



# (12) 发明专利

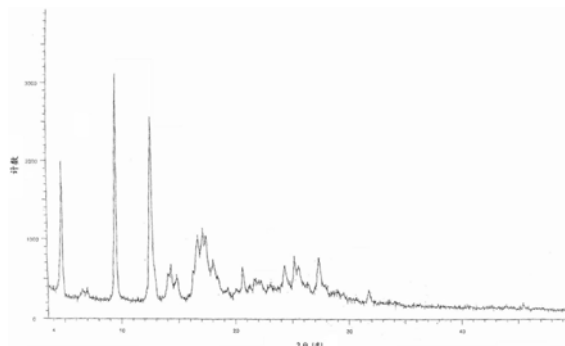
(10) 授权公告号 CN 107868044 B

(45) 授权公告日 2020.10.16

(21) 申请号 201610856945.2	A61K 31/47 (2006.01)
(22) 申请日 2016.09.27	A61P 29/00 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107868044 A	A61P 37/06 (2006.01)
(43) 申请公布日 2018.04.03	A61P 35/00 (2006.01)
(73) 专利权人 深圳微芯生物科技股份有限公司 地址 518057 广东省深圳市南山区高新中 一道十号深圳生物孵化基地2号楼 601-606室	A61P 25/00 (2006.01)
(72) 发明人 鲁先平 李志斌	A61P 25/28 (2006.01)
(74) 专利代理机构 深圳市深佳知识产权代理事 务所(普通合伙) 44285 代理人 王仲凯	A61P 9/00 (2006.01)
(51) Int. Cl. C07D 215/233 (2006.01)	A61P 3/00 (2006.01)
	A61P 37/08 (2006.01)
	A61P 11/06 (2006.01)
	A61P 35/02 (2006.01)
	(56) 对比文件
	CN 101906076 A, 2010.12.08
	US 8211901 B2, 2012.07.03
	CN 103833626 A, 2014.06.04
	审查员 旭昀
	权利要求书2页 说明书8页 附图10页

(54) 发明名称  
一种非溶剂化晶体及其制备方法与应用

(57) 摘要  
本发明涉及N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘酰胺的非溶剂化晶体A、B、C及其制备方法。本发明还涉及含有所述晶体的药物组合物,以及所述晶体在制备用于治疗与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病的药物中的应用。



1. N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体选自非溶剂化晶体A、非溶剂化晶体B和非溶剂化晶体C,其中:

所述非溶剂化晶体A的X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $6.88^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 和 $25.72^\circ$ 处有特征峰;

所述非溶剂化晶体B的X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.88^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $14.52^\circ$ 、 $17.72^\circ$ 、 $24.30^\circ$ 、 $25.26^\circ$ 处具有特征峰;

所述非溶剂化晶体C的X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.84^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.92^\circ$ 、 $14.60^\circ$ 、 $16.46^\circ$ 、 $17.44^\circ$ 、 $22.00^\circ$ 、 $25.28^\circ$ 处具有特征峰。

2. 如权利要求1所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体为N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体A其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.42^\circ$ 、 $6.88^\circ$ 、 $8.78^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 和 $25.72^\circ$ 处有特征峰。

3. 如权利要求1或2所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体A的X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.42^\circ$ 、 $6.88^\circ$ 、 $8.78^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $15.78^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 、 $22.56^\circ$ 、 $25.72^\circ$ 、 $27.08^\circ$ 和 $28.72^\circ$ 处有特征峰。

4. 如权利要求1或2所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体A的X-射线粉末衍射图如图2所示。

5. 如权利要求1或2所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体A的红外光谱在 $3452$ 、 $3404$ 、 $3357$ 、 $3230$ 、 $3064$ 、 $1622$ 、 $1576$ 、 $1525$ 、 $1506$ 、 $1452$ 、 $1423$ 、 $1388$ 、 $1363$ 、 $1311$ 、 $1253$ 、 $1224$ 、 $1161$ 、 $1088$ 和 $1024\text{cm}^{-1}$ 处有特征吸收峰;和/或其差示扫描量热分析曲线在 $177.5^\circ\text{C}$ 、 $213.1^\circ\text{C}$ 和 $220.8^\circ\text{C}$ 有吸热峰。

6. 如权利要求1所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体为N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体B,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.88^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $14.52^\circ$ 、 $17.72^\circ$ 、 $19.82^\circ$ 、 $21.86^\circ$ 、 $24.30^\circ$ 、 $25.26^\circ$ 处具有特征峰。

7. 如权利要求1或6所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体为N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体B,其X-射线粉末衍射图如图5所示。

8. 如权利要求1或6所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体B的红外光谱在 $3423$ 、 $3352$ 、 $3238$ 、 $3030$ 、 $1624$ 、 $1597$ 、 $1531$ 、 $1502$ 、 $1452$ 、 $1423$ 、 $1388$ 、 $1365$ 、 $1308$ 、 $1255$ 、 $1226$ 、 $1159$ 、 $1086$ 、 $1022\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰;和/或其差示扫描量热分析曲线在 $178.6^\circ\text{C}$ 有吸热峰。

9. 如权利要求1所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体为N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体C,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.84^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.92^\circ$ 、 $14.60^\circ$ 、 $16.46^\circ$ 、 $17.44^\circ$ 、 $17.88^\circ$ 、 $22.00^\circ$ 、 $25.28^\circ$ 、 $27.66^\circ$ 处具有特征峰。

10. 如权利要求1或9所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体为N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体C,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 为 $4.84^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.92^\circ$ 、 $14.60^\circ$ 、 $16.46^\circ$ 、 $17.20^\circ$ 、 $17.44^\circ$ 、 $17.88^\circ$ 、 $19.20^\circ$ 、 $20.54^\circ$ 、 $21.06^\circ$ 、 $22.00^\circ$ 、 $25.28^\circ$ 、 $27.66^\circ$ 处具有特征峰。

11. 如权利要求1或9所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体为N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体C,其X-射线粉末衍射图如图8所示。

12. 如权利要求1或9所述的非溶剂化晶体,其中所述非溶剂化晶体C的红外光谱在

3452、3369、3217、3016、2962、1793、1728、1626、1595、1574、1531、1502、1448、1429、1388、1311、1252、1224、1159、1020 $\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰；和/或其差示扫描量热分析曲线在196.3 $^{\circ}\text{C}$ 和221.0 $^{\circ}\text{C}$ 有吸热峰。

13. 制备如权利要求1至5中任一项所述的N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体A的方法,该方法包括下列步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入甲醇中,于65 $^{\circ}\text{C}$ 加热溶解,于0 $^{\circ}\text{C}$ 冷却析出。

14. 制备如权利要求1和6至8中任一项所述的N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体B的方法,该方法包括下列步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入乙腈中,于80 $^{\circ}\text{C}$ 加热溶解,于0 $^{\circ}\text{C}$ 冷却析出。

15. 制备如权利要求1和9至12中任一项所述的N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体C的方法,该方法包括下列步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入二甲亚砜中,于室温下搅拌溶解,将所得溶液于搅拌下滴入水中,过滤收集固体。

16. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至12中任一项所述的N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体。

17. 一种用于治疗与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病的药物组合物,其包含如权利要求1至12中任一项所述的N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体。

18. 如权利要求1至12中任一项所述的N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体在制备用于治疗与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病的药物中的应用。

## 一种非溶剂化晶体及其制备方法与应用

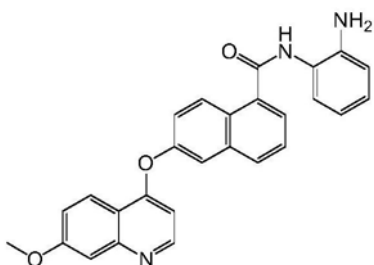
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体及其制备方法与应用。

