



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111777595 A

(43) 申请公布日 2020.10.16

(21) 申请号 202010710201.6

(22) 申请日 2020.07.22

(71) 申请人 上海希迈医药科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)  
自由贸易试验区张衡路1999号9幢三  
层

申请人 上海创诺医药集团有限公司

(72) 发明人 彭欢 张凤杰 张良

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

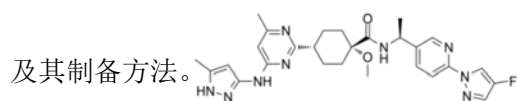
权利要求书3页 说明书14页 附图16页

(54) 发明名称

一种环己烷甲酰胺类化合物的新晶型及其  
制备方法

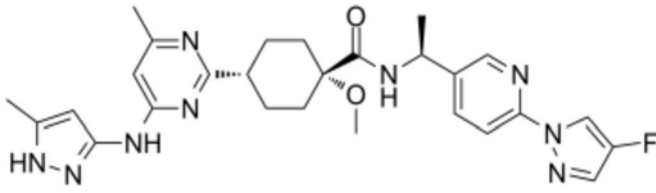
(57) 摘要

本发明提供了(1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-  
氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-  
4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)噻  
啶-2-基)环己烷甲酰胺(式(I)化合物)的新晶型



(I)

1. 一种如式 (I) 所示的化合物的晶型:



(I)。

2. 如权利要求1所述的晶型,其特征在于,所述晶型选自下组:晶型CM-I、晶型CM-II、晶型CM-III;

其中,所述晶型CM-I的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

所述晶型CM-II的XRPD包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

所述晶型CM-III的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

3. 如权利要求2所述的晶型,其特征在于,所述晶型CM-I具有选自下组的一个或多个特征:

1) 所述晶型CM-I的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

2) 所述晶型CM-I具有基本如图1所示的XRPD图;

3) 所述晶型CM-I具有基本如图2所示的TGA图;

4) 所述晶型CM-I具有基本如图3所示的DSC图。

5) 所述晶型CM-I具有基本如图4所示的 $^1\text{H}$  NMR图谱。

4. 如权利要求2所述的晶型,其特征在于,所述晶型CM-II具有选自下组的一个或多个特征:

1) 所述晶型CM-II的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $3.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

2) 所述晶型CM-II具有基本如图9所示的XRPD图;

3) 所述晶型CM-II具有基本如图10所示的TGA图;

4) 所述晶型CM-II具有基本如图11所示的DSC图;

5) 所述晶型CM-II具有基本如图12所示的 $^1\text{H}$  NMR图谱。

5. 如权利要求2所述的晶型,其特征在于,所述晶型CM-III具有选自下组的一个或多个特征:

1) 所述晶型CM-III的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

2) 所述晶型CM-III具有基本如图17所示的XRPD图；

3) 所述晶型CM-III具有基本如图18所示的TGA图；

4) 所述晶型CM-III具有基本如图19所示的DSC图；

5) 所述晶型CM-III具有基本如图20所示的 $^1\text{H}$  NMR图谱。

6. 如权利要求1所述的晶型，其特征在于，所述晶型选自下组：晶型CM-IV、晶型CM-V、晶型CM-VI、晶型CM-VII、晶型CM-VIII；

其中，所述晶型CM-IV的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $5.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

所述晶型CM-V的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

所述晶型CM-VI的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $5.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

所述晶型CM-VII，其XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $2.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

所述晶型CM-VIII的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

7. 如权利要求6所述的晶型，其特征在于，所述晶型具有选自下组的一个或多个特征：

1) 所述晶型CM-IV的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $5.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

2) 所述晶型CM-IV具有基本如图25所示的XRPD图；

3) 所述晶型CM-V的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

4) 所述晶型CM-V具有基本如图26所示的XRPD图；

5) 所述晶型CM-VI的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $2\theta$ 值为 $5.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

6) 所述晶型CM-VI具有基本如图27所示的XRPD图；

7) 所述晶型CM-VII的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $2.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

8) 所述晶型CM-VII具有基本如图28所示的XRPD图；

9) 所述晶型CM-VIII的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值： $2.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.6^\circ \pm$

0.2°、8.4°±0.2°、10.9°±0.2°、12.0°±0.2°、13.6°±0.2°、13.9°±0.2°、15.3°±0.2°、17.5°±0.2°、19.1°±0.2°、19.5°±0.2°、19.9°±0.2°、20.9°±0.2°、21.5°±0.2°、22.0°±0.2°、22.8°±0.2°、24.0°±0.2°、25.4°±0.2°、27.5°±0.2°、29.0°±0.2°。

10) 所述晶型CM-VIII具有基本如图29所示的XRPD图。

8. 一种如权利要求1-7任一所述的晶型的制备方法,其特征在于,

包括步骤:a) 提供式(I)化合物原料于第一溶剂中的溶液,向所述溶液中加入第二溶剂进行析晶,收集析出固体得到所述晶型。

或者,

包括步骤:b) 提供式(I)化合物原料于第一溶剂中的溶液,将所述溶液加入至第二溶剂中进行析晶,收集析出固体得到所述晶型。

或者,

包括步骤:c) 提供式(I)化合物原料于第一溶剂中的溶液,对所述溶液进行处理,得到固体,收集所得固体得到所述晶型;其中,所述的处理包括搅拌、挥发或冷却。

9. 一种药物组合物,其特征在于,所述组合物包括权利要求1-7任一所述的晶型以及药学上可接受的载体。

10. 如权利要求1-7所述的晶型的用途,所述用途包括:1) 制备式(I)化合物或其盐;2) 制备用于治疗RET变异导致的癌症的药物。

## 一种环己烷甲酰胺类化合物的新晶型及其制备方法

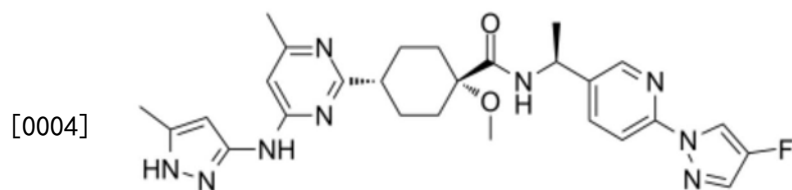
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,尤其涉及(1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)环己烷甲酰胺的新晶型及其制备方法。

### 背景技术

[0002] RET(Rearranged during transfection)是一种较为罕见的原癌基因,它位于人体10号染色体的长臂上,编码一个受体酪氨酸激酶。该受体跨越细胞膜两侧,通过形成蛋白复合体完成信号传导。RET蛋白在肾、肠胃系统的发育方面起着重要作用。在多种癌症中,RET基因改变会导致激酶激活,从而驱动肿瘤的形成和生长。起初,经研究发现RET基因改变与甲状腺乳头状癌的发生有关;近年来研究表明,在最致命的癌种之一—非小细胞肺癌(NSCLC)患者中也发现了该基因的改变。目前,全球并无任何可选择性靶向RET突变或融合的抗癌药物获批。虽然有几款已上市的多激酶抑制剂(MKIs)药物能够起到一定抑制作用,但它们靶向特异性不高,对RET活性的抑制效果有限,同时也可能因脱靶效应而产生毒副作用。以发生RET融合的NSCLC治疗为例,这些MKIs药物的客观缓解率(ORR)在28%~47%之间,且肿瘤很快会产生耐药突变。因此,对选择性靶向RET改变和预期耐药突变以提供持久临床益处的精准疗法存在着迫切的需求。

[0003] BLU667是Blueprint Medicines Corporation在研的口服、强效且对RET融合和突变(含耐药突变)具有高选择性的RET抑制剂,在靶向RET突变、融合及预期耐药机制方面显示出良好治疗前景。临床前研究显示,式(I)化合物对RET的选择性是大多数经检测激酶的100多倍,且对常见的RET融合、突变和预期的耐药突变也具有很强的活性,能够强有力抑制NSCLC、MTC和结直肠癌的生长,其中包括对其他多激酶抑制剂(MKIs)产生耐药的肿瘤。BLU667的化学名称为(1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)环己烷甲酰胺,其分子结构式如下所示:



(I)

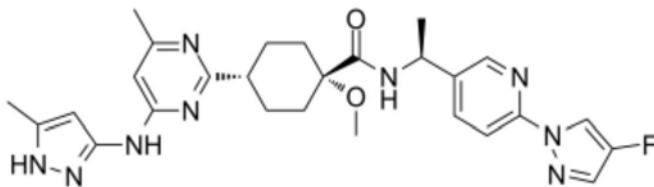
[0005] 现有技术中,尚无关于式(I)化合物晶型的报道。专利W02017079140报道了式(I)化合物,但未披露关于其晶型的信息。对于药物研发来讲,对多晶型的研究是一个至关重要的内容。晶型不同可造成药物的溶解度、稳定性和流动相等差异,从而影响药物的安全性和有效性,进而导致临床效果的不同。为了制备稳定的、适于药用的剂型,需要提供稳定性高、易于制备的晶型。因此,亟待针对该化合物的晶型开展研究,以找到适合药物开发的晶型。

## 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供易于制备、稳定性高的式(I)化合物的新晶型,以满足药物研究及工业化生产的需要。

[0007] 本发明的第一方面,提供了一种式(I)化合物的晶型:所述晶型包括晶型CM-I、CM-II、CM-III、CM-IV、CM-V、CM-VI、CM-VI、CM-VII和/或CM-VIII。

[0008]



(I)

[0009] 优选地,所述晶型选自下组:晶型CM-I、晶型CM-II、晶型CM-III;

[0010] 优选地,所述晶型CM-I的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0011] 优选地,所述晶型CM-I的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值:在 $2\theta$ 值为 $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0012] 优选地,所述晶型CM-I具有基本如图1所示的XRPD图;

[0013] 优选地,所述晶型CM-I具有基本如图2所示的TGA图;

[0014] 优选地,所述晶型CM-I具有基本如图3所示的DSC图。

[0015] 优选地,所述晶型CM-I具有基本如图4所示的 $^1\text{H}$  NMR图谱。

[0016] 优选地,所述晶型CM-I加热至 $100^\circ\text{C}$ 时具有约1.14%的失重。

[0017] 优选地,所述晶型CM-II的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0018] 优选地,所述晶型CM-II的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $3.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0019] 优选地,所述晶型CM-II的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $3.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0020] 优选地,所述晶型CM-II具有基本如图9所示的XRPD图;

[0021] 优选地,所述晶型CM-II具有基本如图10所示的TGA图;

[0022] 优选地,所述晶型CM-II具有基本如图11所示的DSC图;

[0023] 优选地,所述晶型CM-II具有基本如图12所示的 $^1\text{H}$  NMR图谱。

- [0024] 优选地,所述晶型CM-II,加热至100℃时具有约2.43%的失重。
- [0025] 优选地,所述晶型CM-III的XRPD图包括3个或3个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
- [0026] 优选地,所述晶型CM-III的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
- [0027] 优选地,所述晶型CM-III的XRPD图包括6个或6个以上选自下组的 $2\theta$ 值: $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
- [0028] 优选地,所述晶型CM-III具有基本如图17所示的XRPD图;
- [0029] 优选地,所述晶型CM-III具有基本如图18所示的TGA图;
- [0030] 优选地,所述晶型CM-III具有基本如图19所示的DSC图;
- [0031] 优选地,所述晶型CM-III具有基本如图20所示的 $^1\text{H}$  NMR图谱。
- [0032] 优选地,所述晶型CM-III,加热至120℃时具有约4.45%的失重。
- [0033] 优选地,所述晶型CM-IV,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $5.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0034] 优选地,所述晶型CM-IV,其X-射线衍射图在 $2\theta$ 值为 $5.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0035] 优选地,所述晶型CM-IV,其X-射线衍射图在 $2\theta$ 值为 $5.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0036] 优选地,所述晶型CM-IV具有基本如图25所示的XRPD图。
- [0037] 优选地,所述晶型CM-V的XRPD图在 $2\theta$ 值为 $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0038] 优选地,所述晶型CM-V具有基本如图26所示的XRPD图。
- [0039] 优选地,所述晶型CM-VI,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $5.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0040] 优选地,所述晶型CM-VI,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $5.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0041] 优选地,所述晶型CM-VI,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $5.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。
- [0042] 优选地,所述晶型CM-VI具有基本如图27所示的XRPD图。
- [0043] 优选地,所述晶型CM-VII,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $2.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0044] 优选地,所述晶型CM-VII,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $2.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0045] 优选地,所述晶型CM-VII,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $2.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0046] 优选地,所述晶型CM-VII具有基本如图28所示的XRPD图。

