

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2019年7月18日 (18.07.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/137027 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)  
*A61K 31/4162* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/103417

(22) 国际申请日: 2018年8月31日 (31.08.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201810032613.1 2018年1月12日 (12.01.2018) CN

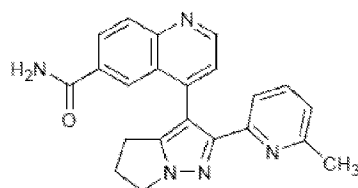
(71) 申请人: 苏州科睿思制药有限公司(CRYSTAL PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州工业园

区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 陈敏华(CHEN, Minhua); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。张炎锋(ZHANG, Yanfeng); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。高慧(GAO, Hui); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。陈宇浩(CHEN, Yuhao); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。张晓宇(ZHANG, Xiaoyu); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu

(54) Title: CRYSTAL FORM OF GALUNISERTIB AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: Galunisertib的晶型及其制备方法和用途



(I)

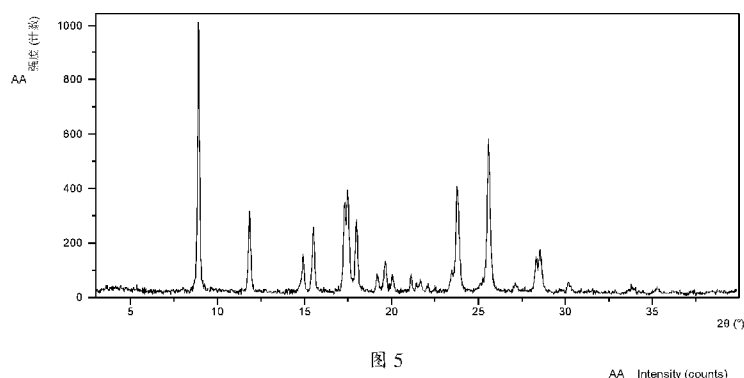


图 5

(57) Abstract: The present invention relates to crystal form R of galunisertib, a preparation method and use thereof, a pharmaceutical composition comprising the crystal form, and a use of the crystal form in preparing a pharmaceutical preparation for treating myelodysplastic syndrome. The crystal form R provided by the present invention has one or more improved properties than the prior art and is of great value for the optimization and development of the drug in the future. (I)

(57) 摘要: 本发明涉及Galunisertib的晶型R及其制备方法和用途, 含有该晶型的药物组合物, 以及该晶型在制备治疗骨髓增生异常综合症药物制剂中的用途。本发明提供的晶型R现有技术具有一种或多种改进的特性, 对未来该药物的优化和开发具有重要价值。(I)

[见续页]



WO 2019/137027 A1

215123 (CN)。 刘佳佳 (LIU, Jiajia); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

## Galunisertib 的晶型及其制备方法和用途

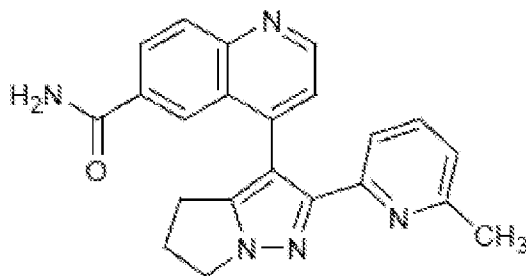
### 技术领域

本发明涉及药物晶体技术领域。具体而言，涉及 Galunisertib 的晶型及其制备方法和用途。

### 5 背景技术

转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是具有多种肿瘤支撑作用的多效性细胞因子，TGF- $\beta$  的表达增加与多种肿瘤的进展密切相关，能够促进肿瘤生长、抑制免疫系统和增强肿瘤扩散能力。

Galunisertib (LY-2157299) 是由礼来开发的一种 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂，具有治疗骨髓增生异常综合征和实体瘤的潜力，其化学名称为：2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-[6-酰氨基-喹啉-4-基]-5, 6-二氢-4H-吡咯并[1, 2-b]吡唑 (以下称“化合物 (I)”)，其结构如下：



化合物 (I)

晶型是化合物分子或原子在晶格空间排列不同而形成的不同固体形态，晶型药物是指药效成分以特定晶型状态存在的固体药物，药物多晶型是指药物存在两种或两种以上的不同晶体。

由于不同晶型的药物可能会影响其在体内的溶出、吸收，进而可能在一定程度上影响药物的临床疗效和安全性；特别是对一些难溶性口服固体或半固体药物，晶型的影响会更大。因此，在研制固体口服制剂时，对晶型的研究有利于选择一种在临床治疗上有意义且稳定可控的晶体。从药物质量监管的角度看，药物晶型必然是药物研究、检测和监管的重要内容，也是药物质量控制的重要内容。

目前仅有专利文献 WO2007018818A1 中公开了 Galunisertib 的一个一水合物晶型(本发明中命名为“晶型 1”)。本申请发明人在研究过程中发现 Galunisertib 的无水晶型 R。不同于 WO2007018818A1 中的晶型 1，本发明提供的 Galunisertib 的新晶型，其在稳定性、熔点、溶解度、体内外溶出、引湿性、生物有效性、黏附性、可压性、流动性以及加工性能、提

纯作用、制剂生产等方面中的至少一方面上存在优势，特别是引湿性低、溶解度高、稳定性好、粒径均一，且相对于现有技术晶型 1，本发明提供的无水晶型在同等质量下有效成分含量更高，为含 Galunisertib 的药物开发提供了新的更好的选择，具有非常重要的意义。

### 发明内容

5 本发明主要目的是提供 Galunisertib 的新晶型及其制备方法。

根据本发明的目的，本发明提供 Galunisertib 的新晶型，命名为晶型 R。本发明提供的晶型 R 是无水物。

一方面，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图在衍射角  $2\theta$  为  $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$  处有特征峰。

10 进一步的，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图在衍射角  $2\theta$  为  $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$  中的一处或两处或三处有特征峰；优选地，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图在衍射角  $2\theta$  为  $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$  处有特征峰。

进一步的，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图在衍射角  $2\theta$  为  $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$  中的一处或两处或三处有特征峰；优选地，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图在衍射角  $2\theta$  为  $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$  处有特征峰。

另一方面，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图在衍射角  $2\theta$  为  $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$  中的任意 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处、或 9 处有特征峰。

非限制性地，所述晶型 R 的 X 射线粉末衍射图基本如图 5 所示。

20 根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型 R 的制备方法，所述制备方法包括：将 Galunisertib 的甲醇溶剂合物加热至  $130\sim 150^\circ\text{C}$ ，停留  $1\sim 5\text{ min}$  得到晶型 R。

优选的，所述甲醇溶剂合物优选本发明晶型 Q，所述加热温度为  $140^\circ\text{C}$ ，所述停留时间为  $2\text{ min}$ 。

进一步地，所述晶型 Q 是甲醇溶剂合物，晶型 Q 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

25 更进一步地，所述晶型 Q 的制备方法包括：将 Galunisertib 游离碱与甲醇溶剂混合，在室温下搅拌，分离、干燥得到晶型 Q。

本发明提供的晶型 R 具有以下有益效果：

(1) 与现有技术相比，本发明晶型 R 具有更低的引湿性。测试结果表明，本发明晶型 R 的引湿性不到现有技术固体的二分之一。晶型 R 在  $80\%\text{RH}$  条件下引湿性增重为  $0.18\%$ ，