### 背景技术

[0002] N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺是一种蛋白激酶和组蛋白去乙酰化酶双靶点抑制剂,其化学结构如结构式(I)所示。

[0003]



(I)

[0004] 在中国专利申请CN200910223861.5中记载了式(I)化合物的药理活性,该化合物具有蛋白激酶抑制活性和组蛋白去乙酰化酶抑制活性,可以用于治疗与蛋白激酶活性异常以及组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病,包括炎症、自身免疫性疾病、癌症、神经系统疾病和神经退行性疾病、心血管疾病、代谢病、过敏、哮喘以及与激素相关的疾病,尤其对血癌和实体瘤具有优异疗效。

[0005] 本申请人按照中国专利申请CN200910223861.5实施例31所述方法制备了式(I)化合物,所得固体的X-射线粉末衍射图如图1所示。事实上,由该方法制备的式(I)化合物固体中不可避免地含有N,N-二甲基甲酰胺(DMF),这已经由其质子核磁共振图谱( $^1\text{H}$  NMR)证实。所得固体为N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的溶剂化晶体,含有1.4%的DMF。

[0006] 由于有机溶剂对用药者具有潜在的毒性,因此,通常不宜制备含有机溶剂的晶体。人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH, International Conference of Harmonization)规定了多种常用有机溶剂在药品中的残留限度,例如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、氯仿、甲醇、四氢呋喃、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二甲亚砜(DMSO)、乙醇、甲基异丁基酮的限度分别为0.088%、0.006%、0.3%、0.072%、0.089%、0.5%、0.5%、0.5%、0.5%和0.5%。

[0007] 按照中国专利申请CN200910223861.5实施例31的方法制得的式(I)化合物,其DMF的残留量远远超过了ICH规定的限度。针对式(I)化合物,本领域尚未有制备其非溶剂化晶体的方法。因此,迫切需要制备式(I)化合物的非溶剂化晶体,以使其安全地用于药物制造。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于克服现有技术的缺点,提供式(I)化合物的非溶剂化晶体。

[0009] 本发明提供了3种式(I)化合物的非溶剂化晶体。

[0010] 式(I)化合物的非溶剂化晶体A,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 约 $4.42^\circ$ 、 $6.88^\circ$ 、 $8.78^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $15.78^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 、 $22.56^\circ$ 、 $25.72^\circ$ 、 $27.08^\circ$ 和 $28.72^\circ$ 处有特征峰;其红外光谱在约 $3452$ 、 $3404$ 、 $3357$ 、 $3230$ 、 $3064$ 、 $1622$ 、 $1576$ 、 $1525$ 、 $1506$ 、 $1452$ 、 $1423$ 、 $1388$ 、 $1363$ 、 $1311$ 、 $1253$ 、 $1224$ 、 $1161$ 、 $1088$ 和 $1024\text{cm}^{-1}$ 处有特征吸收峰;其差示扫描量热分析曲线在约 $177.5^\circ\text{C}$ 、 $213.1^\circ\text{C}$ 和 $220.8^\circ\text{C}$ 有吸热峰;其质子核磁共振图谱表明该晶体不含有机溶剂,完全符合ICH对溶剂残留限度的规定。

[0011] 式(I)化合物的非溶剂化晶体B,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 约 $4.88^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $14.52^\circ$ 、 $17.72^\circ$ 、 $19.82^\circ$ 、 $21.86^\circ$ 、 $24.30^\circ$ 、 $25.26^\circ$ 处具有特征峰;其红外光谱在约 $3423$ 、 $3352$ 、 $3238$ 、 $3030$ 、 $1624$ 、 $1597$ 、 $1531$ 、 $1502$ 、 $1452$ 、 $1423$ 、 $1388$ 、 $1365$ 、 $1308$ 、 $1255$ 、 $1226$ 、 $1159$ 、 $1086$ 、 $1022\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰;其差示扫描量热分析曲线在约 $178.6^\circ\text{C}$ 有吸热峰;其质子核磁共振图谱表明该晶体不含有机溶剂,完全符合ICH对溶剂残留限度的规定。

[0012] 式(I)化合物的非溶剂化晶体C,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 约 $4.84^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.92^\circ$ 、 $14.60^\circ$ 、 $16.46^\circ$ 、 $17.20^\circ$ 、 $17.44^\circ$ 、 $17.88^\circ$ 、 $19.20^\circ$ 、 $20.54^\circ$ 、 $21.06^\circ$ 、 $22.00^\circ$ 、 $25.28^\circ$ 、 $27.66^\circ$ 处具有特征峰;其红外光谱在约 $3452$ 、 $3369$ 、 $3217$ 、 $3016$ 、 $2962$ 、 $1793$ 、 $1728$ 、 $1626$ 、 $1595$ 、 $1574$ 、 $1531$ 、 $1502$ 、 $1448$ 、 $1429$ 、 $1388$ 、 $1311$ 、 $1252$ 、 $1224$ 、 $1159$ 、 $1020\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰;其差示扫描量热分析曲线在约 $196.3^\circ\text{C}$ 和 $221.0^\circ\text{C}$ 有吸热峰;其质子核磁共振图谱表明该晶体不含有机溶剂,完全符合ICH对溶剂残留限度的规定。

[0013] 因此,在本发明的第一个方面,提供了N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体。

[0014] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体包括N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体A、B和C。

[0015] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体A的特征在于,其X-射线粉末衍射图在反射角( $2\theta$ ) $6.88^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 和 $25.72^\circ$ 处有特征峰;优选地,其X-射线粉末衍射图在反射角( $2\theta$ ) $4.42^\circ$ 、 $6.88^\circ$ 、 $8.78^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 和 $25.72^\circ$ 处有特征峰;更优选地,其X-射线粉末衍射图在反射角( $2\theta$ ) $4.42^\circ$ 、 $6.88^\circ$ 、 $8.78^\circ$ 、 $9.26^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $13.82^\circ$ 、 $15.78^\circ$ 、 $18.58^\circ$ 、 $20.86^\circ$ 、 $22.56^\circ$ 、 $25.72^\circ$ 、 $27.08^\circ$ 和 $28.72^\circ$ 处有特征峰;最优选地,其X-射线粉末衍射图如图2所示。

[0016] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体A的红外光谱在 $3452$ 、 $3404$ 、 $3357$ 、 $3230$ 、 $3064$ 、 $1622$ 、 $1576$ 、 $1525$ 、 $1506$ 、 $1452$ 、 $1423$ 、 $1388$ 、 $1363$ 、 $1311$ 、 $1253$ 、 $1224$ 、 $1161$ 、 $1088$ 和 $1024\text{cm}^{-1}$ 处有特征吸收峰,优选地如图3所示;其差示扫描量热分析曲线在 $177.5^\circ\text{C}$ 、 $213.1^\circ\text{C}$ 和 $220.8^\circ\text{C}$ 有吸热峰,优选地如图4所示。

[0017] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体B的特征在于,其X-射线粉末衍射图在反射角( $2\theta$ ) $4.88^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $14.52^\circ$ 、 $17.72^\circ$ 、 $24.30^\circ$ 、 $25.26^\circ$ 处具有特征峰;优选地,其X-射线粉末衍射图在反射角( $2\theta$ ) $4.88^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.74^\circ$ 、 $14.52^\circ$ 、 $17.72^\circ$ 、 $19.82^\circ$ 、 $21.86^\circ$ 、 $24.30^\circ$ 、 $25.26^\circ$ 处具有特征峰;更优选地,其X-射线粉末衍射图如图5所示。