[0047] 优选地,所述晶型CM-VIII,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0048] 优选地,所述晶型CM-VIII,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $2.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0049] 优选地,所述晶型CM-VIII,其XRPD图在 $2\theta$ 值为 $2.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0050] 优选地,所述晶型CM-VIII具有基本如图29所示的XRPD图。

[0051] 本发明的第二方面,提供了制备上述晶型的方法,其特征在于,

[0052] 包括步骤:a)提供式(I)化合物原料于第一溶剂中的溶液,向所述溶液中加入第二溶剂进行析晶,收集析出固体得到所述晶型。

[0053] 或者,

[0054] 包括步骤:b)提供式(I)化合物原料于第一溶剂中的溶液,将所述溶液加入至第二溶剂中进行析晶,收集析出固体得到所述晶型。

[0055] 或者,

[0056] 包括步骤:c)提供式(I)化合物原料于第一溶剂中的溶液,对所述溶液进行处理,得到固体,收集所得固体得到所述晶型;其中,所述的处理包括搅拌、挥发或冷却。

[0057] 优选地,所述第一溶剂包括醇类溶剂、酮类溶剂、酰胺类溶剂、酯类溶剂、烃类溶剂、醚类溶剂,或其组合。

[0058] 优选地,所述醇类溶剂选自下组:甲醇、乙醇、异丙醇,或其组合。

[0059] 优选地,所述酮类溶剂选自下组:丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮、N-甲基吡咯烷酮,或其组合。

[0060] 优选地,所述酰胺类溶剂选自下组:N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,或其组合。

[0061] 优选地,所述酯类溶剂选自下组:乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丙酯,或其组合。

[0062] 优选地,所述烃类溶剂选自下组:氯仿、二氯甲烷、硝基甲烷、正庚烷、环己烷、甲苯,或其组合。

[0063] 优选地,所述醚类溶剂选自下组:苯甲醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃,或其组合。

[0064] 优选地,所述第二溶剂包括水,二甲基亚砷,硝基甲烷,或其组合。



- [0065] 优选地,所述析晶过程为静置析晶。
- [0066] 优选地,所述静置在密闭环境下进行。
- [0067] 优选地,所述式(I)化合物原料为式(I)化合物晶型或无定型。
- [0068] 本发明的第三方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:1)如第一方面所述的晶型;2)药学上可接受的载体。
- [0069] 本发明的第四方面,提供了一种如第三方面所述的药物组合物的用途,其用于治疗RET变异癌症。
- [0070] 本发明的第五方面,提供了如第一方面所述的晶型的用途,包括:1)制备式(I)化合物或其盐;2)制备用于治疗RET变异导致的癌症的药物。
- [0071] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

### 附图说明

- [0072] 图1是本发明晶型CM-I的XRPD图。
- [0073] 图2是本发明晶型CM-I的TGA图。
- [0074] 图3是本发明晶型CM-I的DSC图。
- [0075] 图4是本发明晶型CM-I的<sup>1</sup>H NMR谱图。
- [0076] 图5A是本发明晶型CM-I在25°C/92.5%相对湿度下放置10天的XRPD对比图(上图为放置前的XRPD图,下图为放置后的XRPD图)。
- [0077] 图5B是本发明晶型CM-I在40°C/75%相对湿度下放置10天的XRPD对比图(上图为放置前的XRPD图,下图为放置后的XRPD图)。
- [0078] 图6是本发明晶型CM-I碾磨前后的XRPD图(上图为碾磨前的XRPD图,下图为碾磨后的XRPD图)。
- [0079] 图7是本发明晶型CM-I的DVS图。
- [0080] 图8是本发明晶型CM-I测试DVS前后的XRPD图(上图为测试前的XRPD图,下图为测试后的XRPD图)
- [0081] 图9是本发明晶型CM-II的XRPD图。
- [0082] 图10是本发明晶型CM-II的TGA图。
- [0083] 图11是本发明晶型CM-II的DSC图。
- [0084] 图12是本发明晶型CM-II的<sup>1</sup>H NMR图谱
- [0085] 图13A是本发明晶型CM-II在25°C/92.5%相对湿度下放置10天的XRPD对比图(上图为放置前的XRPD图,下图为放置后的XRPD图)。
- [0086] 图13B是本发明晶型CM-II在40°C/75%相对湿度下放置10天的XRPD对比图(上图为放置前的XRPD图,下图为放置后的XRPD图)。
- [0087] 图14是本发明晶型CM-II碾磨前后的XRPD图(上图为碾磨前的XRPD图,下图为碾磨后的XRPD图)。
- [0088] 图15是本发明晶型CM-II的DVS图。
- [0089] 图16是本发明晶型CM-II测试DVS前后的XRPD图(上图为测试前的XRPD图,下图为

测试后的XRPD图)。

[0090] 图17是本发明晶型CM-III的XRPD图。

[0091] 图18是本发明晶型CM-III的TGA图。

[0092] 图19是本发明晶型CM-III的DSC图。

[0093] 图20是本发明晶型CM-III的<sup>1</sup>H NMR图谱

[0094] 图21A是本发明晶型CM-III在25℃/92.5%相对湿度下放置10天的XRPD对比图(上图为放置前的XRPD图,下图为放置后的XRPD图)。

[0095] 图21B是本发明晶型CM-III在40℃/75%相对湿度下放置10天的XRPD对比图(上图为放置前的XRPD图,下图为放置后的XRPD图)。

[0096] 图22是本发明晶型CM-III碾磨前后的XRPD图(上图为碾磨前的XRPD图,下图为碾磨后的XRPD图)。

[0097] 图23是本发明晶型CM-III的DVS图。

[0098] 图24是本发明晶型CM-III测试DVS前后的XRPD图(上图为测试前的XRPD图,下图为测试后的XRPD图)。

[0099] 图25是本发明晶型CM-IV的XRPD图。

[0100] 图26是本发明晶型CM-V的XRPD图。

[0101] 图27是本发明晶型CM-VI的XRPD图。

[0102] 图28是本发明晶型CM-VII的XRPD图。

[0103] 图29是本发明晶型CM-VIII的XRPD图。

## 具体实施方式

[0104] 本发明的发明人在研究过程中惊奇地发现了式(I)化合物的一系列新晶型。这些晶型制备简单,成本低廉,在稳定性、工艺可开发性等方面存在优势,对未来该药物的优化和开发具有重要意义。

[0105] 术语

[0106] 在本文中,除非特别说明,各缩写均为本领域技术人员所理解的常规含义。

[0107] 如本文所用,除非特别说明,术语“式(I)化合物原料”是指式(I)化合物的无定型(形)和/或各种晶型(包括本文提及的各种晶型和无定型、公开或未公开的各种文献或专利中提及的晶型或无定型)。

[0108] 优选地,本发明采用的式(I)化合物原料,为根据本发明实施例中提供的制备方法制备的BLU-667。

[0109] 如本文所用,“本发明的晶型”是指如本文中所述的BLU-667晶型CM-I、CM-II、CM-III、CM-IV、CM-V、CM-VI、CM-VII和CM-VIII。

[0110] 如本文所用,“缓慢加入”的方式,包括但不限于:逐滴滴加,沿容器壁缓慢加入等。

[0111] 通用方法

[0112] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

[0113] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意

义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0114] 本发明中所用的溶剂均为分析纯,含水量约为0.1%。实施例作为原料的式(I)化合物均通过购买。本发明所有的测试方法均为通用方法,测试参数如下:

[0115] XRPD图测定方法:

[0116] X-射线粉末衍射仪器:Bruker D2 Phaser X-射线粉末衍射仪;辐射源Cu (1.54184Å);发生器(Generator) kv:30kv;发生器(Generator) mA:10mA;起始的 $2\theta$ : $2.000^\circ$ ,扫描范围: $2.0000\sim 35.000^\circ$ ,扫描步长 $0.02^\circ$ ,扫描速度 $0.1\text{s/step}$ 。

[0117] TGA图测定方法:

[0118] 热重分析法(TGA)仪器:美国TA公司的TGA55型;测试前平衡时间:2h;温度范围: $20\sim 250^\circ\text{C}$ ;加热速率: $10^\circ\text{C/min}$ ;氮气流速: $40\text{mL/min}$ 。

[0119] DSC图测定方法:

[0120] 差示扫描量热法(DSC)仪器:美国TA公司的TA Q2000型;温度范围: $20\sim 250^\circ\text{C}$ ,加热速率: $10^\circ\text{C/min}$ ,氮气流速: $50\text{mL/min}$ 。

[0121] 核磁共振氢谱数据( $^1\text{H NMR}$ )采自于Bruker Avance II DMX 400M HZ核磁共振波谱仪。称取2mg样品,溶于0.6mL氘代二甲亚砜中,过滤,滤液加入核磁管中进行测试。

[0122] DVS图测定方法:

[0123] 动态水分吸附仪(DVS)仪器:美国TA公司的TA Q5000 SA型;温度: $25^\circ\text{C}$ ;氮气流速: $50\text{mL/min}$ ;单位时间质量变化: $0.002\%/min$ ;相对湿度范围: $0\%\text{RH}\sim 90\%\text{RH}$ 。

[0124] 在本发明中,除非特别说明,干燥所用的方法为本领域的常规干燥方法,例如在本发明的实施例中干燥是指在常规干燥用烘箱进行真空干燥或常压干燥。一般地,干燥 $0.1\sim 50\text{h}$ 或 $1\sim 30\text{h}$ 。

[0125] 本发明的主要优点在于:

[0126] (1) 提供了式(I)化合物的适于制备药物的晶型,这些晶型具备较好的晶型稳定性、机械稳定性,更有利于制剂产品的制备和储存。

[0127] (2) 本发明晶型具有较低的引湿性,因此对不同的湿度环境条件有更好的耐受,在便于包装和储存的同时,提升了后续制备的药品质量。

[0128] (3) 本发明提供的晶型的制备方法操作简便易行,成本低廉,适用于药物研发和工业化生产中。

[0129] 药物组合物和施用方法

[0130] 由于本发明的晶型或无定型具有优异的对癌症或肿瘤的治疗和预防作用,因此本发明的晶型或无定型以及含有本发明的晶型或无定型为主要活性成分的药物组合物可用于治疗和/或预防贫血。

[0131] 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明的晶型及药学上可以接受的赋形剂或载体。

[0132] 其中,“安全有效量”指的是:化合物(或晶型)的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有 $1\sim 2000\text{mg}$ 本发明的晶型/剂,更佳地,含有 $10\sim 200\text{mg}$ 本发明的晶型/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

[0133] “药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物

质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和,而不明显降低活性成分的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

[0134] 本发明的多晶型物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但并不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

[0135] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性成分与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

[0136] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性成分的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性成分也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0137] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性成分外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例知,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

[0138] 除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0139] 除了活性成分外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0140] 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0141] 用于局部给药的本发明的多晶型物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂,或必要时可能需要的推进剂一起混合。

