



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112074517 A

(43) 申请公布日 2020.12.11

(21) 申请号 201980026713.6

(22) 申请日 2019.04.18

(66) 本国优先权数据

201810360892.4 2018.04.20 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2019/083216 2019.04.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/201298 EN 2019.10.24

(71) 申请人 和记黄埔医药(上海)有限公司

地址 201203 上海市(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄4号楼

(72) 发明人 吴振平 李文姬 冯玲

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

代理人 张朔 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

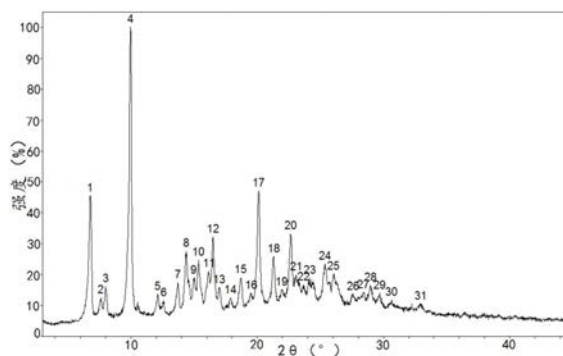
权利要求书3页 说明书28页 附图13页

(54) 发明名称

化合物的晶型

(57) 摘要

本发明属于药学领域,提供了化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的晶型、溶剂合物及其晶型、其药物组合物,及其制备方法和应用。



1. 化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的晶型,其特征在于,所述晶型为晶型I,其在粉末X射线衍射图谱中包括下述衍射角(2 $\theta$ ):6.8度、10.0度、16.5度、20.1度和22.6度,每个2 $\theta$ 值约有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差;

或者为晶型IV,其在粉末X射线衍射图谱中包括下述衍射角(2 $\theta$ ):4.6度、9.2度、15.5度、17.8度和19.0度,每个2 $\theta$ 值约有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差;

或者为晶型V,其在粉末X射线衍射图谱中包括下述衍射角(2 $\theta$ ):7.3度、11.6度、14.6度、19.3度和23.4度,每个2 $\theta$ 值约有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。

2. 如权利要求1所述的晶型,其特征在于,所述晶型为晶型I,其在粉末X射线衍射图谱中包括下述衍射角(2 $\theta$ ):6.8度、10.0度、13.7度、14.4度、15.3度、16.5度、20.1度、21.3度和22.6度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

3. 如权利要求1所述的晶型,其特征在于,所述晶型为晶型IV,其在粉末X射线衍射图谱中包括下述衍射角(2 $\theta$ ):4.6度、9.2度、11.5度、12.0度、13.2度、15.5度、16.0度、17.8度、19.0度和22.6度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

4. 如权利要求1所述的晶型,其特征在于,所述晶型为晶型V,其在粉末X射线衍射图谱中包括下述衍射角(2 $\theta$ ):4.6度、7.3度、8.9度、11.6度、13.5度、14.6度、15.5度、18.0度、19.3度和23.4度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

5. 如权利要求1-4中任意一项所述的晶型,其特征在于,化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的其他晶型的重量含量少于40%,优选少于30%、优选少于20%、优选少于10%、优选少于5%或优选少于1%。

6. 药物组合物,其特征在于,所述药物组合物含有有效量的权利要求1-5中任意一项所述的晶型中的一种或多种,以及药学上可接受的载体。

7. 权利要求1-5中任意一项所述的晶型在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与PI<sub>3</sub>K活性相关的疾病,例如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)的治疗,所述自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症例如选自系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病、哮喘、淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤和弥散性大B细胞淋巴瘤)、白血病(如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性髓性白血病)、多发性骨髓瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

8. 一种治疗与PI<sub>3</sub>K活性相关的疾病、例如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的权利要求1-5中任意一项所述的晶型,所述自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症例如选自系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病、哮喘、淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤和弥散性大B细胞淋巴瘤)、白血病(如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性髓性白血病)、多发性骨髓瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

9. 如权利要求1-5中任意一项所述的晶型,其用于治疗与PI<sub>3</sub>K活性相关的疾病,例如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)的治疗,所述自身免疫性疾病、

炎症性疾病和癌症例如选自系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病、哮喘、淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤和弥散性大B细胞淋巴瘤)、白血病(如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性髓性白血病)、多发性骨髓瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

10. 制备权利要求1或2的晶型的方法,所述晶型为晶型I,其包括:

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂(例如乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、丁酮、甲苯、二氯甲烷、乙醇和醋酸的混合溶剂、乙酸乙酯和丙酮的混合溶剂、乙酸乙酯和异丙醇的混合溶剂、或丁酮和乙醇的混合溶剂)中,加热该混合物至回流得溶液;

(2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体;

(3) 分离得到式A化合物的晶型I固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体;

或者,

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂(例如乙酸乙酯、1,4-二氧六环、乙醇或四氢呋喃)或由四氢呋喃和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得第1溶液;

(2) 向所述第1溶液中加入至少一种反溶解溶剂(例如水、异丙醚、或C<sub>5-8</sub>支链或直链烷烃如正庚烷),得到第2溶液,然后将其冷却至析出固体;或者先冷却所述第1溶液,再加入至少一种反溶解溶剂(例如水、异丙醚、或C<sub>5-8</sub>支链或直链烷烃如正庚烷)至析出固体,条件是当所述步骤(1)中的溶解溶剂为乙醇时,反溶解溶剂不为水;

(3) 分离得到式A化合物的晶型I固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体;

或者,

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体(例如一种单一晶型如晶型IV或晶型V,或两种或更多种晶型的混合物)混悬于溶剂(例如乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃或乙醇)中;

(2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液,条件是当所述步骤(1)中的溶剂为乙醇时,搅拌时间应不少于24小时;

(3) 分离得到式A化合物的晶型I固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

11. 制备权利要求1或3的晶型的方法,其中所述晶型为晶型IV,其包括:

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂(例如C<sub>1-6</sub>烷基醇如甲醇、乙醇、异丙醇和正丁醇,异丙醇和醋酸的混合溶剂,或甲醇和醋酸的混合溶剂)或由水互溶性有机溶剂(例如C<sub>1-6</sub>烷基醇如甲醇、乙醇、异丙醇和正丁醇)和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得溶液;

(2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体;

(3) 分离得到式A化合物的晶型IV固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体;

或者,

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、或1,4-二氧六环和乙醇的混合溶剂)或由水互溶性有机溶剂(例如C<sub>1-6</sub>烷基醇如甲醇、乙醇和异丙醇,或四氢呋喃和乙醇的混合溶剂)和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得第1溶液;

(2) 向所述第1溶液中加入至少一种反溶解溶剂(例如水),得到第2溶液,然后将其冷却至析出固体;或者先冷却所述第1溶液,再加入至少一种反溶解溶剂(例如水)至析出固体;

(3) 分离得到式A化合物的晶型IV固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体;

或者,

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体(例如一种单一晶型如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII,或两种或更多种晶型的混合物)混悬于溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、水、或甲醇和水的混合溶剂)中;

(2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液,条件是当所述步骤(1)中的溶剂为乙醇时,搅拌时间应少于24小时;

(3) 分离得到式A化合物的晶型IV固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

12. 制备权利要求1或4的晶型的方法,其中所述晶型为晶型V,其包括:

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂(例如乙腈、乙腈和醋酸的混合溶剂、乙腈和乙酸乙酯的混合溶剂、乙腈和丁酮的混合溶剂、乙腈和四氢呋喃的混合溶剂、或丙酮和乙醇的混合溶剂)或由乙腈和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得溶液;

(2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体;

(3) 分离得到式A化合物的晶型V固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体;

或者,

(1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体(例如一种单一晶型如晶型I、晶型IV或晶型V,或两种或更多种晶型的混合物)混悬于乙腈中;

(2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液;

(3) 分离得到式A化合物的晶型V固体;

(4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

## 化合物的晶型

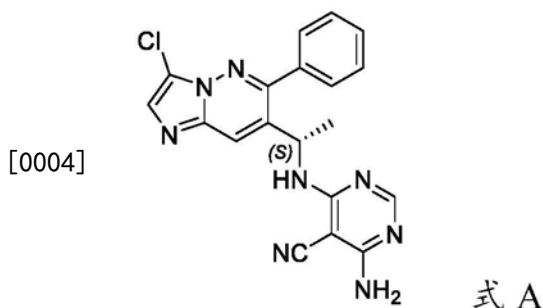
## 技术领域

[0001] 本发明属于药学领域,提供了化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的新晶型、溶剂合物及其晶型,及其制备方法和应用。

## 背景技术

[0002] PI<sub>3</sub>K(磷脂酰肌醇-3-激酶)是一个脂质激酶家族,其介导的信号通路异常在多种恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用。在癌症细胞中已经发现PI<sub>3</sub>K/AKT信号通路的失调和过度活跃。其中PI<sub>3</sub>K $\delta$ 也参与哺乳动物的免疫系统功能,包括B细胞、T细胞、肥大细胞、树突细胞、嗜中性粒细胞、NK细胞和单核/巨噬细胞的信号传导。研究表明,抑制PI<sub>3</sub>K、包括选择性抑制PI<sub>3</sub>K $\delta$ 的活性可以用来治疗自身免疫性疾病或炎症性疾病如:系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病和哮喘。抑制PI<sub>3</sub>K、包括选择性抑制PI<sub>3</sub>K $\delta$ 的活性也可以用来治疗癌症、特别是血液系统恶性肿瘤如:淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤。

[0003] 本发明相关化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈,其化学结构见式A,具有有效抑制PI<sub>3</sub>K、特别是抑制PI<sub>3</sub>K $\delta$ 活性的作用。因此,可用于对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病的治疗,例如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症的治疗。



[0005] 化合物能够以两种或两种以上晶体结构存在的现象称为多晶型现象。很多化合物能够以多种晶体形态存在,也可以以无定形的固体形式存在。但是,在发现一种化合物的多晶型现象之前,很难预知(1)特定的化合物是否存在多晶型现象;(2)如何制得这些未知的多晶型;(3)这些多晶型的性质会是怎样的,例如稳定性。参见J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, (2002)。

[0006] 由于固体的特性取决于结构和化合物本身的性质,因此,化合物的不同固体形式经常表现出不同的物理和化学性质以及不同的生物药剂学性质。化学性质的差异可以通过多种分析技术手段来测定、分析和比较,而这些差异最终可以用来区分这些存在的不同固体形态。物理性质如溶解度和生物药剂学性质如生物利用度的差异在描述药物化合物的固体形态时也很重要。同样地,在药物化合物,例如式A化合物的开发中,药物化合物的新晶型和无定型形态也很重要。

[0007] 专利申请W02016045591A1揭示了化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈及其制备方法。

## 发明内容

[0008] 概述

[0009] 经过大量探索研究,我们发现式A化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈可以存在不同结晶型(即多晶型),并可以与某些溶剂形成溶剂合物。我们对式A化合物的多晶型进行了大量研究,确定并制备得到了符合药用需求的结晶型。基于这些研究,本发明提供了式A化合物的多种晶型、其溶剂合物及其晶型,它们分别指定为晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII。

[0010] 一方面,本发明提供了式A化合物或其溶剂合物的多晶型,其具有结晶性好、无吸湿性和稳定性好的特性。

[0011] 首先,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的I型晶体,即式A化合物的晶型I。

[0012] 其次,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的IV型晶体,即式A化合物的晶型IV。

[0013] 再其次,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的V型晶体,即式A化合物的晶型V。

[0014] 再其次,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的溶剂合物,其分别为式A化合物的丙酮合物、以及水和异丙醇合物。

[0015] 再其次,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的溶剂合物,其分别为式A化合物的一丙酮合物、以及含3分子水和0.5分子异丙醇的水和异丙醇合物。

[0016] 再其次,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的一丙酮合物,为式A化合物的晶型VI。

[0017] 再其次,本发明提供了(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的水和异丙醇合物(含3分子水和0.5分子异丙醇),为式A化合物的晶型VIII。

[0018] 另一方面,本发明提供了式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的制备方法,这些制备方法是可重复的,并且易于操作。

[0019] 又一方面,本发明提供了药物组合物,所述的药物组合物含有有效量的式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)中的一种或多种,以及余量的至少一种药学上可接受的载体。

[0020] 本发明还提供了一种治疗对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病的方法。该方法包括向有需要的个体施用有效量的一种或多种本发明的式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII)。

[0021] 本发明还提供了式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(如晶型I、晶

型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII)用于制备药物的用途,所述药物用于治疗对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病。在一些实施方案中,所述对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病选自自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)。在一些实施方案中,所述自身免疫性疾病或炎症性疾病选自系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病和哮喘。在一些实施方案中,所述癌症选自淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤和弥散性大B细胞淋巴瘤)、白血病(如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性髓性白血病)、多发性骨髓瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

## 附图说明

[0022] 图1表示式A化合物的晶型I的粉末X-射线衍射图,横轴(X-轴)是衍射角度 $2\theta$ ,纵轴(Y-轴)是衍射强度。

[0023] 图2表示式A化合物的晶型I的差示扫描量热图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是热流。

[0024] 图3表示式A化合物的晶型I的热重分析图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是重量百分数。

[0025] 图4表示式A化合物的晶型IV的粉末X-射线衍射图,横轴(X-轴)是衍射角度 $2\theta$ ,纵轴(Y-轴)是衍射强度。

[0026] 图5表示式A化合物的晶型IV的差示扫描量热图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是热流。

[0027] 图6表示式A化合物的晶型IV的热重分析图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是重量百分数。

[0028] 图7表示式A化合物的晶型V的粉末X-射线衍射图,横轴(X-轴)是衍射角度 $2\theta$ ,纵轴(Y-轴)是衍射强度。

[0029] 图8表示式A化合物的晶型V的差示扫描量热图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是热流。

[0030] 图9表示式A化合物的晶型V的热重分析图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是重量百分数。

[0031] 图10表示式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的粉末X-射线衍射图,横轴(X-轴)是衍射角度 $2\theta$ ,纵轴(Y-轴)是衍射强度。

[0032] 图11表示式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的差示扫描量热图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是热流。

[0033] 图12表示式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的热重分析图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是重量百分数。

[0034] 图13表示式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的粉末X-射线衍射图,横轴(X-轴)是衍射角度 $2\theta$ ,纵轴(Y-轴)是衍射强度。

[0035] 图14表示式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的差示扫描量热图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是热流。

[0036] 图15表示式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的热重分析图,横轴(X-轴)是温度,纵轴(Y-轴)是重量百分数。

[0037] 图16表示式A化合物的晶型I的动态气体吸附等温曲线图,横轴(X-轴)是相对湿度,纵轴(Y-轴)是重量变化百分数。

[0038] 图17表示式A化合物的晶型IV的动态气体吸附等温曲线图,横轴(X-轴)是相对湿度,纵轴(Y-轴)是重量变化百分数。

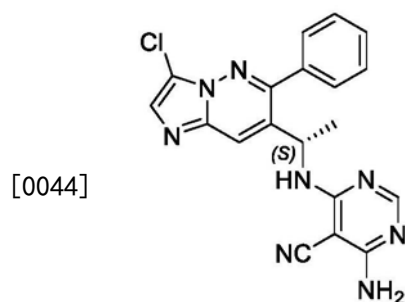
[0039] 图18表示式A化合物的晶型V的动态气体吸附等温曲线图,横轴(X-轴)是相对湿度,纵轴(Y-轴)是重量变化百分数。

[0040] 定义

[0041] 除非另有说明,否则本申请(包括说明书和权利要求书)中所用的下列简称或术语具有下文所给出的定义。必需注意到的是,本说明书和所附权利要求书中所用的单数形式也包括复数形式,除非上下文清楚显示并非如此。

[0042] 本文所使用的“本发明的晶型”指式A化合物或其溶剂合物的晶体形式晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII,或是其中几种形式的混合物。“晶型”、“晶体形式”和“多晶型”在此可互换使用。

[0043] 本文所使用的“式A化合物”或“(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈”是指具有如下式A化学结构的化合物(也可称为化合物A):



式 A。

[0045] 本文所使用的“C<sub>1-6</sub>烷基醇”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的完全饱和的直链或支链烷基醇。其实例包括但不限于甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、异戊醇、正己醇等。

[0046] 本文所使用的“C<sub>5-8</sub>支链或直链烷烃”是指具有5、6、7或8个碳原子的完全饱和的直链或支链烃。其实例包括但不限于正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷等。

[0047] 本文所使用的“约”是指偏离具体给定的数值至多±10%。

[0048] 本文所使用的“基本不含有其他晶型”是指所述其他晶型的含量以重量计占晶型总重量的小于50%、优选小于40%，优选小于30%，优选小于20%，优选小于10%，优选小于5%，优选小于1%。

[0049] 本文所使用的“溶液”指某种用途的一种或多种溶质在一种或多种溶剂中的混合物。溶液意指包括均相混合物,和多相混合物,如打浆液或其他含有不溶物的混悬混合物。

[0050] 本文所使用的“有机溶剂”泛指用于文中某种用途的任何恰当的有机溶剂。

[0051] 本文所使用的“溶解溶剂”指在适当条件下,如适当的量,适当的温度,如室温或升



温等,任何可以部分或全部溶解溶质的恰当有机溶剂。

[0052] 本文所使用的“反溶解溶剂”指任何恰当的有机溶剂,物质在其中的溶解度小于在溶解溶剂中的溶解度。

[0053] 式A化合物以及式A化合物的晶型、溶剂合物及其晶型的“有效量”,指施用于个体的能有效地减轻或改善对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)的量,施用对象可以是人,也可以是动物等受治疗者,其中对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)可以是,但不限于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病、哮喘、淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤和弥散性大B细胞淋巴瘤)、白血病(如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性髓性白血病)、多发性骨髓瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症等。“有效量”将随着化合物、所治疗的疾病状态、所治疗的疾病的严重程度、个体的年龄和相关健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医从业者的判断等多种因素而变化。

