



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106986871 A

(43)申请公布日 2017.07.28

(21)申请号 201710198725.X

(22)申请日 2017.03.29

(71)申请人 郑州泰基鸿诺医药股份有限公司  
地址 450000 河南省郑州市高新区冬青街7号

(72)发明人 吴豫生 牛成山 耿阳 郑茂林  
梁阿朋 孟庆国 杨挺 王国辉  
霍云峰 郭瑞云 李敬亚 邹大鹏

(74)专利代理机构 郑州睿信知识产权代理有限公司 41119  
代理人 张鹏辉

(51)Int. Cl.  
C07D 471/04(2006.01)  
A61P 35/00(2006.01)

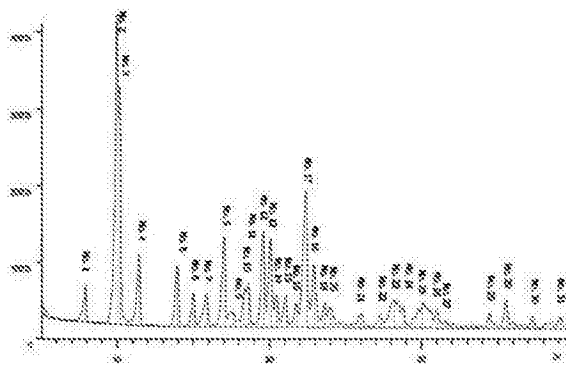
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

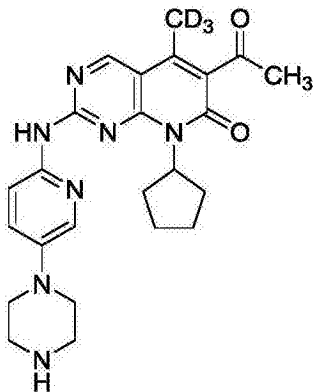
一种氘代Palbociclib的晶型及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明涉及化合物晶型及其制备方法和应用,具体涉及一种氘代Palbociclib的晶型及其制备方法和应用。本发明的氘代Palbociclib晶型用X-射线粉末衍射的 $2\theta$ 角表征,包括 $9.98\pm 0.2^\circ$ , $10.19\pm 0.2^\circ$ , $11.45\pm 0.2^\circ$ , $13.97\pm 0.2^\circ$ , $17.03\pm 0.2^\circ$ , $19.62\pm 0.2^\circ$ , $20.09\pm 0.2^\circ$ , $22.43\pm 0.2^\circ$ , $22.93\pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰。该晶型具有稳定性好,疗效稳定等优势,可用于制备CDK4/6抑制剂药物方面的应用。本发明还公开了氘代Palbociclib晶型物的制备方法,该制备方法所得晶型具有较高的结构均一性和晶型纯度,收率高。



1. 一种式V所示的氘代Palbociclib的晶型，



式 (V),

其特征在于,使用CuK $\alpha$ 谱线,以 $2\theta$ 角度表示的X射线粉末衍射在以下位置: $9.98\pm 0.2^\circ$ ,  $10.19\pm 0.2^\circ$ ,  $11.45\pm 0.2^\circ$ ,  $13.97\pm 0.2^\circ$ ,  $17.03\pm 0.2^\circ$ ,  $19.62\pm 0.2^\circ$ ,  $20.09\pm 0.2^\circ$ ,  $22.43\pm 0.2^\circ$ ,  $22.93\pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的氘代Palbociclib的晶型,其特征在于,使用CuK $\alpha$ 谱线,以 $2\theta$ 角度表示的X射线粉末衍射在以下位置: $7.9115^\circ$ 、 $9.981^\circ$ 、 $10.1929^\circ$ 、 $11.4512^\circ$ 、 $13.9701^\circ$ 、 $15.0235^\circ$ 、 $15.9022^\circ$ 、 $17.0322^\circ$ 、 $17.6313^\circ$ 、 $18.3803^\circ$ 、 $18.6392^\circ$ 、 $19.6222^\circ$ 、 $20.0905^\circ$ 、 $20.4888^\circ$ 、 $21.0786^\circ$ 、 $21.791^\circ$ 、 $22.4269^\circ$ 、 $22.9327^\circ$ 、 $23.6454^\circ$ 、 $24.0257^\circ$ 、 $26.0195^\circ$ 、 $27.3311^\circ$ 、 $28.1959^\circ$ 、 $28.8058^\circ$ 、 $30.0161^\circ$ 、 $31.0287^\circ$ 、 $31.5215^\circ$ 、 $34.461^\circ$ 、 $35.5924^\circ$ 、 $37.3177^\circ$ 、 $39.139^\circ$ 具有特征衍射峰。