30 现有技术晶型 1 在  $80\%\text{RH}$  条件下引湿性增重为  $0.39\%$ 。

引湿性会影响药物的稳定性、加工时的流动性和均匀性等，最终影响药物制剂的质量。引湿性会影响药物的制备、储存与后处理工艺。低引湿性晶型对储存条件要求不苛刻，降低了物料储存以及质量控制成本，具有很强的经济价值。

(2) 本发明提供的晶型 R 物理、化学稳定性好。晶型 R 原料药在 25°C/60%RH 条件下放置，至少 5 个月晶型未发生变化，在 40°C/75%RH 条件下放置，至少 1 个月晶型未发生变化，在 60°C/75%RH、80°C 条件下放置，至少 1 周晶型未发生变化，且化学纯度均在 99.9% 以上，储存过程中纯度基本保持不变。

晶型的转变会导致药物的吸收发生变化，影响药物的毒副作用，尤其是在毒性靶器官中的浓度变化，直接影响药物的毒副作用。晶型 R 具有良好的物理化学稳定性，保证原料药和制剂质量一致可控，最大可能地减少药物由于晶型改变引起的毒性增加，保证药物疗效发挥。

(3) 与现有技术相比，本发明晶型 R 具有较高的溶解度。特别是在 FeSSIF 中，溶解度是现有技术 WO2007018818A1 晶型 1 的 3 倍。

更高的溶解度有利于提高药物在人体内被吸收的速度和程度，使药物发挥更好的治疗作用；另外，更高的溶解度能够在保证药物疗效的同时，降低药品的剂量，从而降低药品的副作用并提高药品的安全性。

进一步地，本发明提供的晶型 R 还具有以下有益效果：

本发明的晶型 R 具有均一的粒径分布。其均匀的粒径有助于简化制剂过程的后处理工艺，如可减少对晶体的研磨，节约成本，也减小研磨中晶型结晶度变化和转晶的风险，提高质量控制。

本发明中，“晶体”或“晶型”指的是被所示的 X 射线衍射图表征所证实的。本领域技术人员能够理解，这里所讨论的理化性质可以被表征，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X 射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变。特别需要指出的是，X 射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。事实上，XRPD 图谱中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，本文所示的峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外，峰角度的实验误差通常在 5% 或更少，这些角度的误差也应该被考虑进去，通常允许有  $\pm 0.2^\circ$  的误差。另外，由于样品高度等实验因素的影响，会造成峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明中一个晶型的 X-射线衍射图不必和这里所指的例子中的 X 射线衍射图完全一致。任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的图谱和一个未知晶型的图谱相比较，以证实这两组图谱反映的是相同还是不同的晶型。

所述“搅拌”，采用本领域的常规方法完成，例如磁力搅拌或机械搅拌，搅拌速度为50~1800转/分钟，优选300~900转/分钟。

所述“分离”，采用本领域的常规方法完成，例如离心或过滤。“离心”的操作为：将欲分离的样品置于离心管中，以10000转/分的速率进行离心，至固体全部沉至离心管底部。

5 所述“干燥”可以在室温或更高的温度下进行。干燥温度室温至60 °C，或者到40 °C，或者到50 °C。干燥时间可以为2~48小时，或者过夜。干燥在通风橱、鼓风烘箱或真空烘箱里进行。

10 在一些实施方案中，本发明的晶型 R 是纯的，基本没有混合任何其他晶型。本发明中，“基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于 20%（重量）的其他晶型，尤其指少于 10%（重量）的其他晶型，更指少于 5%（重量）的其他晶型，更指少于 1%（重量）的其他晶型。

本发明提供一种药用组合物，所述药用组合物包含治疗和预防有效量的本发明晶型 R 以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

15 进一步地，本发明提供 Galunisertib 的晶型 R 在制备 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂药物中的用途。

进一步地，本发明提供 Galunisertib 的晶型 R 在制备治疗骨髓增生异常综合症的药物中的用途。

进一步地，本发明提供 Galunisertib 的晶型 R 在制备治疗实体瘤的药物中的用途。

20 本发明提供的 Galunisertib 的晶型 R，在稳定性、熔点、溶解度、体内外溶出、引湿性、生物有效性、黏附性、可压性、流动性以及加工性能、提纯作用、制剂生产等方面中的至少一方面上存在优势，特别是引湿性低、溶解度高、稳定性好、粒径均一，且相对于现有技术晶型 1，本发明提供的无水晶型在同等质量下有效成分含量更高。为含 Galunisertib 的药物开发提供了新的更好的选择，具有非常重要的意义。

### 附图说明

25 图 1 晶型 Q 的 XRPD 图。

图 2 晶型 Q 的 DSC 图。

图 3 晶型 Q 的 TGA 图。

图 4 晶型 Q 的  $^1\text{H}$  NMR 图。

图 5 晶型 R 的 XRPD 图。

30 图 6 晶型 R 的 DSC 图。

图 7 晶型 R 的 TGA 图。

图 8 晶型 R 的  $^1\text{H}$  NMR 图。

图 9 晶型 R DVS 前后 XRPD 对比图 (上图为 DVS 前, 下图为 DVS 后)。

图 10 晶型 R 稳定性的 XRPD 对比图 (从上至下分别为起始 XRPD、在 25°C/60%RH 条件下放置 5 个月后的 XRPD、在 40°C/75%RH 条件下放置 1 个月后的 XRPD、在 60°C/75%RH 条件下放置 1 周后的 XRPD、在 80°C 条件下放置 1 周后的 XRPD)。

图 11 晶型 R 的 PSD 图。

### **具体实施方式**

本发明进一步参考以下实施例限定, 所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。对本领域技术人员显而易见的是, 对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

采集数据所用的仪器及方法:

本发明中所用到的缩写的解释如下:

XRPD: X 射线粉末衍射

DSC: 差示扫描量热分析

15 TGA: 热重分析

DVS: 动态水分吸附

$^1\text{H}$  NMR: 核磁共振氢谱

HPLC: 高效液相色谱

本发明所述的 X 射线粉末衍射图在 Bruker D2 PHASER X 射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的 X 射线粉末衍射的方法参数如下:

X 射线光源: Cu,  $K\alpha$

$K\alpha 1$  (Å): 1.54060;  $K\alpha 2$  (Å): 1.54439

$K\alpha 2/K\alpha 1$  强度比例: 0.50

电压: 30 仟伏特 (kV)

25 电流: 10 毫安培 (mA)

扫描范围: 自 3.0 至 40.0 度

本发明所述的 DSC 图在 TA Q2000 上采集。本发明所述的 DSC 的方法参数如下:

扫描速率: 10 °C/min

保护气体: 氮气

30 本发明所述的热重分析 (TGA) 图在 TA Q500 上采集。本发明所述的热重分析 (TGA) 的方法参数如下:

扫描速率：10 °C/min

保护气体：氮气

核磁共振氢谱数据 (<sup>1</sup>H NMR) 采自于 Bruker Avance II DMX 400M HZ 核磁共振波谱仪。称量 1-5 mg 样品，用 0.5 mL 氘代二甲亚砜溶解，配成 2-10 mg/mL 的溶液。

5 本发明中所述的粒径分布结果是在 Microtrac 公司的 S3500 型激光粒度分析仪上采集。Microtrac S3500 配备 SDC (Sample Delivery Controller) 进样系统。本测试采用湿法，测试分散介质为 Isopar G。所述的激光粒度分析仪的方法参数如下：