[0054] 本文所使用的“个体”意指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物意指哺乳动物类的任何成员,包括但不限于人;非人灵长类动物如黑猩猩和其它猿类和猴类;农场动物如牛、马、绵羊、山羊和猪;家养动物如兔、犬和猫;实验室动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠;等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类等。术语“个体”并不表示特定的年龄或性别。

[0055] 发明详述

[0056] 本发明提供了化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈的新晶型、溶剂合物及其晶型。

[0057] 本发明提供的晶型具有结晶性好、无吸湿性和稳定性好的特性。本发明的晶型重现性好,可以实现重复性放大生产;而且其在普通制剂中稳定,因而方便制剂生产和治疗疾病时使用。另外,本发明的晶型纯度高;溶剂残留少,符合原料药质量要求,例如ICH Q3A的要求。

[0058] 本领域技术人员可以基于药典中公开的测试方法、其变通方法或本领域的常规方法对本发明晶型的以上优势进行验证。

[0059] 如本文所述,本发明的晶型可以通过一种或几种固态分析的方法进行鉴定。例如,本发明的晶型可以通过一种或多种方法,如粉末X-射线衍射、单晶的晶格参数、傅里叶红外光谱、差示扫描量热分析数据和/或热重曲线进行鉴定。并且如果其中一种方法的鉴别分析结果与本发明的晶型一致,并不表示其他任何一种方法的鉴定结果是与本发明的晶型一致。

[0060] 如本文所述,新晶型可以通过粉末X-射线衍射谱进行鉴定。然而,本领域技术人员知道,粉末X-射线衍射的峰强度和/或者峰情况可能会因为实验条件的不同而不同,如不同的衍射测试条件和/或者优先取向等。同时由于不同仪器的精确度不同,测得的2 $\theta$ 值会有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。然而,已知的是峰的相对强度值比峰的位置更依赖于所测定样品的某些性质,例如样品中晶体的尺寸、结晶的取向作用和被分析的材料纯度,因此所显示的峰强度偏差在约 $\pm 20\%$ 或更大范围是可能出现的。但是,尽管存在试验误差、仪器误差和优先取向等,本领域技术人员还是可以从本文提供的XRPD数据获取足够的鉴别晶型I和本发明其

他各种晶型的信息。

[0061] 晶型I

[0062] 本发明提供了式A化合物的晶型I。

[0063] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I可以通过X-射线粉末衍射进行鉴别。在一些实施方案中,式A化合物的晶型I的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括6.8度、10.0度、16.5度、20.1度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0064] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括6.8度、10.0度、13.7度、14.4度、15.3度、16.5度、20.1度、21.3度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0065] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括6.8度、8.0度、10.0度、12.1度、13.7度、14.4度、15.0度、15.3度、16.5度、18.7度、20.1度、21.3度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0066] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括6.8度、7.6度、8.0度、10.0度、12.1度、12.6度、13.7度、14.4度、15.0度、15.3度、16.2度、16.5度、17.0度、18.7度、20.1度、21.3度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0067] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括6.8度、7.6度、8.0度、10.0度、12.1度、12.6度、13.7度、14.4度、15.0度、15.3度、16.2度、16.5度、17.0度、17.9度、18.7度、20.1度、21.3度、22.6度、23.1度、25.4度、26.1度和29.0度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0068] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I具有如图1所示的衍射谱图。

[0069] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I可用差示扫描量热分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的晶型I具有如图2所示的差示扫描量热分析曲线。在DSC谱图中,式A化合物的晶型I的吸热峰在约261.2-262.1 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0070] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I可用热重分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的晶型I具有如图3所示的热重分析曲线,其显示该晶型I是无水物或纯晶。

[0071] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型I基本不含有本文中所述的其他晶型。例如式A化合物的晶型I重量含量达到至少99%,至少95%,至少90%,或更低至80%。又或者,式A化合物的晶型I重量含量达到至少70%,或至少60%。或更进一步,式A化合物的晶型I重量含量至少达到50%。

[0072] 晶型I的制备方法

[0073] 方法A

[0074] 本文涉及式A化合物的晶型I的制备方法,包括:

[0075] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂中,加热该混合物至回流得溶液;例如,所述至少一种溶解溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、丁酮、甲苯、二氯甲烷、乙醇和醋酸的混合溶剂、乙酸乙酯和丙酮的混合溶剂、乙酸乙酯和异丙醇的混合溶剂、或丁酮和乙醇的混合溶剂;

[0076] (2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体;

[0077] (3) 分离得到式A化合物的晶型I固体;

[0078] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0079] 在一些实施方案中,所述至少一种溶解溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、丁酮、甲苯和二氯甲烷。

[0080] 在一些实施方案中,所述至少一种溶解溶剂选自乙醇/醋酸(体积比为约25/4),乙酸乙酯/丙酮(体积比为从约7/3到约3/7),乙酸乙酯/异丙醇(体积比为从约7/3到约3/7),丁酮/乙醇(体积比为从约1/1到约1/4)等。

[0081] 在一些实施方案中,所述冷却溶液,可在搅拌下慢慢冷却,例如在中速搅拌下,例如搅拌速度从50转/分钟到200转/分钟。

[0082] 在一些实施方案中,所述冷却溶液,可自然冷却或控温冷却至室温或更低的温度,例如25-30°C、20-25°C、5-10°C等。

[0083] 在一些实施方案中,所述干燥温度和干燥时间是本领域技术人员可以常规确定的,其使固体得到充分干燥并保持所要的晶型性质。在一些实施方案中,干燥温度为55-60°C,例如55°C、58°C或60°C。在一些实施方案中,干燥时间为1-24小时,例如1小时,1.5小时,2小时或16小时。

[0084] 方法B

[0085] 本文涉及式A化合物的晶型I的另一种制备方法,包括:

[0086] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂或由四氢呋喃和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得第1溶液;例如,所述至少一种溶解溶剂选自乙酸乙酯、1,4-二氧六环、乙醇和四氢呋喃中的一种或多种;

[0087] (2) 向所述第1溶液中加入至少一种反溶解溶剂,得到第2溶液,然后将其冷却至析出固体;或者先冷却所述第1溶液,再加入至少一种反溶解溶剂至析出固体;条件是当所述步骤(1)中的溶解溶剂为乙醇时,反溶解溶剂不为水;

[0088] (3) 分离得到式A化合物的晶型I固体;

[0089] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0090] 在一些实施方案中,所述四氢呋喃和水以适当比例混合。在一些实施方案中,四氢呋喃和水的体积比为约4/1。

[0091] 在一些实施方案中,所述反溶解溶剂选自水、C<sub>5-8</sub>支链或直链烷烃(例如正庚烷)和异丙醚。

[0092] 在一些实施方案中,所述至少一种溶解溶剂或由四氢呋喃和水组成的混合溶剂和所述至少一种反溶解溶剂的体积比是从约1/3到约6/1,例如1/2.7,1/1.33,1/1,1.2/1,5.4/1。

[0093] 方法C

[0094] 本文涉及式A化合物的晶型I的另一种制备方法,包括:

[0095] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体混悬于溶剂中;例如,所述溶剂选自乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃和乙醇中的一种或多种;

[0096] (2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液,条件是当所述步骤(1)中的溶剂为乙醇时,搅拌时间应不少于24小时;

[0097] (3) 分离得到式A化合物的晶型I固体；

[0098] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0099] 在一些实施方案中,所述步骤(1)所用化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体可以是任意形式,例如一种单一的晶型或无定型,例如晶型IV或晶型V,或者晶型或无定型中的两种或更多种的混合物。

[0100] 在一些实施方案中,所述步骤(1)中,化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈在混悬体系中未被完全溶解,即其中部分化合物是以固体形式存在的。

[0101] 在一些实施方案中,所述溶剂选自乙酸乙酯和甲苯中的一种或多种。

[0102] 在一些实施方案中,所述步骤(2)中,搅拌混悬液的同时可以进行加热,加热温度应不高于溶剂体系沸点,例如加热至回流。

[0103] 可以理解,式A化合物的晶型I可以通过上述方法中的一种或多种来制备。

[0104] 晶型IV

[0105] 本发明提供了式A化合物的晶型IV。

[0106] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV可以通过X-射线粉末衍射进行鉴别。在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、9.2度、15.5度、17.8度和19.0度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0107] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、9.2度、11.5度、12.0度、13.2度、15.5度、16.0度、17.8度、19.0度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0108] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、9.2度、9.7度、11.3度、11.5度、12.0度、13.2度、13.8度、14.7度、15.5度、16.0度、17.8度、19.0度、22.3度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.22\theta$ 的误差。

[0109] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、7.2度、8.2度、9.2度、9.7度、11.3度、11.5度、12.0度、13.2度、13.8度、14.4度、14.7度、15.5度、16.0度、16.5度、17.8度、19.0度、22.3度和22.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0110] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、7.2度、8.2度、9.2度、9.7度、11.3度、11.5度、12.0度、13.2度、13.8度、14.4度、14.7度、15.5度、16.0度、16.5度、17.8度、18.2度、19.0度、19.5度、21.1度、21.6度、22.3度、22.6度和23.6度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.22\theta$ 的误差。

[0111] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV具有如图4所示的衍射谱图。

[0112] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV可用差示扫描量热分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV具有如图5所示的差示扫描量热分析曲线。在DSC谱图中,式A化合物的晶型IV的吸热峰在约261.8-263.8°C。

[0113] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV可用热重分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV具有如图6所示的热重分析曲线,其显示该晶型IV是无水物或纯晶。

[0114] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型IV基本不含有本文中所述的其他晶型。例如式A化合物的晶型IV重量含量达到至少99%,至少95%,至少90%,或更低至80%。又或者,

式A化合物的晶型IV重量含量达到至少70%，或至少60%。或更进一步，式A化合物的晶型IV重量含量至少达到50%。

[0115] 晶型IV的制备方法

[0116] 方法A

[0117] 本文涉及式A化合物的晶型IV的制备方法，包括：

[0118] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂或由水互溶性有机溶剂和水组成的混合溶剂中，加热该混合物至回流得溶液；例如，所述至少一种溶解溶剂选自C<sub>1-6</sub>烷基醇、异丙醇和醋酸的混合溶剂、或甲醇和醋酸的混合溶剂；所述水互溶性有机溶剂选自C<sub>1-6</sub>烷基醇，条件是所述水互溶性有机溶剂不为叔丁醇；

[0119] (2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体；

[0120] (3) 分离得到式A化合物的晶型IV固体；

[0121] (4) 任选地，干燥步骤(3)所得固体。

[0122] 在一些实施方案中，所述C<sub>1-6</sub>烷基醇选自甲醇、乙醇、异丙醇和正丁醇。在一些实施方案中，所述C<sub>1-6</sub>烷基醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。在一些实施方案中，所述C<sub>1-6</sub>烷基醇选自乙醇。

[0123] 在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂选自乙醇、异丙醇和正丁醇。

[0124] 在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂占所述混合溶剂的体积百分数不大于约95%，例如95%、90%、80%、70%等。

[0125] 在一些实施方案中，所述至少一种溶解溶剂选自异丙醇/醋酸(体积比为约22/1)，甲醇/醋酸(体积比为约25/3)等。

[0126] 在一些实施方案中，所述冷却溶液，可在搅拌下慢慢冷却，例如在中速搅拌下，例如搅拌速度从50转/分钟到200转/分钟。在一些实施方案中，溶液冷却后可以进行搅拌，搅拌时间优选不超过24小时。

[0127] 在一些实施方案中，所述冷却溶液，可自然冷却或控温冷却(例如冷却速率为0.2℃/分钟、0.5℃/分钟、2℃/分钟等)，冷却至室温或更低的温度，例如20-25℃、0-5℃等。

[0128] 在一些实施方案中，所述干燥温度和干燥时间是本领域技术人员可以常规确定的，其使固体得到充分干燥并保持所要的晶型性质。在一些实施方案中，干燥温度为50-60℃，例如55℃。在一些实施方案中，干燥时间为1-24小时，例如1.5小时，2小时，5小时或17小时。

[0129] 方法B

[0130] 本文涉及式A化合物的晶型IV的另一种制备方法，包括：

[0131] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂或由水互溶性有机溶剂和水组成的混合溶剂中，加热该混合物至回流得第1溶液；例如，所述至少一种溶解溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、或1,4-二氧六环和乙醇的混合溶剂；所述水互溶性有机溶剂选自C<sub>1-6</sub>烷基醇、或四氢呋喃和乙醇的混合溶剂；

[0132] (2) 向所述第1溶液中加入至少一种反溶解溶剂，得到第2溶液，然后将其冷却至析出固体；或者先冷却所述第1溶液，再加入至少一种反溶解溶剂至析出固体；

- [0133] (3) 分离得到式A化合物的晶型IV固体；
- [0134] (4) 任选地，干燥步骤(3)所得固体。
- [0135] 在一些实施方案中，所述至少一种溶解溶剂选自1,4-二氧六环/乙醇(体积比为约1/5)等。
- [0136] 在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂选自C<sub>1-6</sub>烷基醇，例如甲醇、乙醇和异丙醇。在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂占所述由水互溶性有机溶剂和水组成的混合溶剂的体积百分数不大于约95%，例如95%、80%、70%等。
- [0137] 在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂和水以适当比例混合。在一些实施方案中，水互溶性有机溶剂和水的体积比为从约6/1到4/1，例如甲醇/水(体积比为约16/3)，四氢呋喃/乙醇/水(体积比为约1/99/25、约5/95/25或约10/90/25)。
- [0138] 在一些实施方案中，所述反溶解溶剂选自水。
- [0139] 在一些实施方案中，所述至少一种溶解溶剂或由水互溶性有机溶剂和水组成的混合溶剂和所述至少一种反溶解溶剂的体积比是从约1/3到约2/1，例如1/2.1, 1/1.4, 1/1, 1.36/1。
- [0140] 在一些实施方案中，所述反溶解溶剂可一次性全部加入或分批加入。
- [0141] 方法C
- [0142] 本文涉及式A化合物的晶型IV的另一种制备方法，包括：
- [0143] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体混悬于溶剂中；其中，所述溶剂选自C<sub>1-6</sub>烷基醇、水或由水互溶性有机溶剂(例如选自甲醇、乙醇和异丙醇)和水组成的混合溶剂；
- [0144] (2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液，条件是当所述步骤(1)中的溶剂为乙醇时，搅拌时间应少于24小时；
- [0145] (3) 分离得到式A化合物的晶型IV固体；
- [0146] (4) 任选地，干燥步骤(3)所得固体。
- [0147] 在一些实施方案中，所述步骤(1)所用化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体可以是任意形式，例如一种单一的晶型或无定型，例如晶型I, 晶型IV, 晶型V, 晶型VI或晶型VIII, 或者晶型或无定型中的两种或更多种的混合物。
- [0148] 在一些实施方案中，所述步骤(1)中，化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈在混悬体系中未被完全溶解，即其中部分化合物是以固体形式存在的。
- [0149] 在一些实施方案中，所述C<sub>1-6</sub>烷基醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。
- [0150] 在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂选自甲醇。在一些实施方案中，所述水互溶性有机溶剂占所述混合溶剂的体积百分数小于约25%，例如10%。
- [0151] 在一些实施方案中，所述步骤(2)中，搅拌混悬液的同时可以进行加热，加热温度应不高于溶剂体系沸点，例如60-70°C、70-80°C和75-85°C等。所述加热可以促进混悬体系中固体转变成式A化合物的晶型IV。
- [0152] 可以理解，式A化合物的晶型IV可以通过上述方法中的一种或多种来制备。
- [0153] 晶型V

[0154] 本发明提供了式A化合物的晶型V。

[0155] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V可以通过X-射线粉末衍射进行鉴别。在一些实施方案中,式A化合物的晶型V的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括7.3度、11.6度、14.6度、19.3度和23.4度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0156] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、7.3度、8.9度、11.6度、13.5度、14.6度、15.5度、18.0度、19.3度和23.4度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0157] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、7.3度、8.9度、10.0度、11.2度、11.6度、13.5度、14.6度、15.5度、16.0度、18.0度、19.3度、20.0度和23.4度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0158] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、7.3度、8.9度、10.0度、11.2度、11.6度、13.5度、14.6度、15.5度、16.0度、18.0度、19.3度、20.0度、22.7度、23.4度、25.1度、26.0度和27.2度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0159] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括4.6度、7.3度、8.9度、10.0度、11.2度、11.6度、13.5度、14.6度、15.5度、16.0度、17.7度、18.0度、19.3度、20.0度、22.7度、23.4度、24.0度、25.1度、26.0度、27.2度、28.4度和29.7度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0160] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V具有如图7所示的衍射谱图。

[0161] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V可用差示扫描量热分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的晶型V具有如图8所示的差示扫描量热分析曲线。在DSC谱图中,式A化合物的晶型V的吸热峰在约261.4-262.4 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0162] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V可用热重分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的晶型V具有如图9所示的热重分析曲线,其显示该晶型V是无水物或纯晶。

[0163] 在一些实施方案中,式A化合物的晶型V基本不含有本文中所述的其他晶型。例如式A化合物的晶型V重量含量达到至少99%,至少95%,至少90%,或更低至80%。又或者,式A化合物的晶型V重量含量达到至少70%,或至少60%。或更进一步,式A化合物的晶型V重量含量至少达到50%。

