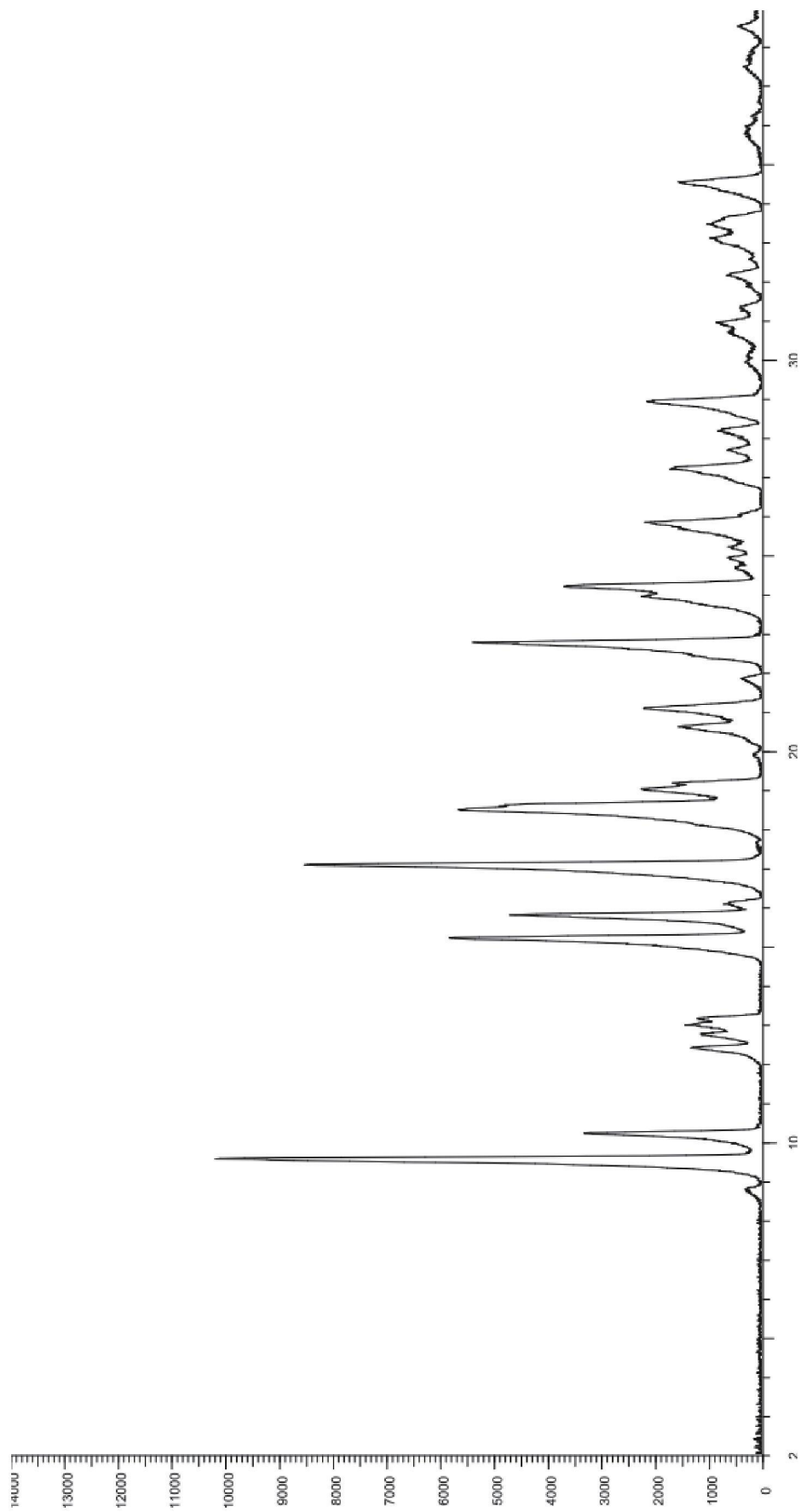


圖3

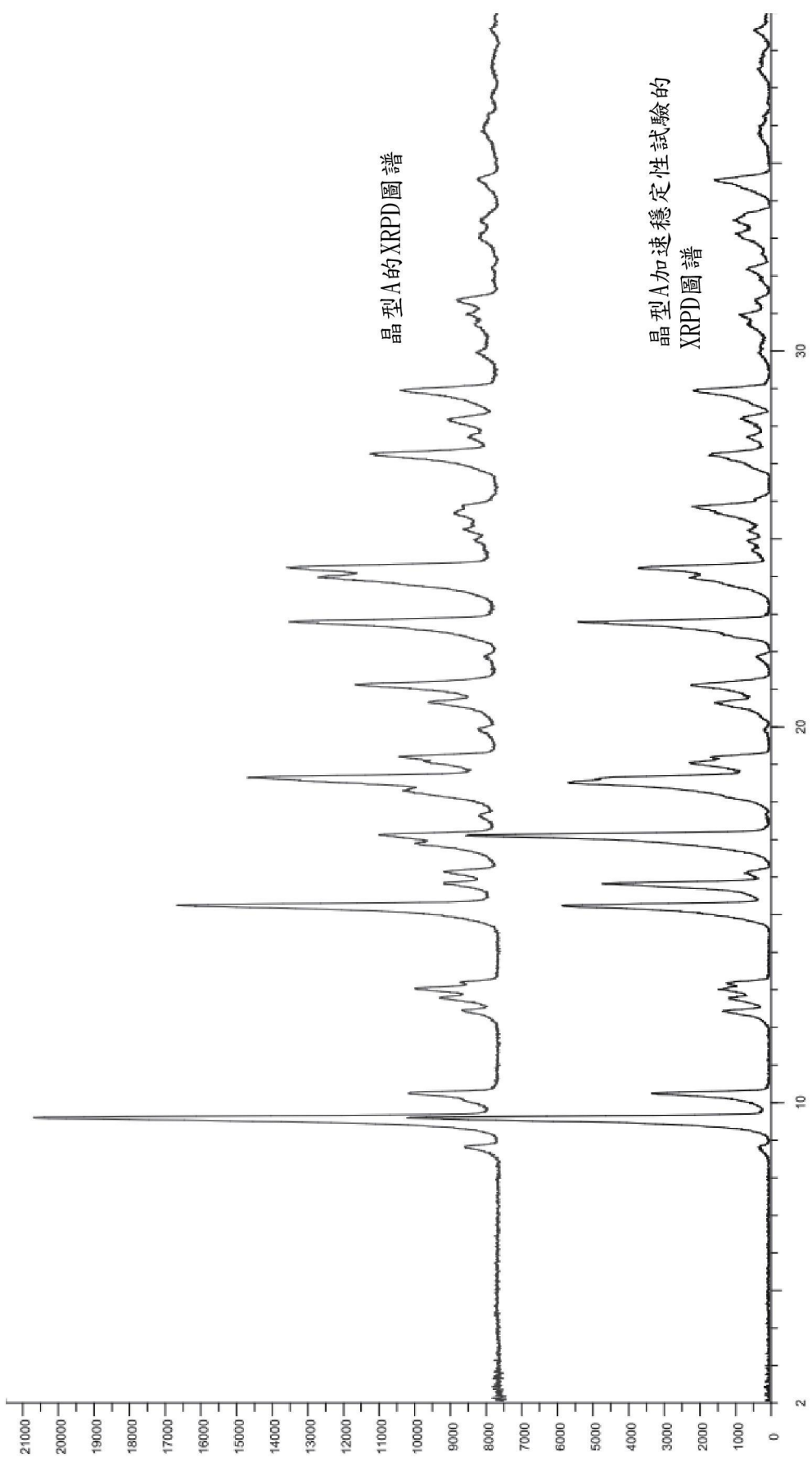