3. 一种权利要求1所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:将所述的氘代Palbociclib分散到溶剂中,升温至 $40\sim 130^\circ\text{C}$ ,搅拌 $1\sim 3\text{h}$ ,降温至 $20\sim 45^\circ\text{C}$ ,静置析晶 $10\sim 30\text{h}$ ,过滤、收集滤饼,干燥即得。

4. 根据权利要求3所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,所述的溶剂为水、丙酮、乙酸乙酯、苯甲醚、丙醇、乙酸丁酯、乙醇、二甲基亚砷一种或者多种的混合液。

5. 根据权利要求4所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,所述的溶剂为苯甲醚和乙酸丁酯的混合液,其中苯甲醚和乙酸丁酯的体积比为 $3:1$ 。

6. 根据权利要求3所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,所述升温为升温至 $80\sim 100^\circ\text{C}$ 。

7. 根据权利要求3所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,所述搅拌的时间为 $2\text{h}$ 。

8. 根据权利要求3所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,所述降温为降温至 $20^\circ\text{C}$ 。

9. 根据权利要求3所述的氘代Palbociclib的晶型的制备方法,其特征在于,所述静置析晶的时间为 $15\text{h}$ 。

10. 一种权利要求1所述的氘代Palbociclib的晶型在制备CDK4/6抑制剂药物方面的应用。

## 一种氘代Palbociclib的晶型及其制备方法和应用

### 技术领域

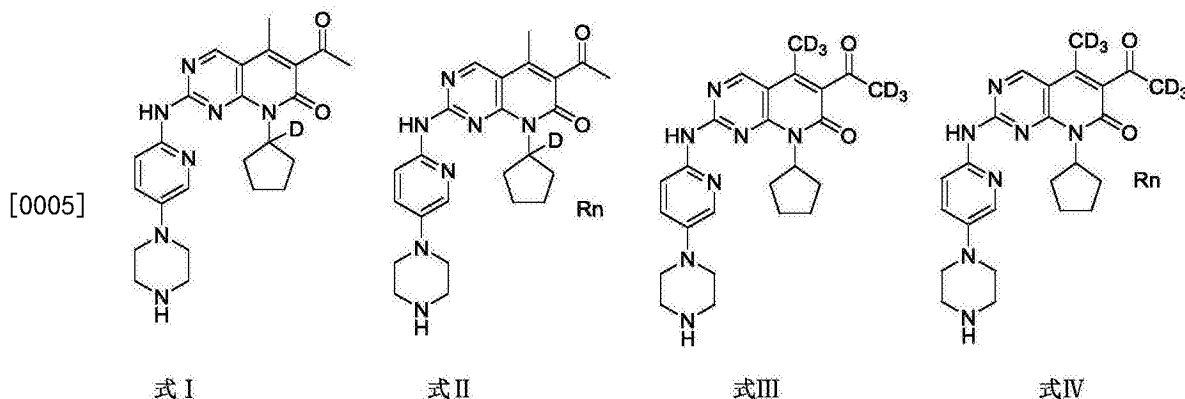
[0001] 本发明涉及化合物的晶型及其制备方法和应用,具体涉及一种氘代Palbociclib的晶型及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] Palbociclib是一种新型靶向性CDK4/6抑制剂,能够选择性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4和6 (CDK4/6),恢复细胞周期控制,阻断肿瘤细胞增殖(中国新药与临床杂志2016,326-329;中国药物评价2016,426-430)。FDA已经授予Palbociclib治疗晚期或转移性ER+/HER2-乳腺癌的突破性疗法认定。Palbociclib已被证实可延长患者生命和减慢乳腺癌肿瘤生长,为乳腺癌患者和临床医生提供了新的选择,该药物的其他适应症正在进行临床试验(非小细胞肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等)。

[0003] 目前,国内已经有众多关于Palbociclib报道,例如中国专利CN1051531149A, CN104496983A, CN105418603A, CN104910149A等分别报道了非氘代的Palbociclib的合成或制备方法。

[0004] 中国专利(申请公告号:CN104447739A)公开了一种氘代Palbociclib衍生物、制备方法及应用,通过对Palbociclib的选择性氘代,改善了药物的药代性质,进而提高了药物的疗效、安全性和耐受性,并具体公开的衍生物的结构式如下:式(I)为单氘取代Palbociclib,式(II)为单氘取代Palbociclib有机酸或无机酸复合物;式(III)为六氘取代的Palbociclib,式(IV)为六氘取代的Palbociclib有机酸或者无机酸复合物。