[0164] 晶型V的制备方法

[0165] 方法A

[0166] 本文涉及式A化合物的晶型V的制备方法,包括:

[0167] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂或由乙腈和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得溶液;例如,所述至少一种溶解溶剂选自乙腈、乙腈和醋酸的混合溶剂、乙腈和乙酸乙酯的混合溶剂、乙腈和丁酮的混合溶剂、乙腈和四氢呋喃的混合溶剂、或丙酮和乙醇的混合溶剂;

[0168] (2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体;

[0169] (3) 分离得到式A化合物的晶型V固体;

[0170] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0171] 在一些实施方案中,所述至少一种溶解溶剂选自乙腈。

[0172] 在一些实施方案中,在所述由乙腈和水组成的混合溶剂中,所述乙腈占所述混合溶剂的体积百分数为90%。

[0173] 在一些实施方案中,所述至少一种溶解溶剂选自乙腈/醋酸(体积比为约14/1),乙腈/乙酸乙酯(体积比为约7/3),乙腈/丁酮(体积比为约1/1),乙腈/四氢呋喃(体积比为约7/3),丙酮/乙醇(体积比为约1/4)等。

[0174] 在一些实施方案中,所述冷却溶液,可在搅拌下慢慢冷却,例如在中速搅拌下,例如搅拌速度从50转/分钟到200转/分钟。

[0175] 在一些实施方案中,所述冷却溶液,可自然冷却或控温冷却至室温或更低的温度,例如20至25℃、-10至-5℃等。

[0176] 在一些实施方案中,所述干燥温度和干燥时间是本领域技术人员可以常规确定的,其使固体得到充分干燥并保持所要的晶型性质。在一些实施方案中,干燥温度为50-60℃,例如50℃或60℃。在一些实施方案中,干燥时间为1-24小时,例如1小时或16小时。

[0177] 方法B

[0178] 本文涉及式A化合物的晶型V的另一种制备方法,包括:

[0179] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体混悬于乙腈中;

[0180] (2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液;

[0181] (3) 分离得到式A化合物的晶型V固体;

[0182] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0183] 在一些实施方案中,所述步骤(1)所用化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体可以是任意形式,例如一种单一的晶型或无定型,例如晶型I、晶型IV或晶型V,或者晶型或无定型中的两种或更多种的混合物。

[0184] 在一些实施方案中,所述步骤(1)中,化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈在混悬体系中未被完全溶解,即其中部分化合物是以固体形式存在的。

[0185] 在一些实施方案中,所述步骤(2)中,搅拌混悬液的同时可以进行加热,加热温度应不高于溶剂体系沸点,例如70-80℃。

[0186] 可以理解,式A化合物的晶型V可以通过上述方法中的一种或多种来制备。

[0187] 丙酮合物

[0188] 本发明还提供了式A化合物的丙酮合物。

[0189] 在一些实施方案中,式A化合物的丙酮合物是一丙酮合物。

[0190] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物是晶型VI。

[0191] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI可以通过X-射线粉末衍射进行鉴别。晶型VI的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括8.6度、10.4度、12.0度、15.0度和19.7度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0192] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括6.9度、8.6度、9.8度、10.4度、12.0度、13.4度、15.0度、19.7度、20.6度、23.8度和29.8度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。



[0193] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括6.9度、8.6度、9.8度、10.4度、12.0度、13.4度、15.0度、15.8度、16.8度、18.0度、19.7度、20.6度、23.3度、23.8度、26.2度和29.8度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0194] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括6.9度、8.6度、9.8度、10.4度、12.0度、13.4度、15.0度、15.8度、16.8度、18.0度、19.4度、19.7度、20.6度、21.0度、22.5度、23.0度、23.3度、23.8度、25.0度、26.2度和29.8度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0195] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括6.9度、8.6度、9.0度、9.8度、10.4度、12.0度、13.4度、15.0度、15.8度、16.2度、16.8度、17.3度、18.0度、18.2度、18.9度、19.4度、19.7度、20.6度、21.0度、21.6度、22.5度、23.0度、23.3度、23.8度、24.5度、25.0度、26.2度和29.8度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0196] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI具有如图10所示的衍射谱图。

[0197] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI可用差示扫描量热分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI具有如图11所示的差示扫描量热分析曲线。在DSC谱图中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI的吸热峰在约97.3-106.0 $^{\circ}\text{C}$ 和约262.3-265.0 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0198] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI可用热重分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI具有如图12所示的热重分析曲线,图中曲线显示该晶型VI为溶剂合物。进一步的气相色谱(GC)的测试结果显示该晶型中含有1分子丙酮。该晶型VI为一丙酮合物。

[0199] 在一些实施方案中,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI基本不含有本文中所述的其他晶型。例如式A化合物的一丙酮合物的晶型VI重量含量达到至少99%,至少95%,至少90%,或更低至80%。又或者,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI重量含量达到至少70%,或至少60%。或更进一步,式A化合物的一丙酮合物的晶型VI重量含量至少达到50%。

[0200] 晶型VI的制备方法

[0201] 方法A

[0202] 本文涉及式A化合物的晶型VI的制备方法,包括:

[0203] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于至少一种溶解溶剂或由丙酮和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得溶液;其中,所述至少一种溶解溶剂选自丙酮或由丙酮和异丙醇组成的混合溶剂;

[0204] (2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体;

[0205] (3) 分离得到式A化合物的晶型VI固体;

[0206] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0207] 在一些实施方案中,在所述由丙酮和水组成的混合溶剂中,所述丙酮占所述混合溶剂的体积百分数为95%或75%。

[0208] 在一些实施方案中,所述丙酮和异丙醇以适当比例混合。在一些实施方案中,所述

丙酮和异丙醇的体积比为约7/3。

[0209] 在一些实施方案中,所述冷却溶液,可自然冷却或控温冷却至室温或更低的温度,例如25-30°C、20-25°C、0-5°C等。

[0210] 在一些实施方案中,所述干燥温度和干燥时间是本领域技术人员可以常规确定的,其使固体得到充分干燥并保持所要的晶型性质。在一些实施方案中,干燥条件为空气中晾30分钟。

[0211] 方法B

[0212] 本文涉及式A化合物的晶型VI的另一种制备方法,包括:

[0213] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体混悬于丙酮或由丙酮和水组成的混合溶剂中;

[0214] (2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液;

[0215] (3) 分离得到式A化合物的晶型VI固体;

[0216] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0217] 在一些实施方案中,所述步骤(1)所用化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈固体可以是任意形式,例如一种单一的晶型或无定型,例如晶型I或晶型V,或者晶型或无定型中的两种或更多种的混合物。

[0218] 在一些实施方案中,所述步骤(1)中,化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈在混悬体系中未被完全溶解,即其中部分化合物是以固体形式存在的。

[0219] 在一些实施方案中,所述丙酮和水以适当比例混合。在一些实施方案中,所述丙酮和水的体积比为约3/1。

[0220] 在一些实施方案中,所述步骤(2)中,搅拌混悬液的时间不少于48小时,例如6天。

[0221] 可以理解,式A化合物的晶型VI可以通过上述方法中的一种或多种来制备。

[0222] 水和异丙醇合物

[0223] 本发明还提供了式A化合物的水和异丙醇合物。

[0224] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物含3分子水和0.5分子异丙醇。

[0225] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物(含3分子水和0.5分子异丙醇)是晶型VIII。

[0226] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII可以通过X-射线粉末衍射进行鉴别。晶型VIII的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括7.0度、8.3度、11.4度、15.3度和23.1度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0227] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括7.0度、8.3度、9.8度、10.7度、11.4度、15.3度、15.7度、22.4度和23.1度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0228] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括7.0度、8.3度、9.8度、10.7度、11.4度、13.3度、14.2度、15.3度、15.7度、17.7度、22.4度、23.1度、25.4度和26.9度,测得的2 $\theta$ 值有约 $\pm 0.2$  2 $\theta$ 的误差。

[0229] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的粉末X-射线衍射特征衍射角(2 $\theta$ )包括7.0度、8.3度、9.8度、10.7度、11.4度、13.3度、13.8度、14.2度、15.3

度、15.7度、17.7度、19.0度、19.4度、20.3度、22.4度、23.1度、23.5度、25.4度和26.9度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0230] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的粉末X-射线衍射特征衍射角( $2\theta$ )包括7.0度、8.3度、9.8度、10.7度、11.4度、13.3度、13.8度、14.2度、15.3度、15.7度、17.7度、19.0度、19.4度、19.6度、20.3度、21.4度、22.4度、23.1度、23.5度、24.0度、25.0度、25.4度、26.9度和27.2度,测得的 $2\theta$ 值有约 $\pm 0.2$   $2\theta$ 的误差。

[0231] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII具有如图13所示的衍射谱图。

[0232] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII可用差示扫描量热分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII具有如图14所示的差示扫描量热分析曲线。在DSC谱图中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII的吸热峰在约64.1-81.7°C和约261.5-262.2°C。

[0233] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII可用热重分析进行鉴定。在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII具有如图15所示的热重分析曲线,图中曲线显示该晶型VIII为溶剂合物。进一步的卡尔-费休水分测试(KF)和气相色谱(GC)的测试结果显示该晶型中含有3分子水和0.5分子异丙醇。该晶型VIII为含3分子水和0.5分子异丙醇的水和异丙醇合物。

[0234] 在一些实施方案中,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII基本不含有本文中所述的其他晶型。例如式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII重量含量达到至少99%,至少95%,至少90%,或更低至80%。又或者,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII重量含量达到至少70%,或至少60%。或更进一步,式A化合物的水和异丙醇合物的晶型VIII重量含量至少达到50%。

[0235] 晶型VIII的制备方法

[0236] 本文涉及式A化合物的晶型VIII的制备方法,包括:

[0237] (1) 将化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈混合于由异丙醇和水组成的混合溶剂中,加热该混合物至回流得溶液;

[0238] (2) 冷却步骤(1)得到的溶液至析出固体,然后搅拌(优选不少于72小时);

[0239] (3) 分离得到式A化合物的晶型VIII固体;

[0240] (4) 任选地,干燥步骤(3)所得固体。

[0241] 在一些实施方案中,在所述由异丙醇和水组成的混合溶剂中,所述异丙醇占所述混合溶剂的体积百分数为70%。

[0242] 在一些实施方案中,所述干燥温度和干燥时间是本领域技术人员可以常规确定的,其使固体得到充分干燥并保持所要的晶型性质。在一些实施方案中,干燥条件为空气中晾50-100分钟。

[0243] 涉及式A化合物或其溶剂合物的各晶型的上述制备方法的各个实施方案中的特征可以任意进行相互组合,这些相互组合得到的各个方案包括在本发明的范围内,就如同在本文中具体地且逐一地列出这些相互组合得到的方案一样。

[0244] 药物组合物和治疗方法

[0245] 式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶

型VI和晶型VIII)可用于治疗疾病,如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症。所述癌症优选血液系统恶性肿瘤。所述自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症包括但不限于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、银屑病、哮喘、淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤和弥散性大B细胞淋巴瘤)、白血病(如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性髓性白血病)、多发性骨髓瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0246] 本文提供了治疗对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病的方法,包括施用由式A化合物形成的活性药物成分,或者是本发明的式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII)中的一种或多种。

[0247] 在一些实施方案中,这种治疗方法至少针对一种对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病的方法,如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)。其中,向有需要的个体施用有效量的本发明的药物组合物进行治疗,所述药物组合物中包含至少一种药学可接受载体,以及式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII)中的一种或多种。

[0248] 选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII)的至少一种活性药物成分达到预期生理作用的给药量取决于多种因素,例如,使用目的,给药方式,以及病人的临床状况。每天的剂量可能是例如范围从0.01mg到3g每天(如从0.05mg到2g每天,甚至从100mg到1g每天)。可口服给药的单位剂量制剂包括例如片剂或胶囊。

[0249] 为达到以上提到的治疗目的,选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型的至少一种活性药物成分可以以化合物本身的形式给药,但是通常它们都以与一种或多种可药用载体或辅料组成药物组合物的形式来使用。

[0250] 代表性的载体或辅料应该是与组合物中其它成分相容的,并且不会危害患者的健康。载体或辅料可以是固体或液体,或是两者都有,它们与式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型IV、晶型I、晶型V、晶型VI和/或晶型VIII)组成药物组合物或单位剂型(例如,片剂、胶囊剂),它可含以重量计0.05%到95%的式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物或其晶型。本发明中所述的药物组合物可由已知的药物制备方法制得,例如方法中包括与药学上可接受的载体和/或辅料及稀释剂的混合等。

[0251] 在一些实例中,选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分可与至少一种组分组合起来,所述组分例如是载体和/或辅料和/或稀释剂,其可以选自甜味剂、矫味剂、着色剂、染料和乳化剂。

[0252] 在一些实例中,式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)不会在与一种或多种药学上可接受的载体和/或辅料和/或稀释剂制成制剂时发生转化。在另一些实例中,式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI或晶型VIII)在与一种或多种药学上可接受的载体和/或辅料和/或稀释剂制成制剂时可能会转化,其全部或部分地转化成一种或多种晶型或无定型,或者转化成非固态形式。在一些实例中,本发明的晶型I或其他晶型在制成药

物组合物时可以被溶解。因此,在这些“溶解”的实例中,晶型I或其他晶型在药物组合物中已不再以它们各自的形式存在。

[0253] 在一些实例中,至少一种选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的活性药物成分被制成合适的制剂形式给药。

[0254] 本发明所描述的药物组合物可以是那些适用于口服和经口(如舌下)的给药方式的剂型,而合适的给药方式可能取决于每个病例的病情以及治疗情况的严重性,也取决于选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的活性药物成分在制备药物组合物中使用的具体形式的性质。

[0255] 由选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分来制成用于口服的合适的药物组合物也可能是单位剂型的形式,例如,胶囊,扁囊和片剂,包括可吮吸的片剂,每一种都由至少一种本发明所述的活性药物成分定量地制得;其制剂形式也可以选自粉末,颗粒,溶液,在水或非水液体的混悬剂,水包油和油包水的乳剂。这些组合物也可如上文所述由任何适用的药物制剂的制备方法制得,例如,这些方法包括以下步骤:将选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分以及载体和/或辅料和/或稀释剂(可由一种或更多的添加成分组成)混合起来。这些组合物通常可由选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分和液体或经精细分割的固体载体均匀地、均相地混合制备而成,其产品是可以做成一定形状的。

[0256] 选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分也可以与一种或更多其它活性成分组合使用(例如在协同治疗中)。当被组合使用时,活性成分可以是分开的组合物,用于在治疗中通过相同或不同的施用途径同时施用或者在不同时间分别(例如以任何次序相继施用)施用,或者它们也可以在同一药物组合物中一起施用。

[0257] 在一些实例中,选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分可以和一种或多种已知有治疗作用的其它活性成分同时施用,如用于治疗对抑制PI<sub>3</sub>K活性有响应的疾病,例如自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症(优选血液系统恶性肿瘤)。

[0258] 这里所说的“组合使用”是用来定义选自式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)的至少一种活性药物成分与一种或多种其它活性成分的联用。例如,可与免疫制剂、类固醇联用,用于治疗自身免疫性疾病或炎症性疾病;又例如,可与BTK抑制剂、SYK抑制剂、JAK抑制剂、Bcl-2抑制剂、抗CD20单克隆抗体、来那度胺(Lenalidomide)联用,用于治疗癌症,特别是血液系统恶性肿瘤。所述BTK抑制剂的实例包括但不限于依鲁替尼(Ibrutinib)、ACP-196(Acalabrutinib)、CC-292(Spebrutinib)、ONO-4059(Tirabrutinib)、BGB-3111和GDC-0853。所述SYK抑制剂的实例包括但不限于GS-9973(Entospletinib)和HMPL-523。所述JAK抑制剂的实例包括但不限于鲁索替尼(Ruxolitinib)。所述Bcl-2抑制剂的实例包括但不限于维奈妥拉(Venetoclax, ABT-199)、ABT-263(Navitoclax)和BCL201(S55746)。所述抗CD20单克隆抗体的实例包括但不限

于利妥昔单抗(Rituximab)、奥法木单抗(Ofatumumab)和奥滨尤妥珠单抗(Obinutuzumab)。

[0259] 抗免疫制剂的实例包括但不限于肾上腺皮质激素类药物(如丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、糠酸莫米松、曲安奈德或布地奈德)、疾病修饰剂(如抗疟药、甲氨蝶呤、水杨酸偶氮磺胺吡啶、马沙拉嗪、咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤、甲硝哒唑、D-青霉胺)、非甾体抗炎药(如对乙酰氨基酚、阿司匹林、水杨酸钠、咳乐钠、水杨酸镁、胆碱水杨酸镁、双水杨酸、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、非诺洛芬钙、氟比洛芬、吡罗昔康、吡罗美辛、酮洛芬、酮咯酸氨丁三醇、甲氯灭酸的结合碱、甲氯灭酸钠、甲灭酸、萘普酮、奥沙普秦、丁基苯基硝酮、舒林酸、或托美丁)、COX-2抑制剂、细胞因子合成/释放抑制剂(如抗细胞因子抗体、抗细胞因子受体抗体等等)。

[0260] 类固醇的实例包括但不限于糖皮质激素,例如布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松等。

