



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103664890 B

(45)授权公告日 2016.10.05

(21)申请号 201310722253.5

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2010.08.01

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

WO 2008112407 A1,2008.09.18,

申请公布号 CN 103664890 A

审查员 迟丽娜

(43)申请公布日 2014.03.26

(62)分案原申请数据

201010245688.1 2010.08.01

(73)专利权人 正大天晴药业集团股份有限公司

地址 222006 江苏省连云港市新浦区巨龙
北路8号

(72)发明人 赵锐 张喜全 高勇 陈国庆

王庆璘 陈智林 董平 金金

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

权利要求书2页 说明书10页 附图7页

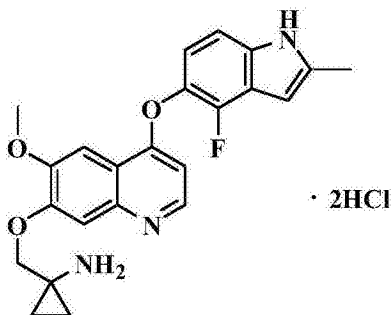
(54)发明名称

喹啉衍生物的结晶及制备方法

(57)摘要

本发明涉及喹啉衍生物的结晶及制备方法、含所述结晶的药物组合物以及在医药领域的用途,具体的说涉及喹啉衍生物二盐酸盐的三种结晶固体形式,分别为A型结晶、B型结晶和C型结晶,其中A和B型结晶为本上不含结晶水和其它溶剂的结晶,C型结晶为含两个结晶水的结晶。

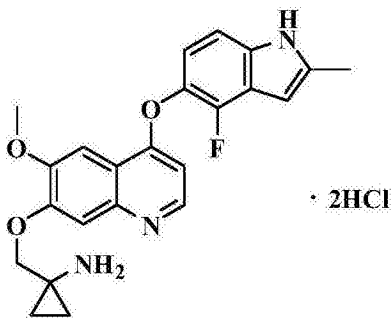
1. 式I化合物1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐的结晶，



式 I

其特征在于使用Cu-K α 辐射，其在X-射线粉末衍射图谱中，在2 θ 度数约为7.48、8.48、9.92、14.24、18.34、19.04、19.86、22.02、22.60、24.26、25.32、27.06、29.56处有衍射峰。

2. 式I化合物1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐的结晶，



式 I

使用Cu-K α 辐射，其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征：

序号	2 θ	相对强度
1	7.48	19
2	8.48	17
3	9.92	49
4	14.24	61
5	18.34	22
6	19.04	35
7	19.86	28
8	22.02	23
9	22.60	29
10	24.26	100
11	25.32	26
12	27.06	44
13	29.56	31

3. 结晶组合物，其中权利要求1或2所述的结晶占结晶组合物重量的50%以上。

4. 结晶组合物，其中权利要求1或2所述的结晶占结晶组合物重量的70%以上。

5. 结晶组合物，其中权利要求1或2所述的结晶占结晶组合物重量的90%以上。

6. 结晶组合物,其中权利要求1或2所述的结晶占结晶组合物重量的95%以上。

7. 权利要求1或2所述的结晶或权利要求3-6任一项所述的结晶组合物的制备方法为:将式I化合物溶于2-20倍重量的甲醇、60-95%乙醇水溶液或60-95%丙酮水溶液中,搅拌加热60-100℃溶清后,趁热抽滤,滤液放至室温后,转移至-18~4℃条件下冷藏过夜,析出浅黄色至类白色结晶状固体,抽滤,滤液用少量冷的甲醇或60-95%乙醇水溶液或60-95%丙酮水溶液洗涤后,滤饼于80-85℃真空干燥后,于80-85℃常压鼓风干燥,即得。

8. 权利要求1或2所述的结晶或权利要求3-6任一项所述的结晶组合物的制备方法为:将C型结晶或C型结晶的结晶组合物在一定条件下干燥制得,所述的干燥条件为85℃真空干燥后,再于90-100℃常压鼓风干燥,其中所述的C型结晶,其特征在于使用Cu-K α 辐射,其在X-射线粉末衍射图谱中,在2 θ 度数约5.38、6.38、6.92、11.70、14.42、14.98、16.24、17.56、18.10、20.44、21.56、23.80、24.24、25.28、25.70、26.44处有衍射峰。

9. 药物组合物,含有权利要求1或2所述的结晶。

10. 权利要求1或2所述的结晶在制备抑制受体酪氨酸激酶活性的药物中的应用。

喹啉衍生物的结晶及制备方法

[0001] 本申请是申请号为201010245688.1,申请日为2010年8月1日,发明名称为“喹啉衍生物的结晶及其制备方法”的分案申请。

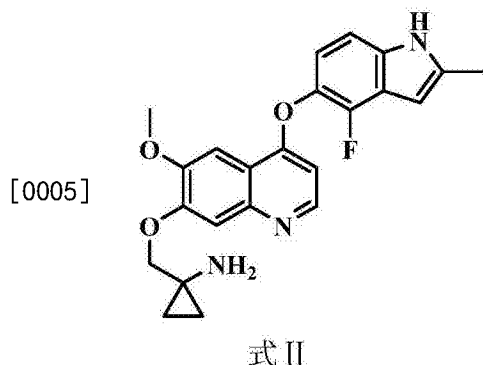
技术领域

[0002] 本发明涉及喹啉衍生物盐酸盐的结晶、所述结晶的制备方法、含所述结晶的药物组合物以及在医药领域的用途。

背景技术

[0003] 酪氨酸激酶是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酶,在细胞内的信号转导中起着重要的作用,它参与正常细胞的调节、信号传递和发育,也与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡密切相关。许多受体酪氨酸激酶都与肿瘤的形成相关,根据其细胞外区域结构的不同可分为表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等等。

[0004] 国际专利申请W02008112407在实施例24中公开了化合物1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺及其制备方法,它的结构式如式II所示:



[0006] 它是一个多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂,能抑制血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR1、VEGFR2/KDR和VEGFR3)、干细胞因子受体、血小板源生长因子受体等激酶活性,抑制VEGFR2介导的下游信号转导,从而抑制肿瘤新生血管生成。

[0007] 药用化合物晶型的变化通常导致化合物具有不同的熔点、溶解度、吸湿性、稳定性、生物活性等,这些均是影响药物制备的难易、储存稳定性、制剂难易和生物利用度等的重要因素。当化合物存在多晶型时,由于特定多晶型物晶型具有特异性的热力学性质和稳定性,因此在制备的过程中,了解在各个剂型中应用的化合物的晶型是重要的,以保证生产过程应用相同形态的药物。因此,保证化合物是单一的晶型或是一些晶型的已知混和物是必要的。

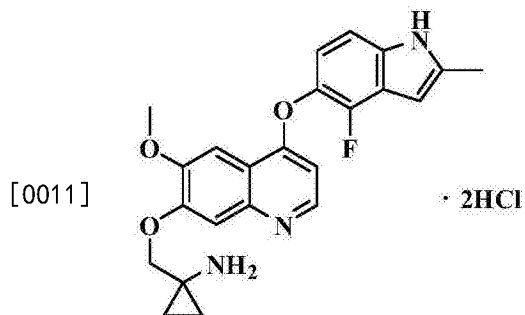
[0008] 在判断何种多晶型物是优选的时候,必须比较他们的许多性质并且优选的多晶型物是基于许多物理性质作出选择的。完全可能的是一种多晶型在某些方面如制备的难易、稳定性等被认为是关键性的条件下是优选的。在其它情况下,不同的多晶型物可能因更高

的溶解度或优良的药代动力学而优选。

[0009] 药用化合物的新的多晶型物的发现提供了改善药物物理特性的机会,即扩展了物质的全部性质,从而可以更好地指导化合物及其制剂的研究,因此本发明提供的喹啉衍生物盐酸盐的多晶型物在药物的制造及其它应用中有商业价值。

发明内容

[0010] 本发明提供了式I化合物1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐的三种结晶固体形式,分别为A型结晶、B型结晶和C型结晶。