[0142] 本发明的晶型可以单独给药,或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

[0143] 使用药物组合物时,是将安全有效量的本发明的多晶型物适用于需要治疗的哺乳

动物(如人),其中施用剂量为药理学上认为的有效给药剂量,对于60kg体重的人而言,日给药剂量通常为1~2000mg,优选20~500mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

[0144] 以下将通过具体实施例进一步阐述本发明,但并不用于限制本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

[0145] 实施例1:晶型CM-I的制备

[0146] 称取14mg式(I)化合物在30℃下溶于0.5mL乙醇中,过滤。滤液放置5℃下搅拌24h,有固体析出,所得固体为式(I)化合物晶型CM-I。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表1所示,其XRPD图如图1所示;对所得固体进行TGA测试,其谱图如图2所示;对所得固体进行DSC测试,其谱图如图3所示;对所得固体进行<sup>1</sup>H NMR测试,其谱图如图4所示,核磁数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.89(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.68(d, J=4.1Hz, 1H), 8.45(dd, J=17.2, 5.1Hz, 2H), 7.99(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.89(dd, J=15.6, 6.4Hz, 2H), 5.17-4.98(m, 1H), 3.13(s, 3H), 2.62(d, J=42.2Hz, 1H), 2.22(d, J=13.8Hz, 6H), 2.10-1.52(m, 9H), 1.46(d, J=7.0Hz, 3H)。

[0147] 表1

2θ (°)	相对强度	2θ (°)	相对强度
4.9	35.9%	20.5	8.2%
6.8	6.0%	21.6	1.6%
9.7	15.5%	22.9	25.5%
12.7	64.1%	23.5	11.9%
13.6	100.0%	23.7	13.8%
13.9	13.8%	24.5	1.4%
14.8	20.3%	25.5	1.9%
16.0	37.5%	26.0	21.1%
17.1	1.3%	27.8	5.9%
18.5	8.1%	28.4	1.3%
19.2	12.2%	29.3	4.3%
19.4	21.5%	29.7	5.7%
19.6	57.8%		

[0149] 实施例2:晶型CM-II的制备

[0150] 称取12mg式(I)化合物,与0.2mL甲醇混合,过滤,将滤液放置于3mL敞口的玻璃小瓶中。在20mL玻璃大瓶中加入3mL甲基叔丁基醚。将装有滤液的3mL玻璃小瓶放于装有甲基叔丁基醚的20mL玻璃小瓶中,将20mL玻璃小瓶封口,在25℃下静置,直至有固体析出,所得固体为式(I)化合物晶型CM-II。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表2所示,其XRPD图如图9所示;对所得固体进行TGA测试,其谱图如图10所示;对所得固体进行DSC测试,其谱图如图11所示;对所得固体进行<sup>1</sup>H NMR测试,其谱图如图12所示,核磁数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.89(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.68(d, J=4.2Hz, 1H), 8.45(dd, J=17.7, 5.1Hz, 2H), 7.99(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.89(dd, J=15.6, 6.3Hz, 2H), 5.15-4.98(m, 1H), 3.13(s, 3H), 2.62(d, J=42.1Hz, 1H), 2.22(d, J=13.8Hz, 6H), 2.07-1.52(m, 9H),

1.46 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0151] 表2

	2θ(°)	相对强度	2θ(°)	相对强度
[0152]	3.9	3.1%	16.9	3.8%
	6.9	17.6%	17.5	11.5%

	9.0	51.8%	18.1	66.2%
	10.3	24.0%	20.0	21.8%
	11.1	51.8%	20.7	100.0%
	11.3	31.8%	21.4	18.5%
[0153]	12.5	18.8%	22.7	19.9%
	13.5	36.6%	24.3	7.7%
	13.9	9.7%	25.1	52.0%
	15.1	2.8%	26.0	10.7%
	15.5	13.6%	29.6	10.9%
	16.5	2.1%	30.6	5.1%

[0154] 实施例3:晶型CM-III的制备

[0155] 称取10mg式(I)化合物溶于1mL丙酮中,过滤,向滤液中缓慢加入2mL水,之后将溶液置于密闭环境,在28℃下静置,直至有固体析出。所得固体为式(I)化合物晶型CM-III。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表3所示,其XRPD图如图17所示;对所得固体进行TGA测试,其谱图如图18所示;对所得固体进行DSC测试,其谱图如图19所示;对所得固体进行<sup>1</sup>H NMR测试,其谱图如图20所示,核磁数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.89 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.45 (dd, J=17.9, 5.1Hz, 2H), 7.99 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.89 (dd, J=15.4, 6.3Hz, 2H), 5.15-4.90 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.62 (d, J=42.2Hz, 1H), 2.22 (d, J=13.7Hz, 6H), 2.12-1.51 (m, 9H), 1.46 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0156] 表3

[0157]	2θ(°)	相对强度	2θ(°)	相对强度
	5.6	100.0%	17.2	16.3%
	8.5	61.0%	18.0	11.3%
	10.8	53.2%	20.0	25.3%
	11.3	45.3%	20.2	20.4%
	13.3	57.4%	21.9	24.6%
	14.2	59.1%	23.0	16.5%
	15.3	4.6%	24.2	9.4%
	15.7	7.6%	25.8	6.6%

[0158] 实施例4:晶型CM-IV的制备

[0159] 称取10mg式(I)化合物溶于0.2mL四氢呋喃中,过滤,向滤液中滴入1mL水,在24℃下搅拌24h,有固体析出。所得固体为式(I)化合物晶型CM-IV。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表4所示,其XRPD图如图25所示。

[0160] 表4

2θ (°)	相对强度	2θ (°)	相对强度
5.7	12.3%	19.4	11.0%
6.4	2.7%	22.2	5.8%
9.2	100.0%	24.6	5.5%
10.5	38.7%	27.2	7.9%
14.5	3.8%	28.0	2.9%
17.8	36.2%		

[0162] 实施例5:晶型CM-V的制备

[0163] 称取9mg式(I)化合物溶于0.5mL氯仿中,过滤,在24℃下将滤液滴入3mL硝基甲烷中,滴毕后将混合液搅拌24h,有固体析出。所得固体为式(I)化合物晶型CM-V。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表5所示,其XRPD图如图26所示。

[0164] 表5

2θ (°)	相对强度
5.8	27.1%
8.9	100.0%
10.2	18.0%
17.3	20.6%

[0166] 实施例6:晶型CM-VI的制备

[0167] 取21mg(I)式化合物溶于0.3mL二甲亚砜中,过滤,滤液在25℃下敞口放置,直至有固体析出。所得固体即为晶型CM-VI。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表6所示,其XRPD图如图27所示。

[0168] 表6

2θ(°)	相对强度	2θ(°)	相对强度
5.4	47.5%	18.7	73.3%
5.8	1.2%	20.4	4.2%
8.0	100.0%	21.4	5.8%
8.7	1.6%	24.1	18.8%
10.7	23.8%	26.4	1.9%

[0169]

[0170]

11.7	1.4%	27.6	2.8%
13.3	1.0%	29.5	0.8%
14.6	1.5%	31.5	0.6%
16.0	60.5%		

[0171] 实施例7:晶型CM-VII的制备

[0172] 取10mg式(I)化合物溶于0.5mL1,4-二氧六环/乙酸乙酯(1:4,v/v)中,过滤,将滤液在24℃下缓慢挥发,直至有固体析出。所得固体即为晶型CM-VII。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表7所示,其XRPD图如图28所示。

[0173] 表7

[0174]

2 $\theta$ (°)	相对强度	2 $\theta$ (°)	相对强度
2.9	18.0	17.2	76.7
6.0	29.6	17.6	51.6
8.0	41.2	18.3	26.5
9.8	55.0	19.1	31.5
11.8	38.5	19.7	28.8
12.5	8.0	21.4	26.3
14.2	100.0	22.0	12.4
15.2	28.8	24.5	40.3
16.4	27.4	24.9	29.5
16.8	71.8	26.1	47.2

[0175] 实施例8:晶型CM-VIII的制备

[0176] 称取11mg式(I)化合物溶于1mL1,4-二氧六环中,过滤,向滤液中缓慢加入2mL水,之后将溶液置于密闭环境,在28℃下静置,直至有固体析出。所得固体为式(I)化合物晶型CM-VIII。对得到的固体进行XRPD测试,其X-射线粉末衍射数据如表8所示,其XRPD图如图29所示。

[0177] 表8

[0178]

2 $\theta$ (°)	相对强度	2 $\theta$ (°)	相对强度
2.8	3.8%	19.5	7.6%
5.5	12.9%	19.9	19.4%
8.3	38.6%	20.9	2.2%
10.9	84.5%	21.5	5.1%



[0179]	12.0	26.9%	22.0	33.3%
	13.6	100.0%	22.8	22.8%
	13.9	11.1%	24.0	15.1%
	15.3	9.9%	25.4	5.0%
	17.5	43.4%	27.5	3.5%
	19.1	3.4%	29.0	2.8%

[0180] 制备实施例

[0181] BLU-667原料的制备

[0182] 参考W02017079140公开的方法:将HATU (1.62g, 4.27mmol) 加入到 (1S, 4R) -1-甲氧基4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 嘧啶-2-基) 环己烷甲酸甲酯 (2.3mmol)、(R) -1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 乙胺盐酸盐 (970mg, 4.0mmol) 和DIEA (3.4mL, 19mmol) 于DMF (38mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌10分钟, 然后用EtOAc与H<sub>2</sub>O萃取, 将有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(梯度洗脱0-10%甲醇-二氯甲烷, 添加有2%三乙胺) 纯化, 得到油状物, 即为BLU-667的粗品, 本发明中优选使用其作为原料制备上述晶型。

[0183] 测试例

[0184] 测试例1晶型稳定性

[0185] 将本发明制备得到的晶型CM-I、CM-II、CM-III分别在25℃/92.5%RH、40℃/75%RH的条件下敞口放置10天, 对放置前后的晶型进行检测, 分别获取放置前后晶型的XRPD图进行对比。检测结果见表9。通过对比各图中放置前后的XRPD图可知, 本发明提供的晶型CM-I、CM-II、CM-III在25℃/92.5%RH或40℃/75%RH的条件下敞口放置10天晶型不发生变化, 表明本发明提供的晶型有良好的晶型稳定性。

[0186] 表9

	起始晶型	放置条件	放置时间	放置后晶型	放置前后晶型XRPD对比图	放置前后晶型是否发生变化
[0187]	CM-I (实施例1)	25 °C/92.5% RH, 敞口	10天	CM-I	图5A	否
	CM-I (实施例1)	40 °C/75% RH, 敞口	10天	CM-I	图5B	否
	CM-II (实施例2)	25 °C/92.5% RH, 敞口	10天	CM-II	图13A	否
	CM-II (实施例2)	40 °C/75% RH, 敞口	10天	CM-II	图13B	否
	CM-III (实施例3)	25 °C/92.5% RH, 敞口	10天	CM-III	图21A	否
	CM-III (实施例3)	40 °C/75% RH, 敞口	10天	CM-III	图21B	否

[0188] 测试例2: 机械稳定性

[0189] 分别称取50mg本发明实施例中制备的晶型CM-I、CM-II、CM-III于研钵中研磨10min, 对研磨后的固体进行XRPD测试, 研磨前后晶型XRPD对比图分别见图6、图14、图22, 研磨结果见表10。通过对比各图中研磨前后的XRPD图可知, 本发明提供的晶型CM-I、CM-II、

CM-III在研磨前后晶型不发生变化,表明本发明提供的晶型具有良好的机械稳定性。

[0190] 表10

	起始晶型	研磨时间	研磨后晶型	研磨前后晶型是否发生变化
[0191]	CM-I (实施例1)	10min	CM-I	否
	CM-II (实施例2)	10min	CM-II	否
	CM-III (实施例3)	10min	CM-III	否