[0261] 此外,选自本发明的晶型、溶剂合物及其晶型的至少一种活性药物成分还可与其它抗肿瘤药剂联用。此处,“抗肿瘤药剂”可指任何可用于治疗癌症的药剂。抗肿瘤药剂的实例包括但不限于:放疗剂、免疫疗法制剂、DNA损伤的化疗剂和干扰细胞复制的化疗剂。

[0262] DNA损伤的化疗剂的非限定性例子包括拓扑异构酶I抑制剂(例如依立替康、托泊替康、喜树碱及其类似物或代谢物以及阿霉素);拓扑异构酶II抑制剂(例如依托泊苷、替尼泊苷、米托蒽醌、去甲氧基柔红霉素和道诺霉素);烷化剂(例如美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、异环磷酰胺、亚硝基脲氮芥、环己亚硝脲、甲基环己亚硝脲、链脲霉素、氨烯咪胺、甲氨蝶呤、丝裂霉素C和环磷酰胺);DNA嵌入剂(例如顺铂、奥沙利铂和卡波铂);DNA嵌入剂和自由基产生剂如博来霉素;以及核苷类似物(例如5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、氟达拉滨、阿糖胞苷、阿扎胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和羟基脲)。

[0263] 干扰细胞复制的化疗剂的非限定性例子包括:紫杉醇、紫杉萜及有关的类似物;长春新碱、长春碱及有关的类似物;镇静剂及有关的类似物(例如CC-5013和CC-4047);蛋白酪氨酸激酶抑制剂(例如甲磺酸伊马替尼和吉非替尼);蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米);NF- $\kappa$ B抑制剂,包括I $\kappa$ B激酶抑制剂;与癌症中过度表达的蛋白结合从而下调细胞复制的抗体(例如曲妥单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗和贝伐单抗);以及其他的蛋白或酶抑制剂,已知这些蛋白或酶在癌症中会被上调、过度表达或激活,并且对它们的抑制能够下调细胞复制。

[0264] 此外,本文所述的方法不限于给药的顺序,可以同时给药或给药之前或之后给予一种或多种的其他活性成分。上文所述的组合中,至少一种药物活性成分来自于式A化合物的晶型、式A化合物的溶剂合物及其晶型(例如晶型I、晶型IV、晶型V、晶型VI和晶型VIII)。

[0265] 以下为非限制性的实例。

[0266] 实验部分

[0267] 实施例中所用的化合物(S)-4-氨基-6-((1-(3-氯-6-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈原料根据W02016045591A1制备得到。

[0268] 本发明所用的所有试剂(除了中间体)均为商业市场购得。所有化合物的名称(除了试剂)由软件ChemDraw Professional 16.0产生。

[0269] 除另有注明外,粉末X射线衍射光谱是通过德国Bruker D8 ADVANCE(靶:Cu,电压:40kV,电流:40mA,扫描速度:4度/分钟,步长:0.02度,测定范围:3-45度)测定。

[0270] 除另有注明外,差示扫描量热分析是通过德国耐驰公司的DSC 204F1(吹扫气体:

氮气,流速:20-60mL min<sup>-1</sup>,升温速度:5-10℃/分钟,测定范围:30℃→300℃)测定,样品测量使用了轧孔铝盘,使用钢进行温度校正;或者是通过美国TA公司的DSC Q2000测定。

[0271] 除另有注明外,热重分析是通过德国耐驰公司的TGA 209F1(吹扫气体:氮气,升温速度:10℃/分钟)测定;或者是通过美国TA公司的TG Q500测定。

[0272] 实施例1式A化合物的晶型I的制备

[0273] 在加热和搅拌下将0.86克式A化合物溶解于28毫升乙酸乙酯中;溶液冷却到室温,中速搅拌17小时;将析出的固体滤出,60℃真空干燥1.5小时,得0.53克固体。

[0274] 所得粉末样品为式A化合物的晶型I,其粉末X-射线衍射图谱如图1所示。从中择出的峰有以下值:6.8度、7.6度、8.0度、10.0度、12.1度、12.6度、13.7度、14.4度、15.0度、15.3度、16.2度、16.5度、17.0度、17.9度、18.7度、20.1度、21.3度、22.6度、23.1度、25.4度、26.1度和29.0度,每个不同的角度误差±0.2度(2θ),其中特征峰为6.8度、10.0度、16.5度、20.1度和22.6度。DSC测试结果如图2所示,显示晶型I的吸热峰在约261.2-262.1℃。

[0275] 实施例2式A化合物的晶型I的制备

[0276] 将适量式A化合物分别混悬于表1所列的适量溶剂中,加热至表1所列的温度溶解,溶液冷却到20-25℃;将析出的固体分别滤出,得各样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0277] 表1

式A化合物/溶剂的量	溶剂	加热温度
150毫克/1.2毫升	1,4-二氧六环	80-85℃
150毫克/1.5毫升	四氢呋喃	60-70℃
80毫克/1.16毫升	乙醇/醋酸(体积比25/4)	75-80℃

[0279] 实施例3式A化合物的晶型I的制备

[0280] 将适量式A化合物分别混悬于表2所列的适量溶剂中,加热至表2所列的温度溶解,溶液冷却到20-25℃,中速搅拌一定时间;将析出的固体分别滤出,得各样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0281] 表2

式A化合物/溶剂的量	溶剂	加热温度	搅拌时间
100毫克/3.2毫升	乙酸乙酯/丙酮(体积比7/3)	50-60℃	搅拌17小时
100毫克/3.7毫升	乙酸乙酯/丙酮(体积比1/1)	50-60℃	搅拌17小时
100毫克/4毫升	乙酸乙酯/丙酮(体积比3/7)	50-60℃	搅拌17小时
100毫克/3.4毫升	乙酸乙酯/异丙醇(体积比3/7)	70-80℃	搅拌17小时
100毫克/2.3毫升	乙酸乙酯/异丙醇(体积比1/1)	70-80℃	搅拌17小时
100毫克/2.4毫升	乙酸乙酯/异丙醇(体积比7/3)	70-80℃	搅拌17小时
110毫克/2毫升	丁酮	70-80℃	搅拌17小时
90毫克/2毫升	丁酮/乙醇(体积比1/1)	70-80℃	搅拌17小时
80毫克/2.2毫升	丁酮/乙醇(体积比1/4)	75-85℃	搅拌18小时

[0283] 实施例4式A化合物的晶型I的制备

[0284] 将0.55克式A化合物混悬于15.5毫升乙酸乙酯中,加热至70-80℃溶解;溶液冷却到5-10℃,中速搅拌1小时;将析出的固体滤出,55℃真空干燥16小时,得0.36克样品。经检

测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0285] 实施例5式A化合物的晶型I的制备

[0286] 将2.4克式A化合物混悬于265毫升甲苯中,加热至100-110℃溶解,溶液冷却到20-25℃;将析出的固体滤出,55℃真空干燥16小时,得2.19克样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0287] 实施例6式A化合物的晶型I的制备

[0288] 将130毫克式A化合物混悬于20毫升二氯甲烷中,加热至弱回流条件下溶解,搅拌下回流1小时,然后降温至20-25℃,析出少量沉淀,加入5毫升二氯甲烷后继续搅拌4小时,过滤得固体样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0289] 实施例7式A化合物的晶型I的制备

[0290] 将100毫克式A化合物混悬于2毫升混合溶剂(四氢呋喃/水,体积比4/1)中,加热至60-70℃溶解;溶液冷却到25-30℃,1小时无固体析出;添加2毫升水并搅拌18小时,将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0291] 实施例8式A化合物的晶型I的制备

[0292] 将1.08克式A化合物混悬于37毫升乙酸乙酯中,加热至70-80℃溶解;溶液冷却到25-30℃,搅拌2小时,将析出的固体滤出,58℃真空干燥2小时,得第一批样品;向滤液中加100毫升异丙醚,搅拌17小时;将析出的固体再次过滤,58℃真空干燥2小时,得第二批样品。经检测,所得两批样品的X射线粉末衍射谱均与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0293] 实施例9式A化合物的晶型I的制备

[0294] 将120毫克式A化合物混悬于4.5毫升乙醇中,加热至75-85℃溶解,趁热过滤;滤液中加入6毫升正庚烷,将溶液冷却到25-30℃,并搅拌16小时;将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0295] 实施例10式A化合物的晶型I的制备

[0296] 将110毫克式A化合物混悬于1.2毫升1,4-二氧六环中,加热至80-85℃溶解,加入1毫升正庚烷;溶液冷却到20-25℃,并搅拌18小时;将析出的固体滤出,55℃真空干燥4小时,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0297] 实施例11式A化合物的晶型I的制备

[0298] 将0.52克式A化合物混悬于27毫升乙酸乙酯中,加热至75-85℃溶解;热过滤去除少量不溶物;滤液再加热至75-85℃使固体全部溶解,加入5毫升正庚烷;然后降温至20-25℃,搅拌17小时;过滤出固体,55℃真空干燥2小时,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0299] 实施例12式A化合物的晶型I的制备

[0300] 将式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)分别混悬于乙酸乙酯和甲苯中;然后分别升温至回流,添加式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)直至体系中存在过量固体,于回流条件下搅拌2小时,降温至20-25℃,静置18小时,分别滤出固体,得各样品。经检测,所



得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0301] 实施例13式A化合物的晶型I的制备

[0302] 将式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)混悬于0.7毫升四氢呋喃中,然后升温至回流,添加式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)直至体系中存在过量固体,于回流温度下搅拌2小时,静置10分钟,取出0.5毫升上清液于另一小瓶中,氮气吹扫去除四氢呋喃,然后60℃真空干燥1小时,得固体样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0303] 实施例14式A化合物的晶型I的制备

[0304] 将适量式A化合物固体(晶型如表3所列)分别混悬于适量表3所列的溶剂中,于25-30℃下搅拌一定时间,分别过滤,得各固体样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例1中所得式A化合物的晶型I样品一致。

[0305] 表3

式A化合物固体/溶剂的量	式A化合物的晶型	溶剂	搅拌时间
40毫克/1毫升	晶型IV	乙醇	搅拌8天
160毫克/2.5毫升	晶型V	乙酸乙酯	搅拌20天
160毫克/2.5毫升	晶型V	甲苯	搅拌20天

[0307] 实施例15式A化合物的晶型IV的制备

[0308] 将3.59克式A化合物用100毫升90%乙醇加热至70-80℃溶解,然后缓慢降温至室温中速搅拌,过滤收集固体,干燥后得到1.64克固体。

[0309] 所得固体样品为式A化合物的晶型IV,其粉末X-射线衍射图谱如图4所示。从中择出的峰有以下值:4.6度、7.2度、8.2度、9.2度、9.7度、11.3度、11.5度、12.0度、13.2度、13.8度、14.4度、14.7度、15.5度、16.0度、16.5度、17.8度、18.2度、19.0度、19.5度、21.1度、21.6度、22.3度、22.6度和23.6度,每个不同的角度误差 $\pm 0.2$ 度( $2\theta$ ),其中特征峰为4.6度、9.2度、15.5度、17.8度和19.0度。DSC测试结果如图5所示,显示晶型IV的吸热峰在约261.8-263.8℃。

[0310] 实施例16式A化合物的晶型IV的制备

[0311] 将81.2毫克式A化合物于加热回流条件下溶于3毫升乙醇,搅拌20分钟,停止加热,溶液自然冷却到20-25℃,中速搅拌1小时;将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0312] 实施例17式A化合物的晶型IV的制备

[0313] 将81.4毫克式A化合物于加热回流条件下溶于2.2毫升95%乙醇,搅拌30分钟,停止加热,溶液自然冷却到20-25℃,中速搅拌1小时;将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0314] 实施例18式A化合物的晶型IV的制备

[0315] 将适量式A化合物分别于加热条件下溶于各种溶剂中,各溶液分别冷却到一定温度,中速搅拌一定时间;将析出的固体分别滤出,得各样品(具体的条件如表4所列)。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0316] 表4

式 A 化合物/溶剂的量	溶剂	加热条件	冷却条件及温度、搅拌时间
80 毫克/3.5 毫升	乙醇	加热回流	自然冷却到 20-25°C, 搅拌 17 小时
71.6 毫克/6 毫升	异丙醇	加热回流	2-3 小时内冷却到 20-25°C, 搅拌 1 小时
[0317] 80 毫克/3.66 毫升	异丙醇/醋酸 (体积比 175/8)	75-85°C	自然冷却到 20-25°C, 搅拌 18 小时
80 毫克/1.12 毫升	甲醇/醋酸(体 积比 25/3)	60-70°C	自然冷却到 20-25°C, 搅拌 18 小时

[0318] 实施例19式A化合物的晶型IV的制备

[0319] 将适量式A化合物分别于加热条件下溶于各种溶剂中,各溶液分别冷却到一定温度,中速搅拌一定时间;将析出的固体分别滤出,干燥得各样品(具体的条件如表5所列)。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0320] 表5

式 A 化合物/ 溶剂的量	溶剂	加热条件	冷却条件及温度、搅拌时 间	干燥条件
10.26 克/120 毫升	80%乙醇	加热回流	以 0.2°C/分钟冷却到 0-5°C, 搅拌 12 小时	55°C真空干燥 5 小时
100 毫克/4.5 毫升	甲醇	加热回流	自然冷却到 20-25°C, 搅 拌 4 小时	55°C真空干燥 2 小时
[0321] 1.01 克/21 毫 升	95%异丙醇	80-85°C	冷却到 20-25°C, 搅拌 18 小时;再冷却到 0-5°C, 搅拌 6 小时	55°C真空干燥 17 小时
0.4 克/6.2 毫升	90%异丙醇	75-85°C	冷却到 0-5°C, 搅拌 2 小 时	55°C真空干燥 17 小时
0.5 克/6.2 毫升	80%异丙醇	75-85°C	冷却到 0-5°C, 搅拌 2 小 时	55°C真空干燥 17 小时
1.02 克/11.5 毫 升	70%异丙醇	80-85°C	冷却到 20-25°C, 搅拌 18 小时;再冷却到 0-5°C, 搅拌 6 小时	55°C真空干燥 17 小时
0.71 克/6 毫升	90%正丁醇	90-100°C	冷却到 0-5°C, 搅拌 2 小 时	55°C真空干燥 17 小时

[0322] 实施例20式A化合物的晶型IV的制备

[0323] 将100毫克式A化合物于60-65°C条件下溶于甲醇/水(8.0毫升/1.5毫升)混合溶剂,并在60-65°C保持30分钟,溶液冷却到20-25°C,析出固体极少;加7毫升水,继续搅拌17小时;将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0324] 实施例21式A化合物的晶型IV的制备

[0325] 将0.99克式A化合物于75-85°C条件下溶于24毫升95%乙醇,加40毫升水,于75-85°C保持30分钟,冷却到20-25°C,再加10毫升水,搅拌1小时;进一步冷却至0-5°C,搅拌2小时;将析出的固体滤出,55°C真空干燥1.5小时得0.80克样品。经检测,所得样品的X射线粉

末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0326] 实施例22式A化合物的晶型IV的制备

[0327] 将6.05克式A化合物于加热回流条件下溶于90毫升80%乙醇,溶液以0.5℃/分钟的冷却速率冷却到70℃,无固体析出;80分钟内缓慢加入90毫升水,大量固体析出,70℃保温搅拌100分钟;溶液以0.5℃/分钟的冷却速率冷却到60℃,搅拌2小时;溶液以0.5℃/分钟的冷却速率冷却到50℃,搅拌2小时;溶液以0.2℃/分钟的冷却速率冷却到0℃,搅拌5.5小时;再在0-5℃继续搅拌5小时;将析出的固体滤出,室温晾3天,然后55℃真空干燥2小时得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0328] 实施例23式A化合物的晶型IV的制备

[0329] 将5.04克式A化合物于加热回流条件下溶于65毫升70%异丙醇,快速加入90毫升水,溶液以2℃/分钟冷却到20-25℃,搅拌5小时;将析出的固体滤出,55℃真空干燥16小时得4.96克样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0330] 实施例24式A化合物的晶型IV的制备

[0331] 将190毫克式A化合物于80-85℃条件下溶于3.3毫升混合溶剂(1,4-二氧六环/乙醇,体积比1/5);加入6毫升水,冷却到20-25℃,搅拌18小时;将析出的固体滤出,55℃真空干燥4小时得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0332] 实施例25式A化合物的晶型IV的制备

[0333] 将4克式A化合物于80-85℃条件下分别溶于60毫升混合溶剂(四氢呋喃/乙醇/水,体积比分别为1/99/25、5/95/25和10/90/25),在80-85℃搅拌30分钟;然后分别以0.5℃/分钟的速率降到60℃,并在60℃搅拌1.5小时;分别滴加60毫升水(滴加时间1小时),水滴加完毕后在60℃搅拌1小时;再分别以0.5℃/分钟的速率降至25℃,搅拌17.5小时;分别以0.5℃/分钟的速率降至0℃,搅拌2小时;分别过滤出固体,用5毫升40%乙醇洗涤,55℃真空干燥18小时得各样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0334] 实施例26式A化合物的晶型IV的制备

[0335] 将120毫克式A化合物固体(晶型I)用4毫升水于75-85℃打浆1小时;然后降温至20-25℃搅拌3小时;添加0.8毫升乙醇继续搅拌16小时;过滤出固体即得产品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0336] 实施例27式A化合物的晶型IV的制备

[0337] 于20-25℃分别取适量的表6所列的溶剂于玻璃瓶中,加入式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)至溶液中有过量固体;然后分别升温至表6所列的温度,添加式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)直至体系中存在过量固体,在表6所列的温度下搅拌2小时,分别降温至20-25℃,静置18小时,分别滤出固体,得各样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0338] 表6

