



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112638880 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 201980054691.4

(22) 申请日 2019.09.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112638880 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(66) 本国优先权数据
201811096899.6 2018.09.20 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2019/106847 2019.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/057622 ZH 2020.03.26

(73) 专利权人 苏州科睿思制药有限公司
地址 215123 江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4301

(72) 发明人 陈敏华 张炎锋 翟晓婷 张婧
张群

(51) Int.Cl.
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2014165786 A1, 2014.10.09
WO 2015177758 A1, 2015.11.26
CN 105503717 A, 2016.04.20

审查员 李洪雪

权利要求书2页 说明书19页 附图8页

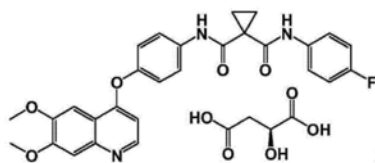
(54) 发明名称

卡博替尼苹果酸盐晶型及其制备方法和用途

(57) 摘要

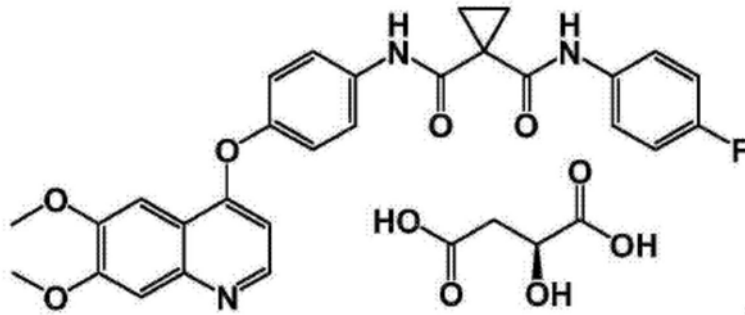
本发明涉及卡博替尼苹果酸盐的新晶型、卡博替尼苹果酸盐的制备方法,以及含有卡博替尼苹果酸盐的新晶型的药物组合物,以及卡博替尼苹果酸盐的新晶型在制备制备MET、VEGFR1/2/3、ROS1、RET、AXL、NTRK、KIT抑制剂和治疗甲状腺癌、肺癌、肾癌、肝癌等癌症药物制剂中的用途。本发明提供的卡博替尼苹果酸盐晶型比现有技术具有一种或多种改进的性质,本发明提供的卡博替尼苹果酸盐的制备方法与现有技术相比成本更低、获得的产品质量更好,对未来该药物的优化和开发具有重要价值。

CN 112638880 B



化合物 I

1. 一种化合物I的晶型CSIII, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在 2θ 值为 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰



化合物 I。

2. 根据权利要求1所述的晶型CSIII, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在 2θ 值为 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处或2处或3处具有特征峰。

3. 权利要求1所述的晶型CSIII的制备方法, 其特征在于可通过如下两个方法制备得到:

方法一: 将化合物I固体溶解于酸类或酸类和芳烃类、酸类和烷烃类、酸类和水混合体系中, 然后边搅拌边向所配制的溶液中加入芳烃类、烷烃类、酯类或酮类有机溶剂, 析出固体, 并将所得固体在芳烃类和水混合溶剂体系中打浆, 再次分离固体, 得到固体为晶型CSIII;

方法二: 方法二包括如下三个步骤,

步骤一: 称取化合物I固体溶于酸类溶剂中, 加热搅拌直至固体完全溶解, 随后自然冷却至室温, 过滤;

步骤二: 然后向澄清溶液中滴加芳香烃类有机溶剂, 再转移至 $0-10^\circ\text{C}$ 条件下继续搅拌, 过滤分离固体, 干燥;

步骤三: 在氮气吹扫下升温至 $50-100^\circ\text{C}$, 再降温至 30°C , 得到固体为晶型CSIII。

4. 根据权利要求3所述的晶型CSIII的制备方法, 其特征在于, 方法一中所述酸类和芳烃类、酸类和烷烃类、酸类和水体积比为 $2:1-1:3$ 。

5. 根据权利要求3所述的晶型CSIII的制备方法, 其特征在于, 方法一中所述酸类为乙酸, 所述芳香烃类优选为甲苯, 所述烷烃类优选为正庚烷, 所述酯类优选为乙酸异丙酯, 所述酮类优选为甲基异丁基酮。

6. 根据权利要求3所述的晶型CSIII的制备方法, 其特征在于, 方法二的步骤一中所述酸类为乙酸, 步骤二中所述芳香烃类有机溶剂为甲苯。

7. 根据权利要求3所述的晶型CSIII的制备方法, 其特征在于, 方法二的步骤一中所述搅拌在 80°C 下进行, 步骤二中所述搅拌在 5°C 下进行, 搅拌时间为 $10-20$ 小时, 步骤三中所述升温温度至 100°C 。

8. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗量的权利要求1中所述的晶型CSIII及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

9. 权利要求1中所述的晶型CSIII在制备MET、VEGFR1/2/3、ROS1、RET、AXL、NTRK、KIT抑制剂药物中的用途。

10. 权利要求1中所述的晶型CSIII在制备甲状腺癌、肺癌、胃癌、肝癌药物中的用途。

卡博替尼苹果酸盐晶型及其制备方法和用途

技术领域

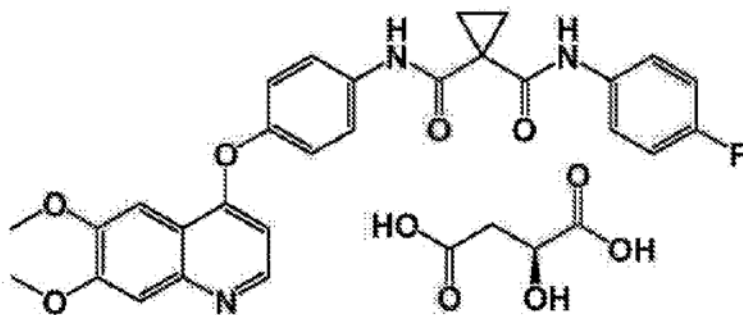
[0001] 本发明涉及药物化学领域。具体而言,涉及卡博替尼苹果酸盐的晶型、卡博替尼苹果酸盐的晶型的制备方法以及卡博替尼苹果酸盐晶型的用途。

背景技术

[0002] 卡博替尼(cabozantinib)是由Exelixis公司研发的抗癌药物,其用于治疗转移性甲状腺髓样癌、肾癌的适应症分别于2012年11月和2016年4月获FDA批准,此外,其用于治疗肝癌的适应症也于2019年1月获得FDA批准。卡博替尼以(S)-苹果酸盐的形式上市。

[0003] 卡博替尼的(S)-苹果酸盐的化学名称为N-(4-{[6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(S)-苹果酸盐,(以下称为“化合物I”或卡博替尼(S)-苹果酸盐),其结构式如下:

[0004]



化合物 I

[0005] 晶型是化合物分子在微观结构中三维有序排列而形成晶格的固体,药物多晶型现象是指药物存在两种或两种以上的不同晶型。因为理化性质不同,药物的不同晶型可能在体内有不同的溶出、吸收,进而在一定程度上影响药物的临床疗效和安全性。特别是对难溶性固体药物,晶型的影响会更大。因此,药物晶型必然是药物研究的重要内容,也是药物质量控制的重要内容。

[0006] 目前,虽有关于化合物I的晶型的报道,但已经报道的晶型性质尚不够完善,仍存在一些问题,如CN102388024A公开了化合物I的N-1结晶型、N-2结晶型以及非晶型,专利数据显示N-2结晶相比于非晶及N-1结晶具有更好的稳定性,但是其溶解度较低,流动性、可压性、抗张强度、黏附性较差。WO2015177758A1公开了化合物I的晶型M1,晶型M2,晶型M3和晶型M4,其中晶型M4为较优的晶型,但是该晶型同样存在溶解度低,流动性、可压性、抗张强度、黏附性较差的问题。因此,仍需要进行大量的实验研究来提供更多的性质更好的晶型,以支持化合物I药物的开发。

[0007] 为克服现有技术的缺点,本申请的发明人意外发现了本发明提供的化合物I晶型CSI和晶型CSIII,其在理化性质,制剂加工性能及生物利用度等方面具有优势,例如在熔点,溶解度,引湿性,提纯作用,稳定性,黏附性,可压性,流动性,体内外溶出,生物有效性等方面中的至少一方面存在优势,特别是溶解度高,流动性、抗张强度、黏附性好,为含化合物I的药物的开发提供了新的更好的选择,具有重要的意义。

[0008] 此外,申请人在研究现有技术晶型时发现,W02015177758A1公开的晶型M2(以下称为“晶型M2”)的制备方法重复性差,工艺难以控制,因此,开发出稳定可控的制备高质量晶型M2的工艺对化合物I药物的开发同样具有重要价值。

发明内容

[0009] 本发明的主要目的是提供化合物I的新晶型及化合物I的晶型的制备方法和用途。

[0010] 根据本发明的目的,本发明提供化合物I的晶型CSI(以下称作“晶型CSI”)。

[0011] 一方面,使用Cu-K α 辐射,所述晶型CSI的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0012] 进一步地,所述晶型CSI的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰;优选地,所述晶型CSI的X射线粉末衍射在衍射角 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的3处有特征峰。

[0013] 进一步地,所述晶型CSI的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰;优选地,所述晶型CSI的X射线粉末衍射在衍射角 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的3处有特征峰。