[0192] 测试例3:引湿性

[0193] 分别取本专利中实施例1、实施例2和实施例3中得到的晶型CM-I、CM-II和CM-III约10mg采用动态水分吸附仪(DVS)测试其引湿性。晶型CM-I、CM-II和CM-III的DVS图分别见图7、图15、图23。另外,分别对进行DVS测试前后的晶型CM-I、CM-II和CM-III进行XRPD测试,其XRPD图分别见图8、图16、图24。总的测试结果见表11。

[0194] 由DVS测试结果可知,本发明提供的晶型CM-I、CM-II、CM-III在DVS测试过程中的吸湿量均在7%以下,具有较低的引湿性;由XRPD结果可知,所有晶型在测试DVS前后晶型不发生变化。

[0195] 表11

	起始晶型	0~90% RH质量变化	测试DVS后晶型是否发生变化
[0196]	CM-I (实施例1)	1.0%	否
	CM-II (实施例2)	6.8%	否
	CM-III (实施例3)	3.7%	否

[0197] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

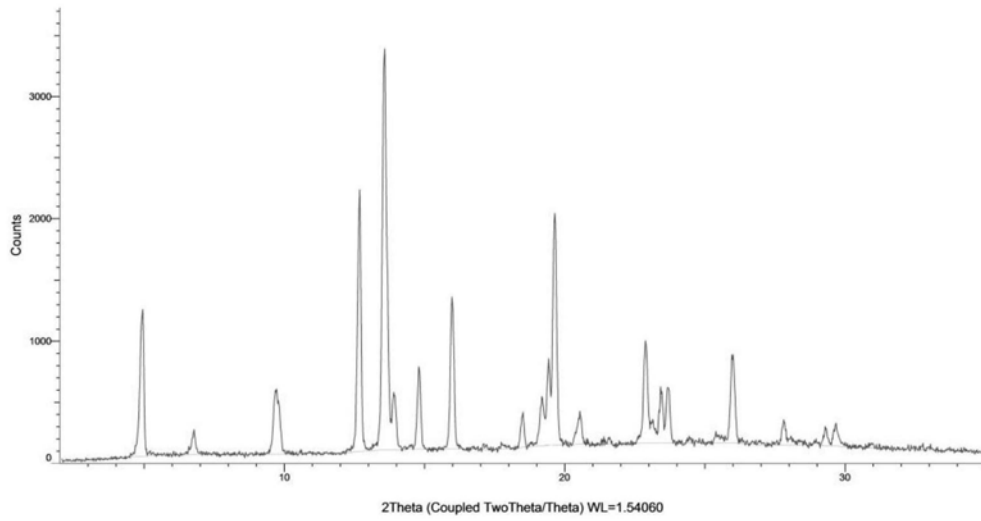


图1

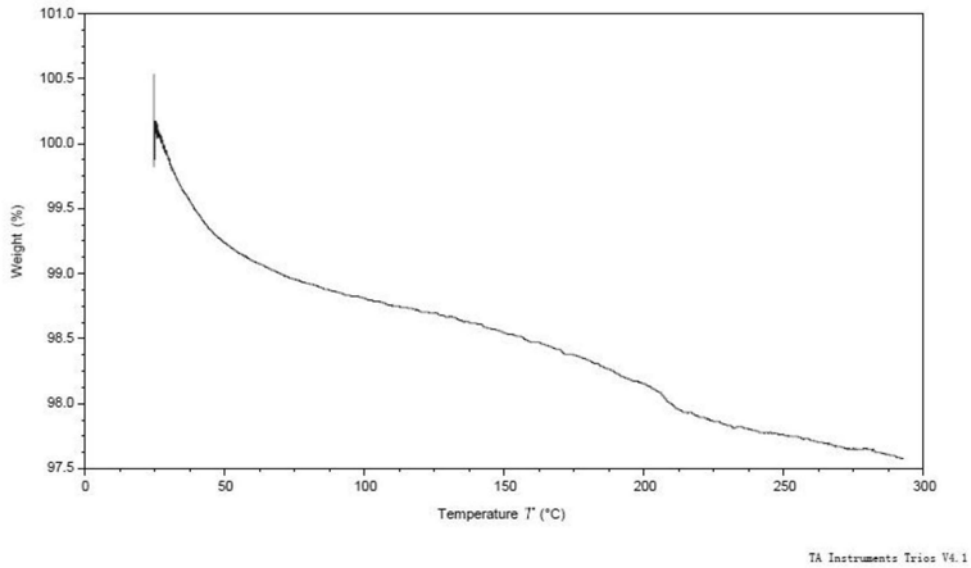


图2

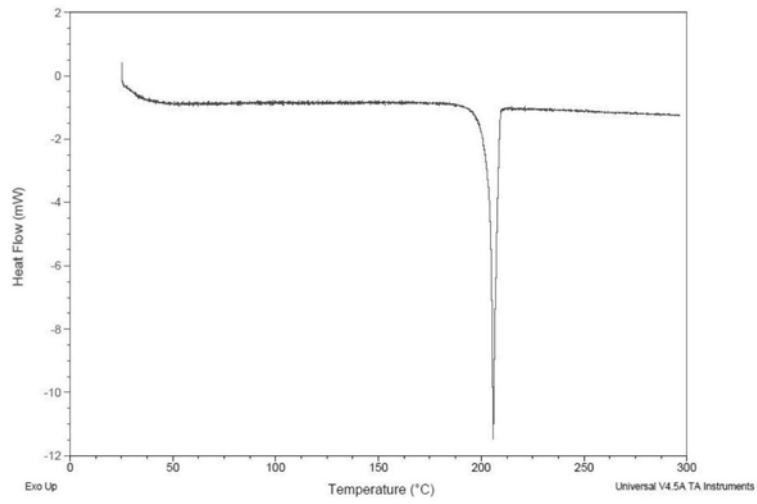


图3

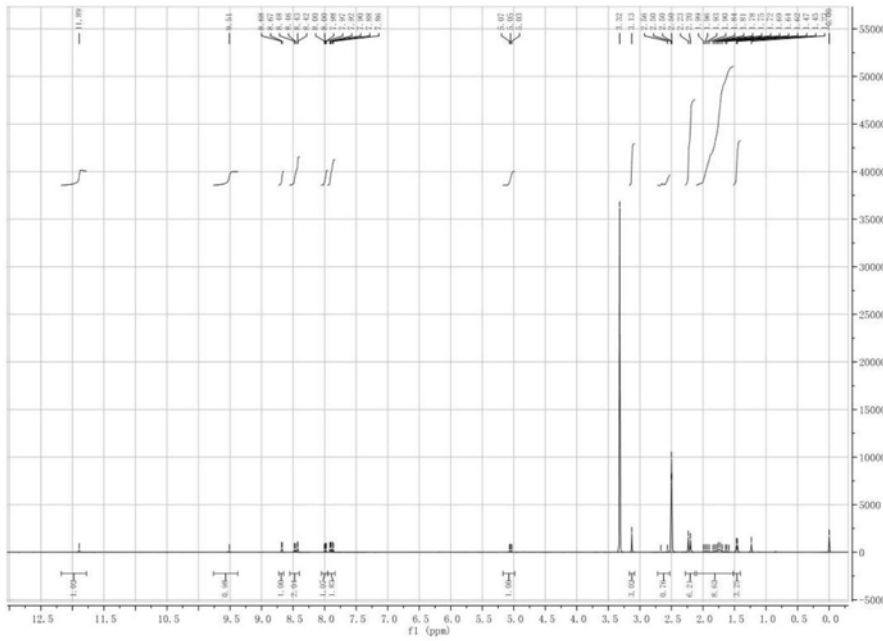


图4

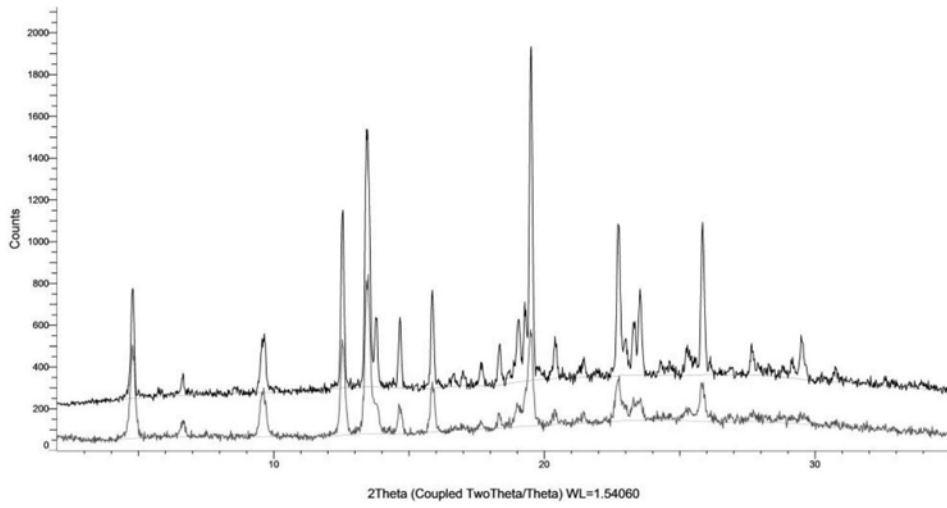


图5A

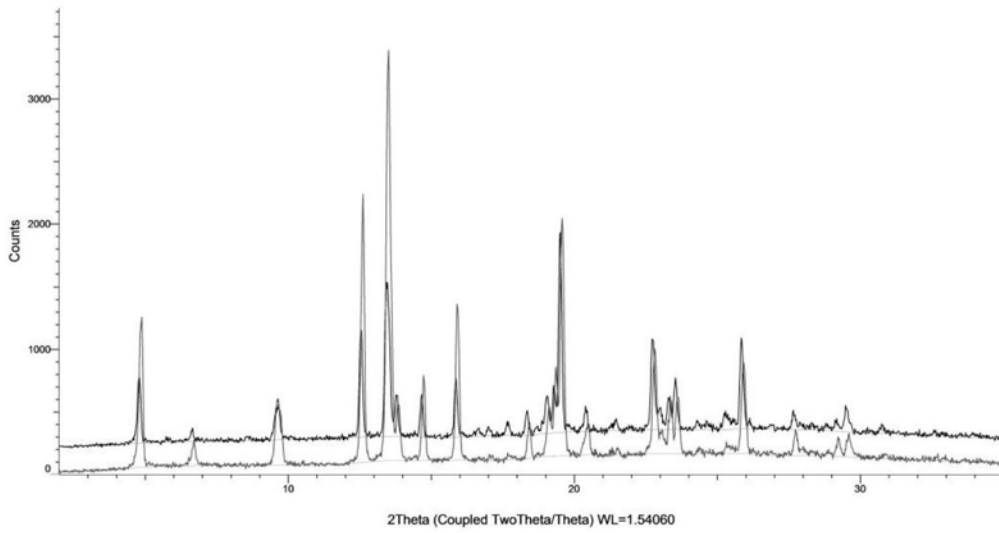


图5B

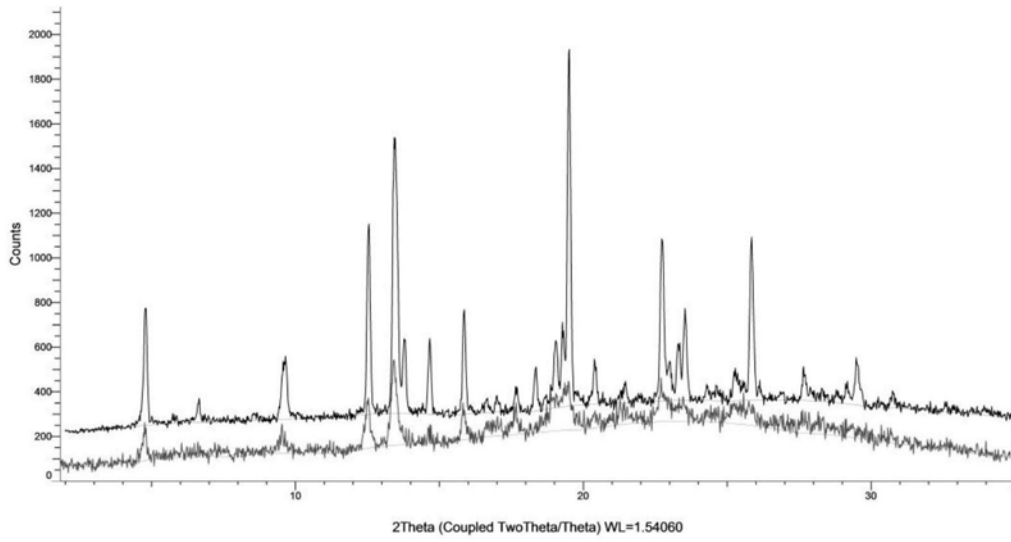