粒度分布：体积分布	采集时间：10 秒
分散介质：Isopar G	粒度坐标：标准
采集次数：3 次	分散介质折射率：1.42
透明度：透明	残留：启用
颗粒折射率：1.5	流速：60*
颗粒形状：不规则	过滤：启用
超声功率：30 瓦	超声时间：超声 30 秒

\*：流速 60%为 65 毫升/秒的 60% 。

10 本发明中高效液相色谱(HPLC)数据采自于安捷伦 1260，所用检测器为二极管阵列检测器(DAD)。本发明有关物质的 HPLC 方法参数如下：

- 1、色谱柱：Waters XBridge 150\*4.6mm，5 μm
- 2、流动相：A：2mmol/L 庚烷磺酸钠水溶液，pH3.0  
B：乙腈溶液

洗脱梯度如下：

Time (min)	%B
0.0	10
20.0	40
40.0	80
45.0	80
46.0	10
55.0	10

- 15 3、流速：1mL/min
- 4、进样量：5μl
- 5、检测波长：220nm



6、柱温：40 °C

7、稀释剂：50%乙腈

除非特殊说明，以下实施例均在室温条件下操作。

以下实施例中所使用的 Galunisertib 原料可根据现有技术 WO2007018818A1 文献所记载的方法制备获得，制备得到的 Galunisertib 原料为一水合物晶型。

### **实施例 1：晶型 Q 的制备**

称取 20.0 mg Galunisertib 原料放入 1.5 mL 玻璃小瓶中，加入 0.4 mL 的甲醇形成悬浊液，置于 25 °C 下搅拌 48 小时，离心所得固体为晶型 Q，XRPD 图如图 1 所示，XRPD 图显示晶型 Q 在 7.7°±0.2°、8.9°±0.2°、11.2°±0.2°、11.9°±0.2°、16.7°±0.2°、17.5±0.2°、18.8°±0.2°、23.9°±0.2°、24.8°±0.2° 中的一处或多处具有特征峰。

当进行差示扫描量热分析时，加热至 117 °C 附近开始出现第一个吸热峰，加热至 163 °C 附近开始出现第二个吸热峰，随后出现一个放热峰，加热至 242 °C 附近开始出现第三个吸热峰，加热至 248 °C 附近开始出现第四个吸热峰，其 DSC 图如图 2。当进行热重分析时，加热至 150 °C 时，具有约 7.1% 的质量损失，其 TGA 图如图 3。

晶型 Q 的核磁数据如图 4 所示，结果如下：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, J=1.7, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 6.93 (p, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.11 (q, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.63 (dt, 2H), 1.74 (s, 3H)。根据核磁数据可知，晶型 Q 为甲醇溶剂合物。

### **实施例 2：晶型 R 的制备**

称取 10.5 mg Galunisertib 的甲醇溶剂合物晶型 Q 在 DSC 仪器上进行加热实验，样品进行闭盖加热，以 10 °C/min 加热至 140 °C，停留 2 min，得到固体。经检测，所得固体为晶型 R，其 XRPD 数据如表 1 所示，XRPD 图如图 5 所示。

当进行差示扫描量热分析时，加热至 169 °C 附近开始出现第一个吸热峰，随后出现一个放热峰，加热至 242 °C 附近开始出现第二个吸热峰，加热至 248 °C 附近开始出现第三个吸热峰，其 DSC 图如图 6。当进行热重分析时，加热至 180 °C 时，具有约 0.1% 的质量损失，其 TGA 图如图 7。

晶型 R 的核磁数据如图 8 所示，结果如下：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.44-7.34 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)。

表 1

2 $\theta$	d 间隔	强度%
8.90	9.94	100.00
11.83	7.48	29.91
14.89	5.95	14.05
15.50	5.72	24.02
17.28	5.13	32.33
17.47	5.08	37.72
17.97	4.94	27.00
19.16	4.63	6.78
19.62	4.53	10.03
20.03	4.43	6.57
21.10	4.21	7.04
21.64	4.11	4.42
22.07	4.03	2.27
23.76	3.74	38.54
25.57	3.48	56.65
27.11	3.29	3.12
28.32	3.15	10.98
28.53	3.13	14.59
30.16	2.96	3.76

### 实施例 3: 晶型 R 的引湿性

称取本发明晶型 R 与 WO2007018818A1 晶型 1 各约 10 mg 采用动态水分吸附(DVS) 仪测试其引湿性, 在 0-95%-0 相对湿度下循环一次, 记录每个湿度下的质量变化。实验结果如表 2 所示, 晶型 R DVS 前后的 XRPD 对比图如图 9 所示。

5

表 2

晶型 \ 相对湿度	80%相对湿度(RH)的增重
晶型 R	0.18%
WO2007018818A1 晶型 1	0.39%

晶型 R 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.18%, WO2007018818A1 晶型 1 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.39%, 晶型 R 的引湿性优于现有技术。

**实施例 12: 晶型 R 的稳定性**

称取本发明制备得到的晶型 R 各 5mg, 分别放置在 25°C/60%RH、40°C/75%RH、60°C/75%RH、80°C 条件下放置, 采用 HPLC 和 XRPD 法测定晶型与纯度的变化。结果如表 3 所示, XRPD 对比图如图 10 所示。

5

表 3

起始晶型	放置条件	放置时间	晶型	纯度
晶型 R	起始	—	晶型 R	99.93%
	25°C/60% RH	5 个月	晶型 R	99.98%
	40°C/75%RH	1 个月	晶型 R	99.94%
	60°C/75%RH	1 周	晶型 R	99.94%
	80°C	1 周	晶型 R	99.94%

结果表明, 晶型 R 在 25°C/60%RH 条件下至少可稳定 5 个月, 晶型 R 在 40°C/75%RH 条件下至少可稳定 1 个月, 在 60°C/75%RH、80°C 条件下至少可稳定 1 周, 晶型与化学纯度基本保持不变, 晶型 R 具有较好的物理化学稳定性。

**实施例 13: 晶型 R 的溶解度**

10

模拟胃肠道液体例如 SGF(模拟胃液)、FaSSIF(模拟禁食状态肠液)、FeSSIF(模拟喂食状态肠液)属于生物相关介质, 此类介质能更好地反映胃肠道生理环境对药物释放产生的影响, 在此类介质中测试的溶解度与人体环境中的溶解度更加接近。

取本发明的晶型 R 及 WO2007018818A1 晶型 1 各 30 mg 分别溶于 2 mL 的 SGF、2 mL 的 FaSSIF、2 mL 的 FeSSIF 及 2 mL 的水配制成饱和溶液, 平衡 0.25 小时后用高效液相色谱法测试饱和溶液中样品的含量(mg/mL), 结果如表 4 所示。

15

表 4

晶型 \ 溶解度	SGF(mg/mL)	FeSSIF(mg/mL)	FaSSIF(mg/mL)
	WO2007018818A1 晶型 1	3.90	0.11
晶型 R	5.35	0.32	0.070

结果表明晶型 R 在 SGF、FaSSIF 和 FeSSIF 中均比现有技术晶型 1 具有更高的溶解度, 特别是在 FeSSIF 中, 晶型 R 的溶解度约是 WO2007018818A1 晶型 1 的 3 倍。

**实施例 14: 晶型 R 的粒径分布**

20

分别取 10-30 mg 制备得到的晶型 R, 然后加入 10 mL Isopar G(含有 0.2%卵磷脂), 将待测样品充分混合均匀后加入 SDC 进样系统中, 超声 30s, 使样品量指示图达到合适位置,