[0014] 另一方面,使用Cu-K α 辐射,所述晶型CSI的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 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。

[0015] 进一步地,所述晶型CSI为乙酸溶剂合物。

[0016] 非限制性地,晶型CSI的X射线粉末衍射谱图如图1所示。

[0017] 根据本发明的目的,本发明还提供所述晶型CSI的制备方法,所述制备方法包括如下两种:

[0018] 方法一:将化合物I固体溶解于乙酸或乙酸和芳香烃类的混合体系中,在 $50-80^\circ\text{C}$ 条件下快速挥发得到;

[0019] 方法二:将化合物I固体溶解于乙酸、乙酸和芳烃类的混合溶剂、乙酸和烷烃类的混合溶剂或乙酸和水的混合溶剂中,边搅拌边向所配制的溶液中加入芳烃类、烷烃类、酯类或酮类有机溶剂,析出的固体即为晶型CSI。

[0020] 进一步地,方法一中所述芳香烃类为甲苯,所述乙酸和甲苯的体积比为 $2:1-1:3$,优选为 $1:1$ 。

[0021] 进一步地,方法二中所述乙酸和芳烃类、乙酸和烷烃类、乙酸和水的体积比均为 $2:1-1:3$,优选为 $1:1$ 。

[0022] 更进一步地,方法二中所述芳香烃类为甲苯,所述烷烃类为正庚烷,所述酯类为乙酸异丙酯,所述酮类为甲基异丁基酮。

[0023] 更进一步地,方法二中所述搅拌在 $0-5^\circ\text{C}$ 下进行。

[0024] 根据本发明的目的,本发明提供化合物I的晶型CSIII(以下称作“晶型CSIII”)。

[0025] 一方面,使用Cu-K α 辐射,所述晶型CSIII的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0026] 进一步地,所述晶型CSIII的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 17.8°

$\pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰；优选地，所述晶型CSIII的X射线粉末衍射在衍射角 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的3处有特征峰。

[0027] 进一步地，所述晶型CSIII的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰；优选地，所述晶型CSIII的X射线粉末衍射在衍射角 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的3处有特征峰。

[0028] 另一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型CSIII的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 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。

[0029] 非限制性地，晶型CSIII的X射线粉末衍射谱图如图6所示。

[0030] 根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型CSIII的制备方法，所述制备方法包括如下两种：

[0031] 方法一：将化合物I固体溶解于酸类或酸类和芳烃类、酸类和烷烃类、酸类和水混合体系中，然后边搅拌边向所配制的溶液中加入芳烃类、烷烃类、酯类或酮类有机溶剂，析出固体，过滤分离固体，并将所得固体在芳烃类和水混合溶剂体系中打浆，再次分离固体，得到固体为晶型CSIII；

[0032] 方法二：

[0033] 步骤一：取化合物I固体溶于酸类溶剂中，加热搅拌直至固体完全溶解，随后自然冷却至室温，过滤；

[0034] 步骤二：然后向澄清溶液中滴加芳香烃类有机溶剂，再转移至0-10℃条件下继续搅拌，过滤分离固体，干燥；

[0035] 步骤三：在氮气吹扫下升温至50-100℃，再降温至30℃，得到固体为晶型CSIII。

[0036] 进一步地，方法一中所述酸类和芳烃类、酸类和烷烃类、酸类和水体积比为2:1-1:3，优选为1:1。

[0037] 进一步地，方法一中所述酸类为乙酸，所述芳香烃类优选为甲苯，所述烷烃类优选为正庚烷，所述酯类优选为乙酸异丙酯，所述酮类优选为甲基异丁基酮。

[0038] 更进一步地，方法二中所述酸类为乙酸，所述芳香烃类为甲苯。

[0039] 进一步地，方法二的步骤一中所述搅拌在80℃下进行，步骤二中所述搅拌在5℃下进行，步骤二中所述搅拌时间为10-20小时，步骤三中所述升温温度至100℃。

[0040] 进一步地，方法二的步骤二中所述搅拌时间为15小时。

[0041] 本发明提供的晶型CSI具有以下有益效果：

[0042] (1) 与现有技术相比，本发明晶型CSI具有更高的溶解度。在具体的实施例中，本发明晶型CSI在水中的溶解度是现有技术晶型N-2的两倍，是现有技术晶型M4的5倍以上。

[0043] 卡博替尼是水溶性差的药物，属于BCS II。更高的溶解度有利于提高药物在人体内的吸收，提高生物利用度，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。

[0044] (2) 本发明的晶型CSI具有较好的提纯作用。由原料制备成本发明晶型后纯度具有较大的提高。在具体的实施例中，本发明使用的原料经一次结晶制备得到晶型CSI后，纯度有明显提升，且各个杂质含量均有所降低。

[0045] 药物的化学纯度对于保证药物的疗效和安全性、防止药物不良反应的发生具有重要意义。如药物中含有超过限量的杂质,就有可能使理化参数变化,外观性状产生变异,并影响药物的稳定性;杂质增多也使药物含量明显偏低或活性降低,毒副作用显著增加,因此,不同的药物法规都对杂质含量有严格的要求。提纯作用好的晶型在结晶工艺中能够体现出极强的杂质排除能力,使得通过结晶就能得到纯度较高的原料药,有效的克服了药物纯度低带来的药物稳定性低、疗效差、毒性高等缺点。

[0046] 本发明提供的晶型CSIII具有以下有益效果:

[0047] 与现有技术相比,本发明晶型CSIII具有更高的溶解度。特别是在FeSSIF和水中,溶解度均是现有技术晶型N-2和现有技术晶型M4的2倍及2倍以上。

[0048] 卡博替尼是水溶性差的药物,属于BCS II。更高的溶解度有利于提高药物在人体内的吸收,提高生物利用度,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。

[0049] 进一步地,本发明提供的晶型CSIII还具有以下有益效果:

[0050] (1)与现有技术相比,本发明晶型CSIII具有更好的流动性。流动性评价结果表明,晶型CSIII流动性明显优于现有技术晶型。更好的流动性可以避免堵塞生产设备,提升生产效率;晶型CSIII更好的流动性能保证制剂的混合均匀度及含量均匀度、降低制剂的重量差异,提升产品质量。

[0051] (2)与现有技术相比,本发明提供的晶型CSIII具有更优的可压性。晶型CSIII好的可压性可以有效改善压片工艺中的硬度/脆碎度不合格、裂片等问题,使制剂工艺更为可靠,改善产品外观,提升产品质量。更优的可压性亦可提升压片速度进而提升生产效率,同时可减少用于改善可压性的辅料的成本支出。

[0052] (3)与现有技术相比,本发明晶型CSIII具有更低的黏附性。黏附性评价结果表明,晶型CSIII的吸附量远低于现有技术晶型的吸附量。晶型CSIII更低的黏附性可有效改善或者避免干法制粒和片剂压片等环节引起的黏轮、黏冲等现象,有利于改善产品外观、重量差异等。此外,晶型CSIII更低的黏附性还能有效减少原料的团聚现象,减少物料和器具之间的吸附,利于原料的分散及与其他辅料的混合,增加物料混合时的混合均匀度及最终产品的含量均匀度。

[0053] 根据本发明的目的,本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物包含有效治疗量的晶型CSI、晶型CSIII或两种晶型的任意混合及药学上可接受的载体、稀释剂或辅料。

[0054] 进一步地,本发明提的晶型CSI、晶型CSIII,或它们的任意混合在制备MET、VEGFR1/2/3、ROS1、RET、AXL、NTRK、KIT抑制剂药物制剂中的用途。

[0055] 更进一步地,本发明提供的晶型CSI、晶型CSIII,或它们的任意混合在制备治疗甲状腺癌、肺癌、胃癌、肝癌药物制剂中的用途。

[0056] 根据本发明的目的,本发明提供化合物I的晶型M2的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:将化合物I固体或卡博替尼与(S)-苹果酸的混合固体溶于正溶剂中,然后加入反溶剂,析出固体后将固体在大于30%相对湿度条件下干燥得到晶型M2。所述正溶剂为有机酸或有机酸和芳香烃类的混合溶剂;所述反溶剂为芳香烃类或酯类或醇类或酮类或芳香烃类和酯类的混合溶剂或芳香烃类和酮类的混合溶剂;所述晶型M2的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $8.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征

峰。

[0057] 进一步地,所述有机酸类为乙酸;所述芳香烃类为甲苯;所述酯类为乙酸乙酯或乙酸异丙酯;所述酮类为甲基异丁基酮;所述醇类为异丙醇或正丙醇。

[0058] 进一步地,加入反溶剂时溶剂体系的温度低于15℃;优选的,加入反溶剂时溶剂体系的温度为-5℃-10℃。

[0059] 进一步地,加入反溶剂前可加入M2晶种;所述晶种量为1wt%至10wt%。

[0060] 更进一步地,所述正溶剂和反溶剂的体积比为1:1至1:10;优选的,所述正溶剂和反溶剂的体积比为2:5。

[0061] 本发明提供的晶型M2的制备方法工艺与现有技术制备方法相比,具有可控性好,工艺可放大性强的优势。结合对比例可以看出,重复现有技术制备方法,并未制备得到晶型M2,而是获得了CN102388024A的晶型N-1。此外本发明提供的晶型M2制备方法获得的M2具有收率高、溶剂残留低、颗粒分布均匀的优点,这样的制备方法不仅节约成本,且获得的原料药质量高,对卡博替尼药物的生产制备提供了新的更好的选择,对该药物的开发具有非常重要的价值。