图6

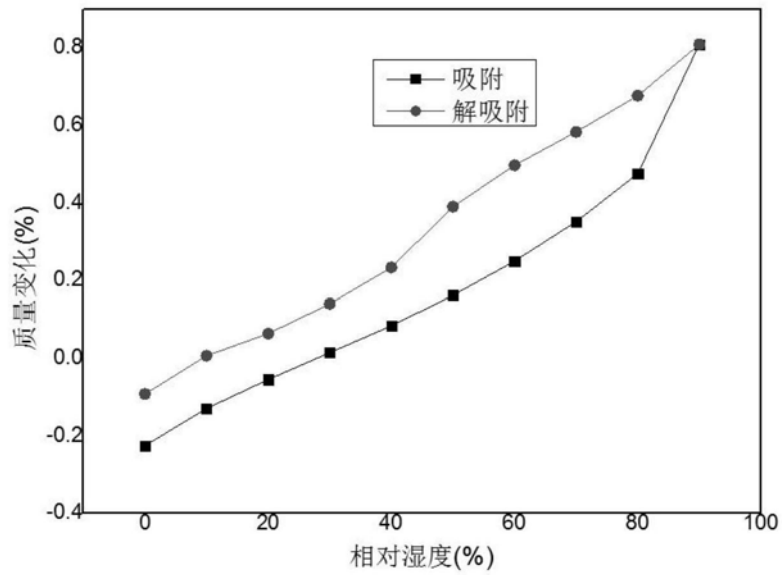


图7

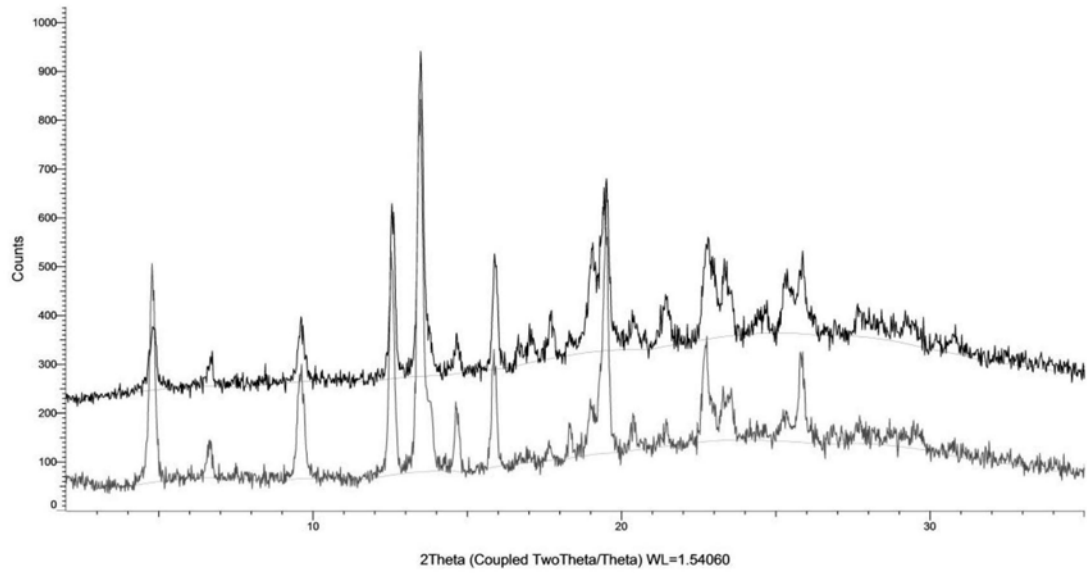


图8

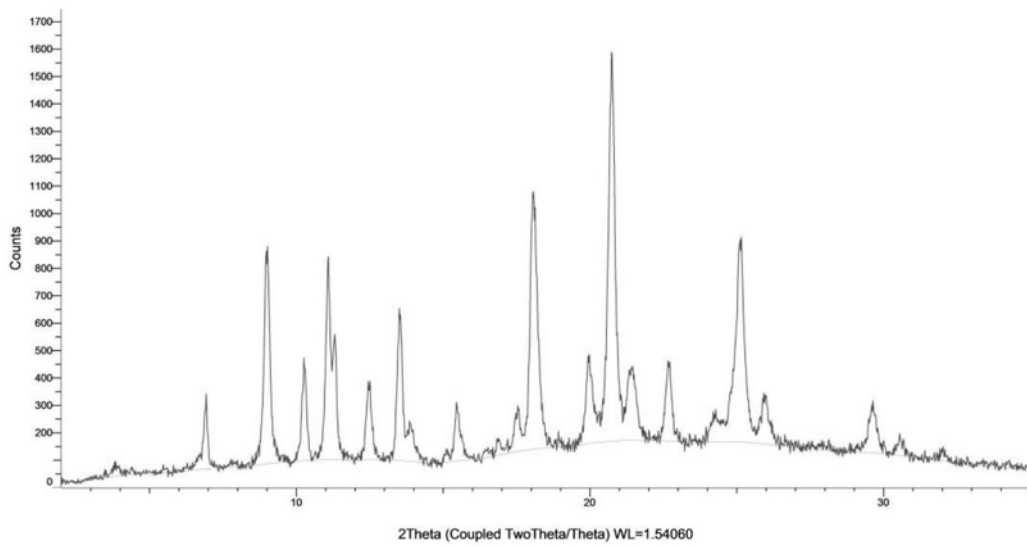


图9

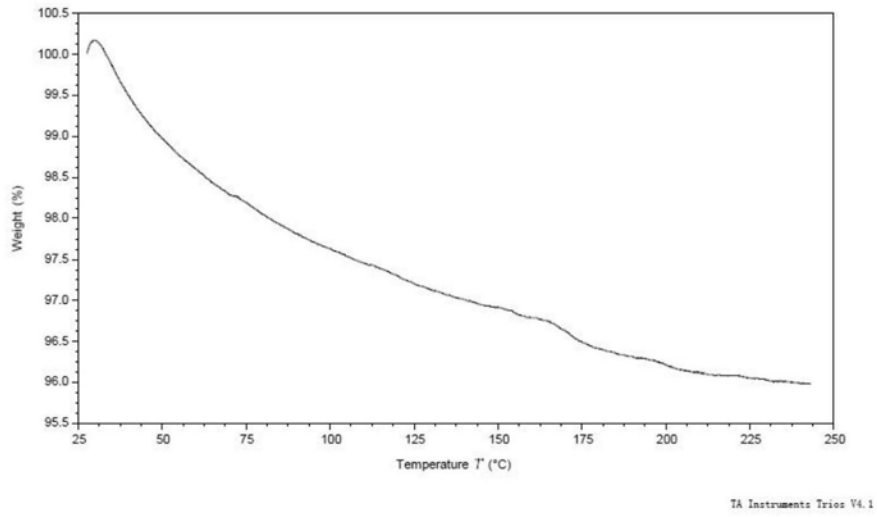


图10

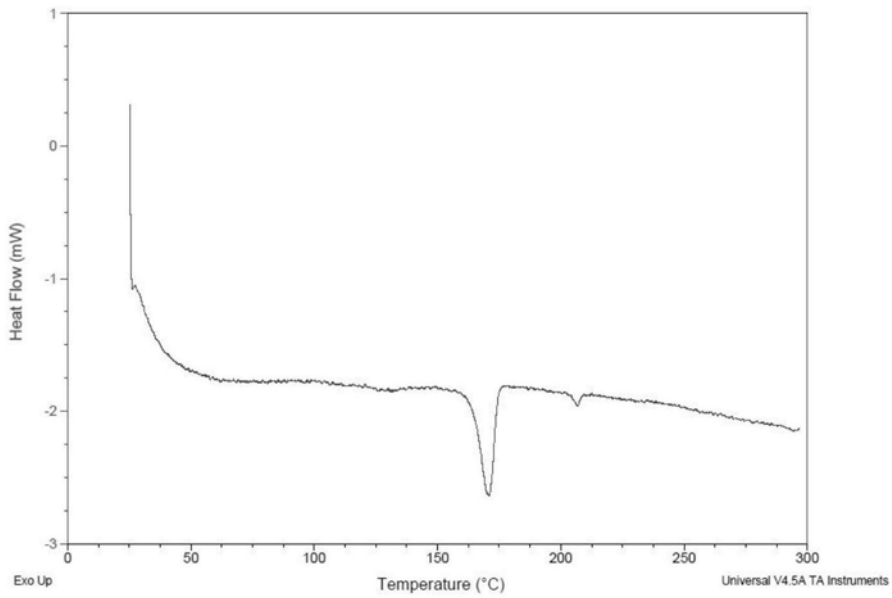


图11



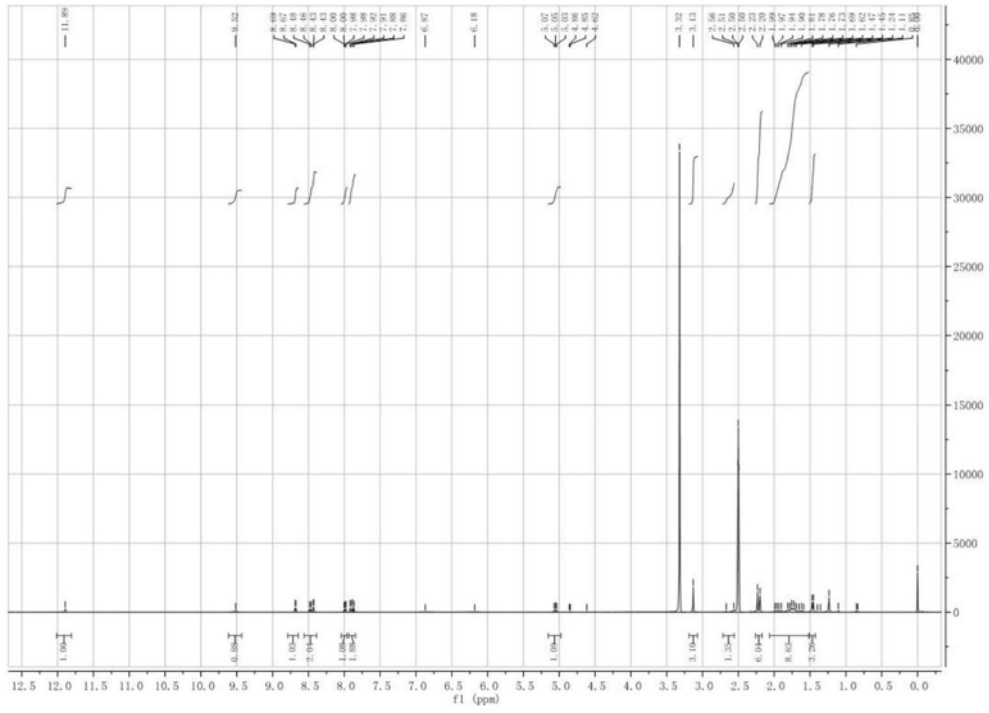


图12

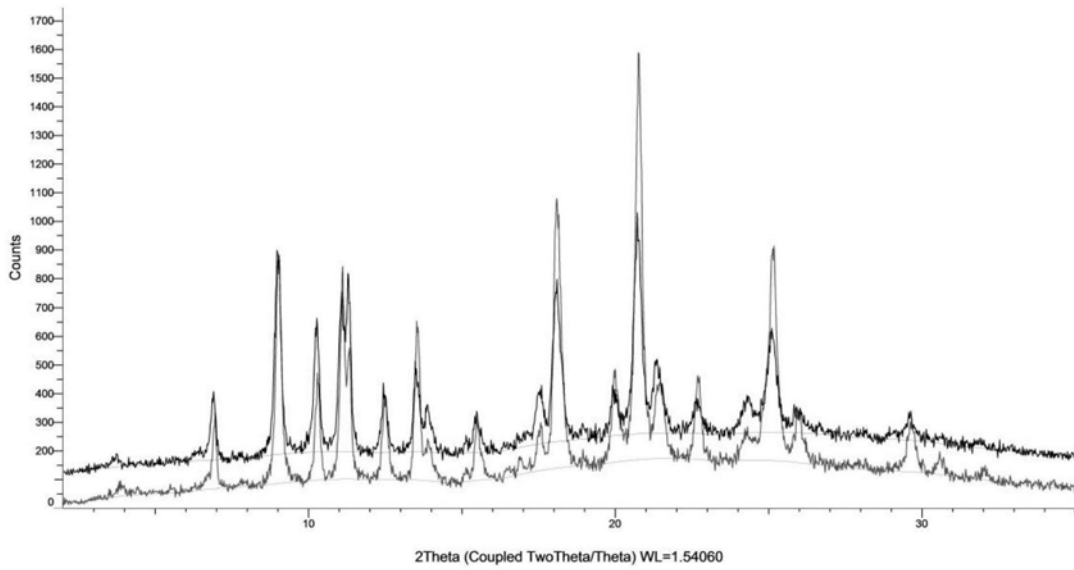


图13A

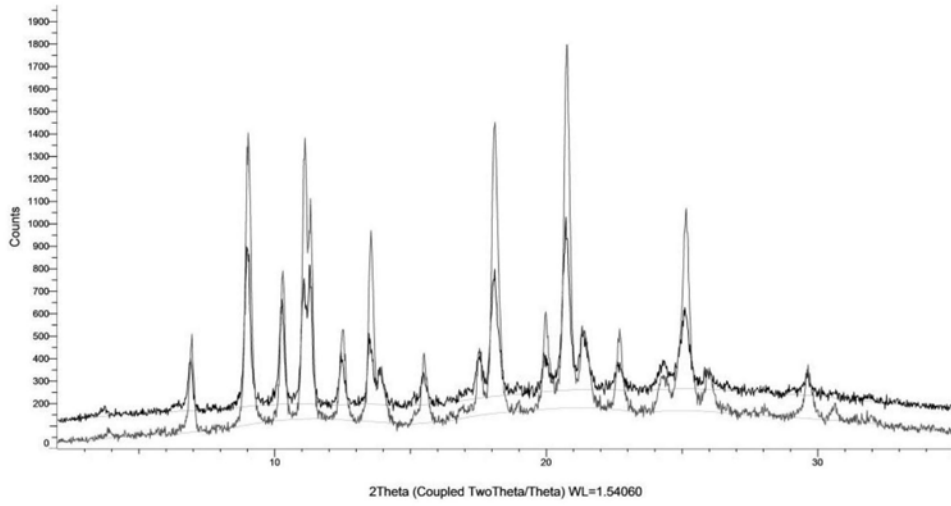


图13B