开始实验，进行粒径分布的测试，从而得到按照体积计算的平均粒径、粒径分布中（体积分布）占 10% 所对应的粒径、粒径分布中（体积分布）占 50% 所对应的粒径，测试结果如表 5 示，晶型 R 的粒度分布图如图 11 所示。

表 5

晶型	MV ( $\mu\text{m}$ )	D10 ( $\mu\text{m}$ )	D50 ( $\mu\text{m}$ )	D90 ( $\mu\text{m}$ )
晶型 R	17	8	15	27

5 MV: 按照体积计算的平均粒径;

D10: 表示粒径分布中（体积分布）占 10% 所对应的粒径;

D50: 表示粒径分布中（体积分布）占 50% 所对应的粒径，又称中位径;

D90: 表示粒径分布中（体积分布）占 90% 所对应的粒径。

结果表明，晶型 R 具有均一的粒径分布。

10 上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

## 权 利 要 求 书

1. 一种 Galunisertib 的晶型 R, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图在  $2\theta$  值为  $8.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$  处具有特征峰。
2. 根据权利要求 1 所述的晶型 R, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图在  $2\theta$  值为  $17.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$  中的一处或两处或三处具有特征峰。
- 5 3. 根据权利要求 1 所述的晶型 R, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图在  $2\theta$  值为  $15.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$  中的一处或两处或三处具有特征峰。
4. 一种权利要求 1 中所述晶型 R 的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包含: 将 Galunisertib 的甲醇溶剂合物加热至  $130\sim 150^{\circ}\text{C}$ , 停留 1~5 min 得到晶型 R。
5. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其特征在于: 所述加热温度为  $140^{\circ}\text{C}$ , 所述停留时间  
10 为 2 min。
6. 一种药用组合物, 所述药用组合物包含有效治疗量的权利要求 1 中所述的晶型 R 及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
7. 权利要求 1 中所述的晶型 R 在制备 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂药物中的用途。
8. 权利要求 1 中所述的晶型 R 在制备治疗骨髓增生异常综合症药物中的用途。