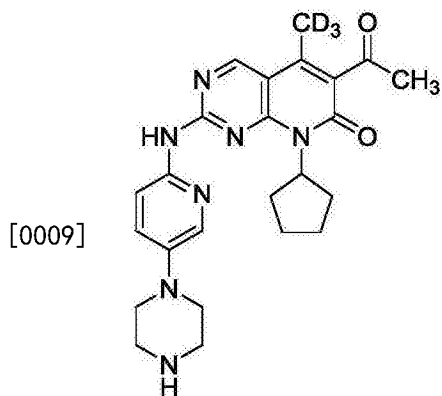


[0006] 目前,国内外还没有报道具有三氘取代的Palbociclib的合成方法,也没有三氘取代的Palbociclib晶型及其晶型的制备方法。晶型是药物存在的固体物质状态,药物晶型研究就是对药物基础状态的研究,只有对化学药物晶型状态有了比较充分和全面的认识,才有可能寻找更合适与治疗疾病的药物晶型固体物质。药物晶型可以影响药物的理化性质,直接影响药物临床发挥治疗疾病作用的基础。因此研究氘代Palbociclib的稳定晶型及其制备方法具有重要意义。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供式V所示的氘代Palbociclib的晶型及其制备方法和应用。

[0008] 一种式V所示的氘代Palbociclib的晶型，



式(V)，

[0010] 使用CuK $\alpha$ 谱线,以 $2\theta$ 角度表示的X射线粉末衍射在以下位置: $9.98 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.19 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.45 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.97 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.03 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.62 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.09 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.43 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.93 \pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰。

[0011] 一种式(V)所示的氘代Palbociclib晶型的制备方法,包括以下步骤:将氘代Palbociclib分散到溶剂中,升温至 $40 \sim 130^\circ\text{C}$ ,搅拌 $1 \sim 3\text{h}$ ,降温至 $20 \sim 45^\circ\text{C}$ ,静置析晶 $10 \sim 30\text{h}$ ,过滤、收集滤饼,干燥,即得。

[0012] 所述的氘代Palbociclib晶型的制备方法中,所述溶剂为水、丙酮、乙酸乙酯、苯甲醚、丙醇、乙酸丁酯、乙醇、二甲基亚砷一种或者多种的混合液。进一步的,所述的溶剂为苯甲醚和乙酸丁酯的混合液。更进一步的,所述的混合溶剂中苯甲醚和乙酸丁酯的体积比为 $3:1$ 。

[0013] 所述的氘代Palbociclib晶型的制备方法中,所述升温优选为升温至 $80 \sim 100^\circ\text{C}$ 。

[0014] 所述的氘代Palbociclib晶型的制备方法中,所述搅拌的时间优选为 $2\text{h}$ 。

[0015] 所述的氘代Palbociclib晶型的制备方法中,所述降温的速度为每小时 $10^\circ\text{C}$ ,优选为降温至 $20^\circ\text{C}$ 。

[0016] 所述的氘代Palbociclib晶型的制备方法中,所述静置析晶的时间优选为 $15\text{h}$ 。

[0017] 对于式(V)所示的氘代Palbociclib晶型的研究,本发明采用国际上公认的X-射线粉末衍射法(XRPD)来研究和表征氘代Palbociclib的晶型。

[0018] 仪器设备:荷兰帕纳科公司生产的X'Pert PRO型,入射光为CuK $\alpha$ 谱线,工作电压 $40\text{KV}$ ,管电流 $40\text{mA}$ ,扫面速度 $10^\circ/\text{min}$ 。

[0019] 检测条件:工作电压 $35\text{KV}$ ,管电流 $30\text{mA}$ ,角度范围: $2 \sim 40^\circ$ ,步长: $0.01^\circ/\text{步}$ ,波长 $1.5406$ 。