式 I

[0012] 其中A型结晶是指基本上不含结晶水和其它溶剂的结晶,使用Cu-K α 辐射,其在X-射线粉末衍射(XRD)图谱中,在晶面距d值约为11.809Å、10.418 Å、8.909 Å、6.215 Å、3.666 Å、3.292 Å处有衍射峰,典型的在11.809 Å、10.418Å、8.909Å、6.215Å、4.657Å、4.467Å、3.931Å、3.666Å、3.292Å、3.019Å处有衍射峰,进一步典型的在11.809Å、10.418Å、8.909Å、6.215Å、4.833Å、4.657Å、4.467Å、4.033Å、3.931Å、3.666Å、3.515Å、3.292Å、3.019Å处有衍射峰。

[0013] B型结晶是指基本上不含结晶水和其它溶剂的结晶,使用Cu-K α 辐射,其在X-射线粉末衍射(XRD)图谱中,在晶面距d值约为10.880Å、9.861Å、4.726Å、3.622Å、3.579Å处有衍射峰,典型的在10.880Å、9.861Å、6.013Å、4.726Å、4.643Å、4.525Å、3.745Å、3.622Å、3.579Å处有衍射峰,进一步典型的在10.880Å、9.861Å、6.449Å、6.013Å、4.726Å、4.643Å、4.525Å、4.168Å、3.745Å、3.622Å、3.579Å、3.300Å、3.017 Å处有衍射峰。

[0014] C型结晶为含两个结晶水的结晶,使用Cu-K α 辐射,其在X-射线粉末衍射(XRD)图谱中,在晶面距d值约为16.413Å、13.842Å、12.763Å、5.046Å、3.520Å处有衍射峰,典型的在16.413Å、13.842Å、12.763Å、7.557Å、6.137Å、5.046Å、4.341Å、4.118Å、3.520Å处有衍射峰,进一步典型的在16.413Å、13.842Å、12.763Å、7.557Å、6.137Å、5.453Å、5.046Å、4.341Å、4.118Å、3.736Å、3.669Å、3.520Å、3.464Å处有衍射峰。其热重分析(TGA)图谱(图8)可知,重量损失为7%,约2摩尔的水。

[0015] 本发明另一个方面提供了上述A型结晶、B型结晶或C型结晶的结晶组合物。其中A型结晶的结晶组合物是指,组合物中式I化合物的A型结晶占组合物重量的50%以上,优选在70%以上,更优选在90%以上,最优选在95%以上,该组合物中可含有少量式I化合物的

其它结晶或无定型物,包括但不限于式I化合物的B型结晶、C型结晶或无定型物。

[0016] B型结晶的结晶组合物是指,组合物中的式I化合物的B型结晶占组合物重量的50%以上,优选在70%以上,更优选在90%以上,最优选在95%以上,该组合物中可含有少量式I化合物的其它结晶或无定型物,包括但不限于式I化合物的A型结晶、C型结晶或无定型物。

[0017] C型结晶的结晶组合物是指,组合物中的式I化合物的C型结晶占组合物重量的50%以上,优选在70%以上,更优选在90%以上,最优选在95%以上,该组合物中可含有少量式I化合物的其它结晶或无定型物,包括但不限于式I化合物的A型结晶、B型结晶或无定型物。

[0018] 本发明的再一个方面在于提供了上述结晶或结晶组合物的制备方法,该方法包括将式I化合物1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐在一定的条件下结晶,从而得到上述三种结晶或结晶组合物。需要说明的是,在制备式I化合物结晶过程中,由于结晶条件的限制,并不总能得到基本上纯的式I化合物的某个特定结晶(例如A型结晶),事实上,在实验室或工业化生产的条件之下,往往会得到以某个特定结晶(例如A型结晶)为主的结晶组合物,即本发明的结晶组合物(例如A型结晶的结晶组合物)。

[0019] 其中,式I化合物的制备可参照文献中所述的方法,或者按照如下方法进行。将式II化合物溶于1-20倍重量的有机溶剂中,反应液的温度控制在-15~120℃,与一定量的氯化氢气体或氯化氢的溶液反应,析出的固体经分离、干燥即得式II化合物的二盐酸盐。其中,所述的有机溶剂包括乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、异丙醇、异丙醚、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、DMF、DMSO、苯、甲苯、甲醇、乙醇、丙酮等,优选甲醇、乙醇、丙酮。氯化氢与式II化合物的摩尔比优选为2~10:1,较优选为3:1。为了便于控制氯化氢的量,优选以氯化氢的溶液进行反应,例如浓盐酸、氯化氢乙醇饱和溶液、氯化氢的甲醇溶液、氯化氢的乙醚溶液或氯化氢的二氯甲烷溶液等。优选的,将氯化氢的溶液缓慢滴加到反应液中,滴加完成后,将反应混合物保持在-10~5℃,继续反应0.5~3小时,直至析出固体,过滤,于50-90℃真空干燥过夜,即得。

[0020] 其中,式II化合物1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺的制备可参照文献中所述的方法进行。

[0021] 本发明所述结晶或结晶组合物的制备可以采用单一溶剂法或者混合溶剂法。其中单一溶剂法中甲醇为良溶剂,将按照上述方法制备得到的式I化合物溶解于甲醇中,视需要,可进行加热,得到饱和或者接近饱和状态的式I化合物的溶液。然后,将溶液置于低温下结晶。若将所得结晶于50-100℃真空干燥后,再于50-100℃常压鼓风干燥,即得式I化合物的A型结晶或A型结晶的结晶组合物;若将所得结晶于40℃-100℃常压鼓风干燥,即得式I化合物的C型结晶或C型结晶的结晶组合物。

[0022] 混合溶剂法中,可先将式I化合物溶于1-5倍重量的水中,将水溶液在0-100℃搅拌下,缓慢加入1-20倍体积量的甲醇、乙醇或丙酮,加毕保持其状态30分钟,视需要,将溶液过滤,滤液置-18~40℃环境静置析晶,滤出结晶。或者直接将式I化合物溶解于甲醇、乙醇或者丙酮的水溶液中,视需要,可进行加热得到饱和或者接近饱和的式I化合物的溶液,然后,可选择的,将溶液过滤,滤液置-18~40℃环境静置析晶,滤出结晶。

[0023] 所得的结晶于50℃—100℃真空干燥后,再于50℃—100℃常压鼓风干燥,即得式I化合物的A型结晶、A型结晶的结晶组合物、B型结晶或B型结晶的结晶组合物;若将所得结晶于40℃—100℃常压鼓风干燥,即得式I化合物的C型结晶或C型结晶的结晶组合物。

[0024] 优选的,A型结晶或A型结晶的结晶组合物的制备方法为:将式I化合物溶于2—20倍重量的甲醇、60—95%乙醇水溶液或60—95%丙酮水溶液中,搅拌加热60—100℃溶清后,趁热抽滤,滤液放至室温后,转移至-18~4℃条件下冷藏过夜,析出浅黄色至类白色结晶状固体,抽滤,滤液用少量冷的甲醇或60—95%乙醇水溶液或60—95%丙酮水溶液洗涤后,滤饼于80—85℃真空干燥后,于80—85℃常压鼓风干燥,即得。

[0025] A型结晶或A型结晶的结晶组合物的制备方法还包括将C型结晶或C型结晶的结晶组合物在一定条件下干燥制得,在本发明的一个实施例中,干燥条件为85℃真空干燥后,再于90—100℃常压鼓风干燥。

[0026] 优选的,B型结晶或B型结晶的结晶组合物的制备方法为:将式I化合物溶于3—20倍重量80—90%乙醇水溶液或60—70%丙酮水溶液中,搅拌加热60—100℃溶清后,趁热抽滤,滤液放至室温后,转移至-18~4℃条件下冷藏过夜,析出浅黄色至类白色结晶状固体,抽滤,滤液用少量冷的甲醇或80—90%乙醇水溶液或60—70%丙酮水溶液洗涤后,滤饼于80—85℃真空干燥后,于80—85℃常压鼓风干燥,即得。