[0339]

溶剂	温度
----	----

甲醇	60-70°C
10% 甲醇	60-70°C
乙醇	70-80°C
异丙醇	75-85°C

[0340] 实施例28式A化合物的晶型IV的制备

[0341] 将适量式A化合物固体(晶型如表7所列)分别混悬于适量水中,在一定温度下搅拌一定时间,分别过滤,得各固体样品(具体的条件如表7所列)。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0342] 表7

	式 A 化合物固体/水的量	式 A 化合物的晶型	温度	搅拌时间
[0343]	40 毫克/2 毫升	晶型 VI	20-25°C	搅拌 4 天
	30 毫克/1 毫升	晶型 I	25-30°C	搅拌 8 天
	30 毫克/1 毫升	晶型 IV	25-30°C	搅拌 8 天
[0344]	30 毫克/1 毫升	晶型 V	25-30°C	搅拌 8 天
	200 毫克/5 毫升	晶型 VIII	20-25°C	搅拌 1 天

[0345] 实施例29式A化合物的晶型IV的制备

[0346] 将适量式A化合物固体(晶型VI)在120°C真空加热3小时,得样品。或者将适量式A化合物固体(晶型VI)首先在50°C真空干燥0.5小时,然后在55°C真空干燥4小时,最后在120°C真空干燥0.5小时,得样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱与实施例15中所得式A化合物的晶型IV样品一致。

[0347] 实施例30式A化合物的晶型V的制备

[0348] 将0.83克式A化合物混悬于85毫升乙腈中,加热至70-80°C搅拌溶解,溶液冷却到20-25°C,中速搅拌17小时;将析出的固体滤出,60°C真空干燥1小时,得0.62克固体。

[0349] 所得粉末样品为式A化合物的晶型V,其粉末X-射线衍射图谱如图7所示。从中择出的峰有以下值:4.6度、7.3度、8.9度、10.0度、11.2度、11.6度、13.5度、14.6度、15.5度、16.0度、17.7度、18.0度、19.3度、20.0度、22.7度、23.4度、24.0度、25.1度、26.0度、27.2度、28.4度和29.7度,每个不同的角度误差±0.2度(2θ),其中特征峰为7.3度、11.6度、14.6度、19.3度和23.4度。DSC测试结果如图8所示,显示晶型V的吸热峰在约261.4-262.4°C。

[0350] 实施例31式A化合物的晶型V的制备

[0351] 将700毫克式A化合物混悬于乙腈/醋酸(20毫升/1.4毫升)混合溶剂中,加热至75-80°C搅拌溶解,溶液冷却到20-25°C,中速搅拌1小时;将析出的固体滤出,55°C真空干燥1小时,得300毫克固体。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例30中所得式A化合物的晶型V样品一致。

[0352] 实施例32式A化合物的晶型V的制备

[0353] 将1克式A化合物混悬于50毫升90%乙腈中,加热至70-80°C搅拌溶解,溶液冷却到20-25°C,中速搅拌15小时;进一步冷却到-10--5°C,中速搅拌3小时;将析出的固体滤出,60°C真空干燥16小时,得0.72克固体。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例30中所

得式A化合物的晶型V样品一致。

[0354] 实施例33式A化合物的晶型V的制备

[0355] 将适量式A化合物分别混悬于表8所列的适量溶剂中,加热至表8所列的温度溶解,溶液冷却到20-25℃,中速搅拌一定时间;将析出的固体分别滤出,得各样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱与实施例30中所得式A化合物的晶型V样品一致。

[0356] 表8

式A化合物/溶剂的量	溶剂	加热温度	搅拌时间
80毫克/2.36毫升	乙腈/醋酸(体积比55/4)	75-80℃	搅拌18小时
80毫克/3.2毫升	丙酮/乙醇(体积比1/4)	55-60℃	搅拌17小时
90毫克/6毫升	乙酸乙酯/乙腈(体积比3/7)	70-80℃	搅拌17小时
110毫克/6毫升	丁酮/乙腈(体积比1/1)	70-80℃	搅拌17小时
90毫克/3.8毫升	四氢呋喃/乙腈(体积比3/7)	60-70℃	搅拌17小时

[0358] 实施例34式A化合物的晶型V的制备

[0359] 将式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)混悬于适量的乙腈中,然后升温至回流,添加式A化合物固体(晶型IV和晶型V混合物)直至体系中存在过量固体,于回流条件下搅拌2小时,降温至20-25℃,静置18小时,滤出固体,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例30中所得式A化合物的晶型V样品一致。

[0360] 实施例35式A化合物的晶型V的制备

[0361] 将160毫克式A化合物的晶型I样品和180毫克式A化合物的晶型IV样品分别与8毫升乙腈混合,在70-80℃下搅拌4小时,然后冷却到22-28℃,搅拌7天;分别补加3毫升乙腈,再次加热至70-80℃搅拌4小时,然后冷却到22-28℃,搅拌16小时,分别过滤,50℃真空干燥30分钟,得各样品。经检测,所得各样品的X射线粉末衍射谱均与实施例30中所得式A化合物的晶型V样品一致。

[0362] 实施例36式A化合物的晶型VI的制备

[0363] 将3克式A化合物混悬于130毫升丙酮中,加热至55-60℃溶解,然后冷却到25-30℃,继续搅拌约18小时;将析出的固体滤出,空气中晾30分钟,得2.15克产品。丙酮含量(气相色谱,GC):10.86%。

[0364] 所得粉末样品为式A化合物的晶型VI,其粉末X-射线衍射图谱如图10所示。从中择出的峰有以下值:6.9度、8.6度、9.0度、9.8度、10.4度、12.0度、13.4度、15.0度、15.8度、16.2度、16.8度、17.3度、18.0度、18.2度、18.9度、19.4度、19.7度、20.6度、21.0度、21.6度、22.5度、23.0度、23.3度、23.8度、24.5度、25.0度、26.2度和29.8度,每个不同的角度误差±0.2度(2θ),其中特征峰为8.6度、10.4度、12.0度、15.0度和19.7度。DSC测试结果如图11所示,显示晶型VI的吸热峰在约97.3-106.0℃和约262.3-265.0℃。

[0365] 实施例37式A化合物的晶型VI的制备

[0366] 将式A化合物在40-45℃下溶解于2.5毫升95%丙酮至饱和,热过滤除去不溶解物质,滤液冷却到20-25℃并继续搅拌2小时;将析出的固体滤出,得产品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例36中所得式A化合物的晶型VI样品一致。

[0367] 实施例38式A化合物的晶型VI的制备

[0368] 将80毫克式A化合物混悬于3.7毫升丙酮,加热至50-60℃溶解,搅拌30分钟;溶液

用冰浴快速冷却到0-5℃,并继续搅拌1小时;将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例36中所得式A化合物的晶型VI样品一致。

[0369] 实施例39式A化合物的晶型VI的制备

[0370] 将80毫克式A化合物混悬于8毫升丙酮/异丙醇(体积比7/3)混合溶剂中,加热至50-60℃溶解;停止加热,溶液自然冷却到20-25℃;将析出的固体滤出,得样品。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例36中所得式A化合物的晶型VI样品一致。

[0371] 实施例40式A化合物的晶型VI的制备

[0372] 将700毫克式A化合物混悬于20毫升丙酮/水(体积比3/1)混合溶剂中,加热至50-60℃溶解,趁热过滤;滤液冷却到20-25℃,继续搅拌1小时;进一步冷却至0-5℃,搅拌30分钟,取少量样品过滤,得第一批样品。向余下的混合液中添加30毫升水,并在20-25℃继续搅拌17小时;将析出的固体滤出,得第二批样品。经检测,所得两批样品的X射线粉末衍射谱均与实施例36中所得式A化合物的晶型VI样品一致。

[0373] 实施例41式A化合物的晶型VI的制备

[0374] 将70毫克式A化合物固体(晶型I和晶型V混合物)混悬于0.9毫升丙酮/水(体积比3/1)混合溶剂中,在25-30℃下搅拌6天,过滤得固体。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例36中所得式A化合物的晶型VI样品一致。

[0375] 实施例42式A化合物的晶型VIII的制备

[0376] 将10.2克式A化合物与130毫升70%异丙醇混合,加热至回流溶解,并于75-80℃搅拌30分钟;然后将溶液冷却到45-55℃并继续搅拌2小时;再降温至23-30℃并搅拌约6天;将析出的固体滤出,空气中晾100分钟得产品。水分含量(KF):10.8%;异丙醇含量(气相色谱,GC):6.8%。

[0377] 所得粉末样品为式A化合物的晶型VIII,其粉末X-射线衍射图谱如图13所示。从中择出的峰有以下值:7.0度、8.3度、9.8度、10.7度、11.4度、13.3度、13.8度、14.2度、15.3度、15.7度、17.7度、19.0度、19.4度、19.6度、20.3度、21.4度、22.4度、23.1度、23.5度、24.0度、25.0度、25.4度、26.9度和27.2度,每个不同的角度误差±0.2度(2θ),其中特征峰为7.0度、8.3度、11.4度、15.3度和23.1度。DSC测试结果如图14所示,显示晶型VIII的吸热峰在约64.1-81.7℃和约261.5-262.2℃。

[0378] 实施例43式A化合物的晶型VIII的制备

[0379] 将3.9克式A化合物的晶型IV样品混悬于50毫升70%异丙醇中,室温搅拌3天,取第一批样品检测;继续打浆3天后补加10毫升70%异丙醇,继续打浆2天;过滤收集固体,室温空气中晾50分钟得第二批样品。经检测,所得两批样品的X射线粉末衍射谱均与实施例42中所得式A化合物的晶型VIII样品一致。

[0380] 实施例44式A化合物的晶型VIII的制备

[0381] 将200毫克式A化合物的晶型IV样品混悬于4毫升90%异丙醇中,在20-25℃下搅拌4天,过滤得固体。经检测,所得样品的X射线粉末衍射谱与实施例42中所得式A化合物的晶型VIII样品一致。

[0382] 实施例45晶型I、晶型IV和晶型V在高温、高湿、光照条件下的稳定性

[0383] 测定方法:分别将式A化合物的晶型I、晶型IV和晶型V供试品置于培养皿中,开口裸露放置于密封洁净容器中,分别在60℃温度、25℃且相对湿度为92.5%±5%、和照度为

4500lx±500lx的条件下放置10天,取样,对样品的纯度和晶型进行考察,并比较考察结果,结果见表9。

[0384] 表9

实验条件		高温(60°C)		高湿(92.5%RH)		光照(4500Lx)	
样品放置时间	0 天	5 天	10 天	5 天	10 天	5 天	10 天
晶型	I	I	I	I	I	I	I
化学纯度(%)	99.76	99.63	99.63	99.65	99.60	99.61	99.45
晶型	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
化学纯度(%)	99.27	99.57	99.68	99.68	99.68	99.59	99.55
晶型	V	V	V	V	V	V	V
化学纯度(%)	99.70	99.88	99.87	99.88	99.87	99.85	99.81

[0386] 结论:表9中数据说明,式A化合物的晶型I、晶型IV和晶型V在高温、高湿和光照条件下放置10天,其化学纯度和晶型均没有发生改变,表明晶型I、晶型IV和晶型V是稳定的。

[0387] 实施例46晶型IV与辅料混合后的稳定性

[0388] 测定方法:将50毫克式A化合物的晶型IV样品分别和200毫克辅料淀粉和微晶纤维素混合,分别将各混合物作为供试品置于培养皿中,开口裸露放置于密封洁净容器中,分别在60°C温度、25°C且相对湿度为92.5%±5%、和照度为4500lx±500lx的条件下放置30天,取样,对样品的晶型变化进行考察,并比较考察结果,结果见表10。

[0389] 表10

实验物料	测试时间	放置条件	结果
晶型			晶型 IV
与淀粉混合物	0 天		晶型 IV
	30 天	高温(60°C)	晶型 IV
		高湿(92.5%RH)	晶型 IV
		光照(4500Lx)	晶型 IV
与微晶纤维素混合物	0 天		晶型 IV
	30 天	高温(60°C)	晶型 IV
		高湿(92.5%RH)	晶型 IV
		光照(4500Lx)	晶型 IV

[0392] 结论:表10中数据说明,式A化合物的晶型IV与淀粉或微晶纤维素的混合物在高温、高湿和光照条件下均稳定,说明在该试验条件下晶型IV是稳定的。

[0393] 实施例47晶型I、晶型IV和晶型V在不同缓冲液中的溶解度

[0394] 测定方法:分别将过量式A化合物的晶型I、晶型IV和晶型V样品混悬于不同pH缓冲液中,在恒温水浴中在37°C下振摇一定时间饱和,过滤,取滤液测定溶解度。各晶型的溶解度如表11所示。其中不同pH缓冲液是根据美国药典(USP40-NF35)配制。

[0395] 表11

缓冲液 pH 值	溶解度 (毫克/毫升)		
	晶型 I*	晶型 IV**	晶型 V**
[0396] pH 1.2	10.78	8.56	9.64
pH 2.1	0.8	0.5	0.58
pH 4.5	0.04	0.02	0.02
pH 6.8	0.03	0.02	0.02

[0397] \*: 在37°C水浴中振摇0.5小时, \*\*: 在37°C水浴中振摇2小时

[0398] 结论: 表11中数据说明, 在测试的缓冲液中, 式A化合物的晶型I、晶型IV和晶型V均具有较好的溶解度。

[0399] 实施例48晶型I、晶型IV和晶型V的吸湿性

[0400] 测定方法: 取式A化合物的晶型I、晶型IV和晶型V供试品分别置于动态水分吸附仪(DVS-INTRINSIC)的样品皿中, 于25°C下在相对湿度0-95%范围内测试样品的吸湿增重。结果见图16、图17和图18。

[0401] 结论: 图16、图17和图18中曲线说明, 式A化合物的晶型I、晶型IV和晶型V均没有吸湿性。

[0402] 应当理解的是, 本文所述的实施例和实施方案仅用于解释说明目的, 有鉴于此的各种改进或变化会提示给本领域技术人员, 它们包括在本申请的主旨和范围以及所附权利要求的范围内。通过引用的方式将本文所引用的所有出版物、专利和专利申请合并入本文并用于所有目的。