[0020] 本发明中式(V)所示的氘代Palbociclib晶型,其X-射线粉末衍射图基本如图1所示。其更详细的数据如表1所示。

[0021] 表1本发明所述的氘代Palbociclib的晶型的X-射线粉末衍射峰值

Peak	$2\theta$ [°] ±0.5	$d$ [Å] ±0.05	Int. [%] ±1%	FWHM [%]	Area [±10]	Background [±10]	Height [±10]	
1	7.9115	11.18	12.27	0.1299	615.13	2238.45	4800.94	
2	9.981	8.86	100.00	0.1299	5013.07	1953.11	39125.45	
3	10.1929	8.68	78.43	0.0974	2948.63	1929.43	30684.25	
4	11.4512	7.73	23.26	0.1624	1457.66	1788.91	9101.30	
5	13.9701	6.34	20.42	0.1948	1535.45	1610.90	7989.15	
6	15.0235	5.90	11.12	0.1948	835.82	1600.00	4348.90	
7	15.9022	5.57	10.71	0.1948	805.51	1591.00	4191.19	
8	17.0322	5.21	29.32	0.2273	2571.91	1579.00	11470.27	
9	17.6313	5.03	4.85	0.1299	243.08	1572.95	1897.13	
10	18.3803	4.83	12.26	0.1624	768.23	1565.00	4796.63	
11	18.6392	4.76	14.09	0.0974	529.81	1562.41	5513.33	
[0022]	12	19.6222	4.52	31.12	0.2273	2730.12	1552.62	12175.85
13	20.0905	4.42	28.69	0.1948	2157.39	1548.00	11225.20	
14	20.4888	4.33	10.25	0.1624	642.08	1544.00	4009.02	
15	21.0786	4.21	10.35	0.1948	778.11	1538.00	4048.61	
16	21.791	4.08	7.92	0.1948	595.76	1530.90	3099.82	
17	22.4269	3.96	44.19	0.2922	4984.26	1524.00	17289.19	
18	22.9327	3.88	20.83	0.1948	1565.97	1519.00	8147.97	
19	23.6454	3.76	7.87	0.1948	591.93	1511.00	3079.91	
20	24.0257	3.70	6.79	0.2598	680.81	1507.00	2656.75	
21	26.0195	3.42	4.02	0.2598	403.19	1487.00	1573.41	
22	27.3311	3.26	4.32	0.1624	271.00	1474.00	1692.08	
23	28.1959	3.17	9.30	0.3897	1398.08	1465.00	3637.20	
24	28.8058	3.10	6.84	0.1624	428.63	1459.00	2676.24	
25	30.0161	2.98	6.65	0.7793	2000.59	1445.66	2602.33	
[0023]	26	31.0287	2.88	5.96	0.1948	448.08	1435.00	2331.43
27	31.5215	2.84	2.14	0.2598	214.34	1430.04	836.41	
28	34.461	2.60	4.68	0.2273	410.38	1400.96	1830.24	
29	35.5924	2.52	8.94	0.2598	896.33	1389.00	3497.78	
30	37.3177	2.41	3.65	0.2273	320.28	1371.00	1428.39	
31	39.139	2.30	3.81	0.2922	430.23	1367.00	1492.36	

[0024] 在表1中,表示X-射线粉末衍射峰的 $2\theta$ ,其误差范围为 $\pm 0.5^\circ$ 。应该理解,X射线粉末衍射图的 $2\theta$ 值可在机器之间和样品之间稍有变化,其数值范围可能相差0.5个单位,或者相差0.2个单位,或者相差0.1个单位,因此所引用的数值不能解释为绝对值。

[0025] 同样的,应该理解,峰面积、峰高也可能相差10个单位,5个单位,2个单位,1个单位;峰强度等也可能相差5%,3%,1%个单位,并非用于绝对比较,而在于说明仪器设备的误差可能导致的偏移。

[0026] 考虑到 $2\theta$ 角度的表示的峰的强度有高有低,尤其是一些峰的强度低于最强峰的

20%，其表征的数据准确度受仪器条件的影响较大，可能出现较大的误差，因此选取峰强高于20%的峰值作为本发明的特征峰。

[0027] 本发明提供的氘代Palbociclib晶型，以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如下所示的特征衍射峰： $9.98\pm 0.5^\circ$ ， $10.19\pm 0.5^\circ$ ， $11.45\pm 0.5^\circ$ ， $13.97\pm 0.5^\circ$ ， $17.03\pm 0.5^\circ$ ， $19.62\pm 0.5^\circ$ ， $20.09\pm 0.5^\circ$ ， $22.43\pm 0.5^\circ$ ， $22.93\pm 0.5^\circ$ 。

[0028] 作为优选，本发明提供的氘代Palbociclib晶型，以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如下所示的特征衍射峰： $9.98\pm 0.2^\circ$ ， $10.19\pm 0.2^\circ$ ， $11.45\pm 0.2^\circ$ ， $13.97\pm 0.2^\circ$ ， $17.03\pm 0.2^\circ$ ， $19.62\pm 0.2^\circ$ ， $20.09\pm 0.2^\circ$ ， $22.43\pm 0.2^\circ$ ， $22.93\pm 0.2^\circ$ 。