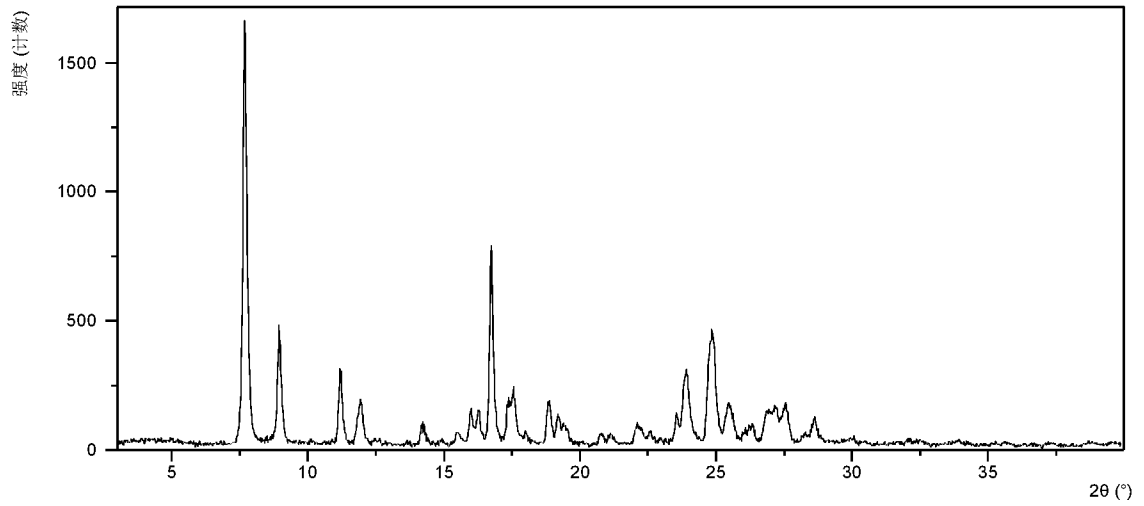


图 1

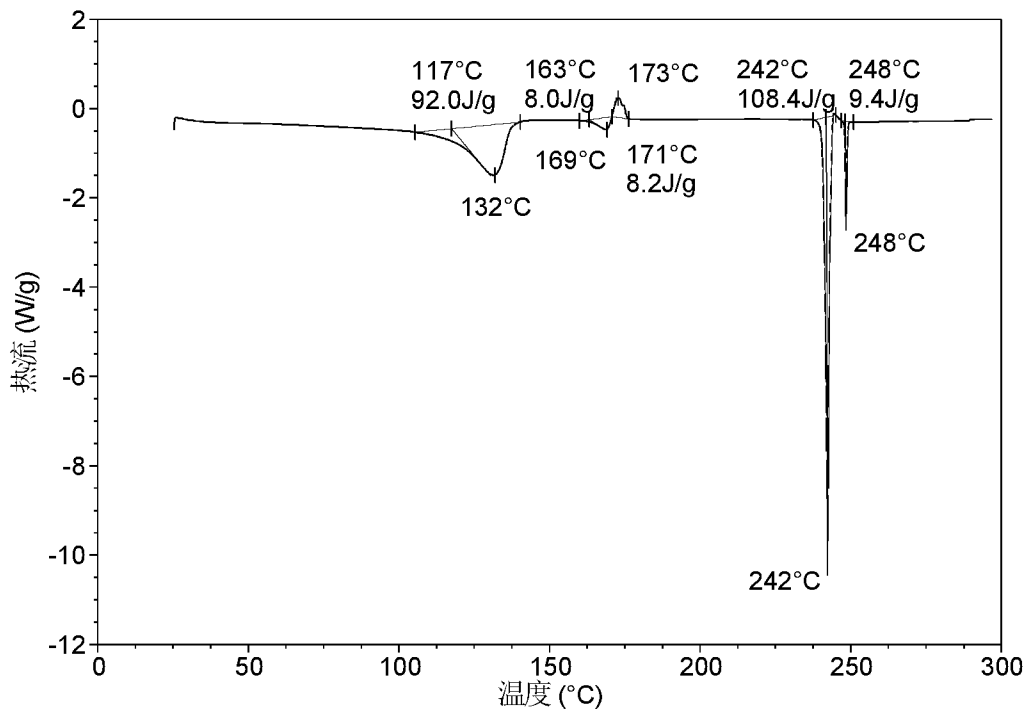


图 2

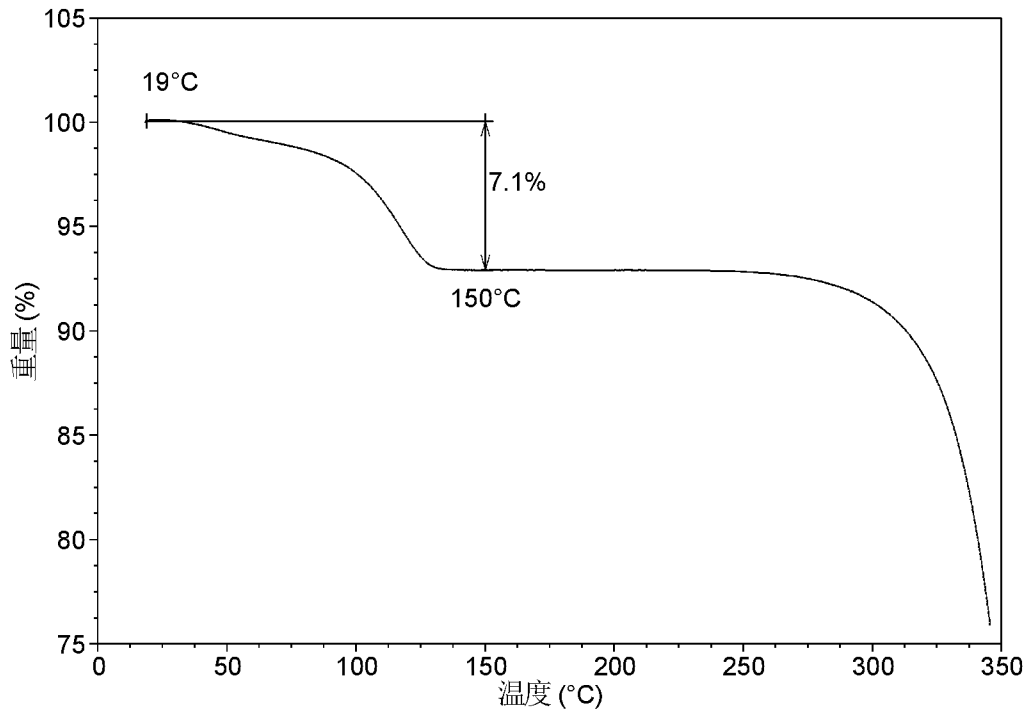


图 3

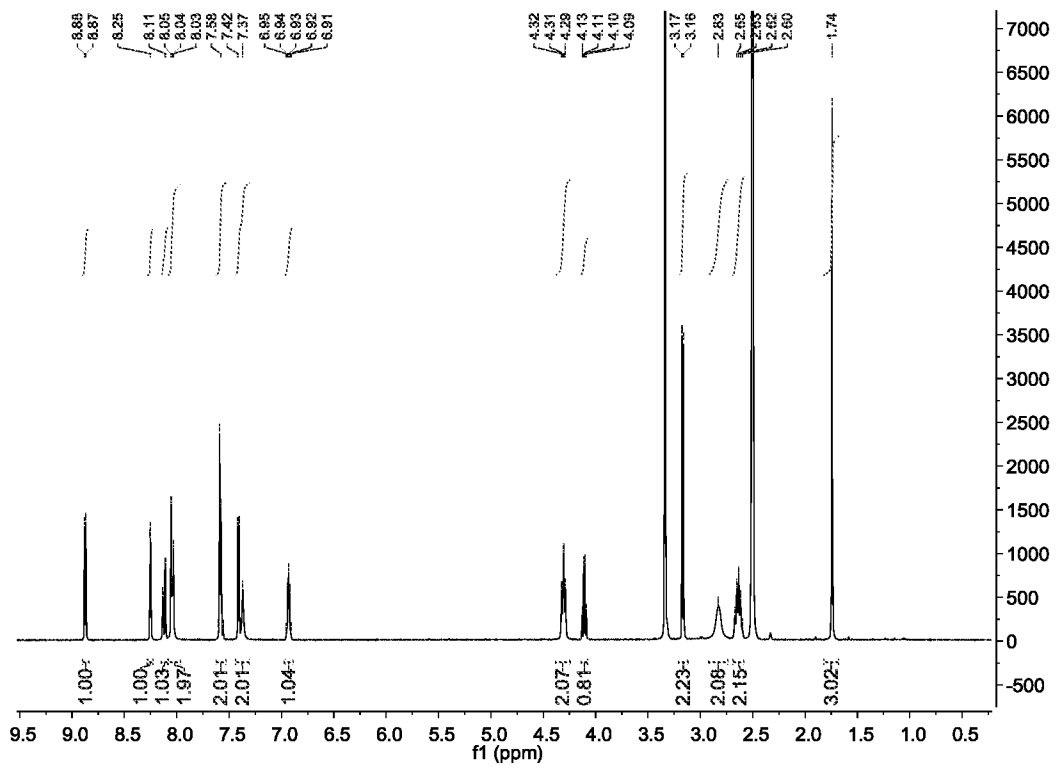


图 4

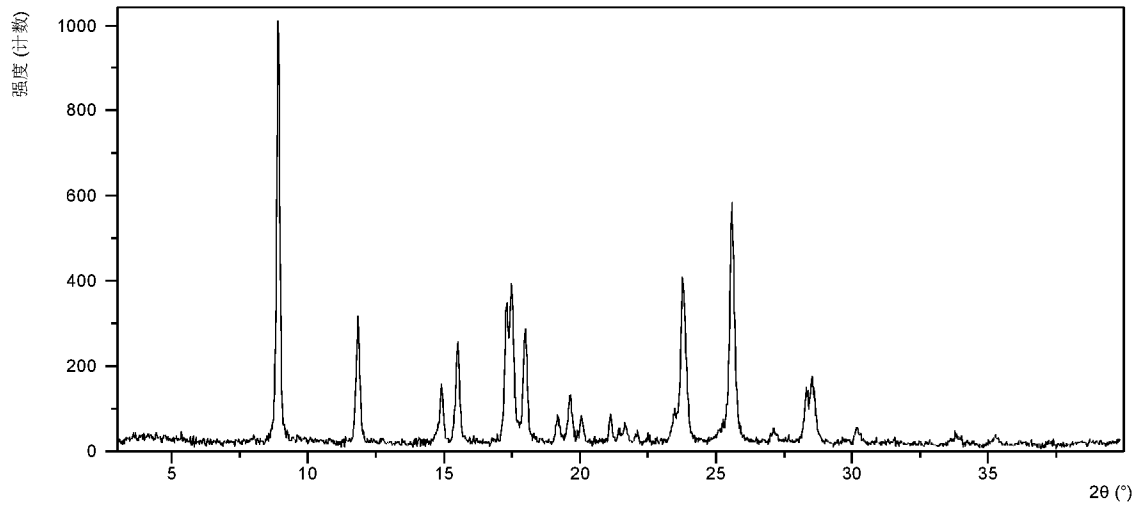


图 5

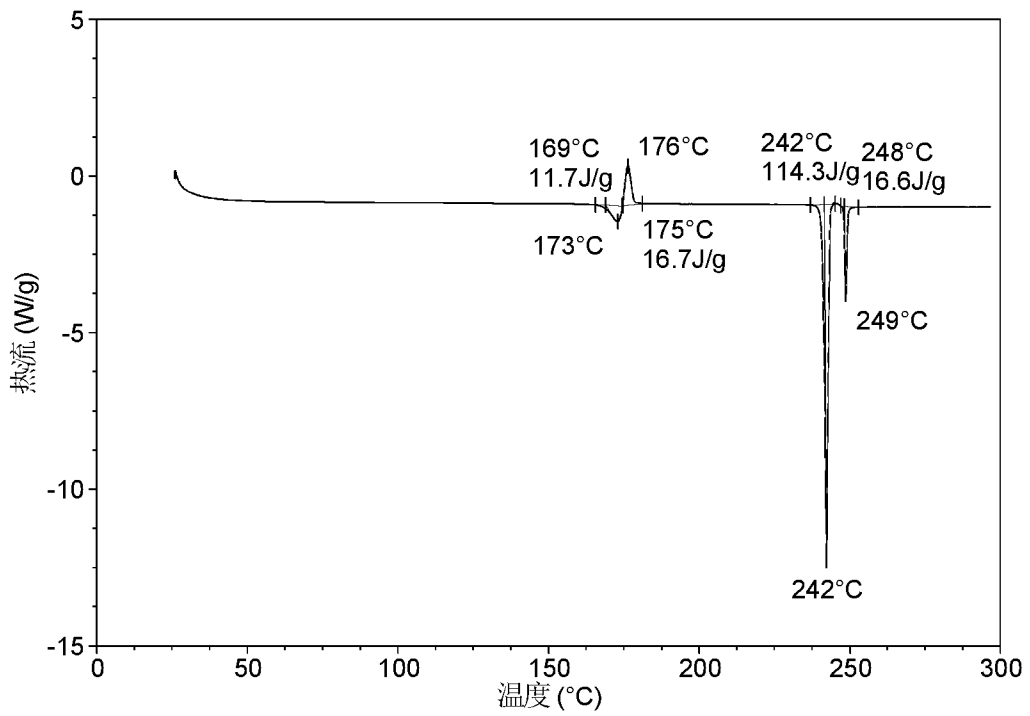


图 6



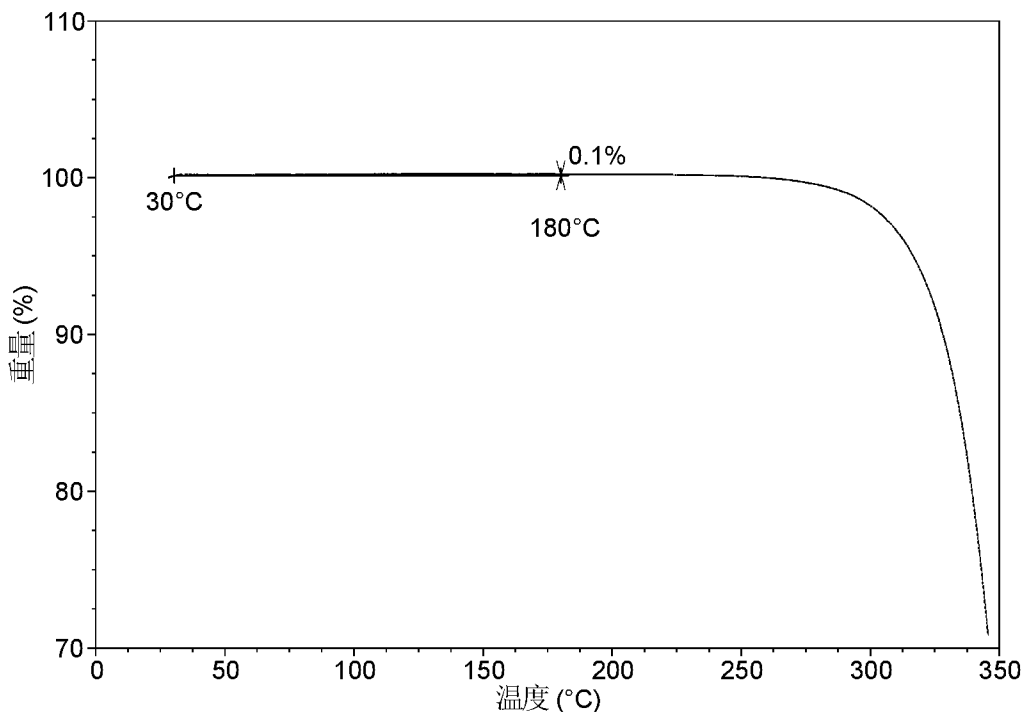


图 7

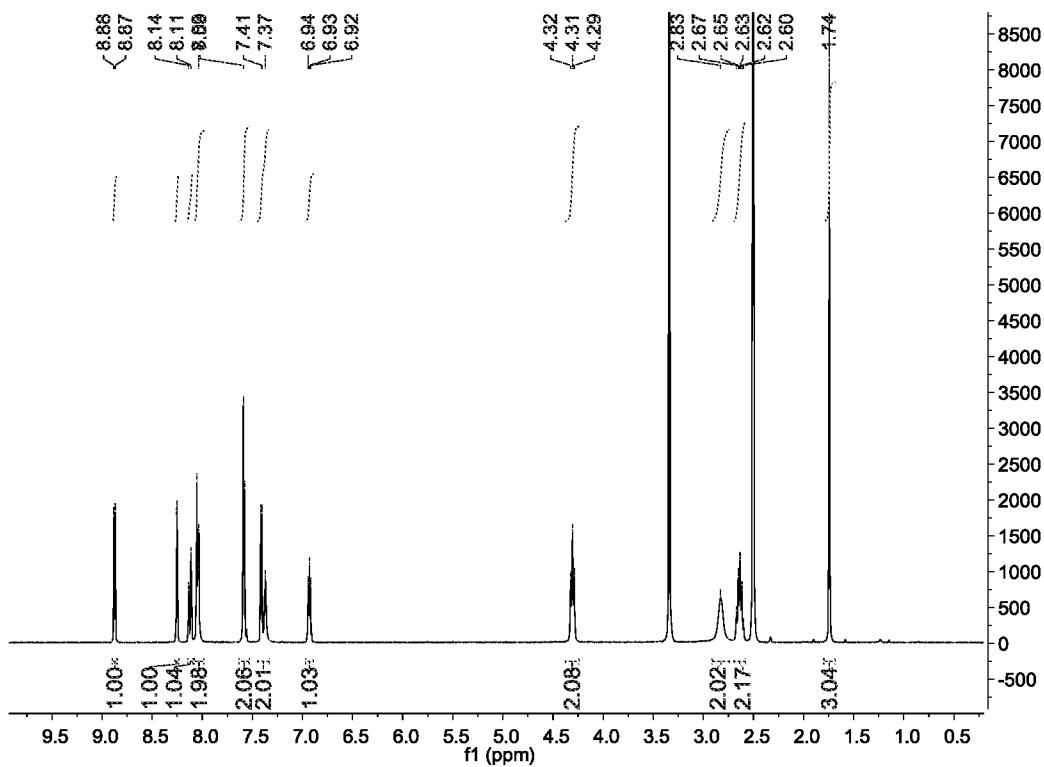


图 8

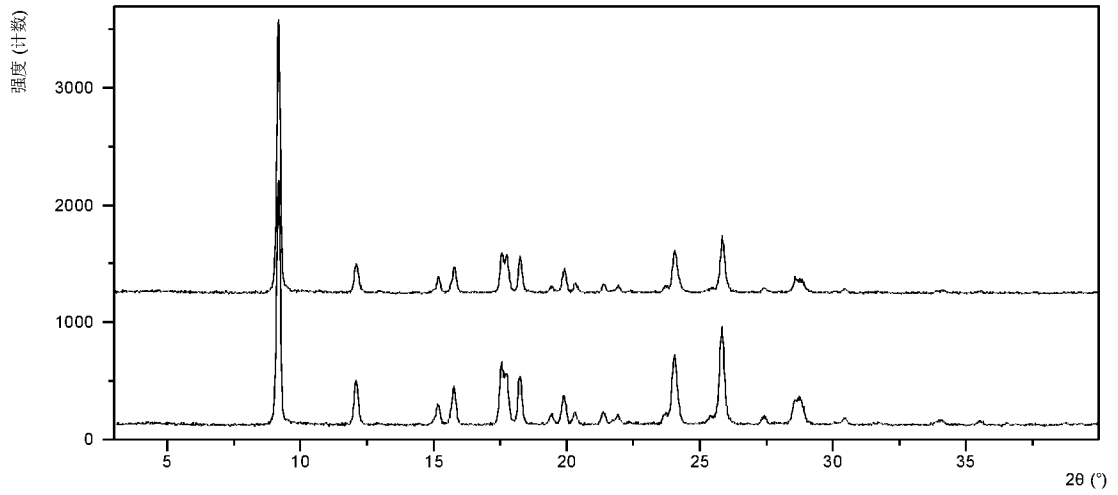


图 9

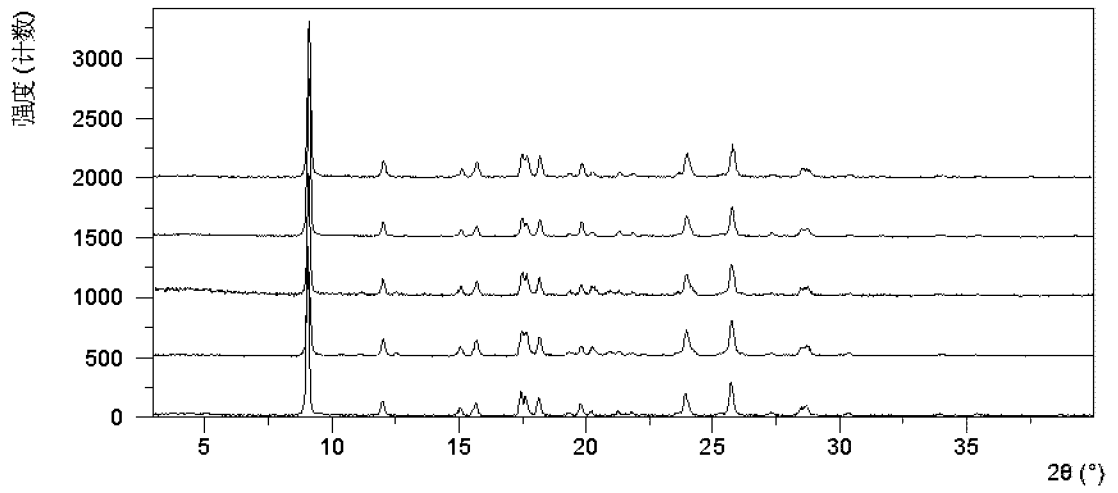
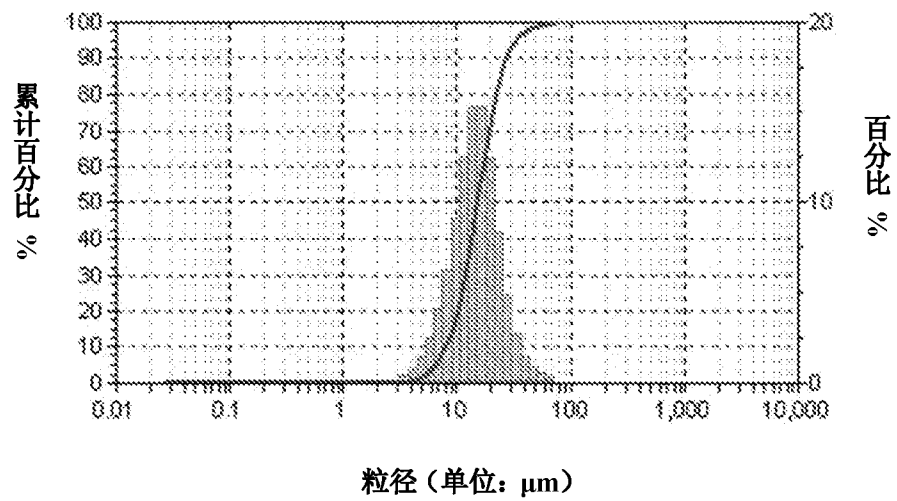


图 10



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/103417

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4162(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487; A61K31; A61P35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; DWPI; SIPOABS; CNTXT; CNKI; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS: 苏州科睿思制药, 陈敏华, 张炎锋, 高慧, 陈宇浩, 张晓宇, 刘佳佳, 晶型, Galunisertib, CRYSTAL?, LY2157299, LY-2157299, RN number 700874-72-2

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JEFFRY, K. NIEMEIER et al. "Application of Kinetic Modeling and Competitive Solvent Hydrolysis in the Development of a Highly Selective Hydrolysis of a Nitrile to an Amide" <i>Org. Process Res. Dev.</i> , Vol. 18, No. 3, 11 February 2014 (2014-02-11), ISSN: 1083-6160, pages 410-416, and page 415, left column, paragraph 2	1-8