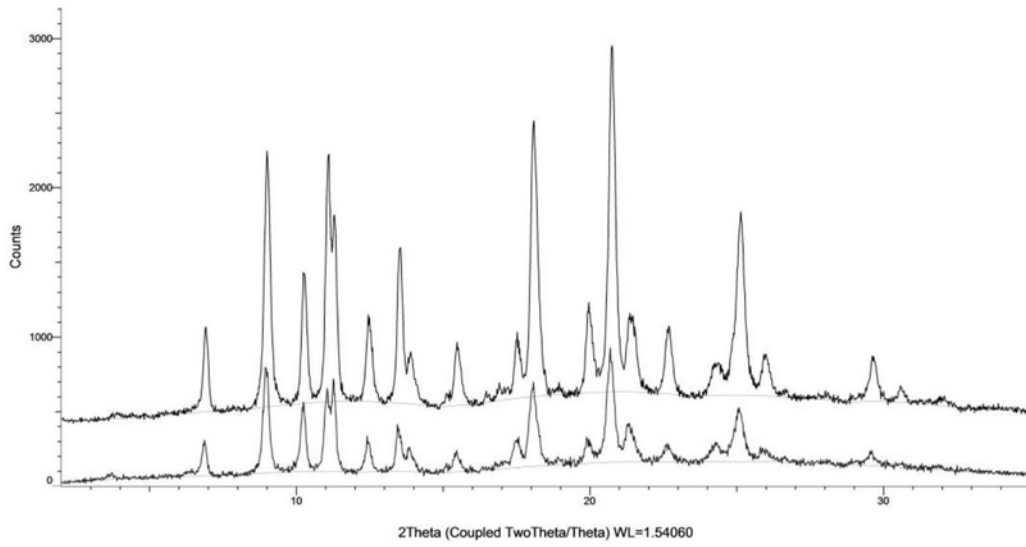


图14

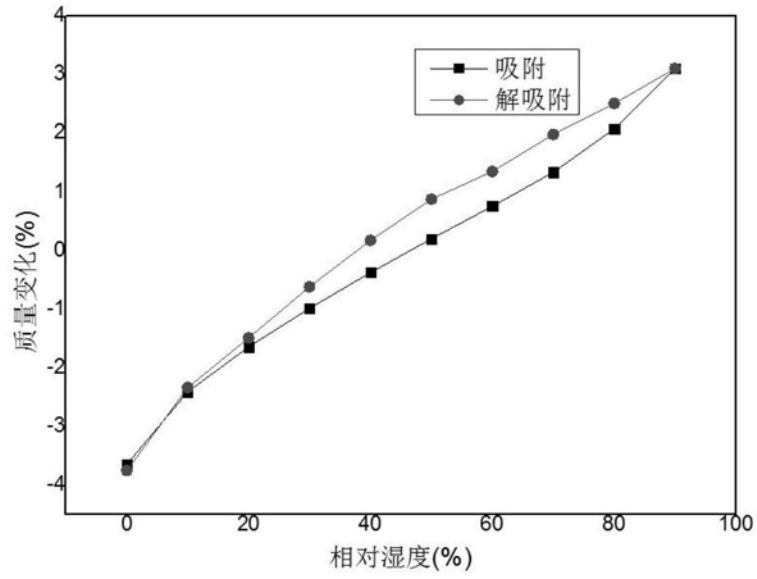


图15

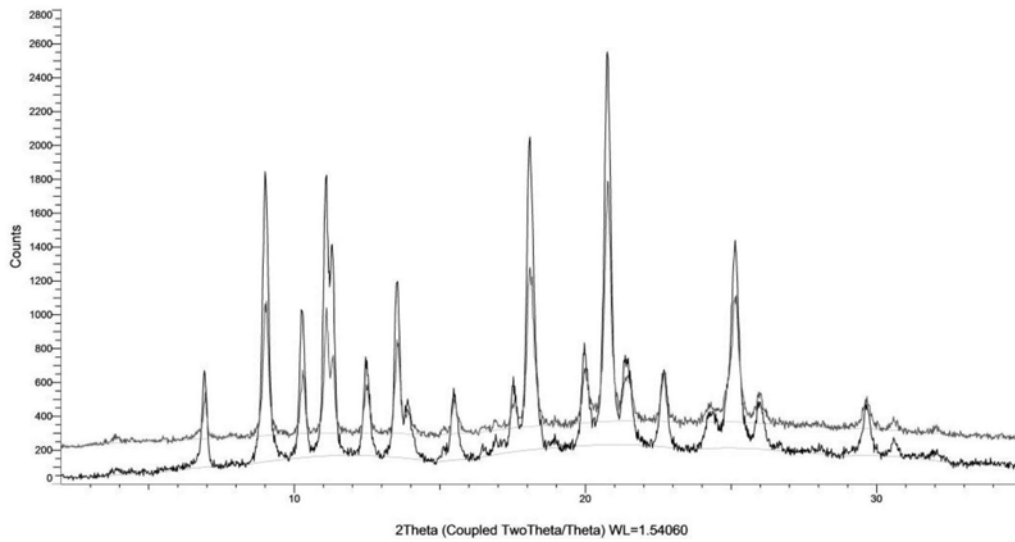


图16

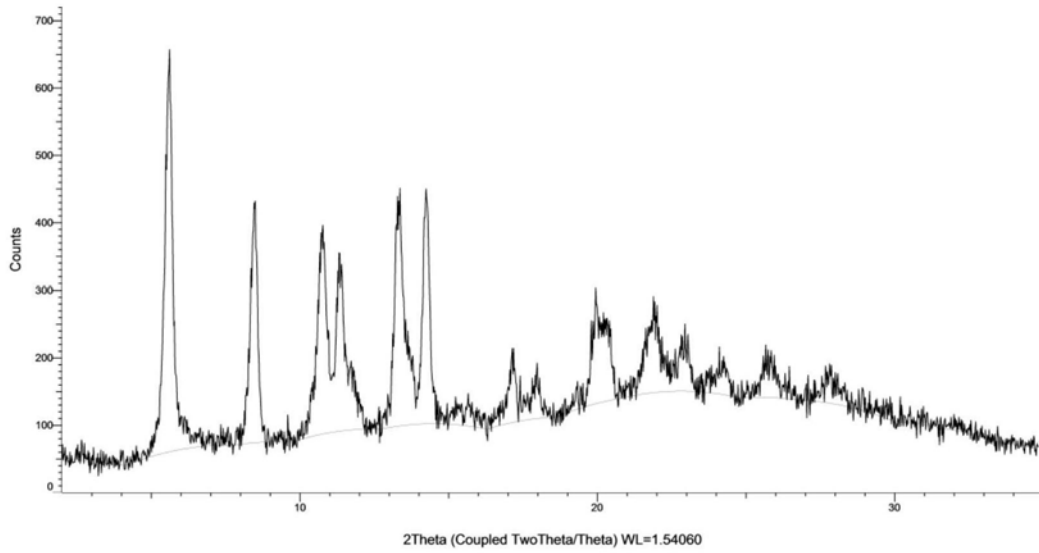


图17

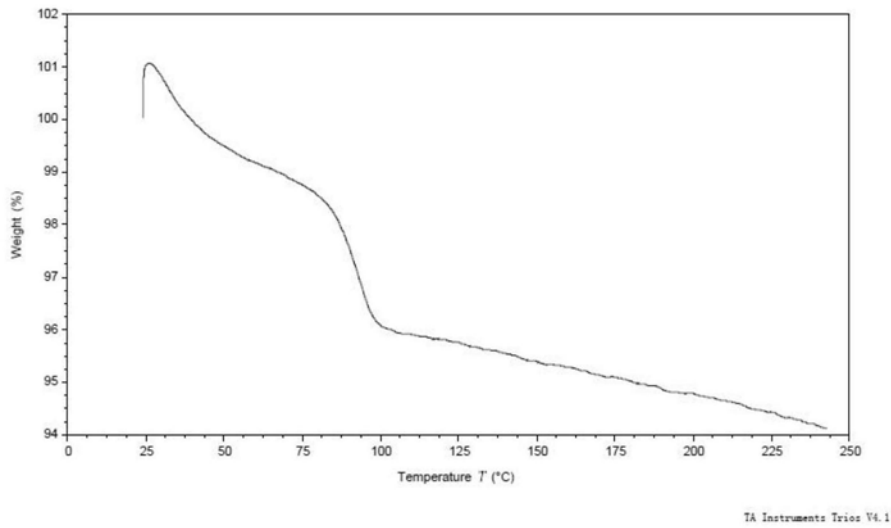


图18

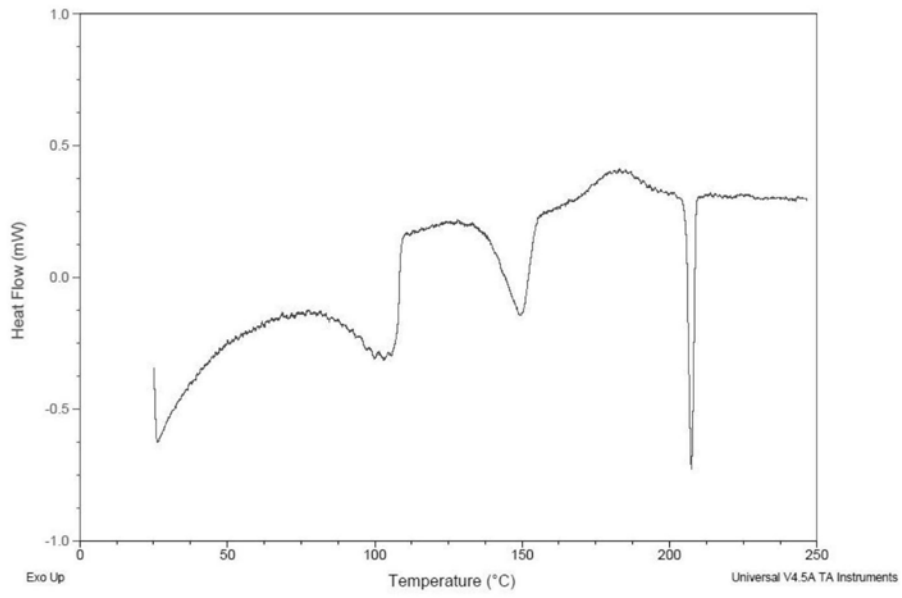


图19

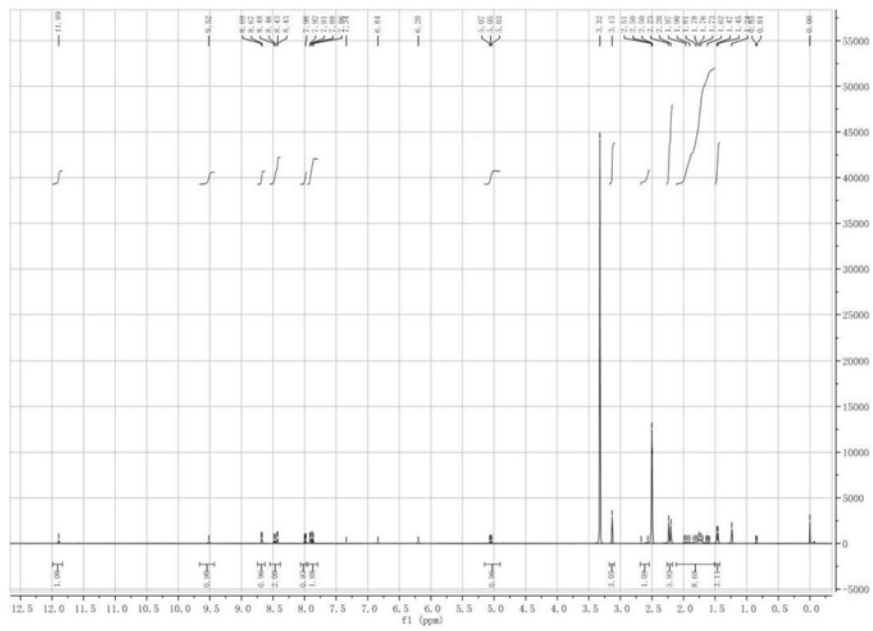


图20

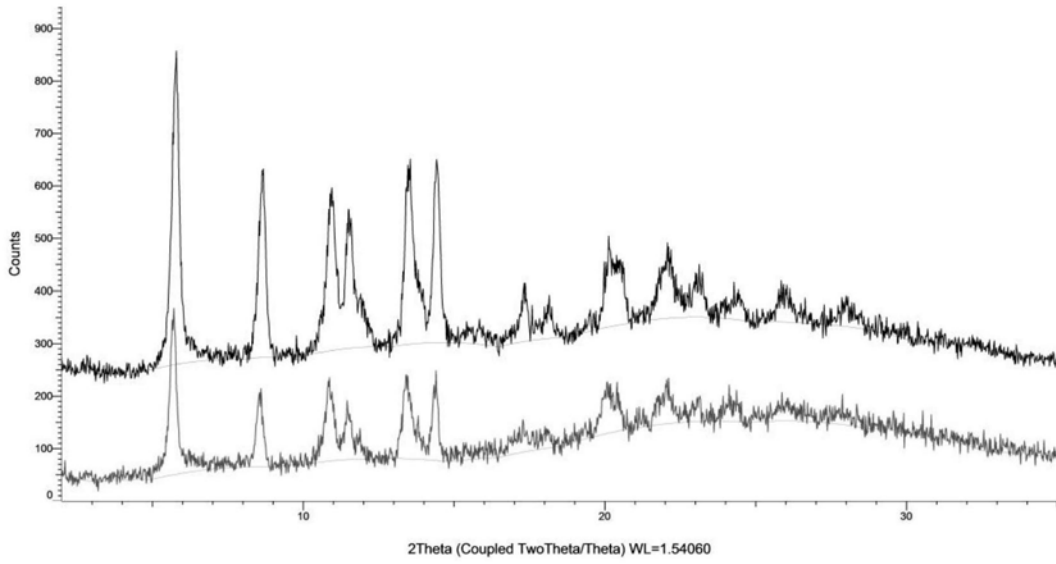


图21A

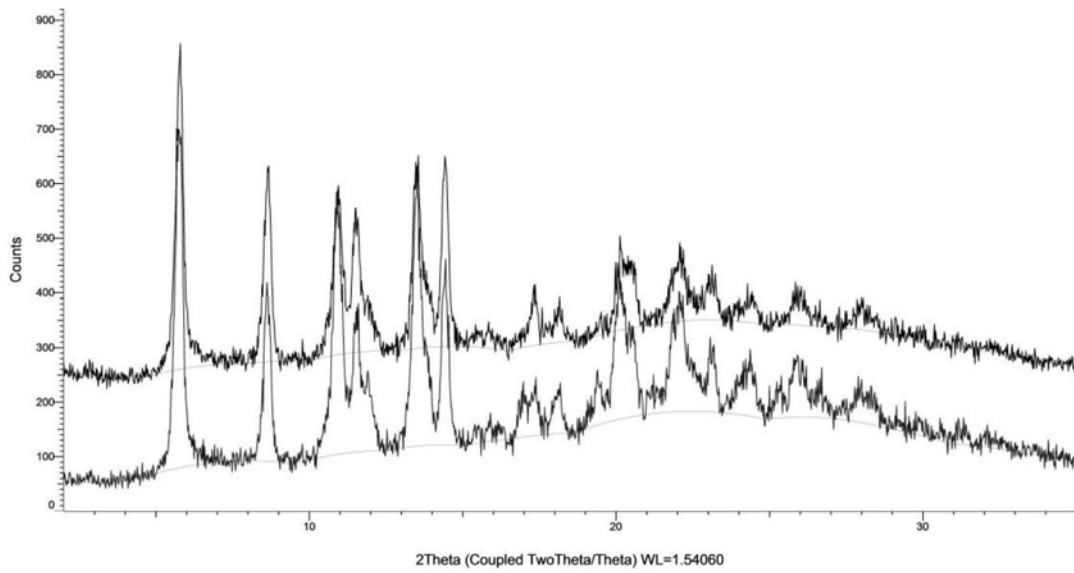