[0029] 作为优选，本发明提供的氘代Palbociclib晶型，以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如下所示的特征衍射峰： $9.98\pm 0.1^\circ$ ， $10.19\pm 0.1^\circ$ ， $11.45\pm 0.1^\circ$ ， $13.97\pm 0.1^\circ$ ， $17.03\pm 0.1^\circ$ ， $19.62\pm 0.1^\circ$ ， $20.09\pm 0.1^\circ$ ， $22.43\pm 0.1^\circ$ ， $22.93\pm 0.1^\circ$ 。

[0030] 进一步优选，本发明氘代Palbociclib的晶型，使用CuK $\alpha$ 谱线，以 $2\theta$ 角度表示的X射线粉末衍射在以下位置： $9.981^\circ$ 、 $10.1929^\circ$ 、 $11.4512^\circ$ 、 $13.9701^\circ$ 、 $17.0322^\circ$ 、 $19.6222^\circ$ 、 $20.0905^\circ$ 、 $22.4269^\circ$ 、 $22.9327^\circ$ 具有特征衍射峰。

[0031] 进一步优选，本发明提供的氘代Palbociclib晶型，使用CuK $\alpha$ 谱线，以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射在以下位置： $7.9115^\circ$ 、 $9.981^\circ$ 、 $10.1929^\circ$ 、 $11.4512^\circ$ 、 $13.9701^\circ$ 、 $15.0235^\circ$ 、 $15.9022^\circ$ 、 $17.0322^\circ$ 、 $17.6313^\circ$ 、 $18.3803^\circ$ 、 $18.6392^\circ$ 、 $19.6222^\circ$ 、 $20.0905^\circ$ 、 $20.4888^\circ$ 、 $21.0786^\circ$ 、 $21.791^\circ$ 、 $22.4269^\circ$ 、 $22.9327^\circ$ 、 $23.6454^\circ$ 、 $24.0257^\circ$ 、 $26.0195^\circ$ 、 $27.3311^\circ$ 、 $28.1959^\circ$ 、 $28.8058^\circ$ 、 $30.0161^\circ$ 、 $31.0287^\circ$ 、 $31.5215^\circ$ 、 $34.461^\circ$ 、 $35.5924^\circ$ 、 $37.3177^\circ$ 、 $39.139^\circ$ 具有特征衍射峰。

[0032] 一种氘代Palbociclib晶型在制备CDK4/6抑制剂药物方面的应用。

[0033] 本发明的氘代Palbociclib晶型是国内外首次报道的氘代Palbociclib晶型，该晶型主要用于药物用途，相对比无晶型药物，该固定晶型药物具有稳定性好，疗效稳定等优势，具体效果如表2所示。

[0034] 表2无晶型和固定晶型式(V)所示化合物的理化性质对比表

[0035]

项目	无晶型式(V)所示化合物	固定晶型式(V)所示化合物
熔点	186℃	206℃
稳定性(氘代率变低)	$\leq 6$ months	$\geq 2$ years

[0036] 本发明的氘代Palbociclib晶型的制备方法，是将氘代Palbociclib固体容于有机溶剂中，通过升温增加溶解度，搅拌使氘代Palbociclib完全溶解，在通过降温降低溶解度静置析出晶体，该制备方法所得晶型具有较高的结构均一性和晶型纯度，收率高；该制备方法工艺简单，操作方便，成本低，易于自动化控制，适应推广应用

## 附图说明

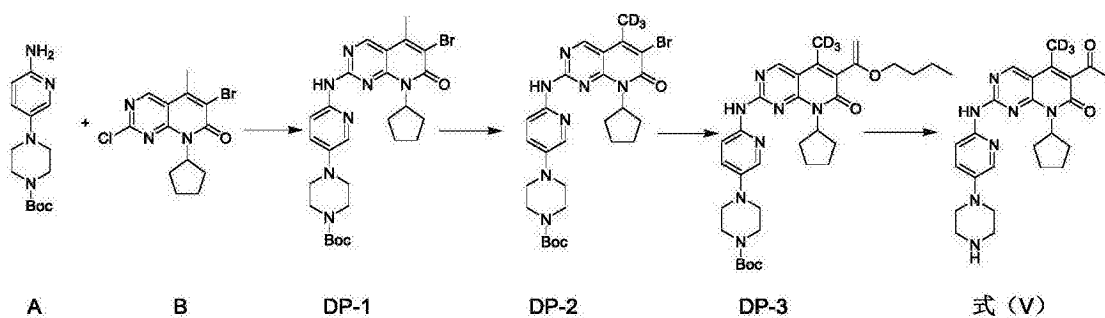
[0037] 图1为实施例1的氘代Palbociclib晶型的粉末衍射的XRD谱图。