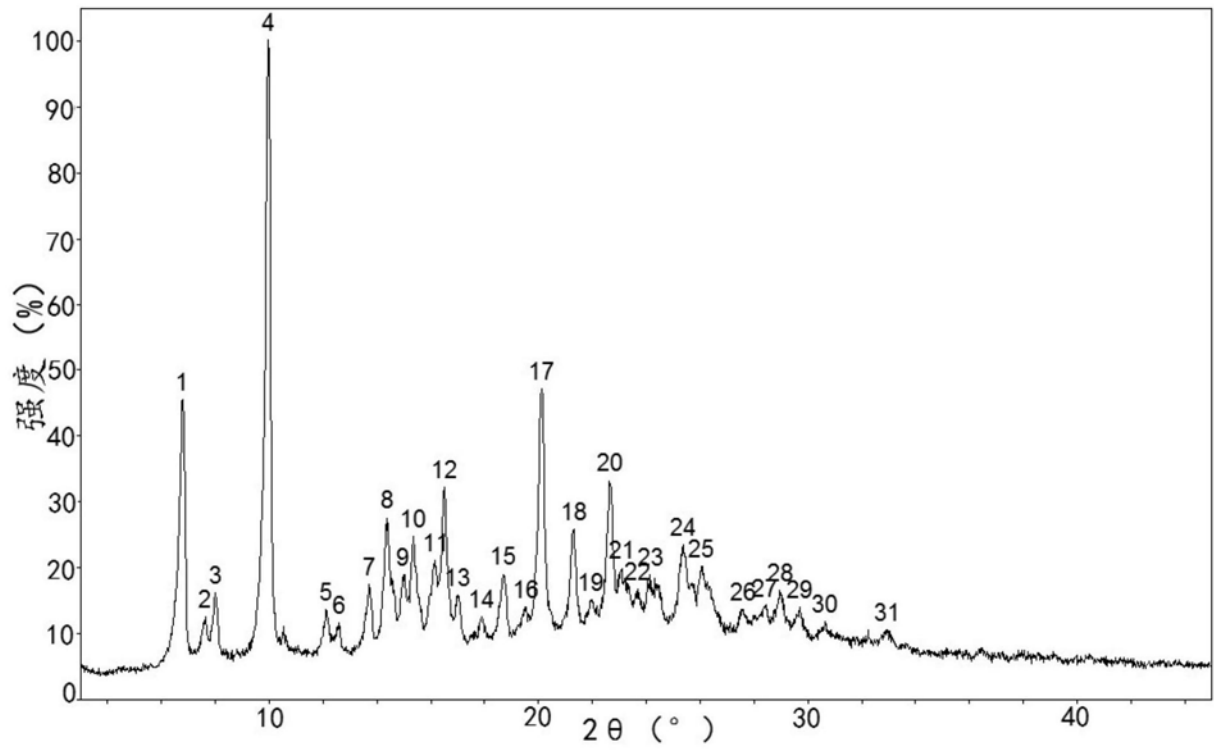


图1

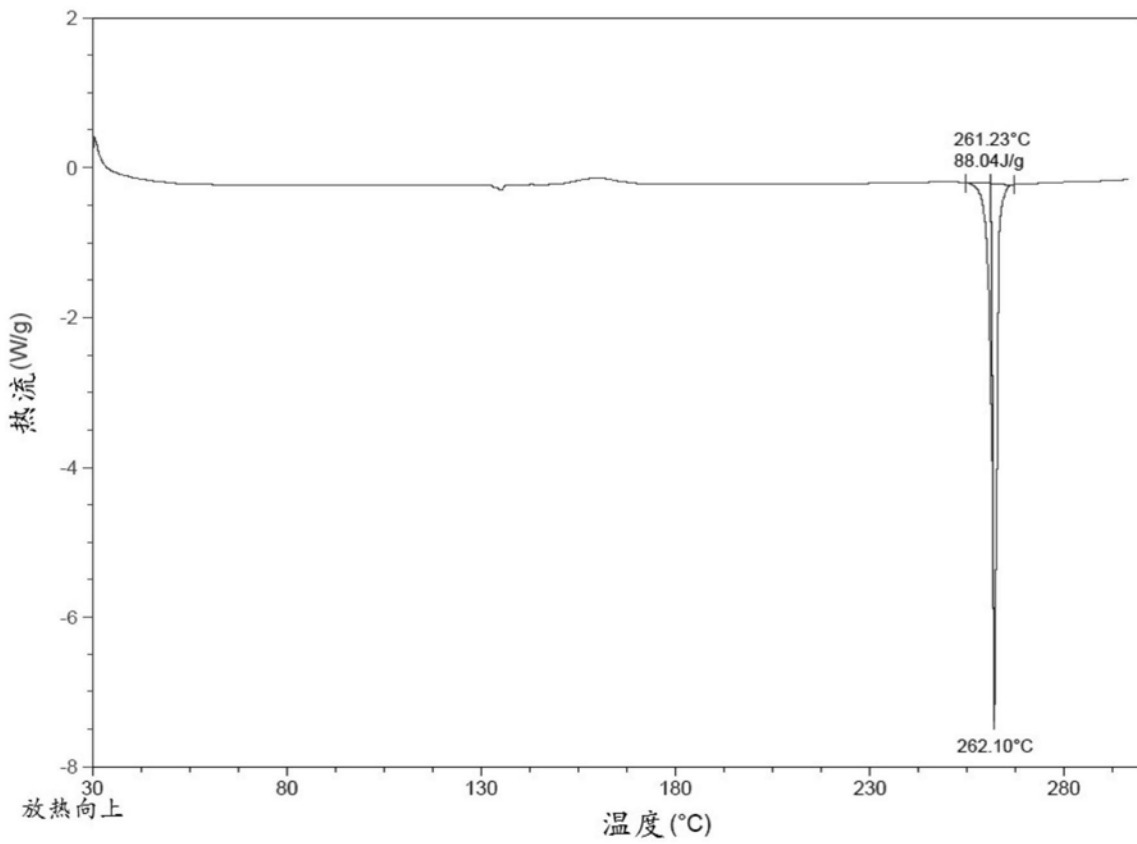


图2

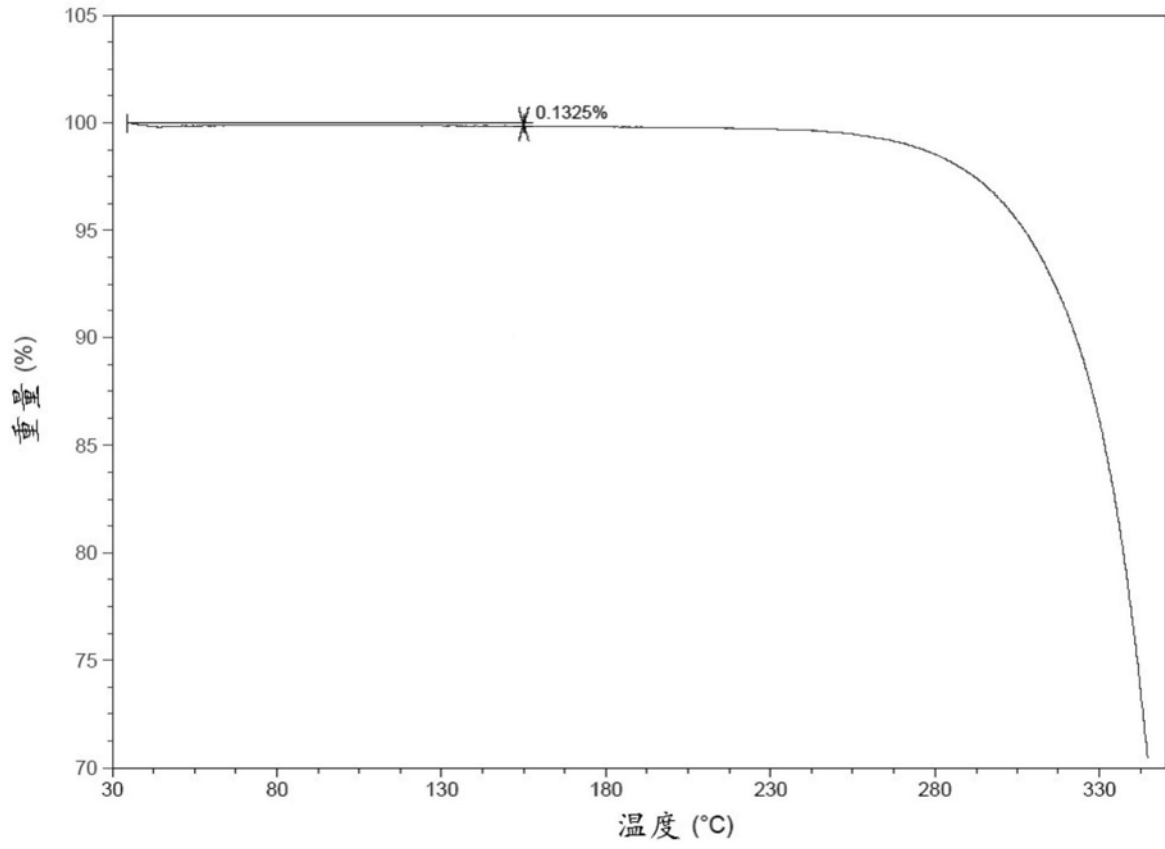


图3

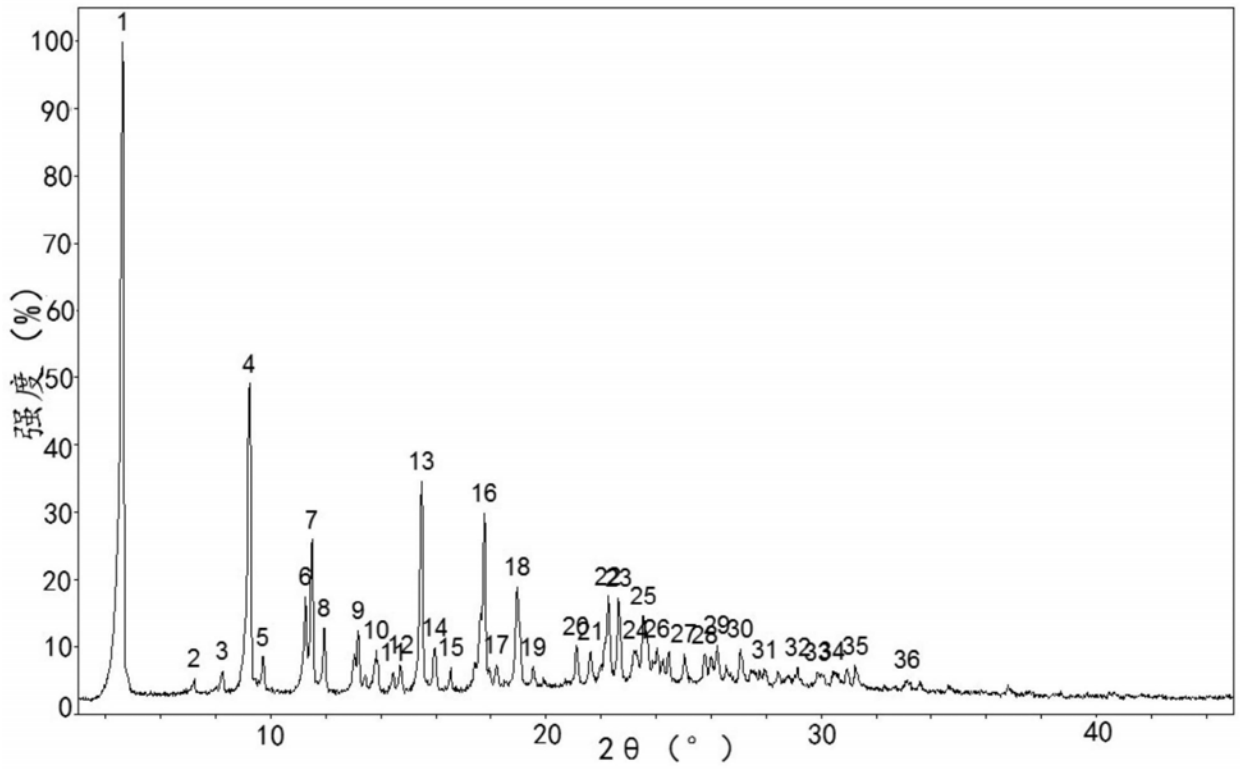


图4

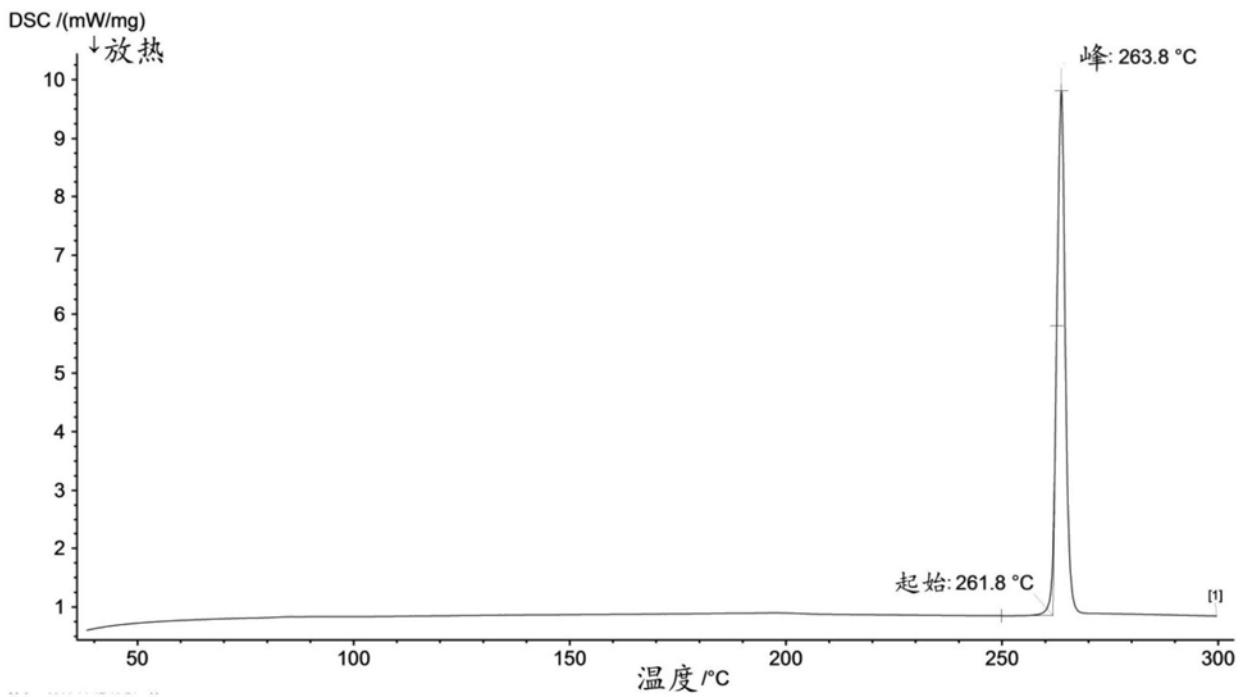


图5

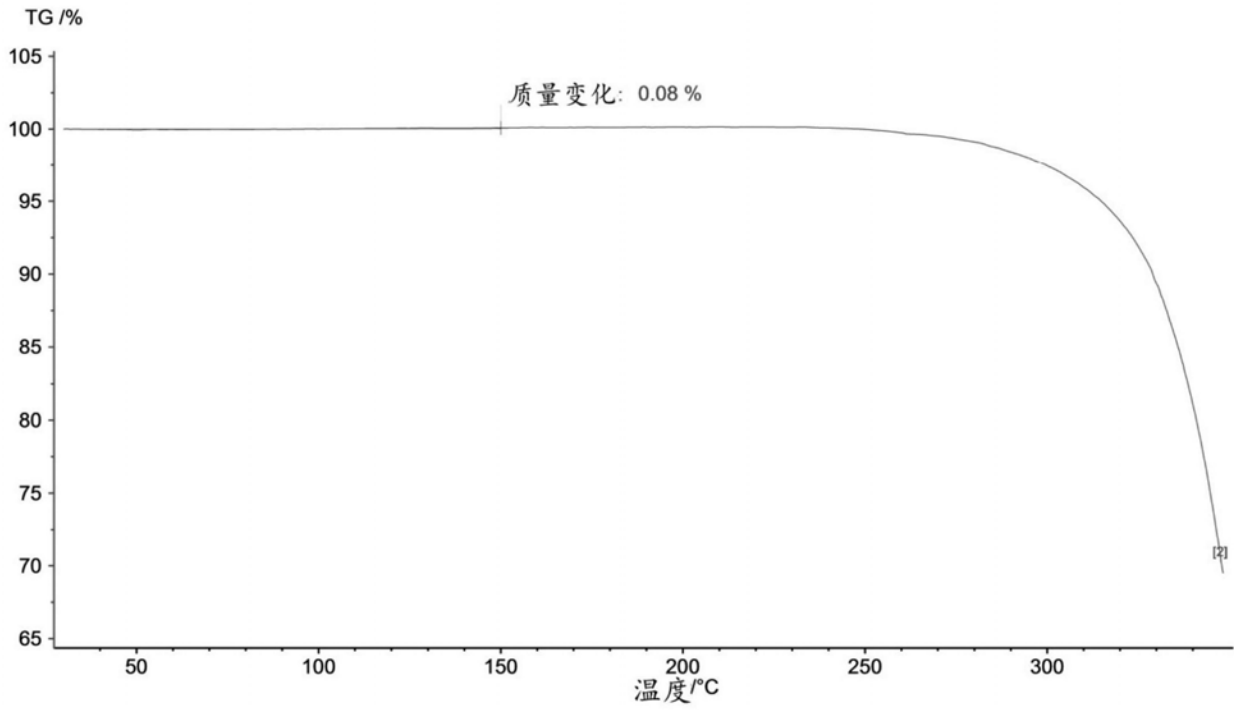


图6