X	CN 1714090 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 December 2005 (2005-12-28) example 2, description, page 11, lines 14-16, page 16, paragraph 1, page 14, paragraphs 2 and 3 and page 15, paragraph 1	1-8
X	WO 2007018818 A1 (ELI LILLY AND COMPANY ET AL.) 15 February 2007 (2007-02-15) description, page 6, pages 8 and 9, preparation example 1, and examples 1-3	1-8
X	WO 2018006870 A1 (CRYSTAL PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO., LTD.) 11 January 2018 (2018-01-11) example 1, and table 1	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2018

Date of mailing of the international search report

13 November 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/  
CN)  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing  
100088  
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/103417**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1714090	A	28 December 2005	KR	101057282	B1	16 August 2011
				NZ	538942	A	26 January 2007
				AU	2003291643	B2	13 May 2010
				DE	60308893	T2	15 March 2007
				EA	008387	B1	27 April 2007
				PL	376797	A1	09 January 2006
				MX	PA05005432	A	03 August 2005
				US	2008027102	A1	31 January 2008
				HK	1081948	A1	04 May 2007
				EA	200500859	A1	27 October 2005
				NO	20053045	A	21 June 2005
				AT	341550	T	15 October 2006
				KR	20050083945	A	26 August 2005
				EP	1565471	A1	24 August 2005
				CN	100345852	C	31 October 2007
				ZA	200503121	B	26 July 2006
				HR	P20050436	A2	31 October 2005
				US	7265225	B2	04 September 2007
				DE	60308893	D1	16 November 2006
				ZA	200503121	A	26 July 2006
				JP	2006514012	A	27 April 2006
				CO	5570677	A2	31 October 2005
				PT	1565471	E	31 January 2007
				WO	2004048382	A1	10 June 2004
				US	7834029	B2	16 November 2010
				ES	2273046	T3	01 May 2007
				IL	168190	A	31 January 2011
				CR	7830	A	20 June 2005
				AU	2003291643	A1	18 June 2004
				EP	1565471	B1	04 October 2006
EC	SP055807	A	11 August 2005				
DK	1565471	T3	05 February 2007				
US	2006040983	A1	23 February 2006				
NO	331403	B1	19 December 2011				
EG	25822	A	23 August 2012				
JP	4542906	B2	15 September 2010				
CA	2501322	C	10 May 2011				
UA	80571	C2	10 October 2007				
HR	P20050436	B1	08 November 2013				
CA	2501322	A1	10 June 2004				
BR	0315337	A	16 August 2005				
IN	200500943	P2	21 April 2006				
IN	212279	B	30 November 2007				
<hr/>							
WO	2007018818	A1	15 February 2007	SI	1910370	T1	30 June 2015
				PT	1910370	E	30 June 2015
				IL	188181	D0	20 March 2008
				RS	53999	B1	30 October 2015
				DK	1910370	T3	08 June 2015
				EP	1910370	B1	22 April 2015
				HR	P20150474	T1	05 June 2015