[0018] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体B的红外光谱在 $3423$ 、 $3352$ 、 $3238$ 、 $3030$ 、 $1624$ 、 $1597$ 、 $1531$ 、 $1502$ 、 $1452$ 、 $1423$ 、 $1388$ 、 $1365$ 、 $1308$ 、 $1255$ 、 $1226$ 、 $1159$ 、 $1086$ 、 $1022\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰,优选地如图6所示;其差示扫描量热分析曲线在 $178.6^\circ\text{C}$ 有吸热峰,优选地如图7所示。

[0019] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体C的特征在于,其X-射线粉末衍射图在反射角(2 $\theta$ ) 4.84°、9.68°、12.92°、14.60°、16.46°、17.44°、22.00°、25.28°处具有特征峰;优选地,其X-射线粉末衍射图在反射角(2 $\theta$ ) 4.84°、9.68°、12.92°、14.60°、16.46°、17.44°、17.88°、22.00°、25.28°、27.66°处具有特征峰;更优选地,其X-射线粉末衍射图在反射角(2 $\theta$ ) 4.84°、9.68°、12.92°、14.60°、16.46°、17.20°、17.44°、17.88°、19.20°、20.54°、21.06°、22.00°、25.28°、27.66°处具有特征峰;最优选地,其X-射线粉末衍射图如图8所示。

[0020] 在一个实施方案中,所述非溶剂化晶体C的红外光谱在3452、3369、3217、3016、2962、1793、1728、1626、1595、1574、1531、1502、1448、1429、1388、1311、1252、1224、1159、1020 $\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰,优选地如图9所示;其差示扫描量热分析曲线在196.3°C和221.0°C有吸热峰,优选地如图10所示。

[0021] 本发明还提供了3种式(I)化合物的非溶剂化晶体的制备方法。

[0022] 式(I)化合物的非溶剂化晶体A的制备方法:该方法包括下列步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入甲醇中,于65°C加热溶解,于0°C冷却析出。在一个优选的实施方案中,非溶剂化晶体A的制备方法包括以下步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入甲醇中,于65°C加热溶解,于0°C冷却析出,过滤收集固体,于80°C真空干燥12小时即得。

[0023] 式(I)化合物的非溶剂化晶体B的制备方法,该方法包括下列步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入乙腈中,于80°C加热溶解,于0°C冷却析出。在一个优选的实施方案中,非溶剂化晶体B的制备方法包括以下步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入乙腈中,于80°C加热溶解,于0°C冷却析出,过滤收集,于80°C真空干燥12小时即得。

[0024] 式(I)化合物的非溶剂化晶体C的制备方法,该方法包括下列步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入二甲亚砜中,于室温下搅拌溶解,将所得溶液于搅拌下滴入水中,过滤收集固体。在一个优选的实施方案中,非溶剂化晶体C的制备方法包括以下步骤:将N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺加入二甲亚砜中,于室温下搅拌溶解,将所得溶液于搅拌下滴入水中,过滤收集固体,水洗,于80°C真空干燥24小时即得。

[0025] 在本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体。在一个实施方案中,本发明提供了一种用于治疗与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病的药物组合物,其包含N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体,以及任选地可药用赋形剂和/或载体。

[0026] 本发明的药物组合物可以含有任何合适的可药用赋形剂和/或载体。本发明的药物组合物可以通过常规技术制备,例如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, 1995中所描述的方法,其通过引用并入本文。所述组合物可以以常规形式出现,例如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、糖浆、液剂、针剂、膏剂等。该制剂中通常含有0.5%~70%wt的式(I)化合物以及30%~99.5%wt的药用辅料,优选含有1%~65%wt、3%~60%wt、5%~55%wt、10%~50%wt、20%~40%wt、25%~38%wt、30%~35%wt或32%~34%wt的式(I)化合物。

[0027] 典型的组合物包含本发明化合物和赋形剂或载体。例如,活性化合物通常与载体混合,或者被载体稀释,或者被密封在可以为安瓿、胶囊、小药囊(sachet)、纸或其它容器形式的载体内。当将活性化合物与载体混合时,或者当载体充当稀释剂时,所述载体可以为充当活性化合物的载体、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。所述活性化合物可以吸附在颗粒状固体载体上(例如容纳在小药囊中)。合适的载体的一些实例为水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、季戊四醇脂肪酸酯、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类似地,所述载体或稀释剂可以包括任何本领域已知的持续释放材料,例如单独的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或者其与蜡的混合物。

[0028] 在本发明的又一个方面,本发明提供了N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体在制备用于治疗与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病的药物中的应用。优选地,所述与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病选自炎症、自身免疫性疾病、癌症、神经系统疾病和神经退化性疾病、心血管疾病、代谢病、过敏、哮喘以及与激素相关的疾病,尤其是血癌和实体瘤。

[0029] 将式(I)化合物的非溶剂化晶体A、B和C在高温(60°C)、高湿(90%±5%)和强光照射(4500Lx±500Lx)下放置10天,三种晶体均保持原有晶型不变,各晶体的含量亦未发生明显改变,这表明三种晶体均适合药剂制造和长期储存。

## 附图说明

[0030] 图1是根据中国专利申请CN200910223861.5所述的实施例31制得的固体的X-射线粉末衍射图。

[0031] 图2是根据本发明实施例1制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体A的X-射线粉末衍射图。

[0032] 图3是根据本发明实施例1制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体A的红外光谱图。

[0033] 图4是根据本发明实施例1制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体A的差示扫描量热分析曲线图。

[0034] 图5是根据本发明实施例2制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体B的X-射线粉末衍射图。

[0035] 图6是根据本发明实施例2制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体B的红外光谱图。

[0036] 图7是根据本发明实施例2制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体B的差示扫描量热分析曲线图。

[0037] 图8是根据本发明实施例3制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体C的X-射线粉末衍射图。

[0038] 图9是根据本发明实施例3制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体C的红外光谱图。

[0039] 图10是根据本发明实施例3制备的式(I)化合物的非溶剂化晶体C的差示扫描量热分析曲线图。

## 具体实施方式

[0040] 下面结合实例进一步阐明本发明的内容,但本发明的保护范围并不仅仅局限于这些实例。本发明所述的百分比除特别注明外,均为重量百分比。说明书中所描述的数值范围,如计量单位、反应条件、化合物物理状态或百分比,均是为了提供明白无误的书面参考。本领域熟练技术人员在实践本专利时,使用在此范围之外或有别于单个数值的温度、浓度、数量、碳原子数等,仍然可以得到预期的结果。

[0041] 试验方法:

[0042] X-射线粉末衍射测试条件:仪器:D/MAX-1200(日本Rigaku公司);辐射源:Cu-K $\alpha$ (40kV、40mA)。

[0043] 红外光谱测试条件:仪器:RFX-65A(美国Analect公司);KBr压片法。

[0044] 差示扫描量热分析测试条件:仪器:Pyris-1-DSC(美国PerkinElmer公司);升温速率:10°C/min;氮气流速:40mL/min。

[0045] 质子核磁共振测试条件:仪器:AV-400(德国BRUKER公司);溶剂:DMSO-d<sub>6</sub>。

[0046] 稳定性试验条件:按中国药典2010年版二部附录XIX C进行高温(60°C)、高湿(90%)和强光照射(4500Lx)试验。

[0047] HPLC测试条件:仪器:戴安UltiMate3000;色谱柱:Shim-pack VP-ODS 5 $\mu$ m 250L $\times$ 4.6;检测器:VWD-3100,检测波长:256nm;流动相:甲醇-水-冰醋酸(30:70:0.4);流速:1.0mL/min,柱温:30°C。