[0062] 本发明中,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,其中,磁力搅拌优选为300-900转/分钟,机械搅拌优选为100-300转/分钟。

[0063] 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。

[0064] 所述“干燥”可以在室温或更高的温度下进行。干燥温度为室温到约60℃,或者到40℃,或者到50℃。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。

[0065] 所述“挥发”,采用本领域的常规方法完成,例如缓慢挥发是将容器封上封口膜,扎孔,静置挥发;快速挥发是将容器敞口放置挥发。

[0066] 所述“降温”,采用本领域的常规方法完成,例如缓慢降温和快速降温。缓慢降温通常以0.1℃/分钟进行。快速降温通常是将样品从不低于室温的环境直接转移如冰箱中进行降温操作。

[0067] 本发明中,“晶体”或“多晶型”指被X射线粉末衍射图表征证实的。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射线粉末衍射图通常会随着仪器条件的不同而有所改变。特别需要指出的是,X射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化,所以衍射峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。事实上,X射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关,本文所示的衍射峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外,衍射峰位置的实验误差通常在5%或更少,这些位置的误差也应该被考虑进去,通常允许有±0.2°的误差。另外,由于样品厚度等实验因素的影响,会造成衍射峰角度的整体偏移,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射线粉末衍射图不必和这里所指的实施例中的X射线粉末衍射图完全一致,任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的X射线粉末衍射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X射线粉末衍射图和一个未知晶型的X

射线粉末衍射图相比较,以证实这两组图反映的是相同还是不同的晶型。

[0068] 在一些实施方案中,本发明的晶型CSI、晶型CSIII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。

[0069] 本发明中术语“约”,当用来指可测量的数值时,例如化合物和制剂的质量、时间、温度等,意味着可围绕具体数值有一定的浮动的范围,该范围可以为±10%、±5%、±1%、±0.5%、或±0.1%。

附图说明

- [0070] 图1为实施例1中晶型CSI的XRPD图
- [0071] 图2为实施例1中晶型CSI的TGA图
- [0072] 图3为实施例1中晶型CSI的DSC图
- [0073] 图4为实施例1中晶型CSI的¹H NMR图
- [0074] 图5为实施例2中晶型CSI的XRPD图
- [0075] 图6为实施例3中晶型CSIII的XRPD图
- [0076] 图7为实施例4中晶型CSIII的XRPD图
- [0077] 图8为实施例10中晶型M2的XRPD图
- [0078] 图9为实施例10中晶型M2的PSD图
- [0079] 图10为实施例10中晶型M2的DVS图
- [0080] 图11为实施例11中晶型M2的XRPD图
- [0081] 图12为实施例12中晶型M2的XRPD图
- [0082] 图13为实施例14中晶型M2的XRPD图
- [0083] 图14为对比例搅拌2小时后得到的固体的XRPD图
- [0084] 图15为对比例继续搅拌30小时后得到的固体的XRPD图

具体实施方式

[0085] 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。

[0086] 本发明中所用到的缩写的解释如下:

[0087] XRPD: X射线粉末衍射

[0088] DSC: 差示扫描量热分析

[0089] TGA: 热重分析

[0090] DVS: 动态水分吸附

[0091] ¹H NMR: 液态核磁氢谱

[0092] PSD: 粒径分布

[0093] HPLC: 高效液相色谱

[0094] 采集数据所用的仪器及方法:

[0095] 本发明所述的实施例1-4,10-11,13-14以及对比例的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：

[0096] X射线光源:Cu,K α

[0097] K α 1(\AA):1.54060;K α 2(\AA):1.54439

[0098] K α 2/K α 1强度比例:0.50

[0099] 电压:30千伏特 (kV)

[0100] 电流:10毫安培 (mA)

[0101] 扫描范围:自3.0至40.0度

[0102] 本发明所述的实施例12的X射线粉末衍射图在BrukerD8Discover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：

[0103] X射线光源:Cu,K α

[0104] K α 1(\AA):1.54060;K α 2(\AA):1.54439

[0105] K α 2/K α 1强度比例:0.50

[0106] 电压:40仟伏特 (kV)

[0107] 电流:40毫安培 (mA)

[0108] 扫描范围:自4.0至40.0度

[0109] 本发明所述的差示扫描量热分析 (DSC) 图在TA Q2000上采集。本发明所述的DSC的方法参数如下：

[0110] 扫描速率:10 $^{\circ}$ C/min

[0111] 保护气体:氮气

[0112] 本发明所述的热重分析 (TGA) 图在TA Q500上采集。本发明所述的TGA的方法参数如下：

[0113] 扫描速率:10 $^{\circ}$ C/min

[0114] 保护气体:氮气

[0115] 核磁共振氢谱数据 (^1H NMR) 采自于Bruker Avance II DMX 400M HZ核磁共振波谱仪。称量1-5mg样品,用0.5mL氘代二甲亚砜溶解,配成2-10mg/mL的溶液。

[0116] 本发明中高效液相色谱 (IPLC) 数据采自于安捷伦1260,所用检测器为安捷伦紫外检测器 (VWD)。

[0117] 本发明所述的测试溶解度的HPLC方法参数如下：

[0118] 1、色谱柱:Waters Xbridge C18 150 \times 4.6mm,5 μ m

[0119] 2、流动相:A:0.1%TFA水溶液

[0120] B:0.1%TFA乙腈溶液

[0121] 洗脱梯度如下：

Time (min)	%B
0.0	10
1.0	10
17.0	80

[0122]

[0123]	20.0	80
	20.1	10
	25.0	10

[0124] 3、流速:1mL/min

[0125] 4、进样量:5 μ L

[0126] 5、检测波长:紫外250nm

[0127] 6、柱温:40 $^{\circ}$ C

[0128] 7、稀释剂:ACN/H₂O (9:1, v/v)

[0129] 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:

[0130]	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: 1.59	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 0 秒

[0131] *:流速60%为65毫升/秒的60%。

[0132] 本发明所述动态水分吸附 (DVS) 图在由SMS公司 (Surface Measurement Svstems Ltd.) 生产的Intrinsic动态水分吸附仪上采集。仪器控制软件是DVS-Intrinsic control software。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下:

[0133] 温度:25 $^{\circ}$ C

[0134] 载气,流速:N₂,200毫升/分钟

[0135] 单位时间质量变化:0.002%/分钟

[0136] 相对湿度范围:0%RH-95%RH

[0137] 除非特殊说明,以下实施例均在室温条件下操作。所述“室温”不是特定的温度值,是指10-30 $^{\circ}$ C温度范围。

[0138] 根据本发明,作为原料的所述卡博替尼和/或其盐包括但不限于固体形式(结晶或无定形)、油状、液体形式和溶液。优选地,作为原料的化合物I和/或其盐为固体形式。

[0139] 以下实施例中所使用的卡博替尼和/或其盐可根据现有技术制备得到,例如根据CN102388024A文献所记载的方法制备获得。

[0140] 实施例1晶型CSI的制备方法:

[0141] 称取100.5mg化合物I,然后加入10.0mL乙酸和甲苯(1:1, v/v)的混合溶剂,在50 $^{\circ}$ C条件下磁力搅拌至固体完全溶解。将所得的澄清溶液放置于50 $^{\circ}$ C条件下静置挥发,约15天后得到固体样品。

[0142] 所得固体进行XRPD/TGA/DSC/¹H NMR测试表征,其XRPD图如附图1所示,XRPD数据如表1所示。

[0143] 其TGA、DSC和¹H NMR表征结果如下：

[0144] TGA如附图2所示，将其加热至150℃时，具有约8.5%的质量损失，对应加热过程中脱去乙酸溶剂，晶型CSI为乙酸溶剂合物。

[0145] DSC如附图3所示，在114℃附近出现一个吸热峰，随后在141℃附近出现一个放热峰，然后在168℃附近出现一个的吸热峰。

[0146] 该晶型的¹H NMR表征结果如附图4所示，出峰结果与该化合物结构吻合(C₂₈H₂₄N₃O₅ · C₄H₆O₂)，其中苹果酸的3个活泼氢未出峰，化学位移为1.91处的氢对应所含乙酸的活泼氢。具体出峰为：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.17 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.64 (dd, J=9.1, 5.1Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.43 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.25 (dd, J=7.7, 5.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=5.2Hz, 6H), 2.61 (dd, J=15.7, 5.0Hz, 1H), 2.43 (dd, J=15.7, 7.7Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.48 (s, 4H)。

[0147] 表1

衍射角 2θ	晶面间距(d 值)	强度%
8.32	10.63	34.68
8.48	10.43	39.04
11.65	7.60	11.38
12.11	7.31	43.70
12.65	7.00	100.00
13.92	6.36	42.79
14.88	5.95	20.65
16.36	5.42	18.36
16.67	5.32	20.44
17.89	4.96	25.60
19.85	4.47	29.93
21.16	4.20	9.05
23.83	3.73	33.28
25.47	3.50	24.33
26.54	3.36	22.29
27.04	3.30	22.31
28.25	3.16	4.16
29.70	3.01	6.08
32.06	2.79	4.80