图21B

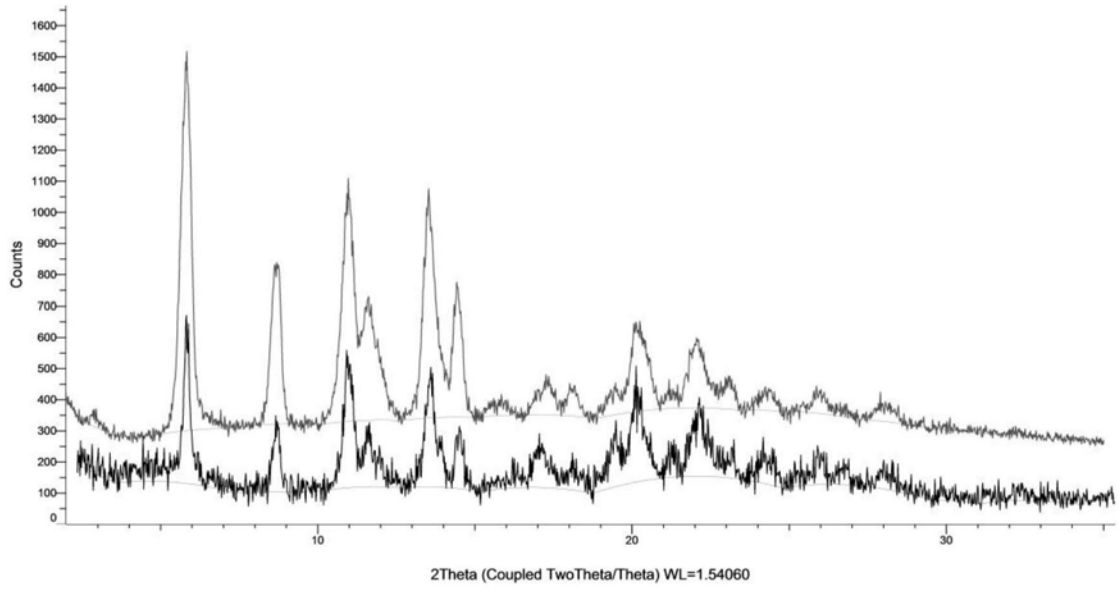


图22

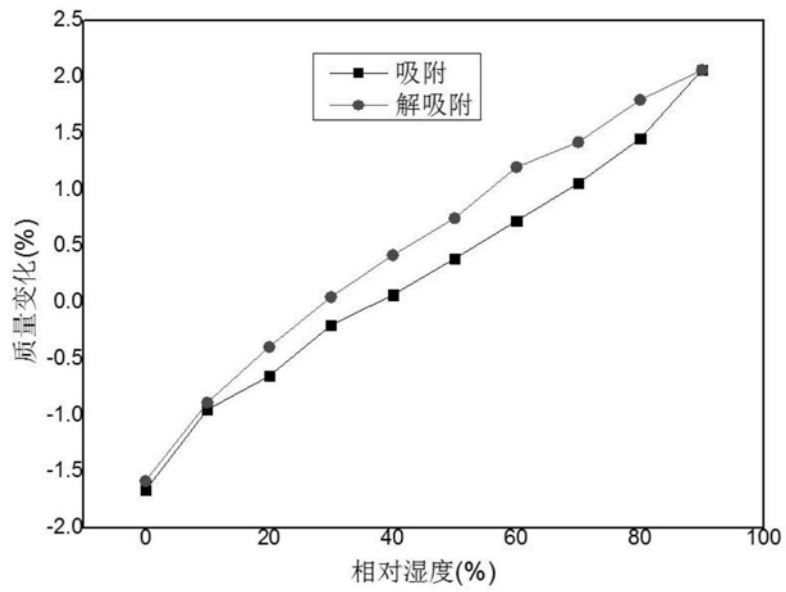


图23

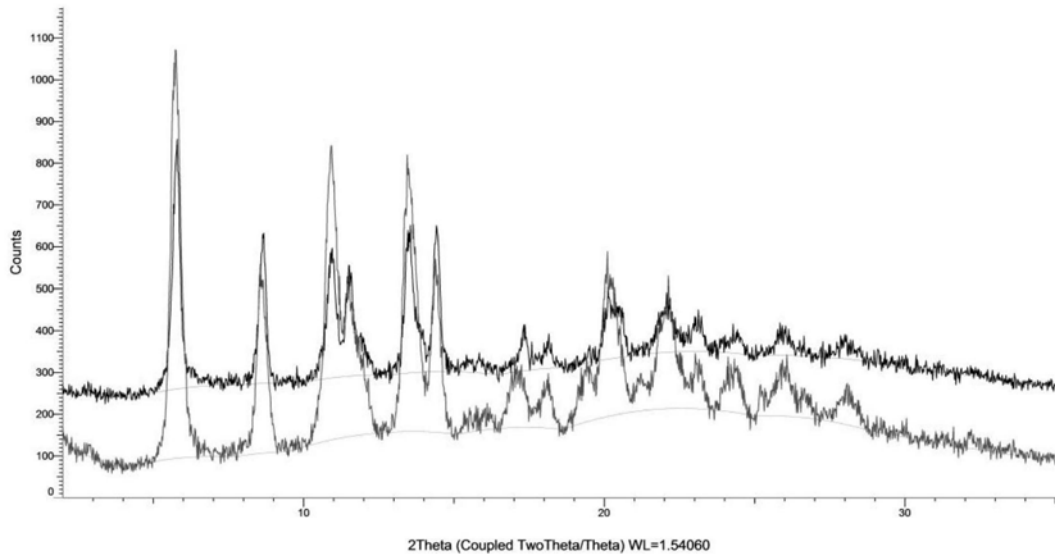


图24

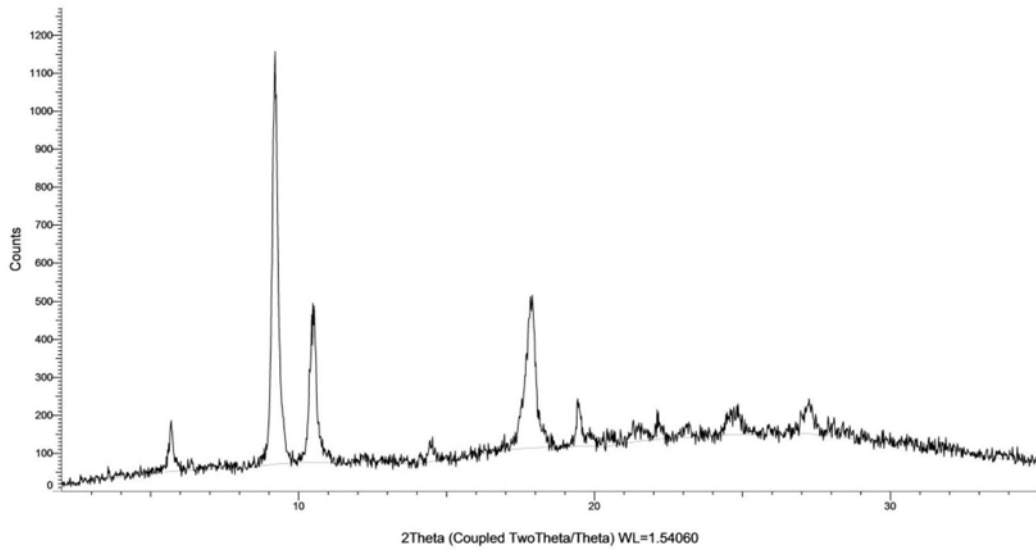


图25



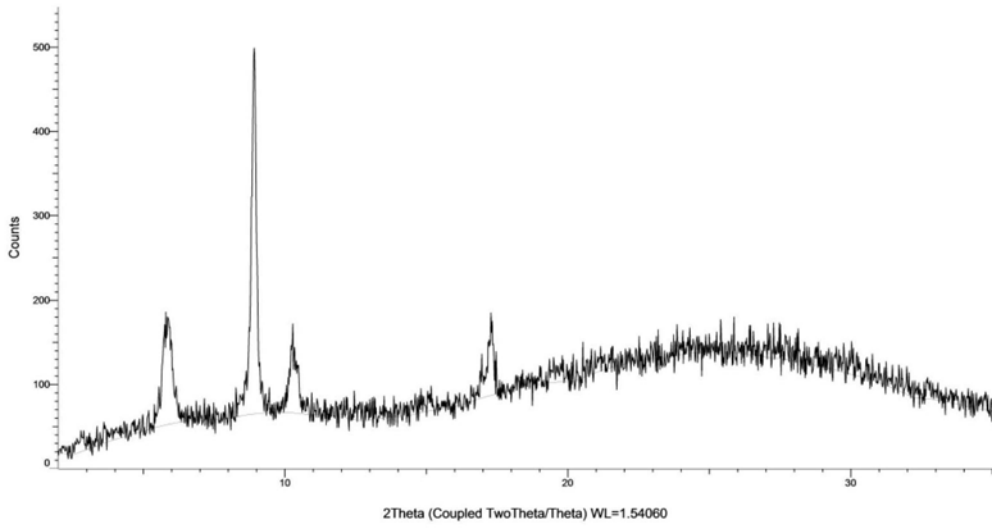


图26

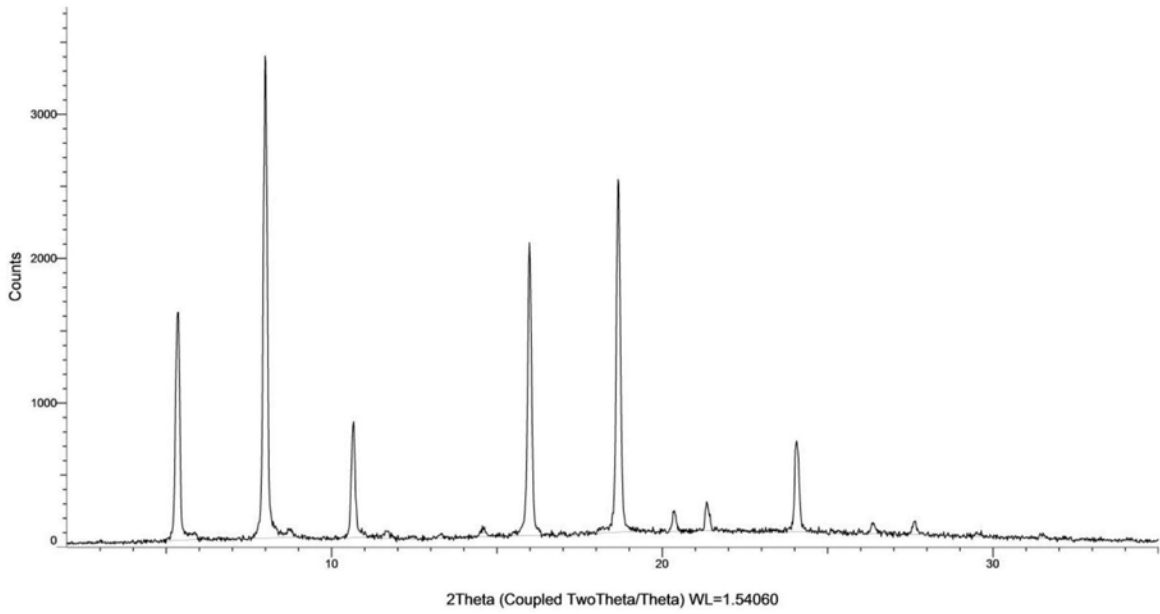


图27

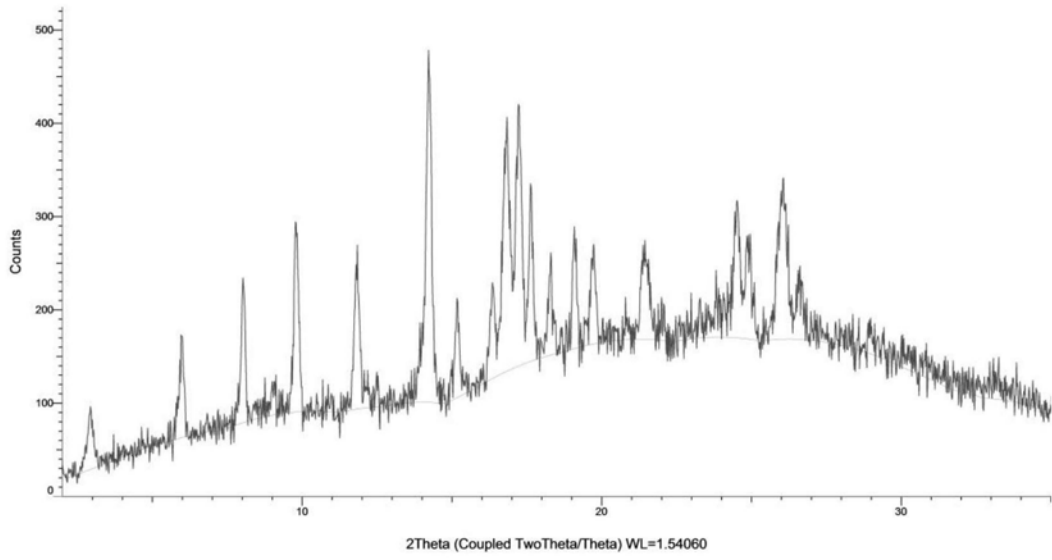


图28

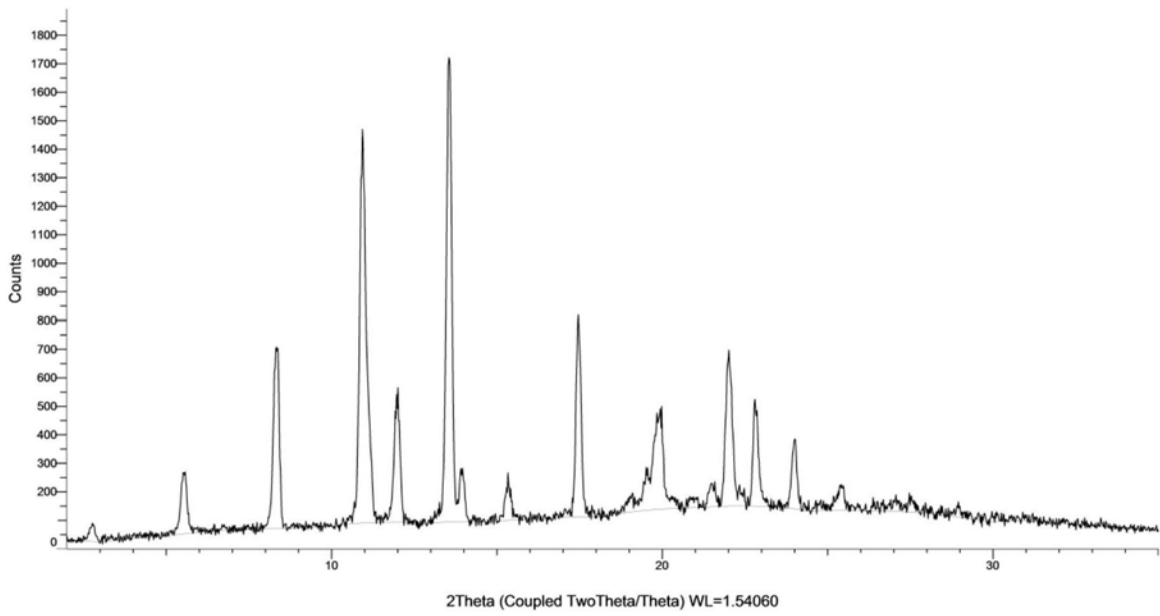


图29