[0048] 实施例1:N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体A的制备

[0049] 将5.0g N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺置于2000mL三口烧瓶中,加入750mL甲醇,于65°C油浴加热搅拌至溶解。将所得溶液置于0°C冰水浴中冷却析晶4小时,过滤收集固体,于80°C真空干燥12小时,得到非溶剂化晶体A。其X-射线粉末衍射图如图2所示,在反射角2 $\theta$ 约4.42°、6.88°、8.78°、9.26°、12.74°、13.82°、15.78°、18.58°、20.86°、22.56°、25.72°、27.08°和28.72°处有特征峰;其红外光谱如图3所示,在约3452、3404、3357、3230、3064、1622、1576、1525、1506、1452、1423、1388、1363、1311、1253、1224、1161、1088和1024cm<sup>-1</sup>处有特征吸收峰;其差示扫描量热分析曲线如图4所示,在约177.5°C、213.1°C和220.8°C有吸热峰;其质子核磁共振图谱表明该晶体不含有有机溶剂。

[0050] 实施例2:N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体B的制备

[0051] 将5.0g N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺置于2000mL三口烧瓶中,加入1000mL乙腈,于80°C油浴加热搅拌至溶解。将所得溶液置于0°C冰水浴中冷却析晶4小时,过滤收集固体,于80°C真空干燥12小时,得到非溶剂化晶体B。该晶体的X-射线粉末衍射图如图5所示。其X-射线粉末衍射图在反射角2 $\theta$ 约4.88°、9.68°、12.74°、14.52°、17.72°、19.82°、21.86°、24.30°、25.26°处具有特征峰;其红外光谱如图6所示,在约3423、3352、3238、3030、1624、1597、1531、1502、1452、1423、1388、1365、1308、1255、1226、1159、1086、1022cm<sup>-1</sup>处具有特征吸收峰;其差示扫描量热分析曲线如图7所示,在约178.6°C有吸热峰;其质子核磁共振图谱表明该晶体不含有有机溶剂。

[0052] 实施例3:N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺的非溶剂化晶体



## C的制备

[0053] 将1.0g N-(2-氨基苯基)-6-(7-甲氧基喹啉-4-氧)-1-萘甲酰胺置于50mL三口烧瓶中,加入5mL二甲亚砜,室温搅拌至溶解。将所得溶液于搅拌下滴入50mL水中,静止4小时,过滤,水洗,收集固体,于80℃真空干燥24小时,得到非溶剂化晶体C。该晶体的X-射线粉末衍射图如图8所示,其X-射线粉末衍射图在反射角 $2\theta$ 约 $4.84^\circ$ 、 $9.68^\circ$ 、 $12.92^\circ$ 、 $14.60^\circ$ 、 $16.46^\circ$ 、 $17.20^\circ$ 、 $17.44^\circ$ 、 $17.88^\circ$ 、 $19.20^\circ$ 、 $20.54^\circ$ 、 $21.06^\circ$ 、 $22.00^\circ$ 、 $25.28^\circ$ 、 $27.66^\circ$ 处具有特征峰;其红外光谱如图9所示,在约3452、3369、3217、3016、2962、1793、1728、1626、1595、1574、1531、1502、1448、1429、1388、1311、1252、1224、1159、1020 $\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰;其差示扫描量热分析曲线如图10所示,在约196.3℃和221.0℃有吸热峰;其质子核磁共振图谱表明该晶体不含有有机溶剂。

## [0054] 实施例4:晶型稳定性试验

[0055] 将实施例1的非溶剂化晶体A、实施例2的非溶剂化晶体B和实施例3的非溶剂化晶体C按中国药典2010年版二部附录XIX C进行高温(60℃)、高湿(90%)和强光照射(4500Lx)试验,分别在第0天和第10天取样测定其X-射线粉末衍射图和含量(HPLC法),试验结果表明,三种晶体均保持原有晶型不变,各晶体的含量亦未发生明显改变,三种晶体均适合药剂制造和长期储存。

## [0056] 实施例5:实施例1的非溶剂化晶体A的片剂的制备

[0057] 处方(1000片):

[0058]	实施例1的非溶剂化晶体A	5 g
	微晶纤维素	90 g
	羧甲基淀粉钠	5 g
[0059]	4%的聚维酮 K30 乙醇溶液	50 g
	滑石粉	0.5 g

[0060] 制备工艺:将实施例1非溶剂化晶体A粉碎并过100目筛,将微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和滑石粉过80目筛。称取处方量的微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和非溶剂化晶体A,混合均匀。加入4%的聚维酮K30乙醇溶液适量,制粒,干燥。加入处方量滑石粉,混匀,压片即得。

## [0061] 实施例6:实施例1的非溶剂化晶体A的胶囊的制备

[0062] 处方(1000粒):

	实施例1的非溶剂化晶体A	5 g
	微晶纤维素	55 g
[0063]	乳糖	35 g
	羧甲基淀粉钠	5 g
	硬脂酸镁	0.5 g

[0064] 制备工艺:将实施例1的非溶剂化晶体A粉碎并过100目筛,将微晶纤维素、乳糖、羧

甲基淀粉钠和硬脂酸镁过80目筛。称取处方量的微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠、非溶剂化晶体A和硬脂酸镁,混合均匀,灌装胶囊即得。

[0065] 实施例7:实施例2的非溶剂化晶体B的片剂的制备

[0066] 处方(1000片):

实施例 2 的非溶剂化晶体 B 5 g

[0067] 微晶纤维素 90 g

羧甲基淀粉钠 5 g

4%的聚维酮 K30 乙醇溶液 50 g

[0068]

滑石粉 0.5 g

[0069] 制备工艺:将实施例2的非溶剂化晶体B粉碎并过100目筛,将微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和滑石粉过80目筛。称取处方量的微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和非溶剂化晶体B,混合均匀。加入4%的聚维酮K30乙醇溶液适量,制粒,干燥。加入处方量滑石粉,混匀,压片即得。

[0070] 实施例8:实施例2的非溶剂化晶体B的胶囊的制备

[0071] 处方(1000粒):

实施例 2 的非溶剂化晶体 B 5 g

微晶纤维素 55 g

[0072] 乳糖 35 g

羧甲基淀粉钠 5 g

硬脂酸镁 0.5 g

[0073] 制备工艺:将实施例2的非溶剂化晶体B粉碎并过100目筛,将微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁过80目筛。称取处方量的微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠、非溶剂化晶体B和硬脂酸镁,混合均匀,灌装胶囊即得。

[0074] 实施例9:实施例3的非溶剂化晶体C的片剂的制备

[0075] 处方(1000片):

实施例 3 的非溶剂化晶体 C 5 g

微晶纤维素 90 g

[0076] 羧甲基淀粉钠 5 g

4%的聚维酮 K30 乙醇溶液 50 g

滑石粉 0.5 g

[0077] 制备工艺:将实施例3的非溶剂化晶体C粉碎并过100目筛,将微晶纤维素、羧甲基

淀粉钠和滑石粉过80目筛。称取处方量的微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和非溶剂化晶体C,混合均匀。加入4%的聚维酮K30乙醇溶液适量,制粒,干燥。加入处方量滑石粉,混匀,压片即得。

[0078] 实施例10:实施例3的非溶剂化晶体C的胶囊的制备

[0079] 处方(1000粒):