[0150] 实施例2晶型CSI的制备方法

[0151] 称取2033.1mg化合物I,然后加入6.0mL乙酸,在50℃条件下磁力搅拌至固体完全溶解。待溶液自然冷却至室温后,过滤得到澄清的乙酸溶液。室温下,边搅拌边向澄清溶液中加入甲苯,每次1.0mL,共加入20.0mL。将所得的悬浊液转移至5℃继续搅拌约24小时。分离析出的固体样品。

[0152] 经XRPD表征,所得固体的晶型为CSI,相应的XRPD图及XRPD数据见附图5和表2。

[0153] 表2

衍射角 2θ	晶面间距(d 值)	强度%
8.31	10.64	38.02
8.47	10.44	39.75
11.63	7.61	18.09
12.08	7.33	100.00
12.65	7.00	79.41
[0154] 13.92	6.36	73.94
14.88	5.95	14.14
15.61	5.68	3.84
16.36	5.42	15.49
16.67	5.32	22.24
17.00	5.22	9.61
17.47	5.08	19.47
17.79	4.98	25.15
17.88	4.97	24.06
18.17	4.88	11.89
19.85	4.47	41.93
21.32	4.16	4.34
23.47	3.79	9.51
[0155] 23.83	3.73	9.04
24.31	3.66	3.77
25.08	3.55	3.52
25.48	3.49	13.01
26.99	3.30	6.33
29.63	3.01	4.49
32.09	2.79	4.09

[0156] 实施例3晶型CSIII的制备

[0157] 称取5.1g化合物I固体溶于25.0mL乙酸中,在100℃搅拌至固体完全溶解,待溶液冷却至室温后加入25.0mL甲苯。在室温下过滤得到澄清溶液,转移至反应釜中继续冷却至0℃。然后加入52.1mg的晶种,机械搅拌熟化1.5小时,再继续加入50.0mL的乙酸异丙酯,搅拌20小时后分离固体。将分离出的固体转移至100.5mL的甲苯和水(200:1, v/v)中打浆约2分钟,再分离出固体。

[0158] 经XRPD表征,所得固体的晶型为CSIII,其XRPD图如附图6所示,XRPD数据如表3所示。

[0159] 表3

衍射角 2θ	晶面间距(d 值)	强度%
8.57	10.32	80.15
12.68	6.98	100.00
14.37	6.16	52.82
14.90	5.95	15.34
16.44	5.39	18.43
17.24	5.14	21.60
17.86	4.97	40.50
18.67	4.75	17.60
20.43	4.35	62.33
21.34	4.16	30.84
22.99	3.87	40.83
24.00	3.71	88.06
25.75	3.46	45.21
26.76	3.33	73.15
27.40	3.25	48.68
28.74	3.11	10.75
29.92	2.99	21.38
32.95	2.72	10.42
35.85	2.50	3.74

[0162] 实施例4晶型CSIII的制备

[0163] 称取493.1mg的化合物I固体溶于1.5mL的乙酸中,在80℃下磁力搅拌直至固体完全溶解,随后自然冷却至室温,过滤得到澄清溶液。向澄清溶液中,边搅拌边滴加甲苯,共计加入5.0mL,再转移至5℃条件下继续搅拌。大约搅拌15小时后,过滤分离固体,并转移至60℃/75%RH(相对湿度)条件下放置过夜。

[0164] 将所得到的固体平铺在变温载物台上,载物台置于密闭的腔体内,在氮气吹扫下

升温至100℃,然后冷却至30℃即可得到白色结晶固体。

[0165] 经XRPD表征,所得固体的晶型为CSIII,其XRPD图如附图7所示,XRPD数据如表4所示。

[0166] 表4

衍射角 2θ	晶面间距(d 值)	强度%
4.22	20.93	5.98
6.28	14.08	13.11
8.53	10.37	56.71
12.68	6.98	100.00
14.37	6.16	39.31
16.39	5.41	21.73
17.20	5.15	14.08
17.86	4.97	59.77
17.96	4.94	50.93
18.74	4.74	21.46
19.66	4.52	28.03
20.57	4.32	64.19
21.30	4.17	35.73
23.13	3.84	53.35
24.01	3.71	66.94
24.21	3.68	64.51
25.76	3.46	25.61
27.09	3.29	40.08
29.65	3.01	10.62
30.46	2.93	7.42
32.53	2.75	5.43
33.20	2.70	5.33

[0169] 实施例5动态溶解度研究

[0170] 模拟胃肠道液体例如FaSSIF (模拟禁食状态肠液)、FeSSIF (模拟进食状态肠液) 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。

[0171] 取本发明的晶型CSI及现有技术晶型各20mg分散在1.5mL的水配制成饱和溶液,平衡1小时、4小时后分别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5所示。

[0172] 表5

	晶型	时间	H ₂ O
[0173] 溶解度 (mg/ml)	晶型 CSI	1h	0.35
		4h	0.36
	晶型 M4	1h	0.072
		4h	0.0028
	晶型 N-2	1h	0.15
		4h	0.15

[0174] 取本发明的晶型CSIII及现有技术晶型各20mg分别分散在1.5mL的FaSSIF、1.5mL的FeSSIF及1.5mL的水配制成饱和溶液,平衡1小时、4小时后分别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6所示。

[0175] 表6

	晶型	时间	FaSSIF	FeSSIF	H ₂ O
[0176] 溶解度 (mg/ml)	晶型 CSIII	1h	0.025	0.13	0.30
		4h	0.0083	0.12	0.24
	晶型 M4	1h	0.012	0.062	0.072
		4h	0.0019	0.065	0.0028
	晶型 N-2	1h	0.011	0.047	0.15
		4h	0.0079	0.043	0.15

[0177] 结果表明本发明晶型CSI、晶型CSIII与现有技术相比具有更高的溶解度。

[0178] 实施例6提纯效果研究

[0179] 通过起始物制备本发明晶型CSI,采用HPLC测定起始物、本发明的晶型CSI的化学纯度,测试结果表明,由起始物料制备晶型CSI,制备获得的晶型CSI的纯度提升较为明显,各种杂质含量均有所降低,说明本发明晶型CSI具有较好的提纯效果。

[0180] 实施例7流动性研究

[0181] 制剂工艺过程中,通常可采用可压性系数(Compressibility index)或卡尔系数(Carr Index)来评价粉体或中间体颗粒的流动性,测定方法为将一定量的粉体轻轻装入量筒后测量最初松体积;采用轻敲法使粉体处于最紧状态,测量最终的体积;计算松密度 ρ_0 与振实密度 ρ_f ;根据公式 $c = (\rho_f - \rho_0) / \rho_f$ 计算可压性系数。

[0182] 可压性系数对粉体流动性的界定标准参考。美国药典USP1174,详见表7。

[0183] 表7

[0184] 可压性系数(%)	流动性
≤10	极好
11-15	好
16-20	一般
21-25	可接受

26-31	差
32-37	很差
>38	极差

[0185] 晶型CSIII和现有技术晶型的流动性评价结果见表8,结果表明晶型CSI的流动性明显优于现有技术晶型。

[0186] 表8

[0187]

	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔系数
晶型CSIII	0.319	0.376	15%
晶型N-2	0.194	0.256	24%
晶型M4	0.251	0.387	35%

[0188] 实施例8可压性研究

[0189] 采用手动压片机进行压片,压片时,选择Φ6mm圆形平冲,分别加入80mg晶型CSIII、现有技术晶型,采用10kN的压力压制成圆形片,室温放置24h,待完全弹性复原后采用片剂硬度测定仪测试其径向破碎力(硬度,H)。采用游标卡尺测量片剂的直径(D)和厚度(L),利用公式 $T=2H/\pi DL$ 计算粉体的抗张强度。在一定的压力下,抗张强度越大的,表示其可压性越好。

[0190] 每个样品重复三组,计算粉体的抗张强度,求平均值,结果如下表9所示。

[0191] 表9

[0192]

晶型	晶型CSIII	晶型N-2	晶型M4
平均抗张强度 (MPa)	1.56	1.02	1.23

[0193] 结果表明,与现有技术晶型相比,晶型CSIII具有更优的可压性。

[0194] 实施例9黏附性研究

[0195] 分别将约30mg晶型CSIII和现有技术晶型的API加入到8mm圆形平冲中,采用10kN的压力进行压片处理,压片后停留约半分钟,称量冲头吸附的粉末量。采用该方法连续压制两次后,记录冲头累计的最终黏附量、压制过程中的最高黏附量和平均黏附量。具体的实验结果见表10。

[0196] 表10

[0197]

	最高吸附量 (mg)	平均吸附量 (mg)
晶型CSIII	0.06	0.045
晶型N-2	0.26	0.20
晶型M4	0.11	0.08

[0198] 实验结果表明,现有技术晶型的最高吸附量是晶型CSIII的2倍以上,晶型CSIII的黏附性优于现有技术晶型。

[0199] 实施例10晶型M2的制备

[0200] 称量100.11g的化合物I于1L玻璃瓶中,加入乙酸和甲苯的混合溶剂溶解该固体,得到澄清溶液。将该溶液过滤至5L反应釜中,并降温至5-15℃。加入2.02g晶型M2晶种,熟化0.5h,然后向该悬浊液中缓慢加入乙酸异丙酯和甲苯进行反溶剂添加,析出固体后,抽滤分离固体。并将该固体置于40℃鼓风烘箱干燥(湿度30%RH-40%RH)。经检测所得固体为目标