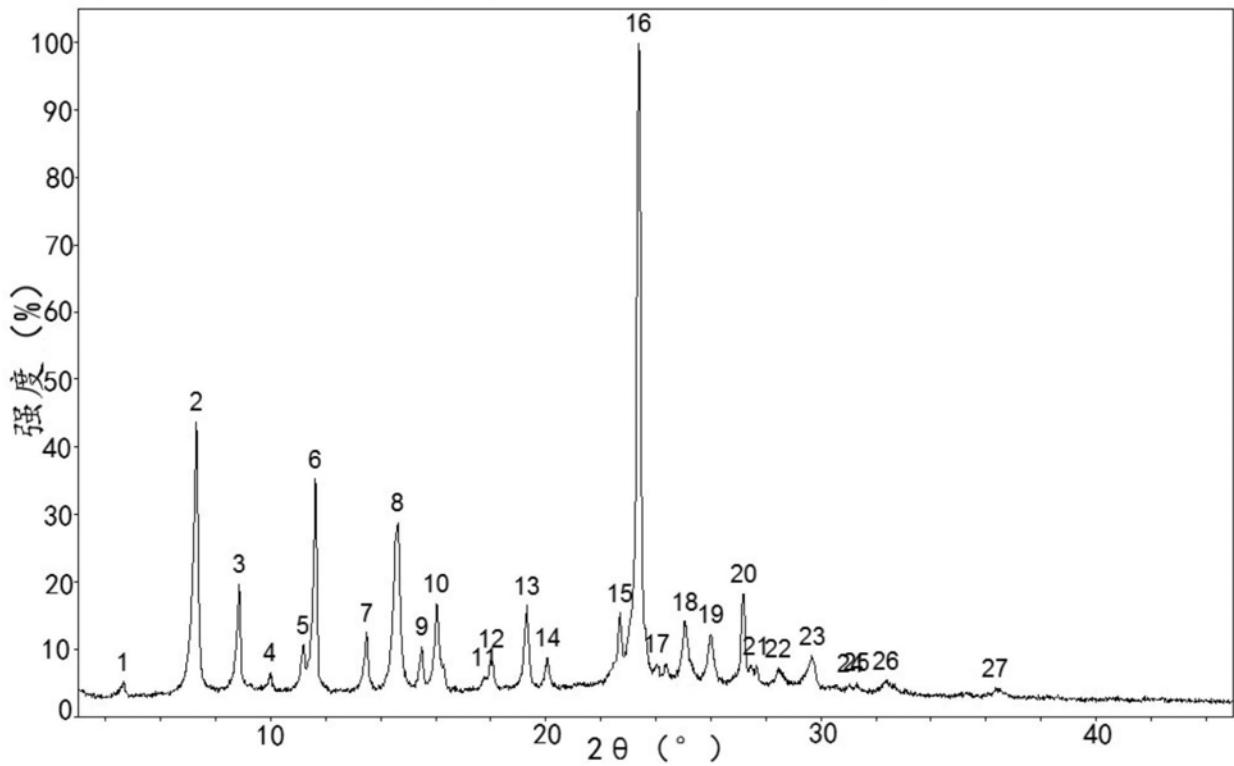


图7

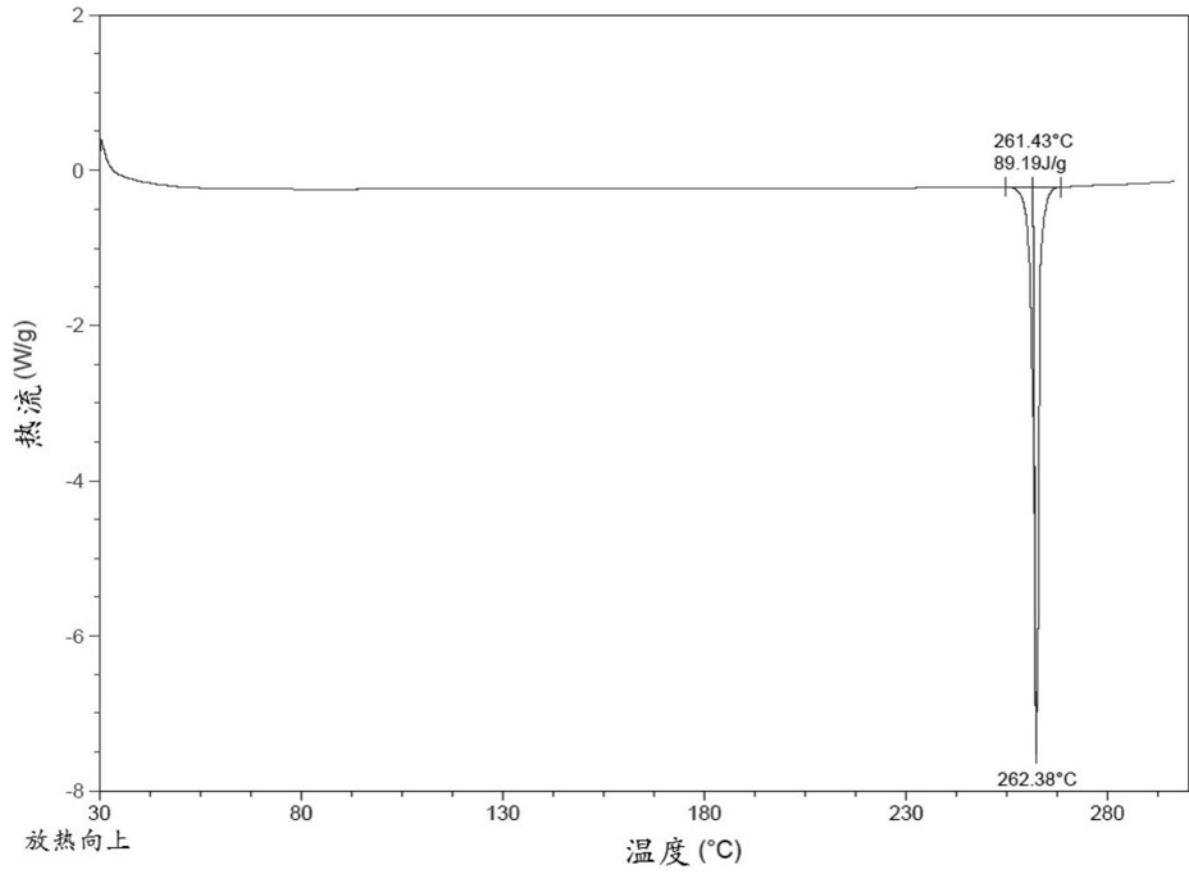


图8

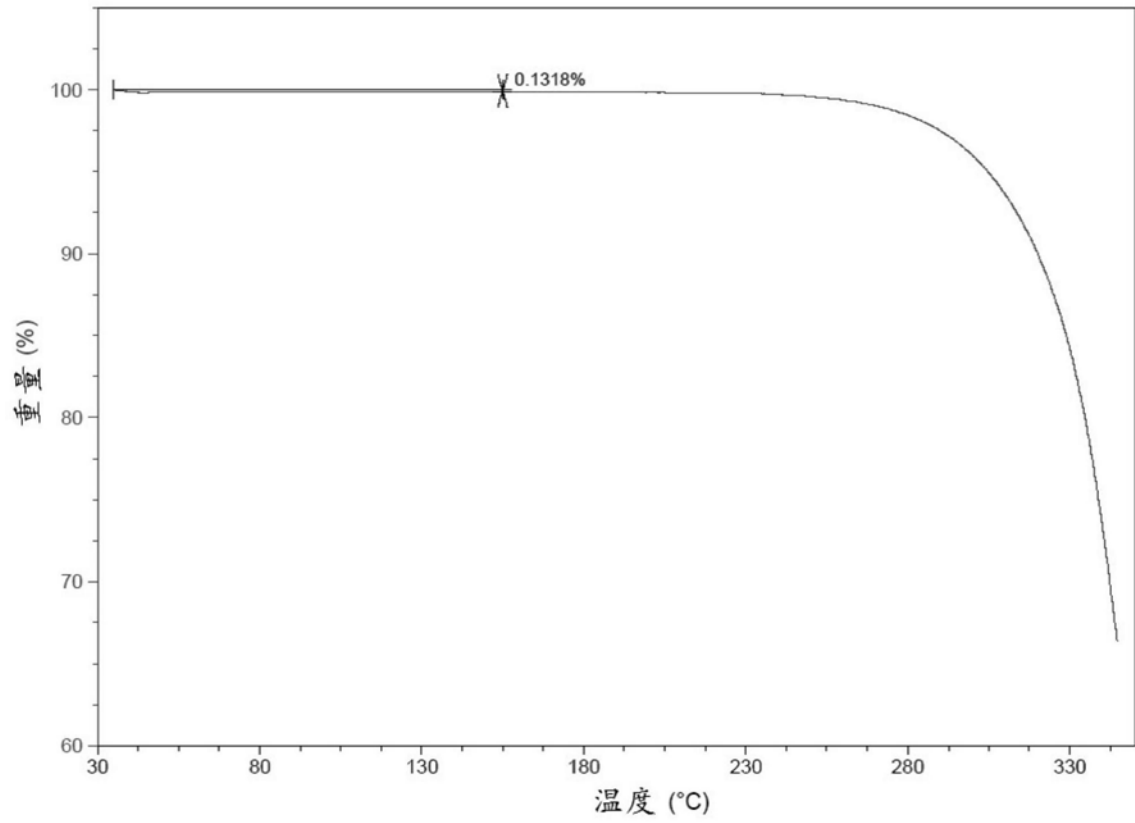


图9

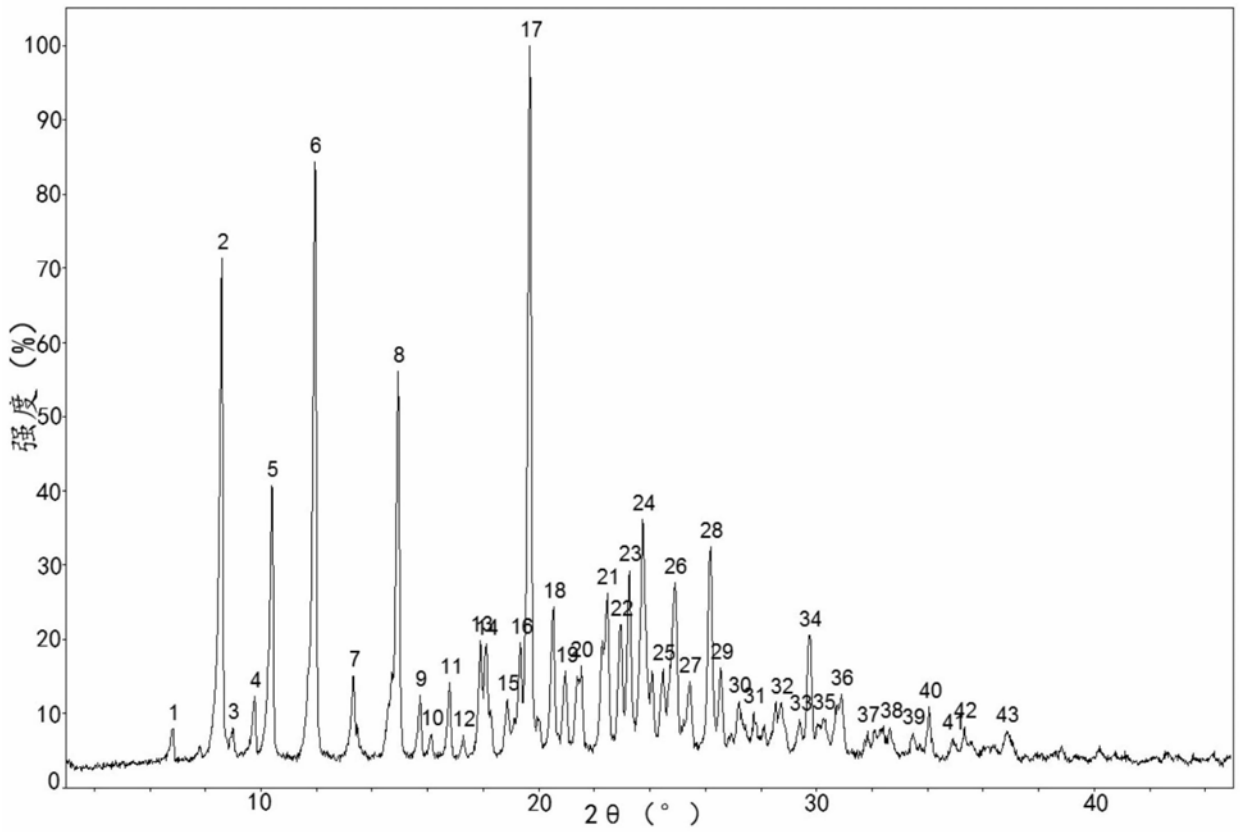


图10

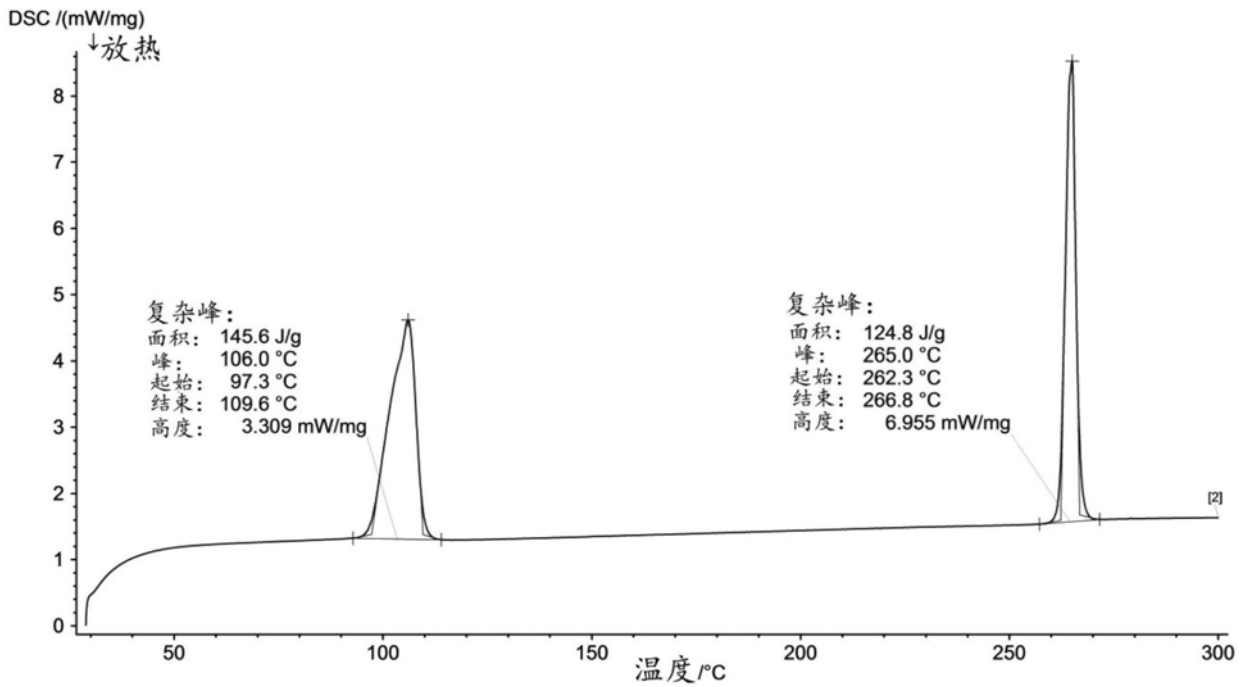


图11

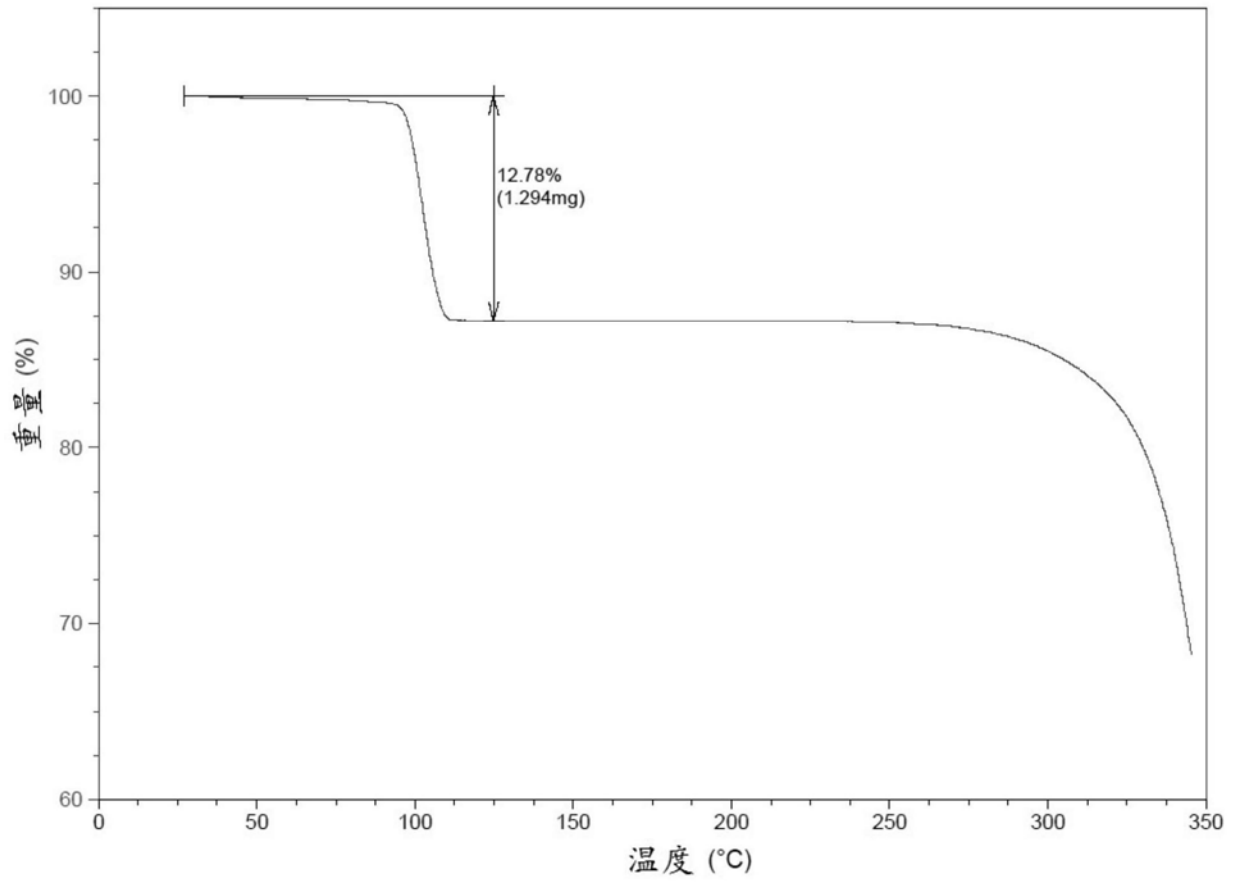


图12