实施例3的非溶剂化晶体C	5 g
微晶纤维素	55 g
[0080] 乳糖	35 g
羧甲基淀粉钠	5 g
硬脂酸镁	0.5 g

[0081] 制备工艺:将实施例3的非溶剂化晶体C粉碎并过100目筛,将微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁过80目筛。称取处方量的微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠、非溶剂化晶体C和硬脂酸镁,混合均匀,灌装胶囊即得。

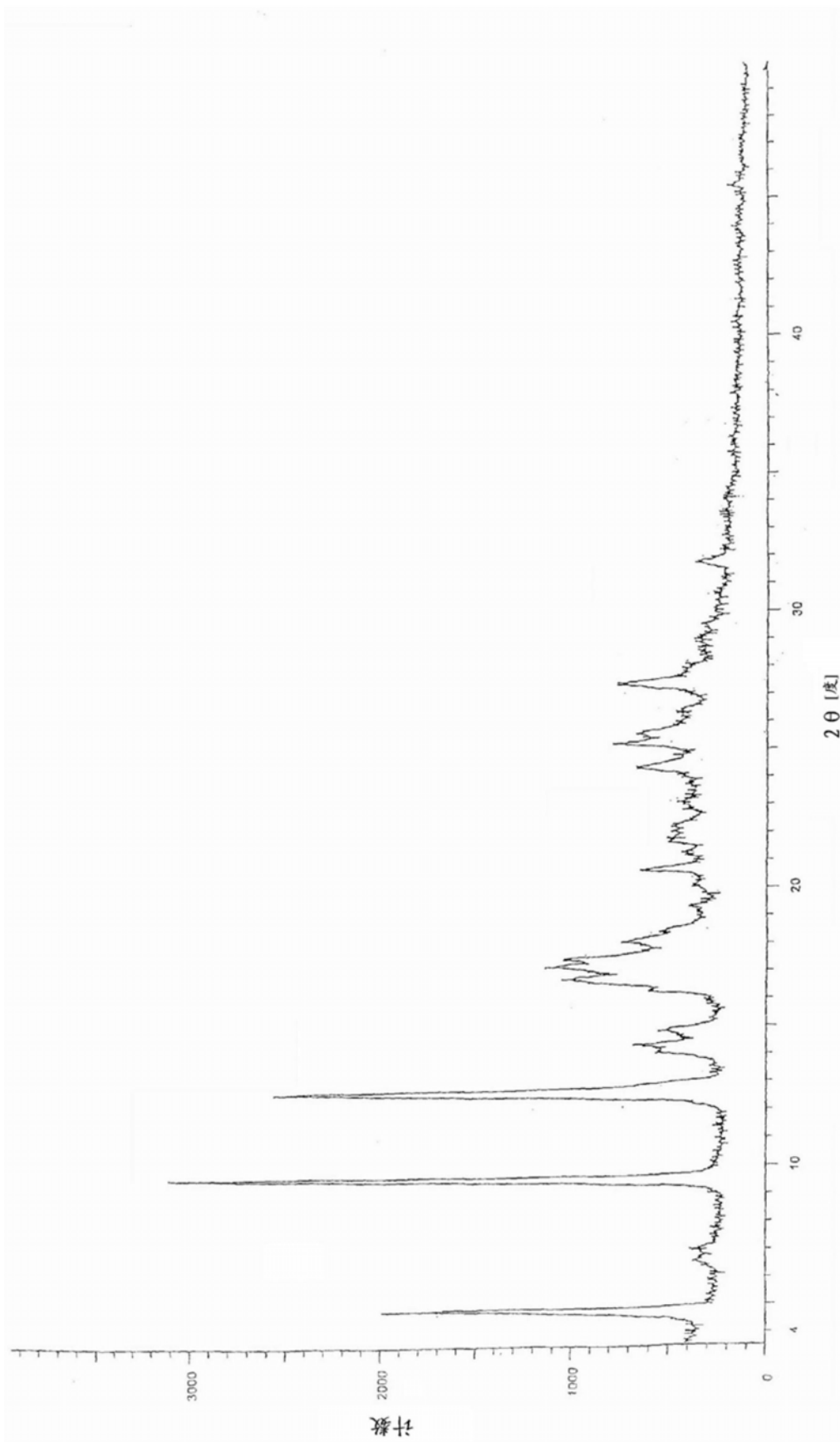


图1