## 具体实施方式

[0038] 下面将对本发明实施方式作进一步地详细描述，不应理解为对本发明的限制。

[0039] 本发明的氘代Palbociclib合成路线如下::

[0040]



[0041] 本发明的氘代Palbociclib衍生物的制备方法,包括下列步骤:

[0042] 1) 合成化合物DP-1:取36g的化合物A加入250mL的四氢呋喃中,将体系冷却至0℃;在氮气保护下,缓慢滴加240mL异丙基氯化镁(1M)的四氢呋喃溶液,滴加完毕后,体系升温至室温并继续反应1h;然后加入35g的化合物B,继续反应过夜,加入饱和的饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,得到44g化合物DP-1;本步骤中合成式DP-1所示化合物的过程参照专利文献(CN 104447739 A)中的制备方法。

[0043] 化合物DP-1的核磁信息为:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.82(s,1H),8.37(s,1H),8.19-8.16(d,1H,J=9.04),8.05-8.04(d,1H,J=2.76),7.35-7.32(dd,1H,J<sub>1</sub>=2.92,J<sub>2</sub>=9.12),5.96-5.79(m,1H),3.62-3.60(t,4H,J=4.84),3.13-3.11(t,4H,J=4.72),2.61(s,3H),2.34-2.27(m,2H),2.12-2.07(m,2H),1.91-1.88(m,2H),1.69-1.64(m,2H),1.49(s,9H);

[0044] 2) 合成化合物DP-2:取5g的化合物DP-1溶于600mL的1,4-二氧六环中,加入1.0eq的氢氧化钠和30.0eq的氘水(D<sub>2</sub>O),在氮气保护下回流反应30小时,旋干,加乙酸乙酯溶解,饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩得5g化合物DP-2;

[0045] 化合物DP-2的核磁共振信息为:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.82(s,1H),8.37(s,1H),8.19-8.16(d,1H,J=9.04),8.05-8.04(d,1H,J=2.76),7.35-7.32(dd,1H,J<sub>1</sub>=2.92,J<sub>2</sub>=9.12),5.96-5.79(m,1H),3.62-3.60(t,4H,J=4.84),3.13-3.11(t,4H,J=4.72),2.34-2.27(m,2H),2.12-2.07(m,2H),1.91-1.88(m,2H),1.69-1.64(m,2H),1.49(s,9H);

[0046] 3) 合成化合物DP-3:氮气保护下,取450mg化合物DP-2、240mg乙烯基正丁基醚、10mg的Pd(OAc)<sub>2</sub>、50mg的dppf、160mg的DIEPA,加入20mL的n-BuOH中,体系升温至95℃反应20h;反应结束后,浓缩体系,柱层析提纯得290mg化合物DP-3;

[0047] 化合物DP-3的核磁共振信息为:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.77(s,1H),8.25(s,1H),8.22-8.20(d,1H,J=9.04),8.05-8.04(d,1H,J=2.6),7.35-7.32(dd,1H,J<sub>1</sub>=2.92,J<sub>2</sub>=9.08),5.95-5.86(m,1H),4.53(d,1H,J=2.24),4.18(d,1H,J=2.24),3.88-3.84(t,2H,J=6.6),3.63-3.60(t,4H,J=4.84),3.13-3.10(t,4H,J=4.76),2.38-2.30(m,2H),2.14-2.03(m,2H),1.87-1.81(m,2H),1.76-1.70(m,2H),1.69-1.64(m,2H),1.49(s,9H),1.47-1.39(m,2H),0.96-0.92(t,3H,J=7.36);

[0048] 4) 合成式(V)所示的氘代Palbociclib化合物:取300mg化合物DP-3加入20mL二氯甲烷中,室温下,滴加约1mL浓盐酸,室温搅拌过夜,体系析出粘稠状黄色固体,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,调至体系呈弱碱性,体系用二氯甲烷萃取,有机相干燥,浓缩,得210mg式(V)所