[0027] 优选的,C型结晶或C型结晶的结晶组合物的制备方法为:将式I化合物溶于2—20倍重量的50—99.9%甲醇水溶液、60—95%乙醇水溶液或60—95%丙酮水溶液中,搅拌加热60—100℃溶清后,趁热抽滤,滤液放至室温后,转移至-18~4℃条件下冷藏过夜,析出浅黄色至类白色结晶状固体,抽滤,滤液用少量冷的甲醇或80—90%乙醇或60—70%丙酮水溶液洗涤后,滤饼于40—55℃常压鼓风干燥,即得。

[0028] 使用Cu-K α 辐射,A型结晶的典型的XRD的谱图如附图1所示,其具有如下特征:

序号	2 θ	d 值	相对强度
1	7.48	11.809	19
2	8.48	10.418	17
3	9.92	8.909	49
4	14.24	6.215	61
5	18.34	4.833	22
[0029] 6	19.04	4.657	35
7	19.86	4.467	28
8	22.02	4.033	23
9	22.60	3.931	29
10	24.26	3.666	100
11	25.32	3.515	26
12	27.06	3.292	44
13	29.56	3.019	31

[0030] 使用Cu-K α 辐射,B型结晶的典型的XRD的谱图如附图4所示,其具有如下特征:

序号	2 θ	d 值	相对强度
1	8.12	10.880	96
2	8.96	9.861	33
3	11.96	7.394	13
4	12.40	7.132	19
5	13.72	6.449	23
6	14.12	6.267	20
7	14.72	6.013	51
[0031] 8	15.20	5.824	15
9	18.76	4.726	84
10	19.10	4.643	51
11	19.60	4.525	51
12	21.30	4.168	24
13	22.98	3.867	14
14	23.74	3.745	69
15	24.56	3.622	100
16	24.86	3.579	87
17	26.30	3.386	16
18	27.00	3.300	33
19	27.64	3.225	18
[0032] 20	28.60	3.119	18
21	29.58	3.017	30
22	31.04	2.879	17

[0033] 使用Cu-K α 辐射,C型结晶的典型XRD的谱图如附图5所示,其具有如下特征:

序号	2θ	d 值	相对强度
1	5.38	16.413	42
2	6.38	13.842	100
3	6.92	12.763	30
4	11.70	7.557	20
5	14.42	6.137	27
6	14.98	5.909	21
7	16.24	5.453	25
[0034] 8	17.56	5.046	44
9	18.10	4.897	22
10	20.44	4.341	37
11	21.56	4.118	39
12	23.80	3.736	30
13	24.24	3.669	25
14	25.28	3.520	46
15	25.70	3.464	28
16	26.44	3.368	27

[0035] 本发明再一个方面在于提供了上述结晶或结晶组合物的药物组合物。

[0036] 本发明所述的1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐(式I化合物)的A型结晶或A型结晶的结晶组合物、B型结晶或B型结晶的结晶组合物、C型结晶或C型结晶的结晶组合物,在下文中总称为“本发明活性物质”。

[0037] 本发明活性物质可以通过任何适合所治疗疾病的途径给药,包括通过口服、局部(如口腔、舌下等)、非胃肠(如皮下、肌肉、静脉内、脊髓、皮内、鞘内等)、直肠、阴道等途径给药。优选的给药方式是口服给药。

[0038] 虽然本发明活性物质能够以纯物质的形式给药,但通常以药物组合物的形式给药。本发明活性物质的药物组合物还包含一种或多种药用辅料,视需要,还可包含其它治疗活性成分。也可以与化学治疗、放射治疗、外科手术这些疗法联合给药。

[0039] 适合口服的药物组合物包括片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、滴丸、糊剂、散剂、酞剂等,优选片剂和胶囊剂。其中片剂可以是普通片剂、分散片、泡腾片、缓释片、控释片或肠溶片,胶囊剂可以是普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊或肠溶胶囊。

[0040] 本发明的药物组合物可使用本领域公知的常规药用辅料通过常规方法制得。常规的药用辅料包括填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。填充剂包括淀粉、乳糖、甘露醇、微晶纤维素等;吸收剂包括硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、氧化镁等;润湿剂包括水、乙醇等;粘合剂包括羟丙甲纤维素、聚维酮、微晶纤维素等;崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、表面活性剂、低取代羟丙基纤维素等;润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚

乙二醇、十二烷基硫酸镁、微粉硅胶、滑石粉等。药用辅料还包括着色剂、甜味剂等。

[0041] 用于口服的片剂和胶囊剂的单位制剂中本发明活性物质的用量必需根据患者的治疗情况和具体给药途径改变。例如,供口服给药的单位制剂可方便的含有例如1mg~100mg的活性物质,优选包含3mg~30mg的活性物质。

[0042] 本发明活性物质及其药物组合物具有抑制受体酪氨酸激酶的活性,可用于治疗肿瘤,如肝癌、肾癌、结肠癌或胃肠道间质瘤等。

[0043] 需要说明的是,在XRD中,由结晶化合物得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此,衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。在XRD图谱中通常用 2θ 角或晶面距 d 表示峰位置,由于 2θ 角与入射X射线的波长有关,因此用晶面距 d 表示更具有代表性。两者之间具有简单的换算关系: $d=\lambda/2\sin\theta$,其中 d 代表晶面距, λ 代表入射X射线的波长(对于Cu-K α , $\lambda=1.54187\text{\AA}$), θ 为衍射角。对于同种化合物的同种晶型,其XRD谱图在整体上具有相似性,表征峰位置的 d 值误差一般在 $\pm 2\%$ 之内,大部分误差不超过 $\pm 1\%$;相对强度误差可较大,但变化趋势一致。另外,判断晶型是否一样时应注意保持整体观念,因为并不是一条衍射线代表一个物相,而是一套特定的“ $d-I/I_1$ ”数据才代表某一物相。还应指出的是,在混合物的鉴定中,由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失,此时,无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带,甚至几条谱带也可能对给定的结晶是特征性的。

[0044] DSC测定当结晶由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型,在连续的分析中,热转变温度和熔点误差典型的在约 5°C 之内,通常在约 3°C 之内,当我们说一个化合物具有一给定的DSC峰或熔点时,这是指该DSC峰或熔点 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。DSC提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的结晶形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言,其DSC峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外,由于在物质熔化的过程中伴有分解,因此熔化温度与升温速率密切相关。

附图说明

[0045] 图1为A型结晶的XRD图谱1

[0046] 图2为A型结晶的XRD图谱2

[0047] 图3为A型结晶的XRD图谱3

[0048] 图4为B型结晶的XRD图谱

[0049] 图5为C型结晶的XRD图谱

[0050] 图6为A型结晶的热重分析(TGA)图谱

[0051] 图7为A型结晶的DSC图谱

[0052] 图8为C型结晶的热重分析(TGA)图谱

[0053] 图9为C型结晶的DSC图谱

具体实施方式

[0054] 实施例1

[0055] 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐(式I化合物)的制备

[0056] 方法a:

[0057] 于2L反应瓶中加入1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺(式II化合物)80g,800ml无水乙醇,搅拌制成混悬液,冰水浴冷却,控温于10℃以下,15分钟内快速滴加自制饱和(10%)氯化氢乙醇溶液200mL,反应液由开始的混悬状态,逐渐变澄清,滴加完成3-5分钟,反应液为橙红色澄清溶液,该溶液迅速析出大量类白色固体,继续保持10℃下反应1小时,抽滤,滤饼用少量无水乙醇洗涤,80℃真空干燥6小时后,得类白色1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐86.2g,收率91%。

[0058] mp:240~255℃(分解);MS(M+H)⁺:408.2;

[0059] ¹HNMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1.10(2H,-CH₂-CH₂-),1.23(2H,-CH₂-CH₂-),2.50(3H,-CH₃),4.08(3H,-OCH₃),4.43(2H,-OCH₂-),6.31(1H,ArH),6.77(1H,ArH),7.10(1H,ArH),7.29(1H,ArH),7.80(1H,ArH),8.73(1H,ArH),8.88(3H,-NH₃⁺),11.66(1H,-NH-),16.62(1H,HCl)。

[0060] 方法b:

[0061] 于1L反应瓶中加入1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺80g,400ml甲醇,搅拌制成混悬液,冰水浴冷却,控温于10℃以下,15分钟内快速滴加自制饱和(10%)氯化氢乙醇溶液200mL,反应液由开始的混悬状态,逐渐变澄清,滴加完成3-5分钟,反应液为橙红色澄清溶液,后该溶液迅速析出大量类白色固体,继续保持10℃下反应1小时,抽滤,滤饼用少量冷甲醇洗涤,80℃真空干燥6小时后,得类白色标题化合物51.3g,收率54%。

[0062] 方法c:

[0063] 于2L反应瓶中加入1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺80g,1200mL90%丙酮水溶液中,搅拌制成混悬液,冰水浴冷却,控温于10℃以下,15分钟内快速滴加自制饱和(10%)氯化氢乙醇溶液200mL,反应液由开始的混悬状态,逐渐变澄清,滴加完成3-5分钟,反应液为橙红色澄清溶液,后该溶液迅速析出大量类白色固体,继续保持10℃下反应1小时,抽滤,滤饼用少量冷甲醇洗涤,80℃真空干燥6小时后,得类白色标题化合物44.6g,收率47%。

[0064] 实施例2

[0065] 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐A型结晶的制备

[0066] 方法a:

[0067] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,甲醇100mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至4℃冷藏过夜,次日析出浅黄色结晶状固体,抽滤,以少量冷甲醇洗涤滤饼,于80-85℃真空干燥6小时后,于85℃常压鼓风干燥6小时,得A型结晶16.8g,其XRD图谱如图1所示。

[0068] 方法b:

[0069] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,90%乙醇水溶液80mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至4℃冷藏过夜,次日析出类白色结晶状固体,抽滤,以少量无水乙醇洗涤滤饼,于80—85℃真空干燥6小时后,于85℃常压鼓风干燥6小时,得A型结晶10.7g,其XRD图谱如图2所示。

[0070] 方法c:

[0071] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,80%丙酮水溶液90mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至4℃冷藏过夜,次日析出类白色结晶状固体,抽滤,以少量丙酮洗涤滤饼,于80—85℃真空干燥6小时后,于85℃常压鼓风干燥6小时,得A型结晶12.3g,其XRD图谱如图3所示。

[0072] 比较本实施例中方法a、b和c制备得到的结晶,三个样品的XRD图谱在峰形、峰位置和峰强度上基本相同,由此确定三个样品为相同的结晶。三个样品的XRD图谱在某些细节上稍有差异,可能是由于样品制备过程中的差异和测试的差异所引起。

[0073] 实施例3

[0074] 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐B型结晶的制备

[0075] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,70%丙酮水溶液100mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至4℃冷藏过夜,次日析出类白色结晶状固体,抽滤,以少量丙酮洗涤滤饼,于80—85℃真空干燥6小时后,于85℃常压鼓风干燥6小时,得B型结晶13.0g,其XRD图谱如图4所示。

[0076] 实施例4

[0077] 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐C型结晶的制备

[0078] 方法a:

[0079] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,90%乙醇水溶液80mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至-4℃冷藏过夜,次日析出类白色结晶状固体,抽滤,以少量无水乙醇洗涤滤饼,于45—50℃常压鼓风干燥8小时,得C型结晶8.6g,其XRD图谱如图5所示。

[0080] 方法b:

[0081] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,95%甲醇水溶液80mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至-18℃冷藏过夜,次日析出浅黄色结晶状固体,抽滤,以少量冷甲醇洗涤滤饼,于45—50℃常压鼓风干燥8小时,得C型结晶7.3g。

[0082] 方法c:

[0083] 取实施例1制备得到的式I化合物20g,85%丙酮水溶液80mL,搅拌加热回流,待反应液溶清后,保温反应15分钟,趁热抽滤,得橙红色滤液,放至室温,转移至-18℃冷藏过夜,次日析出类白色结晶状固体,抽滤,以少量冷丙酮洗涤滤饼,于45—50℃常压鼓风干燥8小时,得C型结晶8.9g。

[0084] 实施例5由C型结晶来制备A型结晶

[0085] 取实施例4方法a制备得到的式I化合物的C型结晶5.2g,于85℃真空干燥6小时后,

再于90—100℃常压鼓风干燥6小时,得类白色式I化合物的A型结晶4.7g。

[0086] 实施例6稳定性试验

[0087] 参照中国药典2005年版(二部)的附录XIXC中原料药影响因素试验的方法,将实施例2的方法a制备得到的式I化合物的A型结晶、实施例3的方法制备得到的B型结晶、按照实施例4的方法a制备得到的C型结晶分别进行高温试验和强光照射试验(4500±500Lx)。其中,高温试验的条件是:40℃±2℃,相对湿度75%±5%。考察时间为10天,分别于第0天、第10天取样检测杂质总量,以考察其稳定性,初步影响因素试验结果如表1所示。

[0088] 表1

测定项目		A 型结晶	B 型结晶	C 型结晶
[0089] 杂质 总量 (%)	0 天	0.82	0.81	0.86
	40℃10 天	0.87	1.03	1.08
	光照 10 天	1.88	1.86	1.95

起始角: 5 终止角: 35 步 长: .02
 扫描速度: 10 积分时间: 12 靶 型: Cu
 管流管压: 40kV40mA狭 缝: 2/4/0.5/0.2
 滤波片:

序号	2θ	d 值	计数	相对强度	半高宽	积分强度
1	7.480	11.809	676	19	0.400	14386
2	8.480	10.418	617	17	0.400	13143
3	9.920	8.909	1721	49	0.280	25640
4	14.240	6.215	2160	61	0.240	27589
5	18.340	4.833	802	22	0.400	17066
6	19.040	4.657	1232	35	0.360	23606
7	19.860	4.467	1014	28	2.240	120922
8	22.020	4.033	916	23	1.160	50368
9	22.600	3.931	1041	29	0.480	26591
10	24.260	3.666	3504	100	0.400	74607
11	25.320	3.515	918	26	0.960	46920
12	27.060	3.292	1553	44	0.400	33063
13	29.560	3.019	1112	31	0.320	18938