晶型M2,其X射线粉末衍射数据如图8,表11所示。

[0201] 所得固体经检测,化学纯度为99.77%,乙酸溶残低于1250ppm,甲苯溶残为325ppm,乙酸异丙酯溶残为756ppm,正庚烷溶残为2324ppm,满足ICH要求。所得固体粒径分布图如图9所示,晶体粒径D90为244.3um,且基本呈正态分布,表明颗粒大小较均一。较大的颗粒粒径利于产品的过滤和分离。所得固体的动态水分吸附图(DVS)如图10所示,由DVS图可以看出,当湿度低于30%RH时,晶型M2急剧脱水,可能脱去结晶水,因此干燥湿度需保持高于30%RH。

[0202] 表11

衍射角 2θ	d 值	强度%
6.26	14.12	4.69
8.60	10.28	57.00
11.64	7.60	8.35
12.27	7.21	51.62
12.56	7.05	100.00
14.35	6.17	31.84
14.78	6.00	17.42
16.46	5.38	12.50
17.29	5.13	14.37
17.77	4.99	19.28
18.49	4.80	10.17
19.00	4.67	11.71
20.29	4.38	25.55
22.26	3.99	14.80
23.20	3.83	32.44
23.45	3.79	37.59
24.20	3.68	12.52
25.31	3.52	15.82
26.12	3.41	31.65
26.68	3.34	20.13
27.16	3.28	30.57
27.64	3.23	17.65
28.82	3.10	4.45
29.47	3.03	8.83

[0203]

[0204]

[0205] 实施例11晶型M2的制备

[0206] 称量5.06g的化合物I于100mL玻璃瓶中,加入乙酸和甲苯溶解该固体,得到澄清溶

液。将该溶液过滤至250mL反应釜中,降温至0-5℃。加入52.1mg晶型M2晶种,熟化1.5h。向该悬浊液中缓慢加入乙酸异丙酯进行反溶剂添加。待析出固体后,抽滤分离固体,并将该固体置于30℃鼓风烘箱干燥(湿度不低于40%RH)。经检测,所得固体为目标晶型M2,其X射线粉末衍射数据如图11,表12所示。所得固体化学纯度为99.77%,乙酸溶残低于1500ppm。

[0207] 表12

衍射角 2θ	d 值	强度%
3.99	22.13	23.45
4.33	20.39	22.26
6.21	14.24	13.19
8.65	10.22	81.76
11.62	7.62	10.30
12.25	7.23	46.01
12.56	7.05	100.00
14.36	6.16	41.53
14.43	6.15	36.67
14.79	5.98	22.32
16.51	5.37	21.89
17.26	5.13	20.25
17.77	4.99	25.52
18.53	4.78	11.25
19.00	4.67	21.70
20.25	4.38	34.50
20.39	4.35	36.45
20.79	4.27	28.62
22.31	3.98	26.62

[0208]

[0209]	22.79	3.90	27.36
	23.24	3.82	50.11
	23.45	3.79	53.57
	24.22	3.67	17.88
	25.24	3.53	19.28
	26.15	3.41	51.00
	26.68	3.34	26.73
	27.10	3.29	36.81
	27.64	3.22	25.65
	28.86	3.09	7.66
	29.37	3.04	13.66
	29.56	3.02	15.73
	32.52	2.75	5.55

[0210] 实施例12晶型M2的制备

[0211] 称取约8.00g卡博替尼游离碱和2.25g(S)-苹果酸于100mL玻璃瓶中,加入乙酸和甲苯混合溶剂将其溶解,将所得溶液过滤至500mL反应釜中,降温至-5至15℃。加入约200mg晶型M2晶种,并向该悬浊液中缓慢加入乙酸异丙酯和甲苯,待析出固体后,过滤分离固体。将该固体置于40℃鼓风烘箱干燥(湿度不低于40%RH),得到目标晶型M2。其X射线粉末衍射数据如图12,表13所示。

[0212] 表13

[0213]	衍射角 2θ	d 值	强度%
	8.59	10.29	87.97
	11.63	7.61	9.89
	12.25	7.23	52.46
	12.56	7.05	100.00
	14.33	6.18	46.23
	14.74	6.01	24.69
	16.53	5.36	27.07
	17.25	5.14	23.46
	17.80	4.98	27.67
	19.04	4.66	30.48

[0214]	20.11	4.42	38.66
	20.70	4.29	37.18
	22.21	4.00	34.76
	22.76	3.91	43.97
	23.40	3.80	94.66
	24.14	3.69	19.47
	25.26	3.53	31.11
	26.15	3.41	70.48
	26.63	3.35	43.46
	27.03	3.30	61.29
	27.58	3.23	34.06
	28.80	3.10	10.00
	29.41	3.04	26.61
	31.28	2.86	4.36
	32.47	2.76	11.40
38.07	2.36	7.47	

[0215] 实施例13晶型M2的制备

[0216] 称取约50mg化合物I于10mL玻璃瓶中,加入乙酸和甲苯的混合溶剂将其溶解,将所得溶液过滤至20mL玻璃瓶中,降温至5℃。向该溶液中缓慢加入正丙醇或异丙醇或甲基异丁基酮(MIBK)或乙酸乙酯或乙酸异丙酯作为反溶剂,待析出固体后,过滤分离固体。将该固体置于40℃鼓风烘箱干燥(湿度不低于40%RH),得到目标晶型M2。

[0217] 实施例14晶型M2的制备

[0218] 称取约493.1mg化合物I于5mL玻璃瓶中,加入1.5mL乙酸并加热至80℃使其溶解,将所得溶液冷却至室温并过滤至20mL玻璃瓶中,室温下加入5.0mL甲苯后转移至5℃搅拌过夜。过滤分离固体并在60℃/75%RH条件下干燥22h,得到目标晶型M2。其X射线粉末衍射数据如图13,表14所示。

[0219] 表14

衍射角 2θ	d 值	强度%
8.61	10.27	80.56
8.72	10.14	47.82
11.64	7.60	9.23
12.28	7.21	53.35
12.56	7.05	100.00

	14.37	6.16	48.00
	14.81	5.98	17.80
	16.55	5.36	22.33
	17.30	5.12	19.25
	17.61	5.04	20.81
	17.83	4.98	20.20
	18.55	4.78	11.40
	18.95	4.68	15.69
	20.19	4.40	24.42
	20.42	4.35	35.53
	20.72	4.29	22.68
[0221]	22.29	3.99	22.95
	22.76	3.91	23.73
	23.39	3.80	47.60
	24.25	3.67	13.82
	24.77	3.59	7.83
	25.24	3.53	18.39
	26.08	3.41	31.18
	26.19	3.40	38.94
	26.67	3.34	26.38
	27.11	3.29	25.88
	27.64	3.23	18.37
	29.42	3.04	12.93

[0222] 对比例W02015177758A1公开晶型M2制备方法

[0223] 称取335.4mg化合物I于20mL玻璃瓶中,加入1mL丙酸并加热使其溶解,将所得溶液冷却至室温,室温下加入10mL甲基叔丁基醚后继续搅拌,约2小时后分离测试固体,得到无定形,其X射线粉末衍射数据如图14所示。继续搅拌约30小时后,分离测试固体,得到晶型N-1,其X射线粉末衍射数据如图15所示。