示的氘代Palbociclib化合物；

[0049] 式(V)所示的氘代Palbociclib化合物的核磁共振信息为： $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.82 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 8.17–8.15 (d, 1H,  $J=9.04$ ) , 8.06–8.05 (d, 1H, 2.84) , 7.35–7.31 (dd, 1H,  $J_{12}=2.96$ ,  $J_{13}=9.08$ ) , 5.92–5.83 (m, 1H) , 3.17–3.15 (t, 4H,  $J=4.24$ ) , 3.06–3.09 (t, 4H,  $J=4.24$ ) , 2.37 (s, 3H) , 2.34–2.31 (m, 2H) , 2.08–2.01 (m, 2H) , 1.90–1.85 (m, 2H) , 1.71–1.67 (m, 2H) 。

[0050] 以下各实施例中所用的氘代Palbociclib均由与上述方法制备。

[0051] 实施例1

[0052] 本实施例用于制备式(V)所示的氘代Palbociclib的晶型,包括如下步骤:将氘代Palbociclib固体1.5g分散到苯甲醚72mL和乙酸丁酯24mL混合液中,加热至125℃完全溶解,降温至100℃,溶液变浑浊,搅拌2小时,以每小时10℃降温至20℃,静置15小时,缓慢析晶,过滤,得到1.2g固体,真空干燥,即得。

[0053] 实施例2

[0054] 本实施例用于制备式(V)所示的氘代Palbociclib的晶型,包括如下步骤:将氘代Palbociclib固体1.5g分散到苯甲醚100mL和丙酮15mL混合液中,加热至40℃完全溶解,搅拌3小时,以每小时10℃降温至20℃,静置30小时,缓慢析晶,过滤,得到0.65g固体,真空干燥,即得。

[0055] 实施例3

[0056] 本实施例用于制备式(V)所示的氘代Palbociclib的晶型,包括如下步骤:将氘代Palbociclib固体1.5g分散到苯甲醚200mL和丙酮20mL混合液中,加热至80℃完全溶解,搅拌1小时,以每小时10℃降温至30℃,静置20小时,缓慢析晶,过滤,得到2.1g固体,真空干燥,即得。

[0057] 实施例4

[0058] 本实施例用于制备式(V)所示的氘代Palbociclib的晶型,包括如下步骤:将氘代Palbociclib固体1.5g分散到苯甲醚100mL和丙酮60mL混合液中,加热至90℃完全溶解,搅拌2小时,以每小时10℃降温至25℃,静置10小时,缓慢析晶,过滤,得到0.95g固体,真空干燥,即得。

[0059] 实施例5

[0060] 本发明所使用的X-射线粉末衍射仪为荷兰帕纳科公司生产的X' Pert PRO型,入射光为CuK的 $\alpha$ 谱线,工作电压40KV,管电流40mA,扫面速度10°/min。

[0061] 对实施例1制备的氘代Palbociclib晶体用X射线粉末衍射进行分析,检测条件为:工作电压35KV,管电流30mA,角度范围:2–40围,步长:0.01围:步,波长1.5406。其X-射线粉末衍射图如图1所示。以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如下所示的衍射峰:7.9115°、9.981°、10.1929°、11.4512°、13.9701°、15.0235°、15.9022°、17.0322°、17.6313°、18.3803°、18.6392°、19.6222°、20.0905°、20.4888°、21.0786°、21.791°、22.4269°、22.9327°、23.6454°、24.0257°、26.0195°、27.3311°、28.1959°、28.8058°、30.0161°、31.0287°、31.5215°、34.461°、35.5924°、37.3177°、39.139°。

[0062] 其中峰强高于20%的特征峰为:9.981°、10.1929°、11.4512°、13.9701°、17.0322°、19.6222°、20.0905°、22.4269°、22.9327°。



## [0063] 实施例6

[0064] 本发明所使用的X-射线粉末衍射仪为荷兰帕纳科公司生产的X'Pert PRO型,入射光为CuK的 $\alpha$ 谱线,工作电压40KV,管电流40mA,扫面速度10面速度电压。

[0065] 对实施例2制备的氘代Palbociclib晶体用X射线粉末衍射进行分析,检测条件为:工作电压35KV,管电流30mA,角度范围:2-40围,步长:0.01围:步,波长1.5406。本实施例的X-射线粉末衍射图基本如图1所示,与实施例5的鉴定结果一致。

## [0066] 实施例7

[0067] 本发明所使用的X-射线粉末衍射仪为荷兰帕纳科公司生产的X'Pert PRO型,入射光为CuK的 $\alpha$ 谱线,工作电压40KV,管电流40mA,扫面速度10面速度电压。