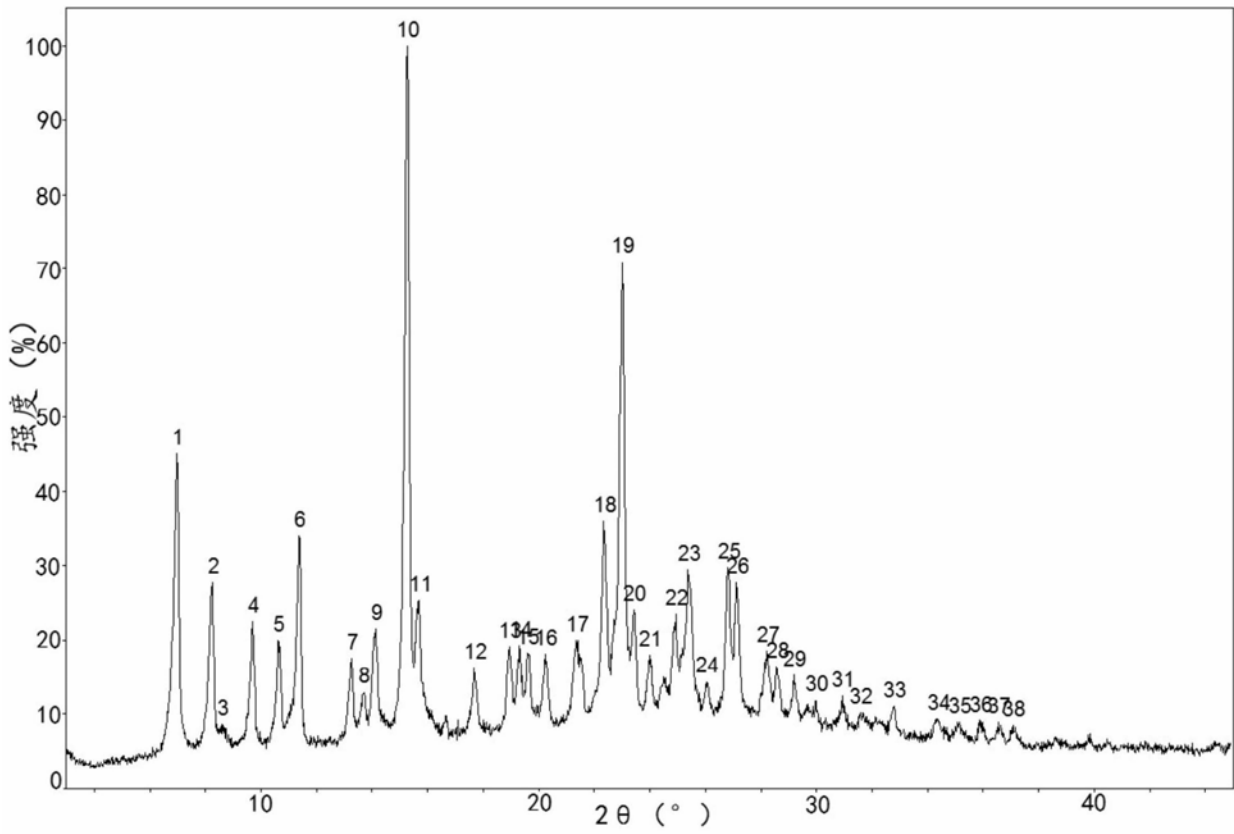


图13

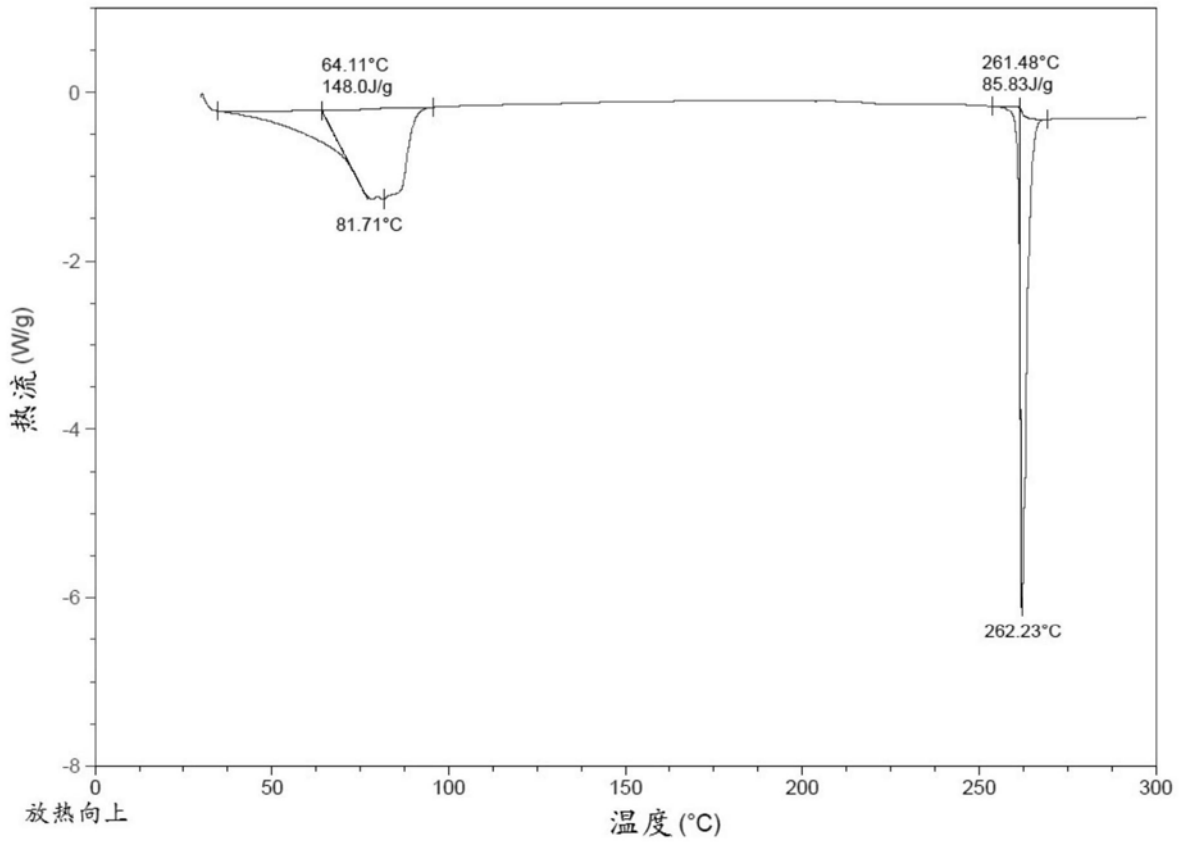


图14

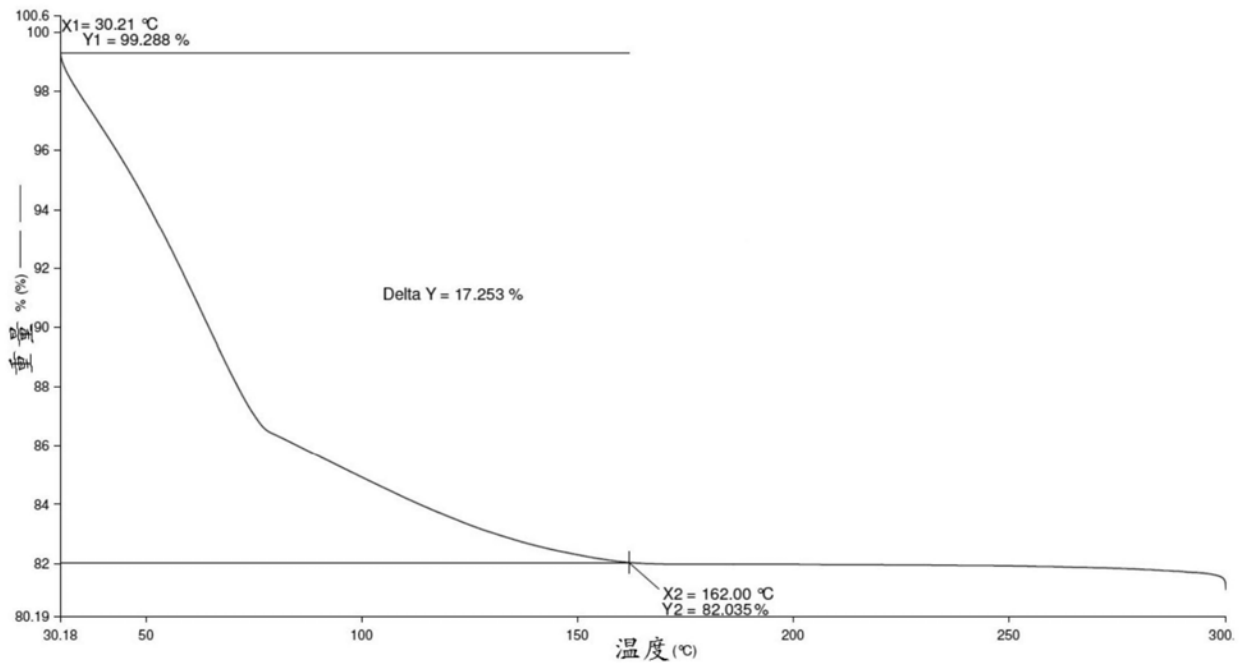


图15

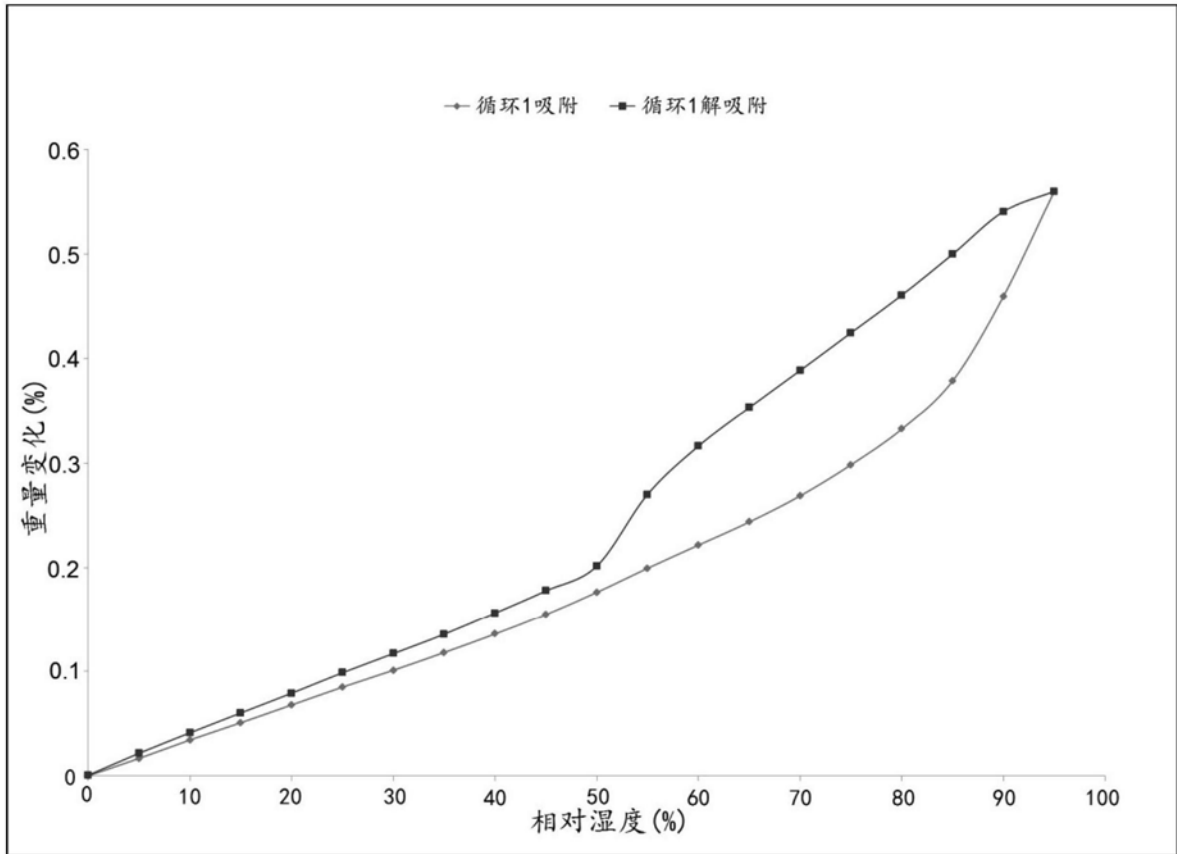


图16

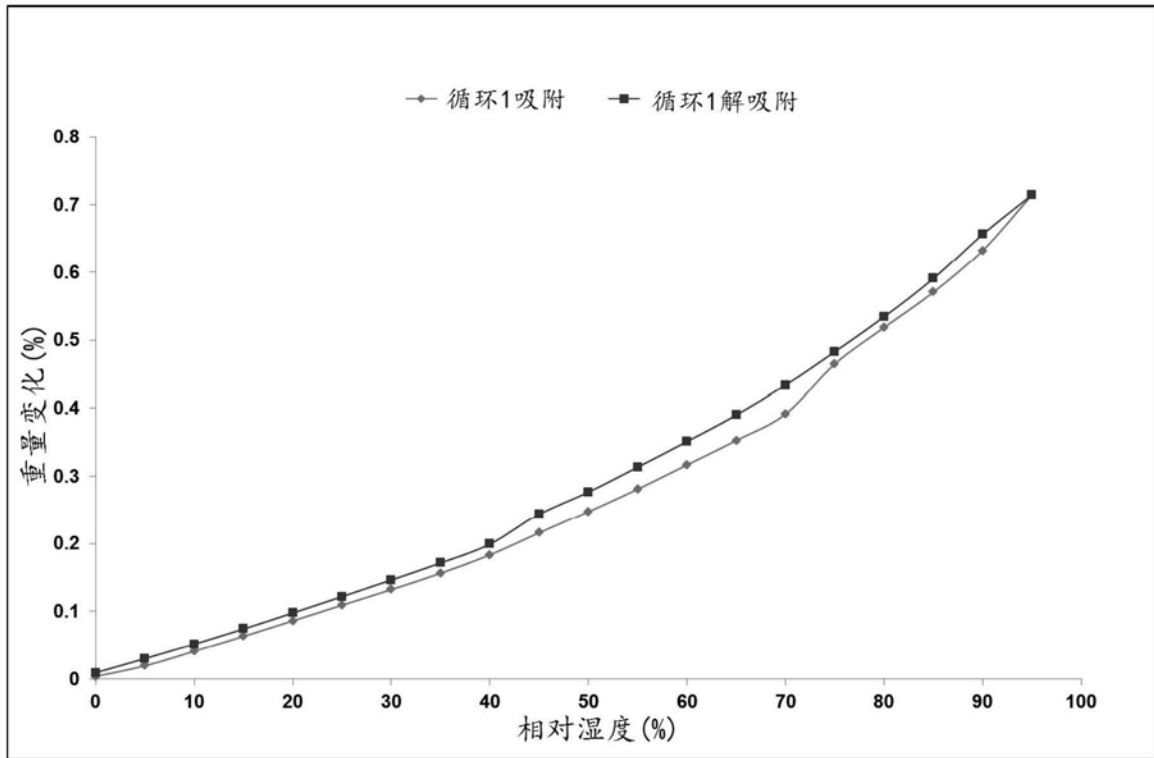


图17

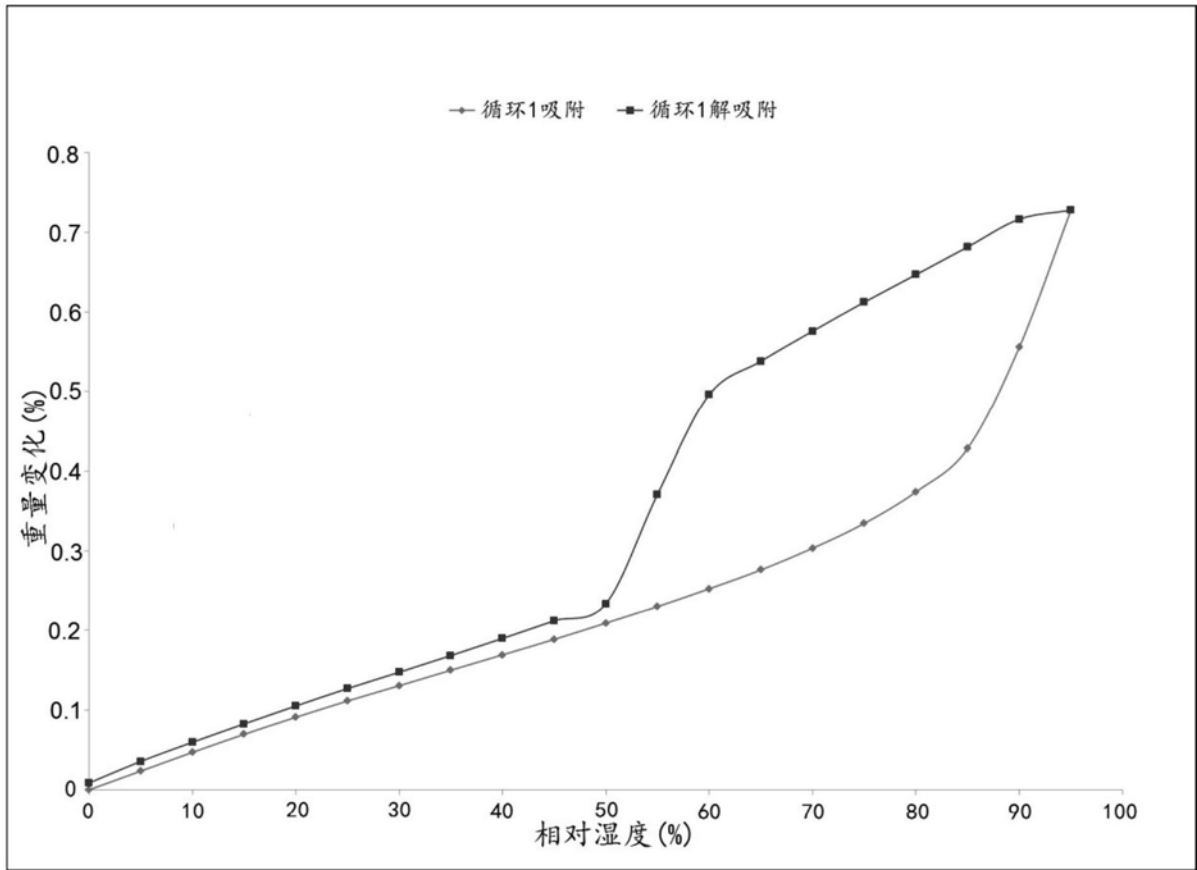


图18