[0224] 实验记过表明,现有技术公开的晶型M2的制备方法重复性差,难以可控的获得晶型M2。

[0225] 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。

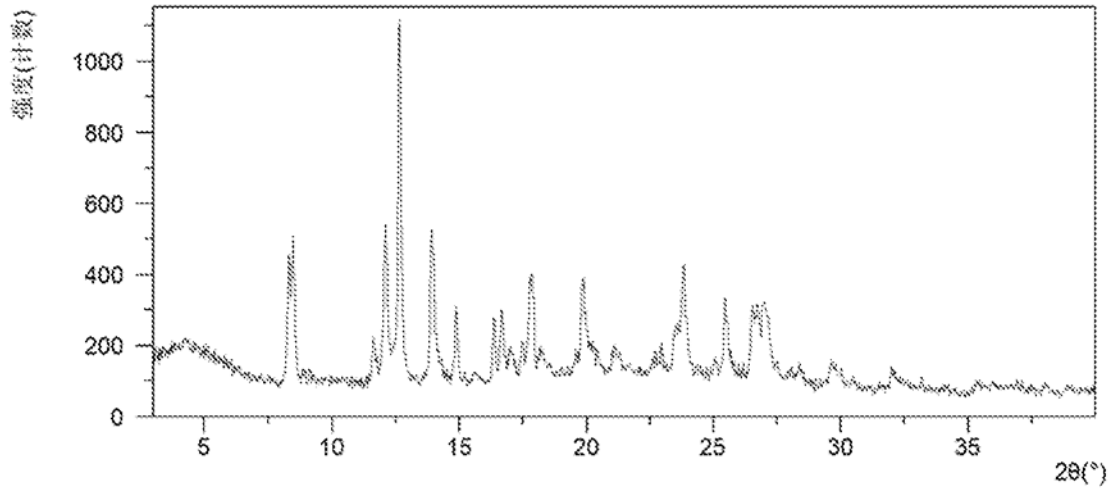


图1

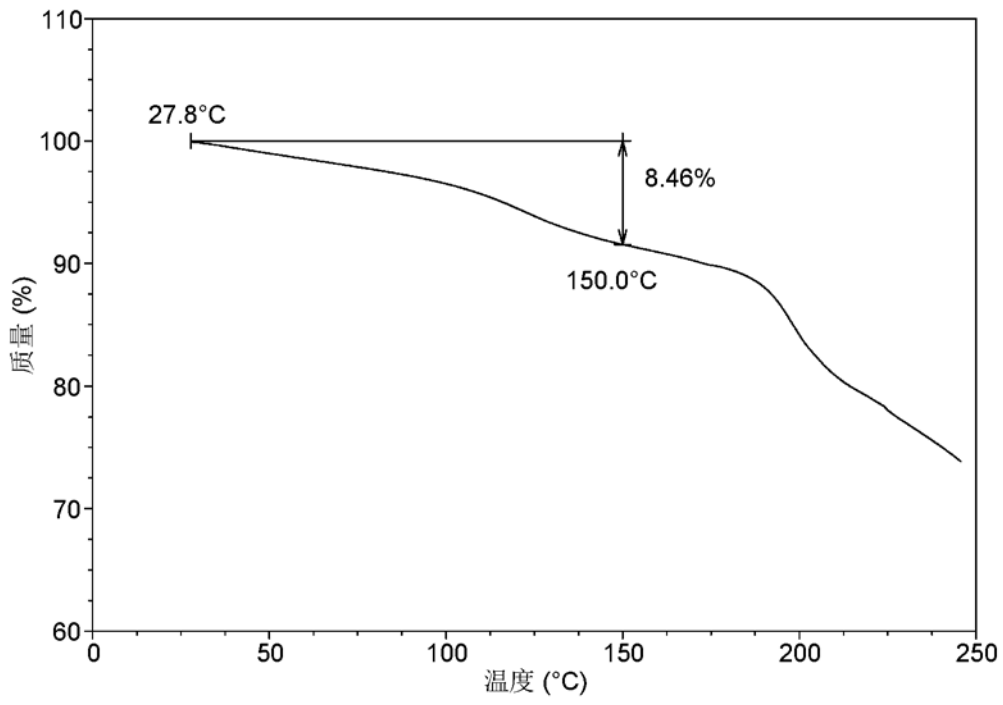


图2

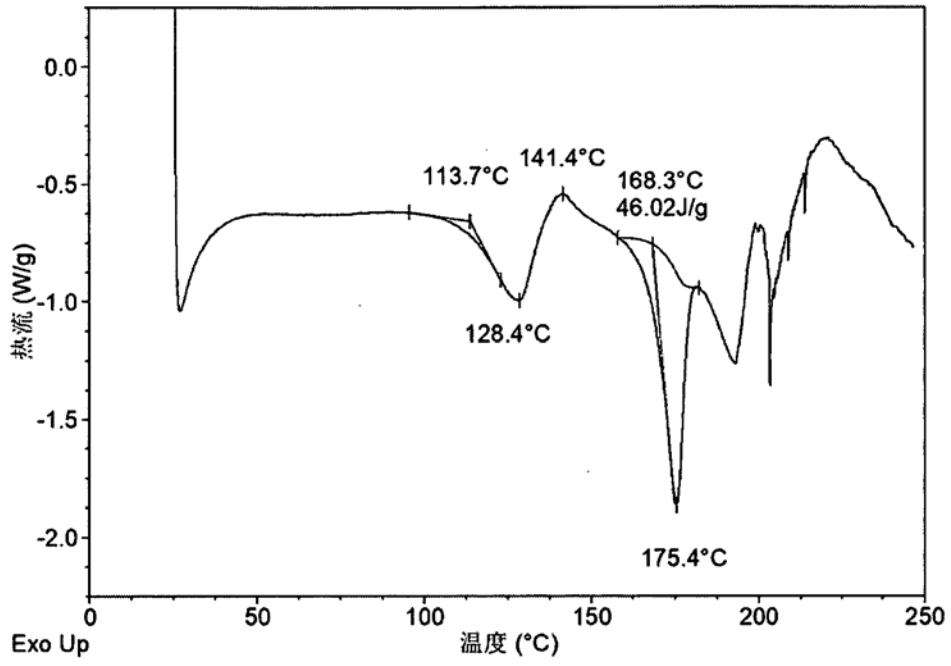


图3