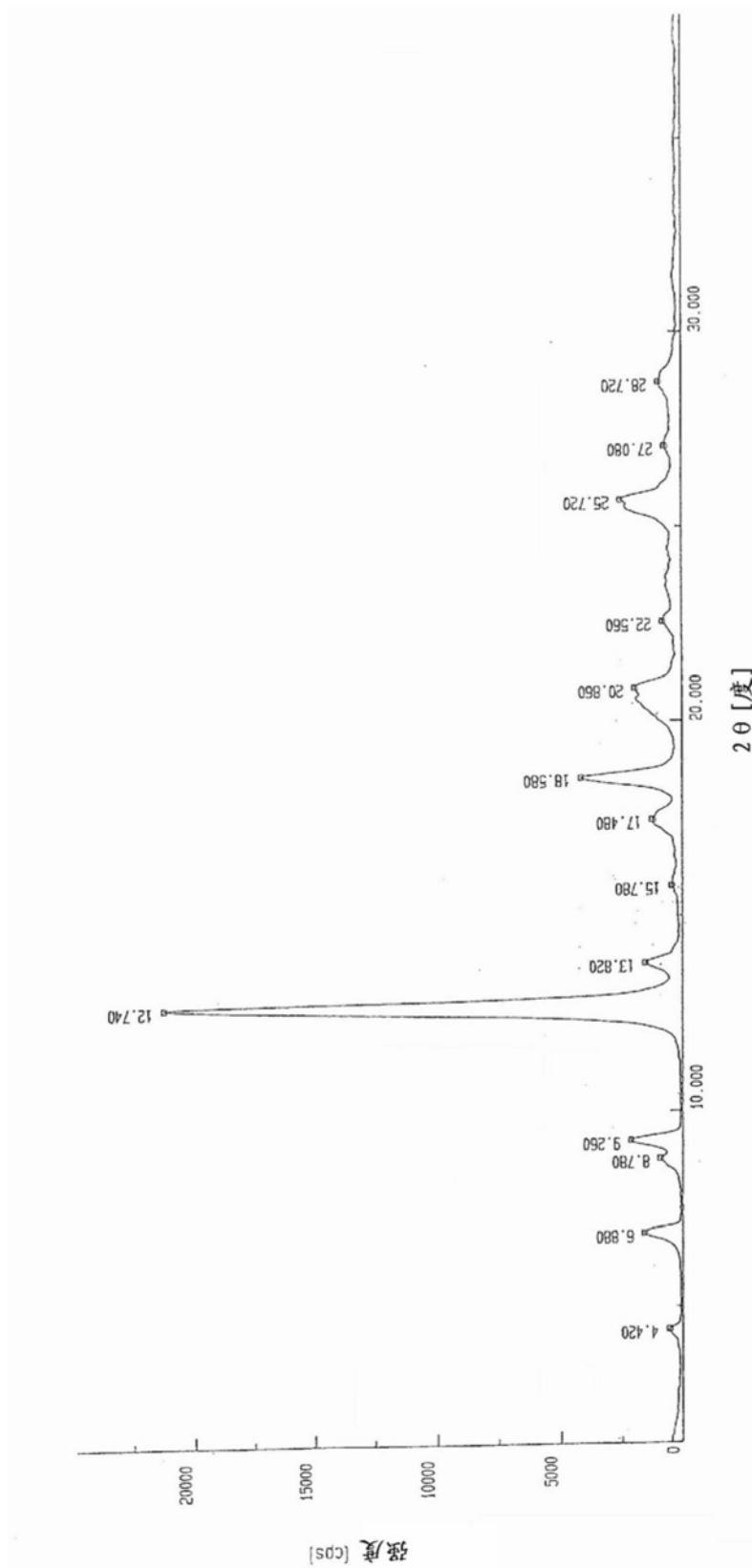


图2

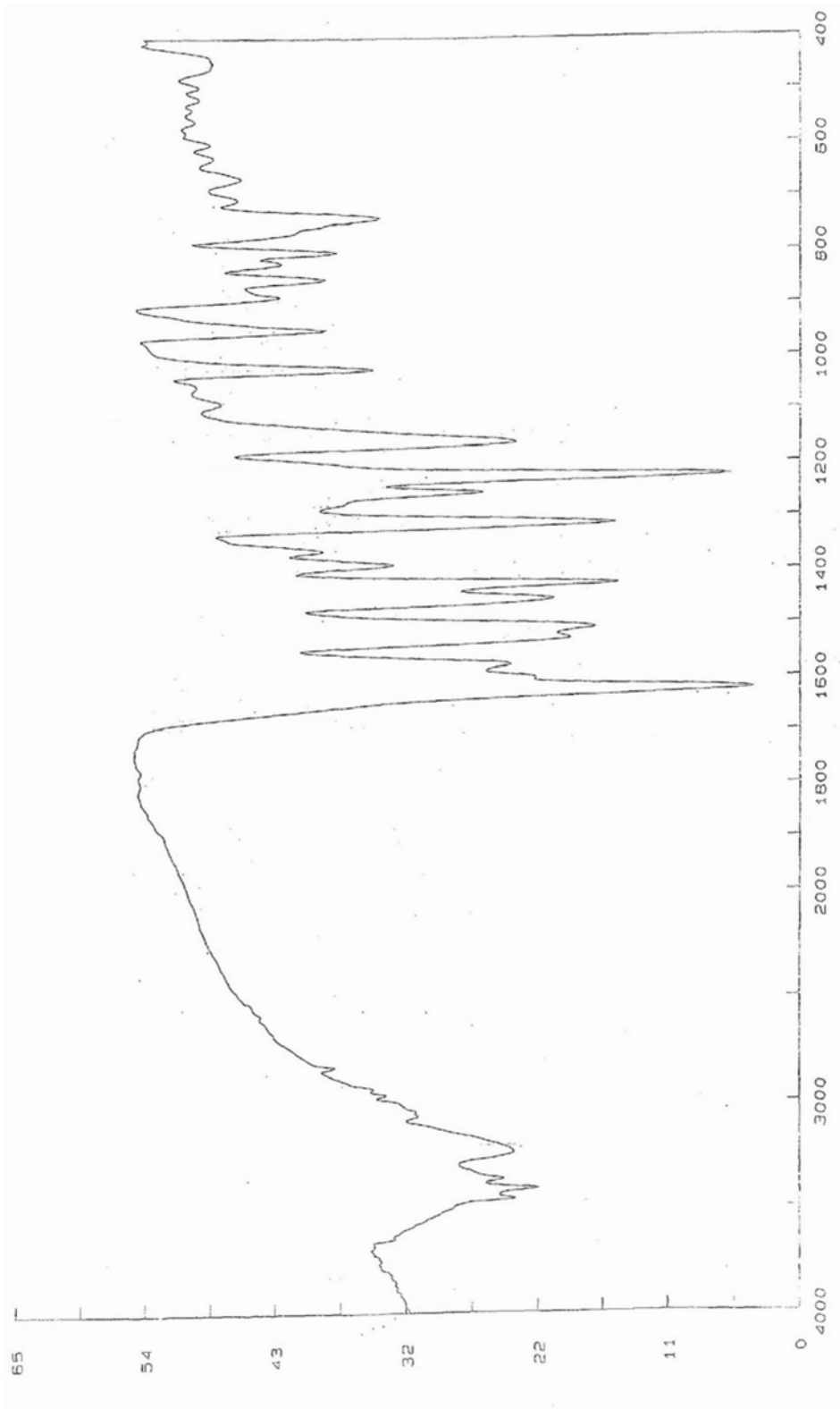


图3

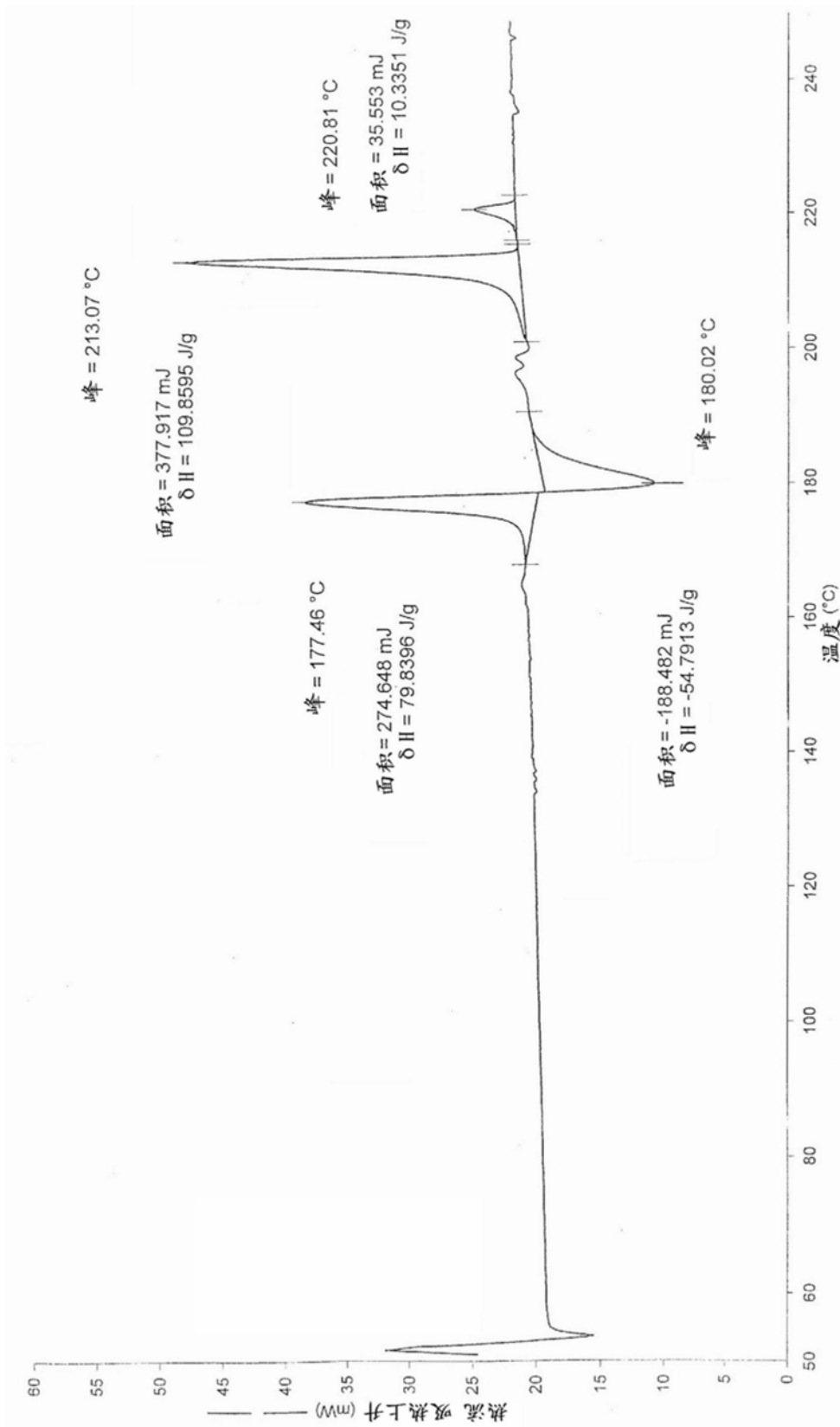


图4

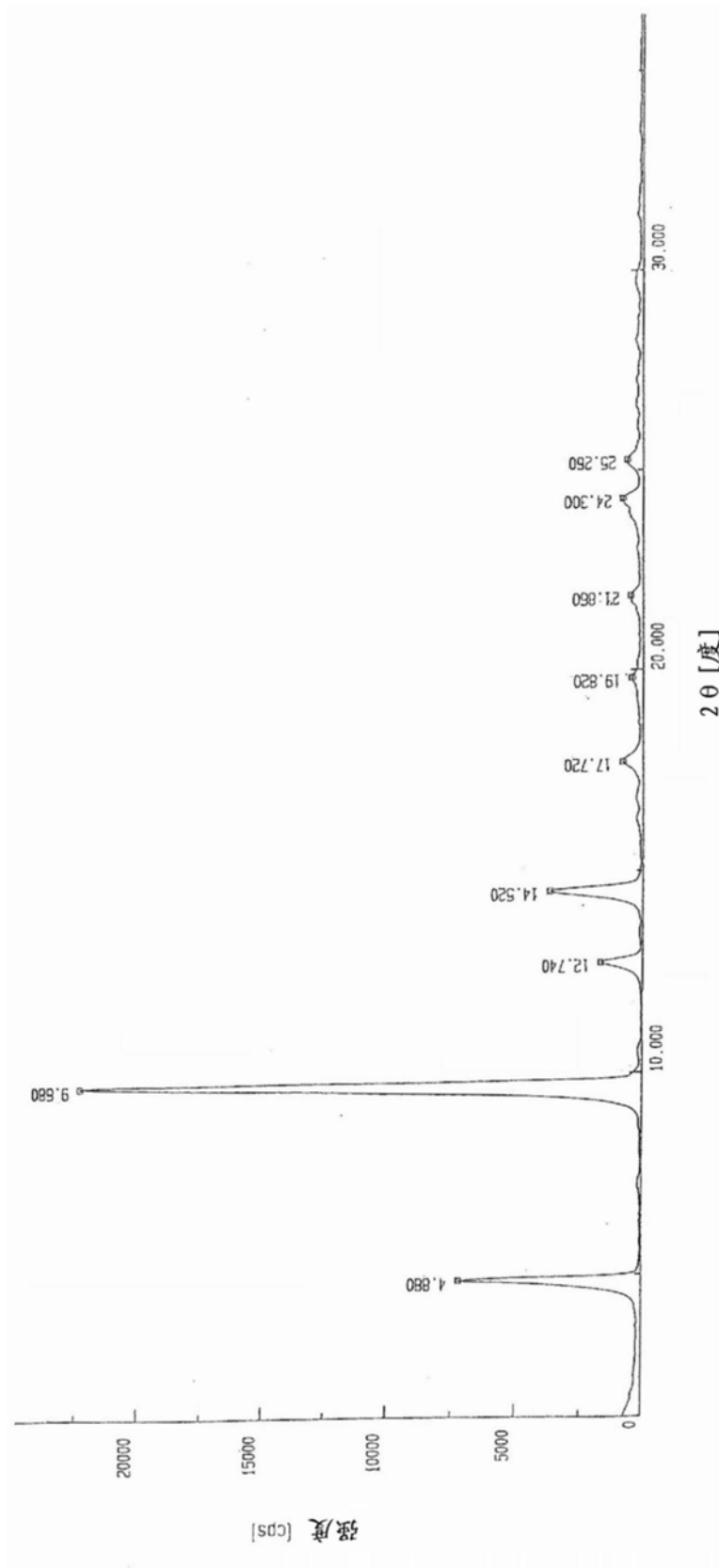