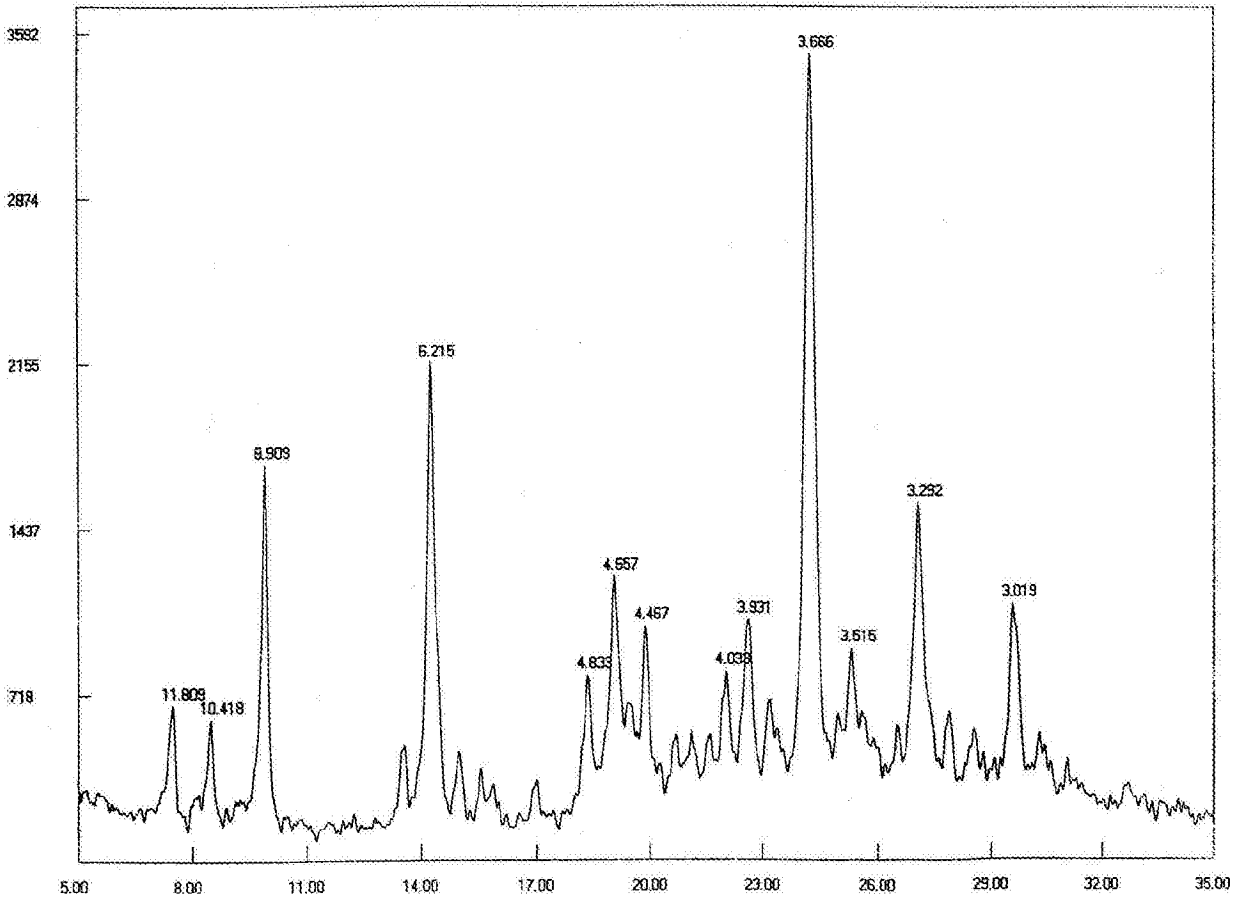


图1

起始角: 5 终止角: 35 步 长: .02
 扫描速度: 10 积分时间: .12 靶 型: Cu
 管流管压: 40kV40mA狭 缝: 2/4/0.5/0.2
 滤波片:

序号	2θ	d 值	计数	相对强度	半高宽	积分强度
1	7.460	11.840	864	19	0.360	16563
2	8.460	10.443	795	17	0.320	13544
3	9.900	8.927	2011	45	0.240	25692
4	13.500	6.553	493	11	0.320	8397
5	14.240	6.215	2798	62	0.240	35737
6	14.960	5.917	748	16	0.320	12732
7	18.320	4.839	808	18	0.440	18917
8	19.020	4.662	1163	26	0.400	24752
9	19.400	4.572	732	16	1.560	60740
10	19.820	4.476	960	21	0.320	16348
11	22.000	4.037	835	18	0.320	14218
12	22.540	3.941	1166	26	0.260	17381
13	24.240	3.669	4459	99	0.320	75942
14	25.280	3.520	837	18	1.000	44551
15	27.020	3.297	2020	45	0.240	25808
16	29.580	3.017	1445	32	0.360	27680

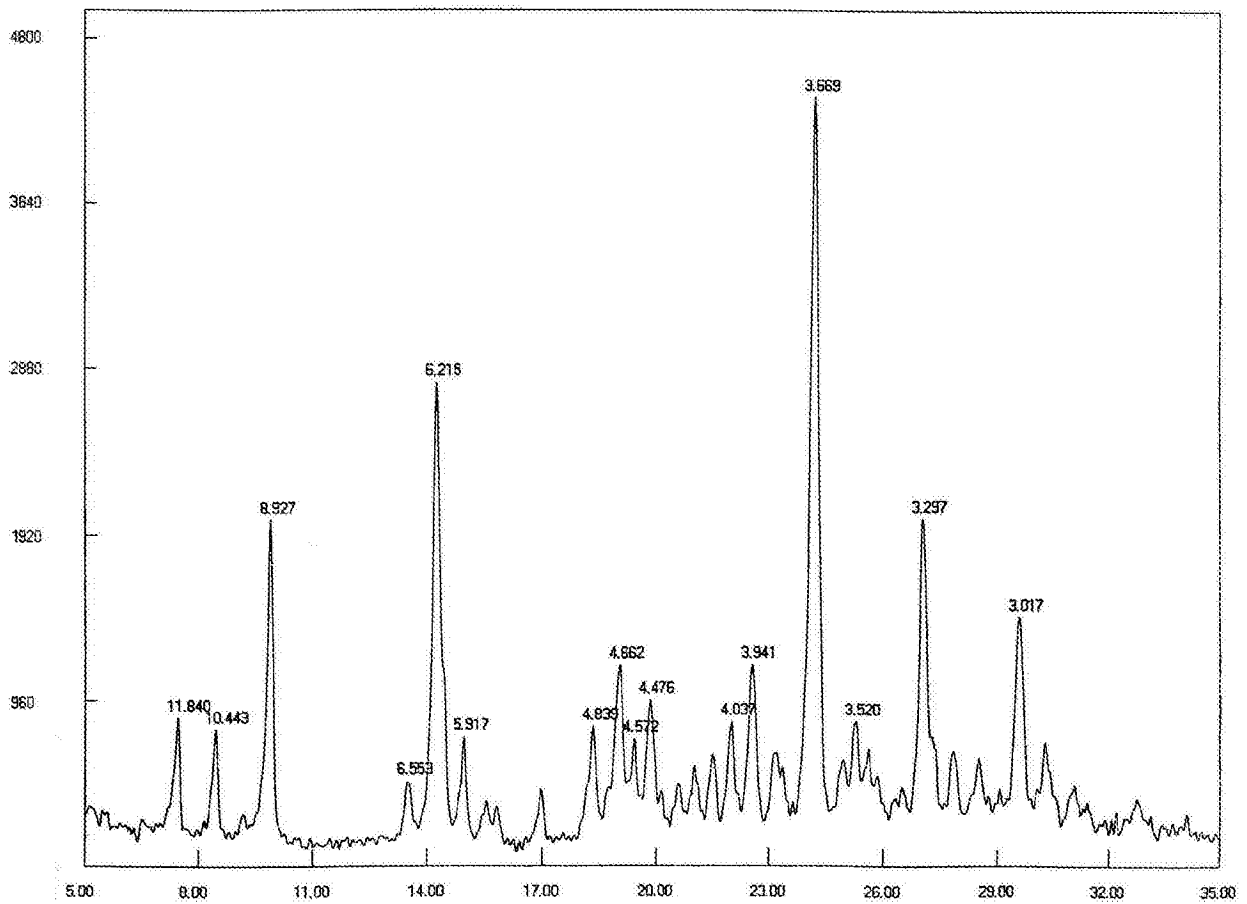


图2

起始角: 5 终止角: 35 步长: .02
 扫描速度: 10 积分时间: 12 靶型: Cu
 管流管压: 40kV/40mA狭缝: 2/4/0.5/0.2
 滤波片:

序号	2θ	d 值	计数	相对强度	半高宽	积分强度
1	7.460	11.840	843	23	0.400	17948
2	8.440	10.468	681	19	0.320	11602
3	9.880	8.945	2027	57	0.200	21579
4	13.520	6.544	598	16	0.320	10189
5	14.220	6.223	2812	79	0.240	35923
6	14.940	5.925	718	20	0.280	10699
7	18.340	4.833	710	20	0.440	16632
8	19.020	4.662	829	23	0.320	14114
9	19.840	4.471	939	26	0.360	17983
10	22.000	4.037	1048	29	0.240	13384
11	22.540	3.941	876	24	0.240	11196
12	24.240	3.669	3526	99	0.320	60050
13	25.300	3.517	960	27	0.320	16355
14	26.520	3.358	1141	32	0.200	12147
15	27.040	3.295	1603	45	0.280	23888
16	29.580	3.017	1320	37	0.320	22478