[0068] 对实施例3制备的氘代Palbociclib晶体用X射线粉末衍射进行分析,检测条件为:工作电压35KV,管电流30mA,角度范围:2-40围,步长:0.01围:步,波长1.5406。本实施例的X-射线粉末衍射图基本如图1所示,与实施例5的鉴定结果一致。

## [0069] 实施例8

[0070] 本发明所使用的X-射线粉末衍射仪为荷兰帕纳科公司生产的X'Pert PRO型,入射光为CuK的 $\alpha$ 谱线,工作电压40KV,管电流40mA,扫面速度10面速度电压。

[0071] 对实施例4制备的氘代Palbociclib晶体用X射线粉末衍射进行分析,检测条件为:工作电压35KV,管电流30mA,角度范围:2-40围,步长:0.01围:步,波长1.5406。本实施例的X-射线粉末衍射图基本如图1所示,与实施例5的鉴定结果一致。

## [0072] 实施例9

[0073] 实施例1制备的氘代Palbociclib晶型可抑制CDK4/6激酶的活性,可用于制备CDK4/6抑制剂药物方面。

## [0074] 实验例

[0075] 本实验例对所得Palbociclib衍生物的生物活性进行检测。

[0076] 样品信息:实施例1中的式(V)所示的氘代Palbociclib的晶型。

[0077] 测试内容:分别测试本发明式(V)所示的氘代Palbociclib的晶型物及Palbociclib对细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)及细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)的抑制作用,结果如表3所示。由表3内容可知,本发明式V所示的氘代Palbociclib其对CDK6和CDK4的抑制作用更加有效。

[0078] 表3生物活性实验

[0079]

化合物编号	IC50 (CDK2/Cyclin A1)	IC50 (CDK4/Cyclin D1)	IC50 (CDK6/Cyclin D1)
Palbociclib	3.34 $\mu$ M	11.7nM	0.023nM
氘代 Palbociclib 式 (V)	2.41 $\mu$ M	9.82nM	0.020nM

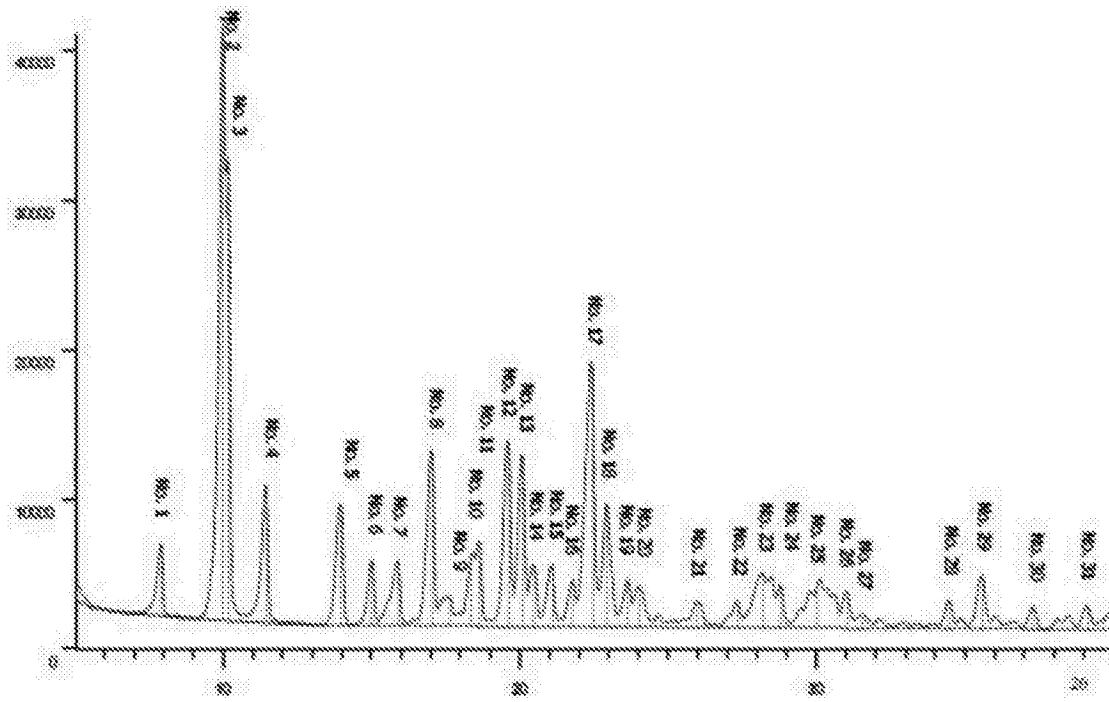


图1