圖4

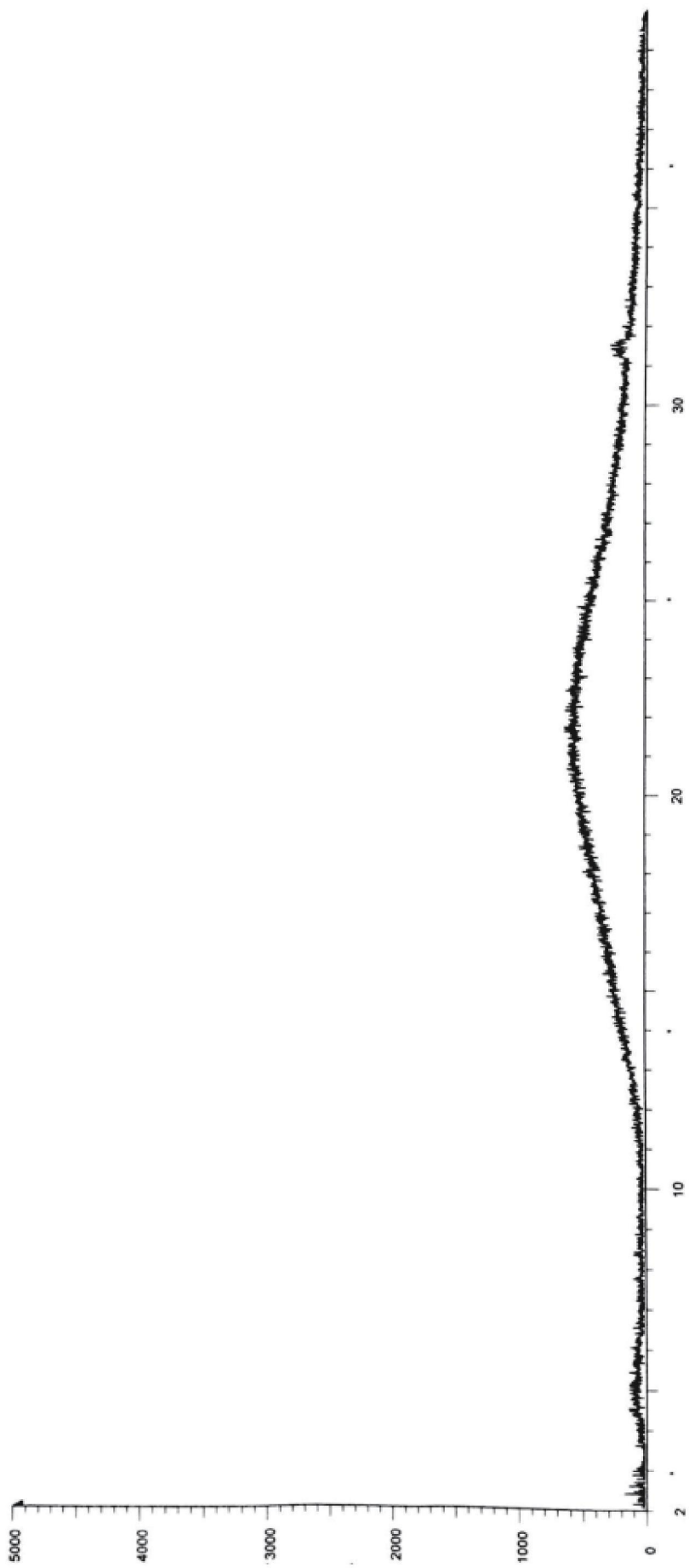


圖5