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/103417**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 7872020 B2	18 January 2011
		BR PI0613639 A2	22 February 2012
		US 2010120854 A1	13 May 2010
		HU E025209 T2	29 March 2016
		EP 1910370 A1	16 April 2008
		MX 2008001020 A	25 March 2008
		JP 2009502780 A	29 January 2009
		CA 2616196 C	21 August 2012
		ES 2542425 T3	05 August 2015
		JP 5242391 B2	24 July 2013
		IL 188181 A	28 May 2014
		CA 2616196 A1	15 February 2007
		MX 304272 B	15 October 2012
		IN 201204063 P1	30 May 2014
		IN 200800110 P1	08 August 2008
		IN 253324 B	20 July 2012
WO 2018006870 A1	11 January 2018	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/103417

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4162(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487; A61K31; A61P35</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;DWPI;SIPOABS;CNTXT;CNKI;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS:苏州科睿思制药, 陈敏华, 张炎锋, 高慧, 陈宇浩, 张晓宇, 刘佳佳, 晶型, Galunisertib, CRYSTAL?, LY2157299, LY-2157299, RN号700874-72-2</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Jeffrey K. Niemeier 等. "Application of Kinetic Modeling and Competitive Solvent Hydrolysis in the Development of a Highly Selective Hydrolysis of a Nitrile to an Amide" Org. Process Res. Dev., 第18卷, 第3期, 2014年 2月 11日 (2014 - 02 - 11), ISSN: 1083-6160, 第410-416页, 第415页左栏第2段</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1714090 A (伊莱利利公司) 2005年 12月 28日 (2005 - 12 - 28) 实施例2, 说明书第11页第14-16行, 第16页第1段, 第14页第2-3段, 第15页第1段</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2007018818 A1 (LILLY CO ELI等) 2007年 2月 15日 (2007 - 02 - 15) 说明书第6页, 第8, 9页制备例1, 实施例1-3</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018006870 A1 (苏州科睿思制药有限公司) 2018年 1月 11日 (2018 - 01 - 11) 实施例1, 表1</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	Jeffrey K. Niemeier 等. "Application of Kinetic Modeling and Competitive Solvent Hydrolysis in the Development of a Highly Selective Hydrolysis of a Nitrile to an Amide" Org. Process Res. Dev., 第18卷, 第3期, 2014年 2月 11日 (2014 - 02 - 11), ISSN: 1083-6160, 第410-416页, 第415页左栏第2段	1-8	X	CN 1714090 A (伊莱利利公司) 2005年 12月 28日 (2005 - 12 - 28) 实施例2, 说明书第11页第14-16行, 第16页第1段, 第14页第2-3段, 第15页第1段	1-8	X	WO 2007018818 A1 (LILLY CO ELI等) 2007年 2月 15日 (2007 - 02 - 15) 说明书第6页, 第8, 9页制备例1, 实施例1-3	1-8	X	WO 2018006870 A1 (苏州科睿思制药有限公司) 2018年 1月 11日 (2018 - 01 - 11) 实施例1, 表1	1-8
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	Jeffrey K. Niemeier 等. "Application of Kinetic Modeling and Competitive Solvent Hydrolysis in the Development of a Highly Selective Hydrolysis of a Nitrile to an Amide" Org. Process Res. Dev., 第18卷, 第3期, 2014年 2月 11日 (2014 - 02 - 11), ISSN: 1083-6160, 第410-416页, 第415页左栏第2段	1-8															
X	CN 1714090 A (伊莱利利公司) 2005年 12月 28日 (2005 - 12 - 28) 实施例2, 说明书第11页第14-16行, 第16页第1段, 第14页第2-3段, 第15页第1段	1-8															
X	WO 2007018818 A1 (LILLY CO ELI等) 2007年 2月 15日 (2007 - 02 - 15) 说明书第6页, 第8, 9页制备例1, 实施例1-3	1-8															
X	WO 2018006870 A1 (苏州科睿思制药有限公司) 2018年 1月 11日 (2018 - 01 - 11) 实施例1, 表1	1-8															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>																	
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																
2018年 9月 29日	2018年 11月 13日																
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																
中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	黄清昌																
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-512)-88996877																

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/103417

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1714090	A	2005年 12月 28日	KR	101057282	B1	2011年 8月 16日
				NZ	538942	A	2007年 1月 26日
				AU	2003291643	B2	2010年 5月 13日
				DE	60308893	T2	2007年 3月 15日
				EA	008387	B1	2007年 4月 27日
				PL	376797	A1	2006年 1月 9日
				MX	PA05005432	A	2005年 8月 3日
				US	2008027102	A1	2008年 1月 31日
				HK	1081948	A1	2007年 5月 4日
				EA	200500859	A1	2005年 10月 27日
				NO	20053045	A	2005年 6月 21日
				AT	341550	T	2006年 10月 15日
				KR	20050083945	A	2005年 8月 26日
				EP	1565471	A1	2005年 8月 24日
				CN	100345852	C	2007年 10月 31日
				ZA	200503121	B	2006年 7月 26日
				HR	P20050436	A2	2005年 10月 31日
				US	7265225	B2	2007年 9月 4日
				DE	60308893	D1	2006年 11月 16日
				ZA	200503121	A	2006年 7月 26日
				JP	2006514012	A	2006年 4月 27日
				CO	5570677	A2	2005年 10月 31日
				PT	1565471	E	2007年 1月 31日
				WO	2004048382	A1	2004年 6月 10日
				US	7834029	B2	2010年 11月 16日
				ES	2273046	T3	2007年 5月 1日
				IL	168190	A	2011年 1月 31日
				CR	7830	A	2005年 6月 20日
				AU	2003291643	A1	2004年 6月 18日
				EP	1565471	B1	2006年 10月 4日
				EC	SP055807	A	2005年 8月 11日
				DK	1565471	T3	2007年 2月 5日
				US	2006040983	A1	2006年 2月 23日
				NO	331403	B1	2011年 12月 19日
				EG	25822	A	2012年 8月 23日
				JP	4542906	B2	2010年 9月 15日
				CA	2501322	C	2011年 5月 10日
				UA	80571	C2	2007年 10月 10日
				HR	P20050436	B1	2013年 11月 8日
				CA	2501322	A1	2004年 6月 10日
				BR	0315337	A	2005年 8月 16日
				IN	200500943	P2	2006年 4月 21日
				IN	212279	B	2007年 11月 30日
WO	2007018818	A1	2007年 2月 15日	SI	1910370	T1	2015年 6月 30日
				PT	1910370	E	2015年 6月 30日
				IL	188181	D0	2008年 3月 20日
				RS	53999	B1	2015年 10月 30日
				DK	1910370	T3	2015年 6月 8日
				EP	1910370	B1	2015年 4月 22日
				HR	P20150474	T1	2015年 6月 5日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/103417

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 7872020 B2	2011年 1月 18日
		BR P10613639 A2	2012年 2月 22日
		US 2010120854 A1	2010年 5月 13日
		HU E025209 T2	2016年 3月 29日
		EP 1910370 A1	2008年 4月 16日
		MX 2008001020 A	2008年 3月 25日
		JP 2009502780 A	2009年 1月 29日
		CA 2616196 C	2012年 8月 21日
		ES 2542425 T3	2015年 8月 5日
		JP 5242391 B2	2013年 7月 24日
		IL 188181 A	2014年 5月 28日
		CA 2616196 A1	2007年 2月 15日
		MX 304272 B	2012年 10月 15日
		IN 201204063 P1	2014年 5月 30日
		IN 200800110 P1	2008年 8月 8日
		IN 253324 B	2012年 7月 20日
WO 2018006870 A1	2018年 1月 11日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)