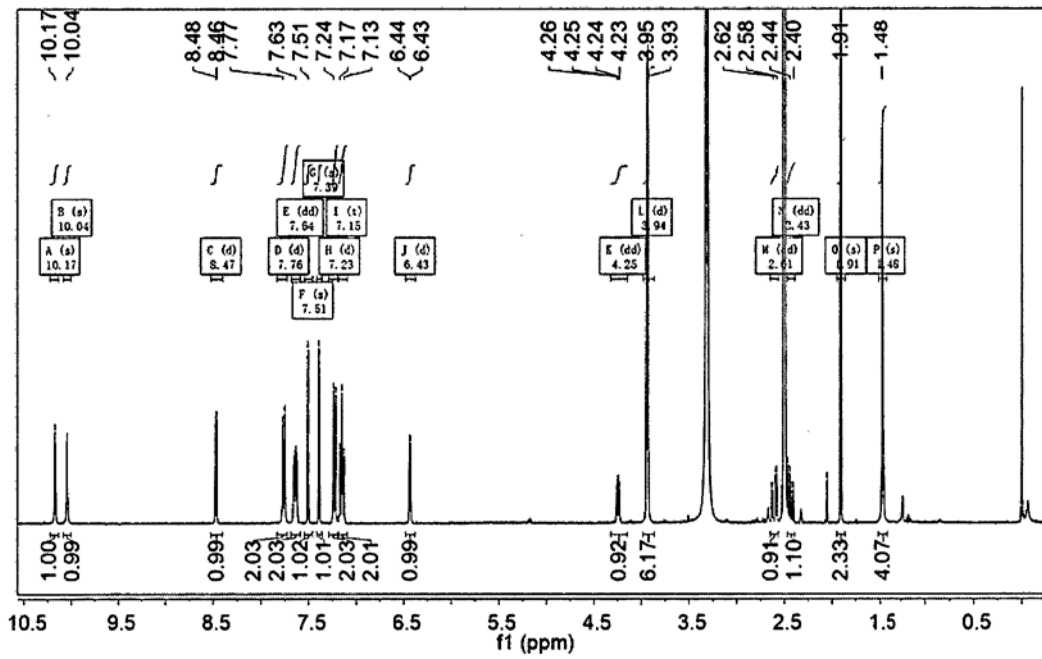


图4

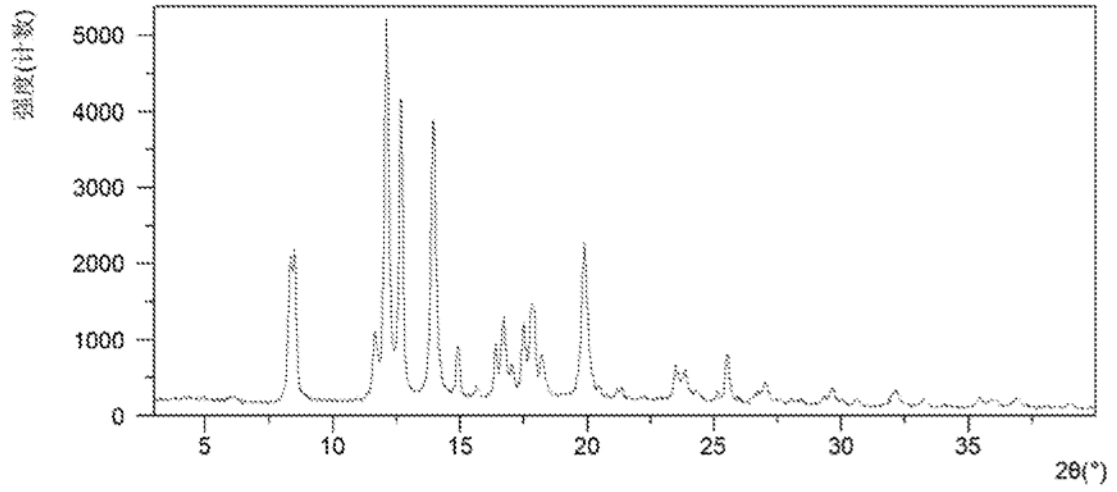


图5

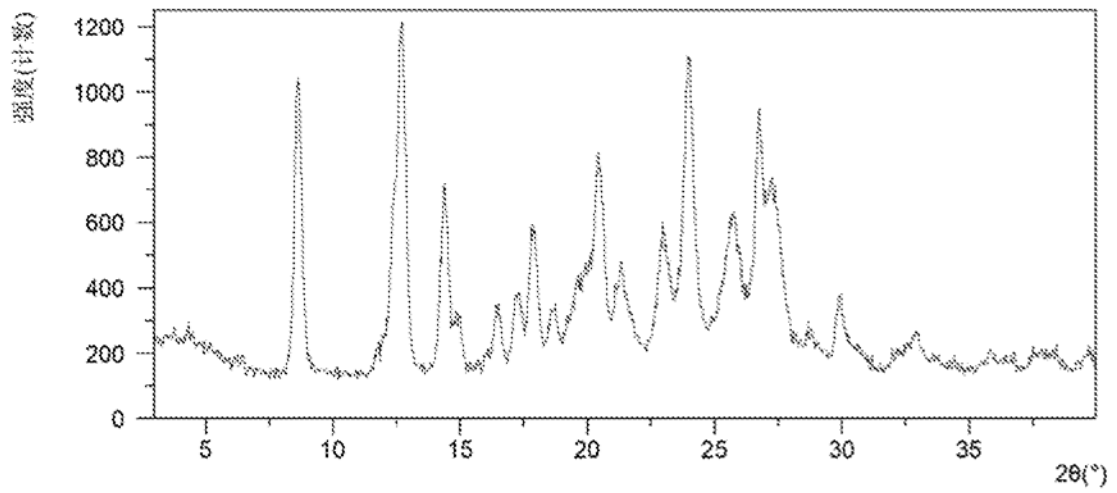


图6

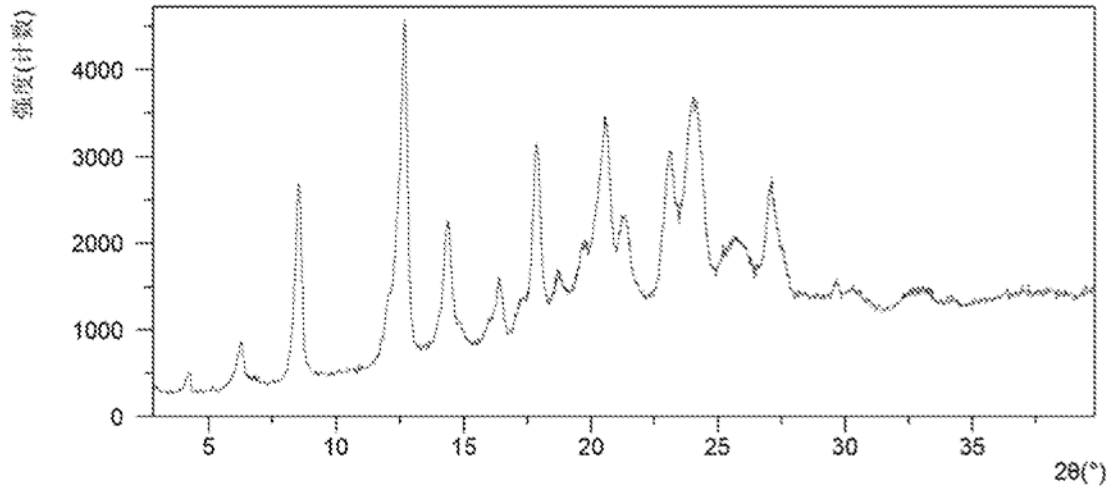


图7

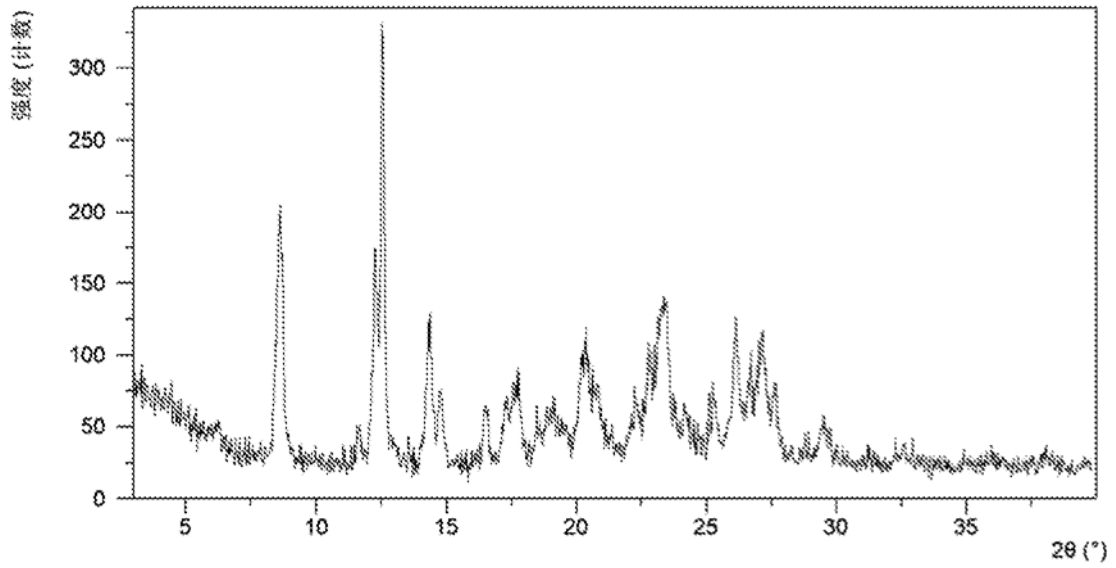


图8

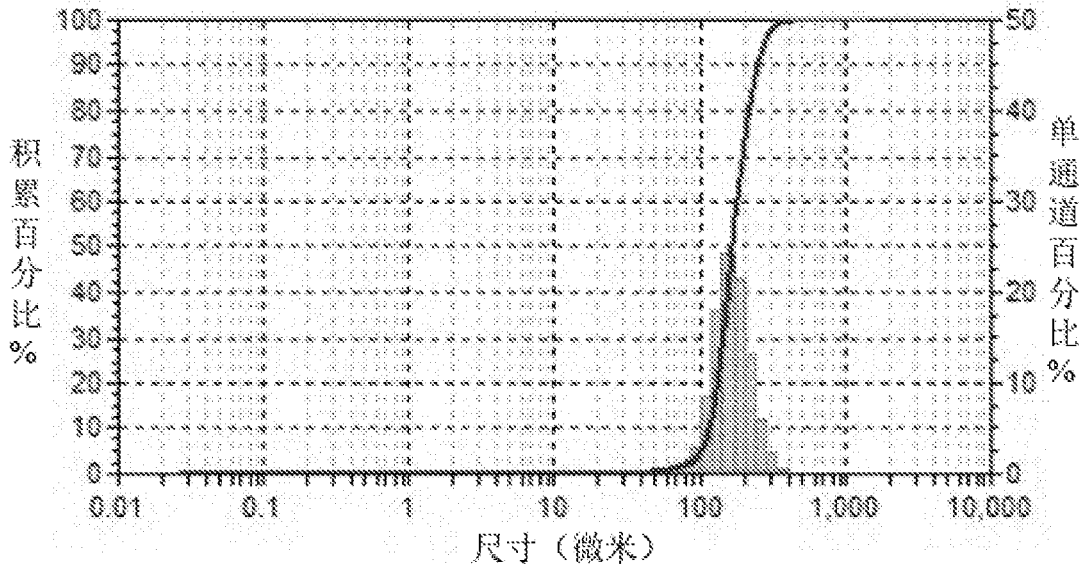


图9