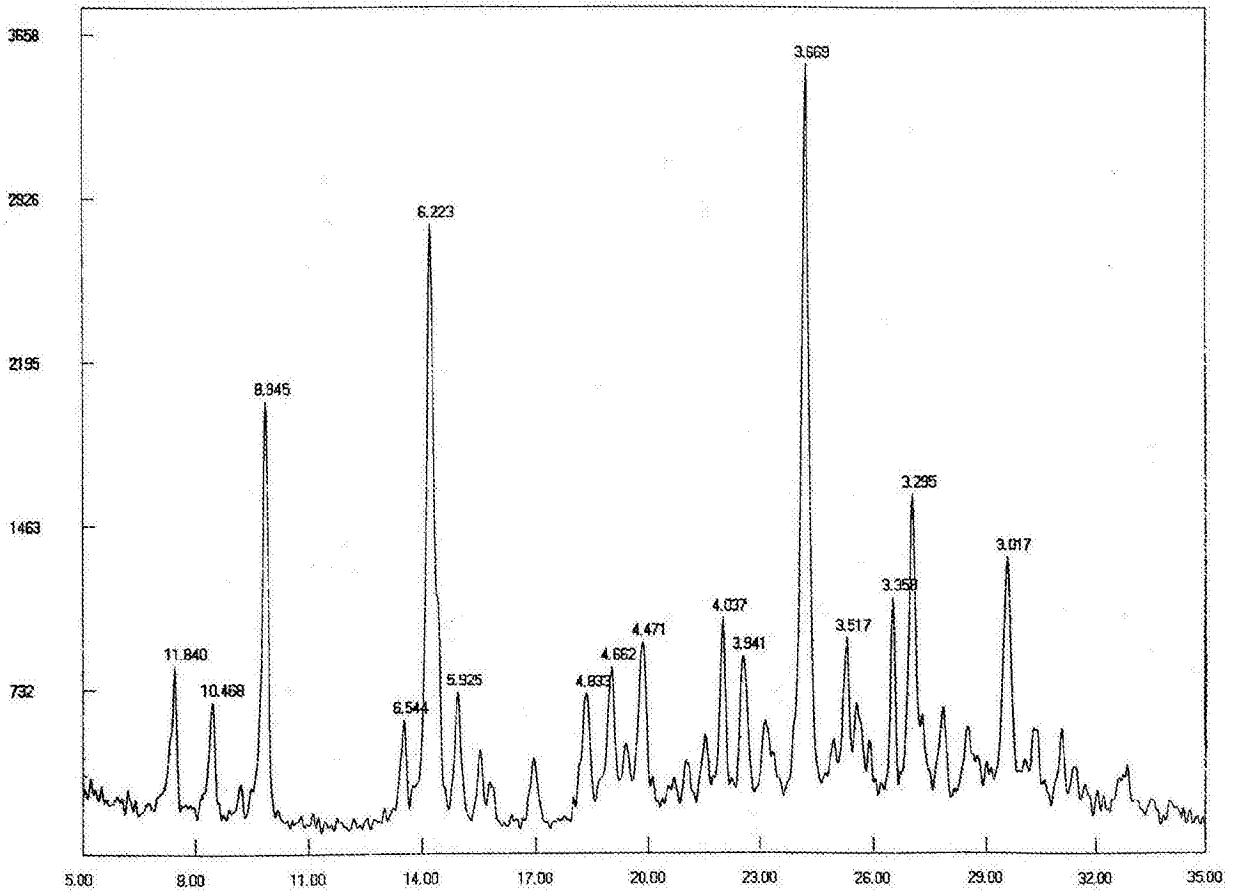


图3

起始角: 5 终止角: 35 步长: .02
 扫描速度: 10 积分时间: .12 靶型: Cu
 管流管压: 40kV40mA狭缝: 2/4/0.5/0.2
 滤波片:

序号	2θ	d 值	计数	相对强度	半高宽	积分强度
1	8.120	10.880	5196	96	0.160	44248
2	8.960	9.861	1811	33	0.280	26987
3	11.960	7.394	713	13	0.200	7592
4	12.400	7.132	1072	19	0.240	13691
5	13.720	6.449	1242	23	0.240	15860
6	14.120	6.267	1077	20	0.480	27522
7	14.720	6.013	2782	51	0.240	35539
8	15.200	5.824	812	15	0.280	12097
9	18.760	4.726	4530	84	0.200	48221
10	19.100	4.643	2740	51	0.240	35003
11	19.600	4.525	2788	51	0.240	35611
12	21.300	4.168	1317	24	0.480	33640
13	22.980	3.867	772	14	0.280	11503
14	23.740	3.745	3733	69	0.240	47684
15	24.560	3.622	5372	100	0.240	68625
16	24.860	3.579	4710	87	0.240	60158
17	26.300	3.386	897	16	0.960	45852
18	27.000	3.300	1803	33	0.720	69084
19	27.640	3.225	1013	18	0.400	21559
20	28.600	3.119	962	18	1.320	69021
21	29.580	3.017	1615	30	0.280	24066
22	31.040	2.879	949	17	0.360	18177

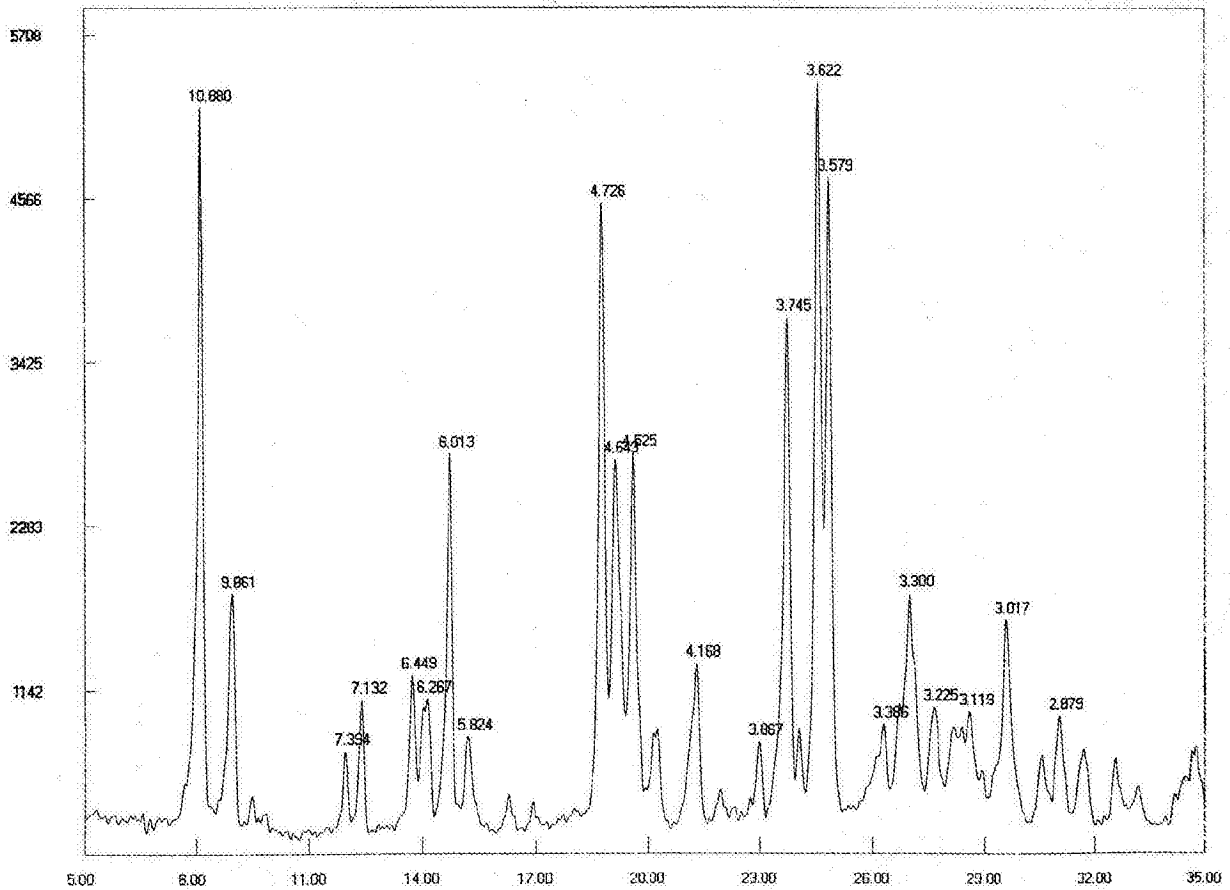


图4

起始角: 5 终止角: 35 步 长: .02
 扫描速度: 10 积分时间: 12 靶 型: Cu
 管流管压: 40kV40mA狭 缝: 2/4/0.5/0.2
 滤波片:

序号	2θ	d 值	计数	相对强度	半高宽	积分强度
1	5.380	16.413	1352	42	0.400	28785
2	6.380	13.842	3218	100	0.200	34260
3	6.920	12.763	985	30	2.200	115384
4	11.700	7.557	656	20	0.320	11167
5	14.420	6.137	898	27	0.640	30578
6	14.980	5.909	676	21	0.360	12956
7	16.240	5.453	812	25	0.520	22474
8	17.560	5.046	1441	44	0.380	27619
9	18.100	4.897	719	22	1.760	67341
10	20.440	4.341	1217	37	0.320	20721
11	21.560	4.118	1274	39	1.040	70494
12	23.800	3.736	966	30	0.760	39057
13	24.240	3.669	835	25	3.640	161705
14	25.280	3.520	1486	46	0.920	72759
15	25.700	3.464	926	28	2.080	102507
16	26.440	3.368	874	27	3.640	169368

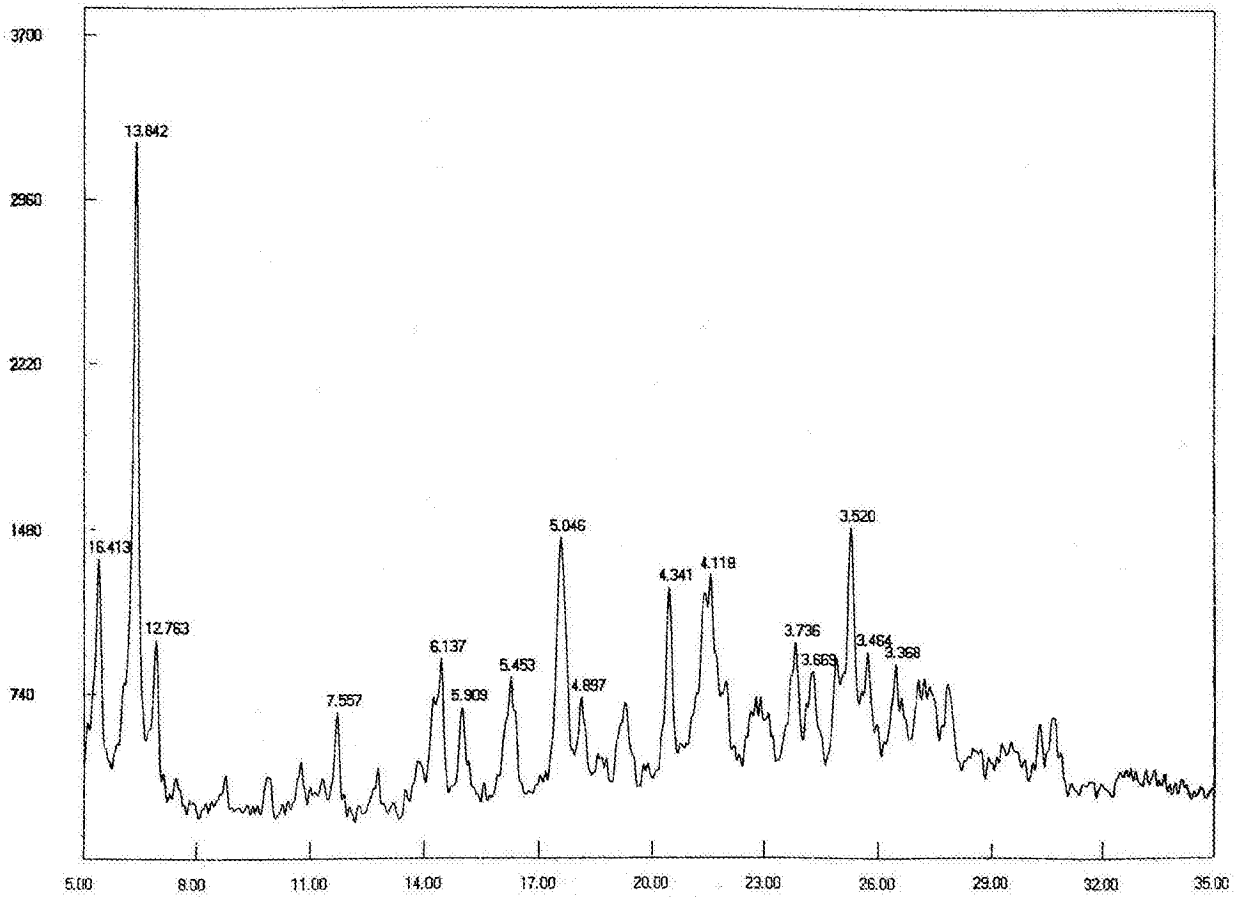


图5

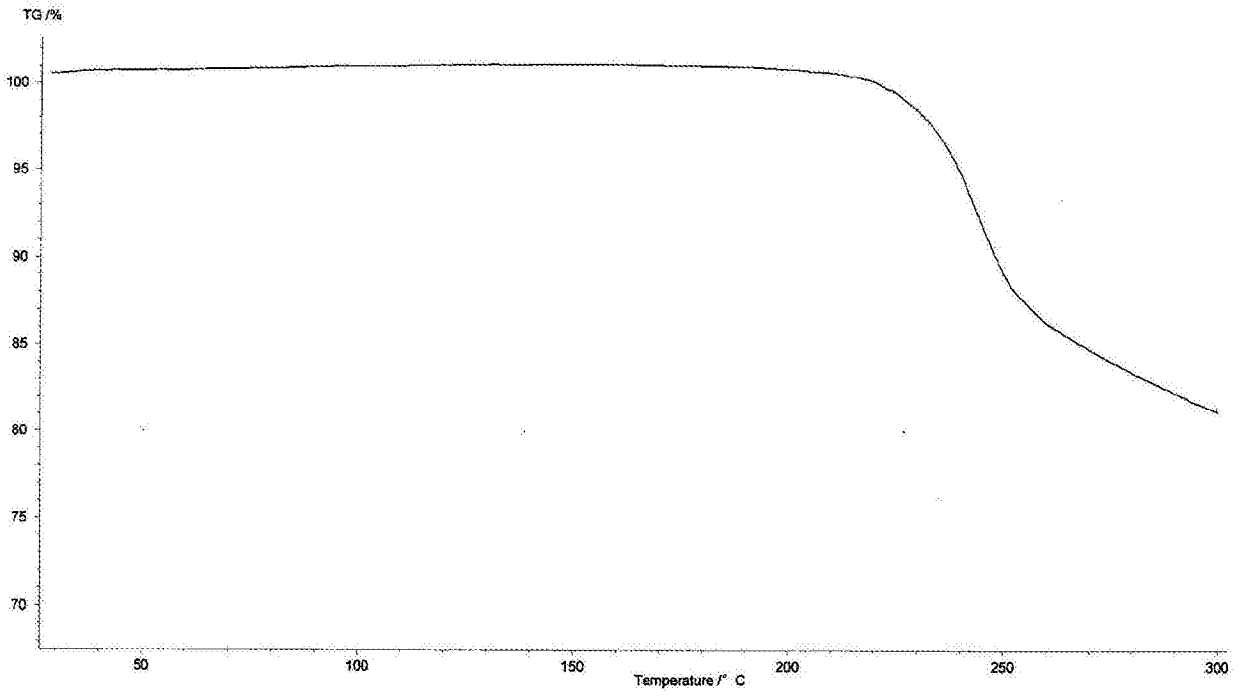


图6

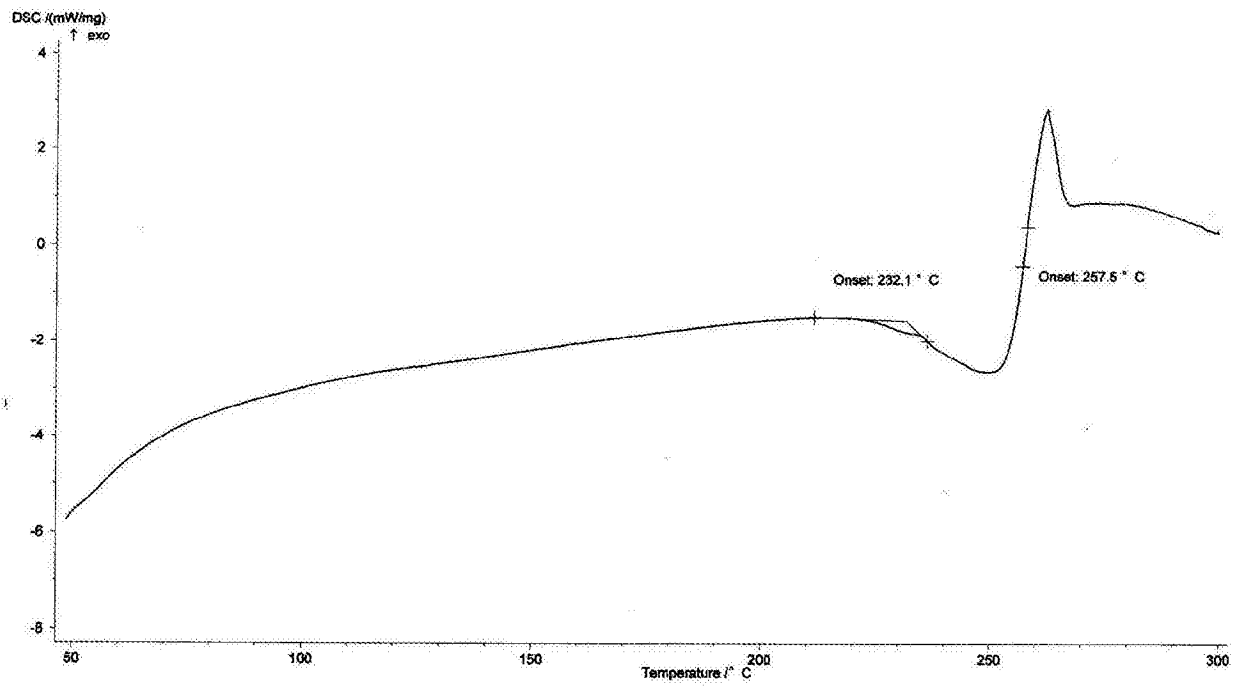


图7

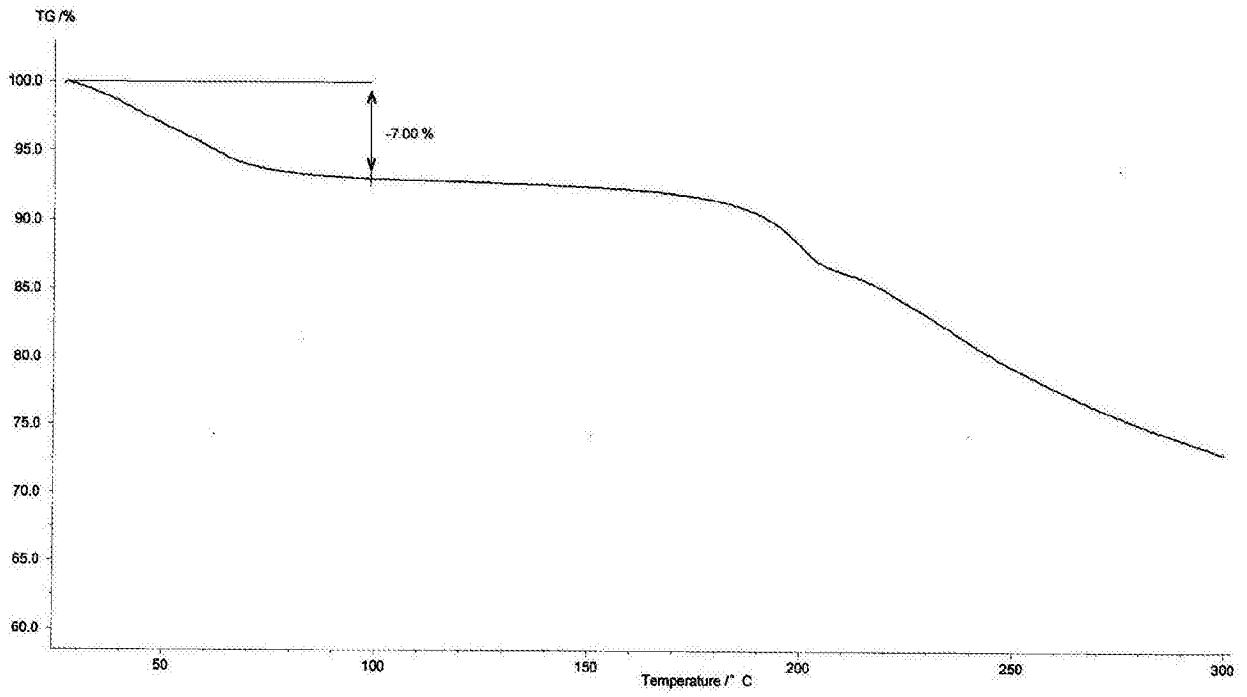


图8

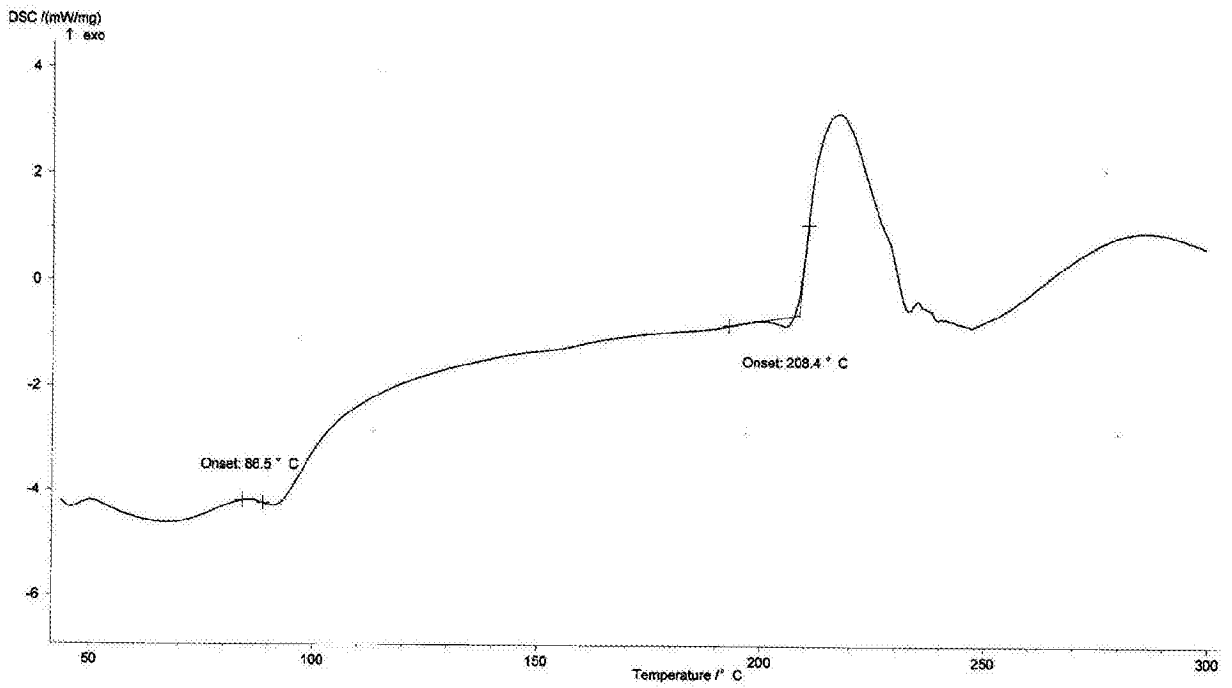


图9