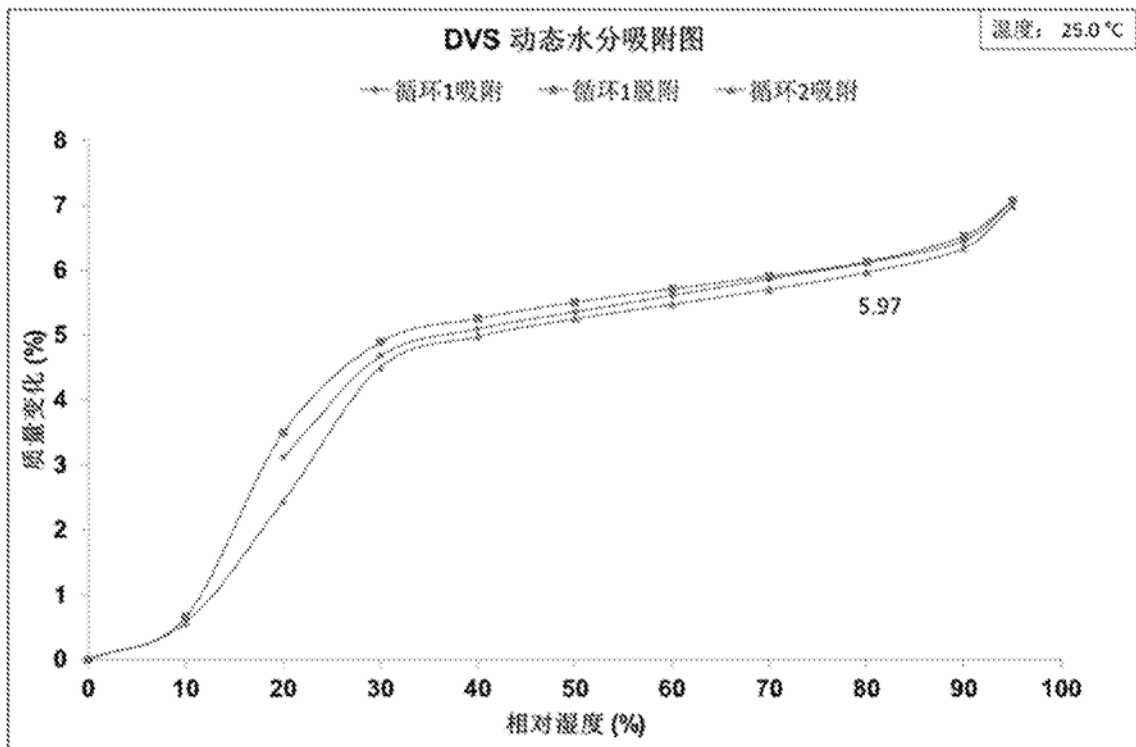


图10

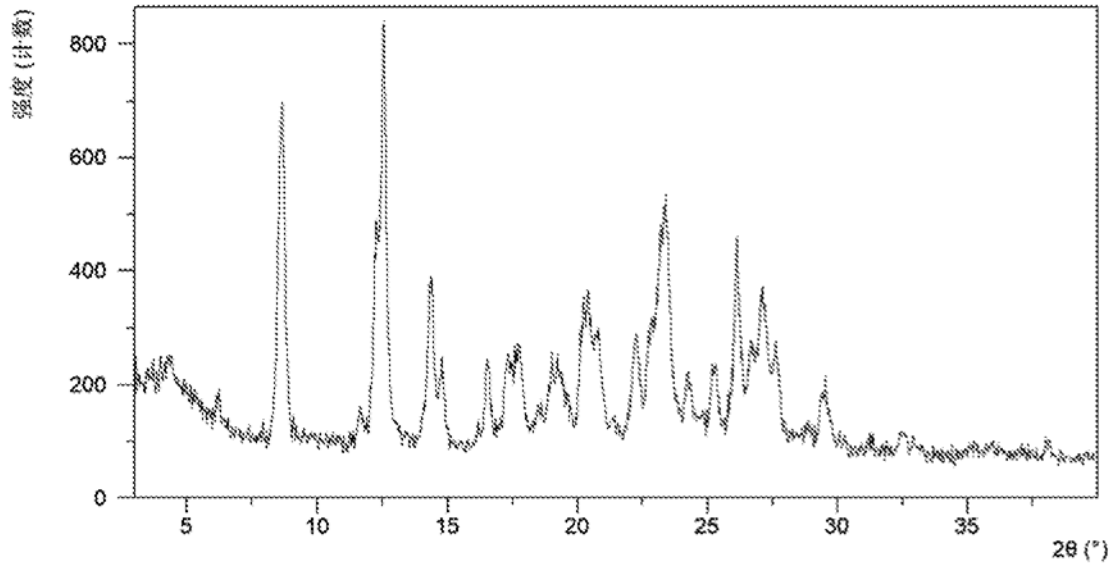


图11

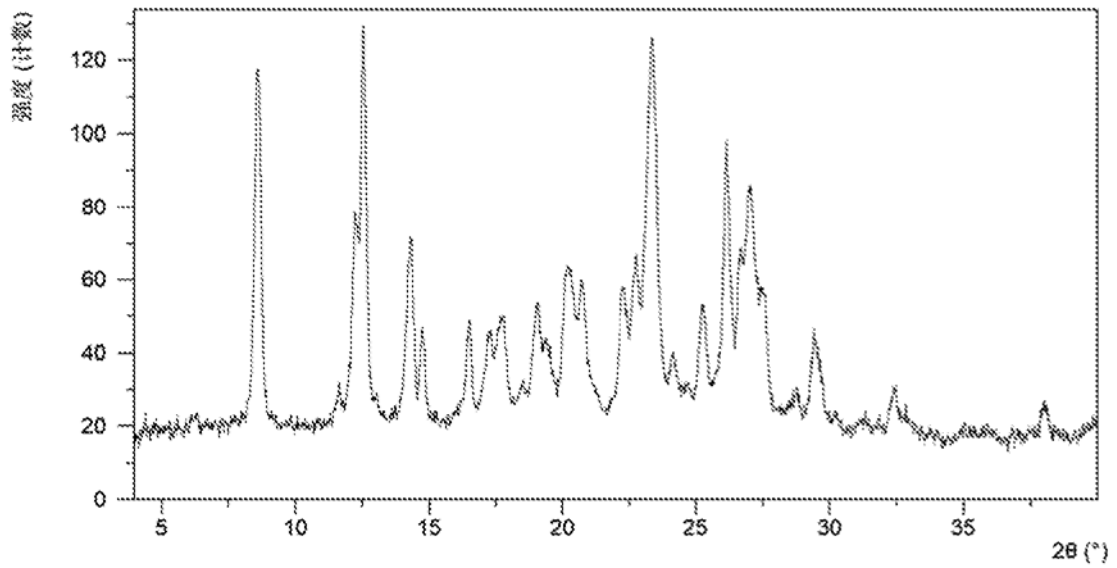


图12

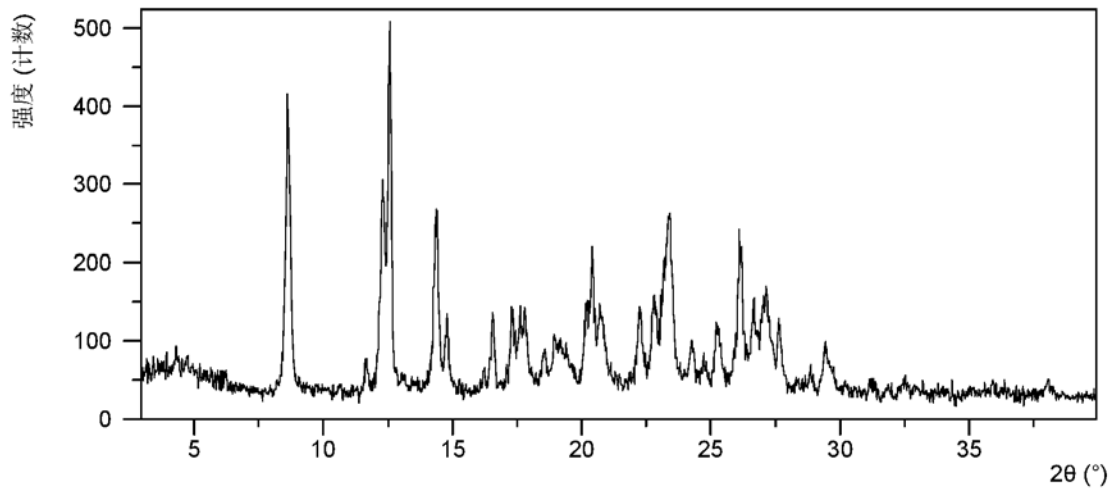


图13

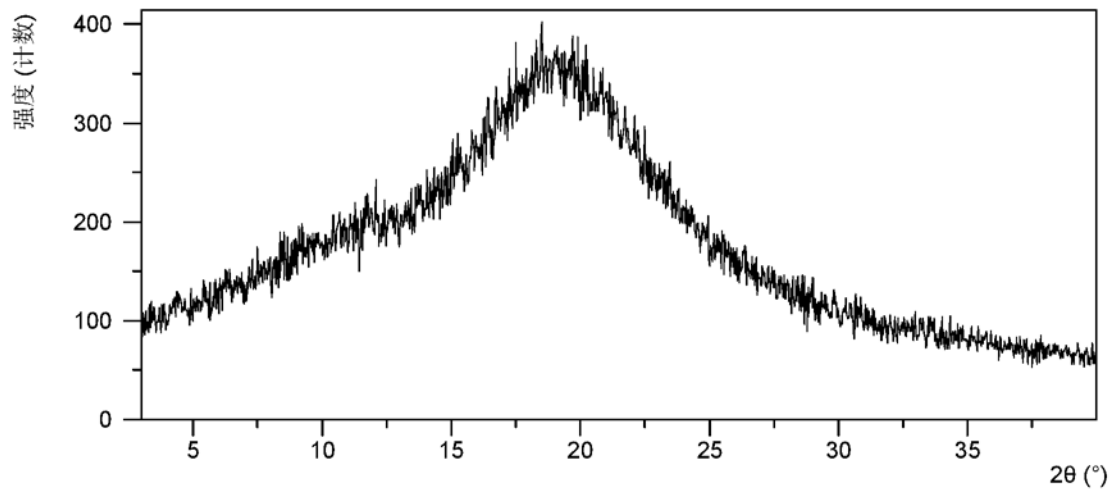


图14

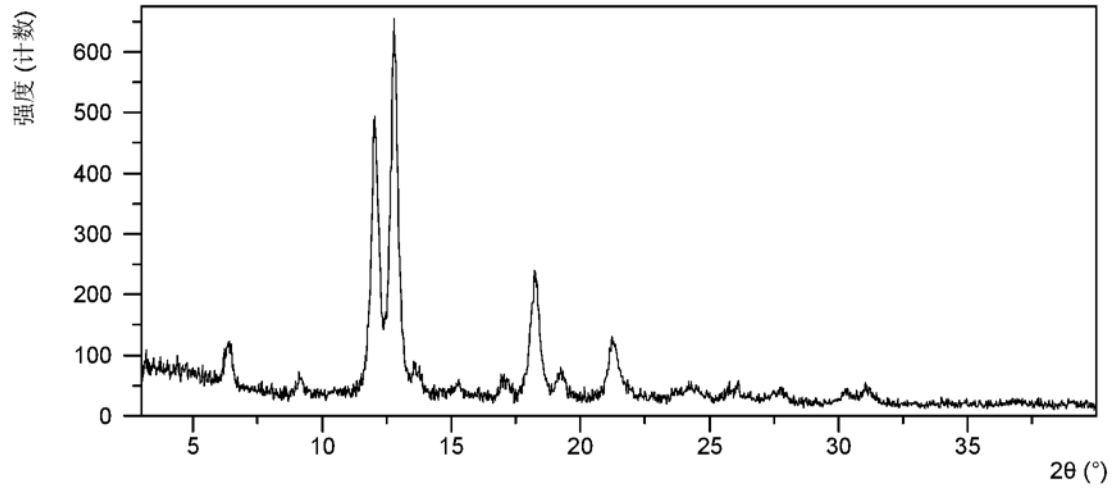


图15