图5



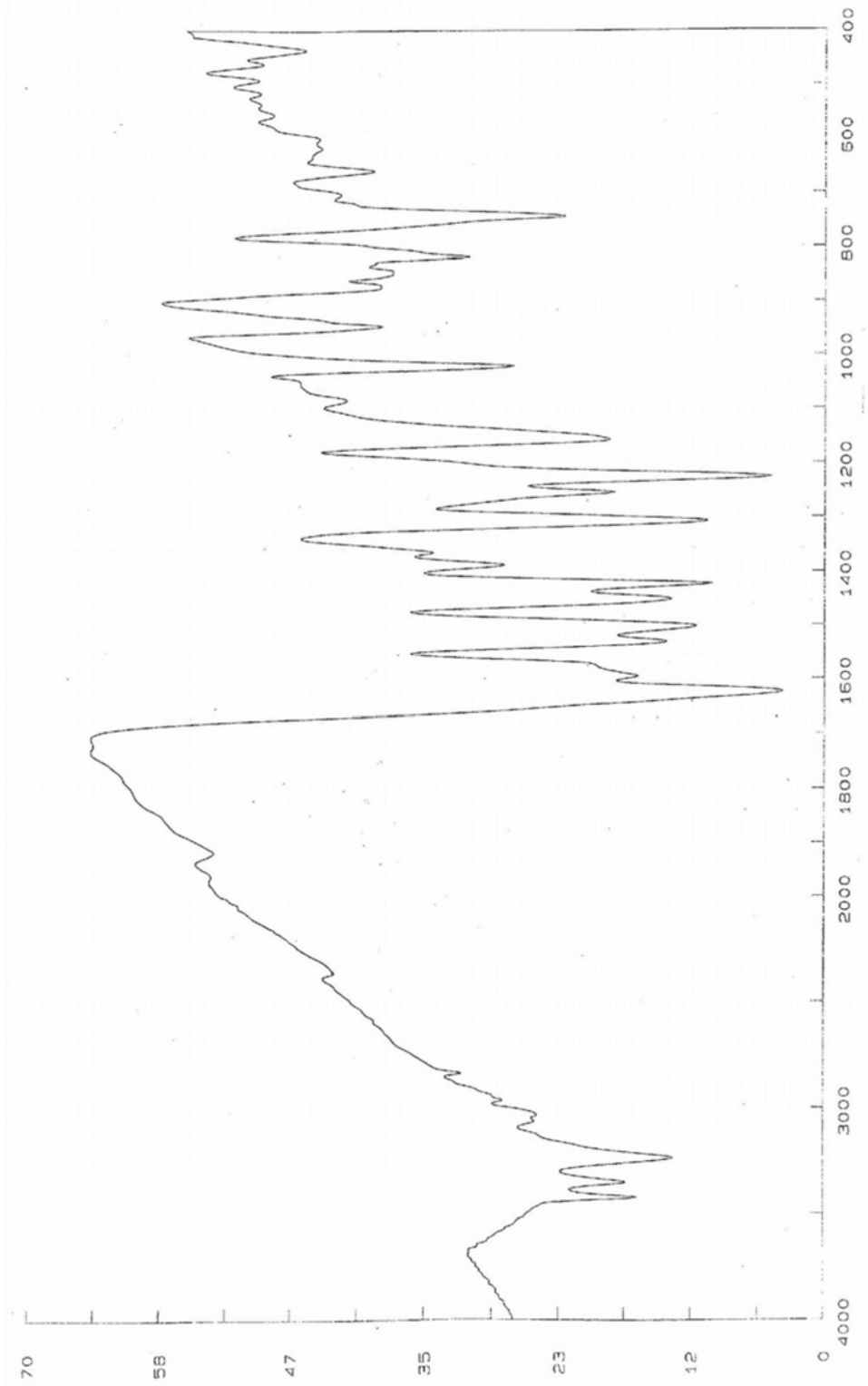


图6

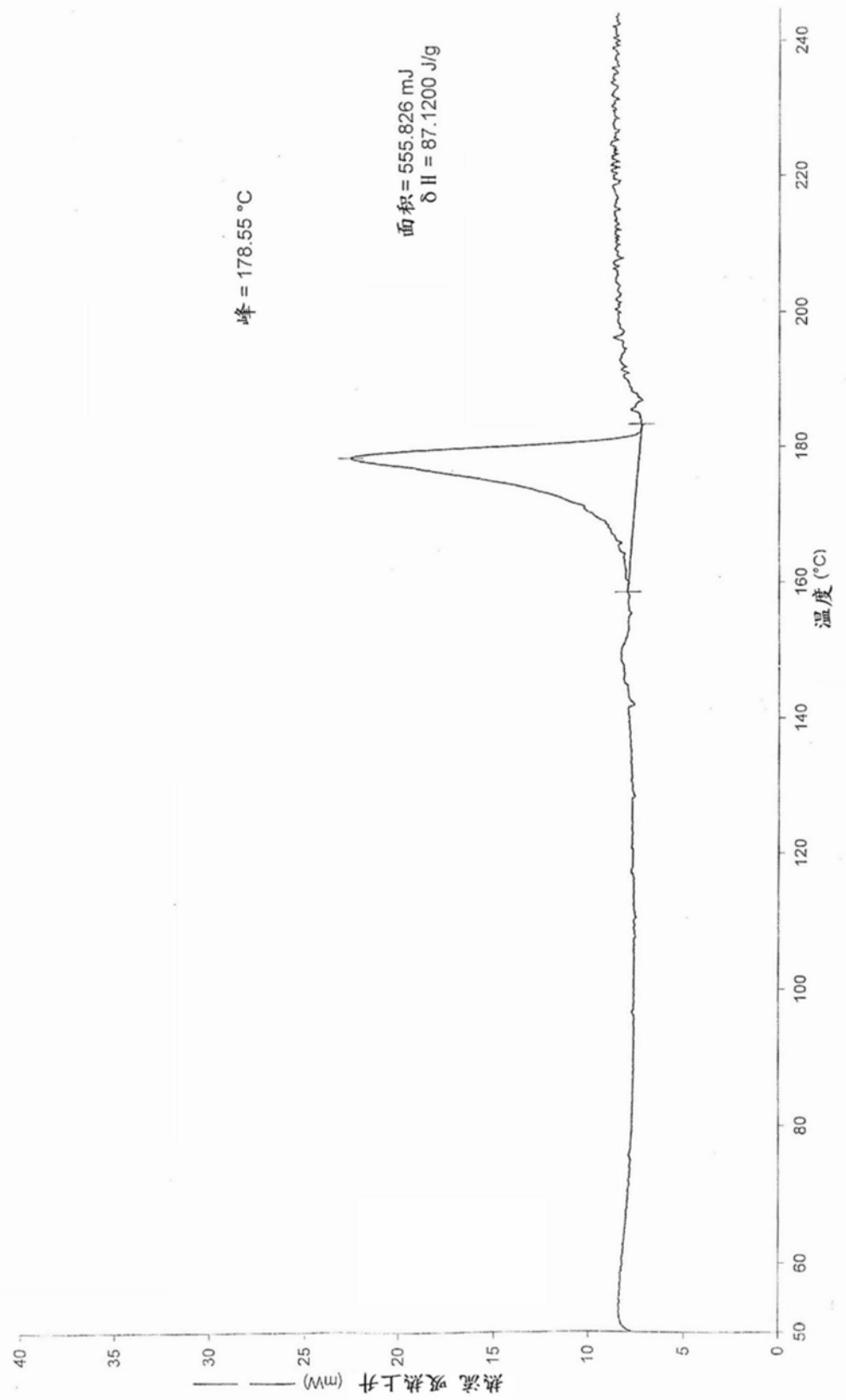


图7

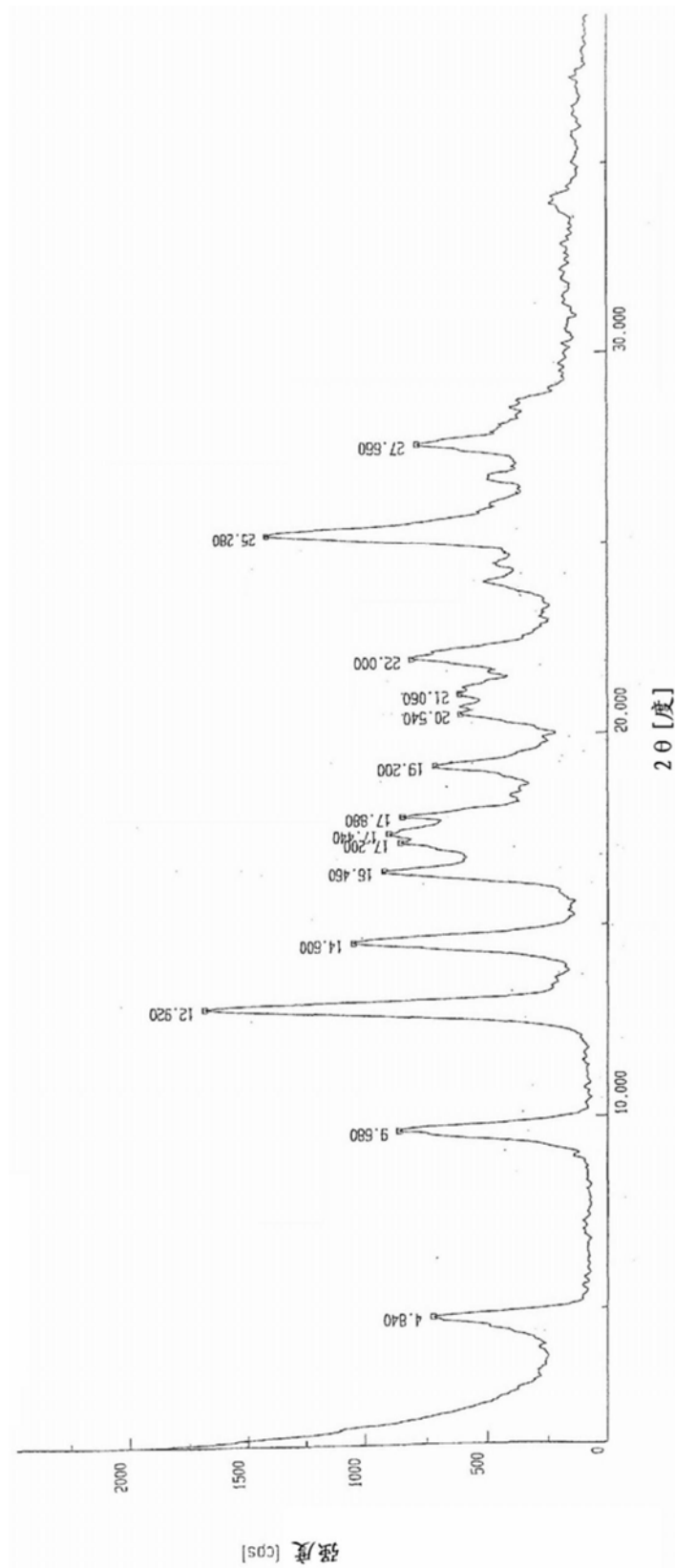


图8

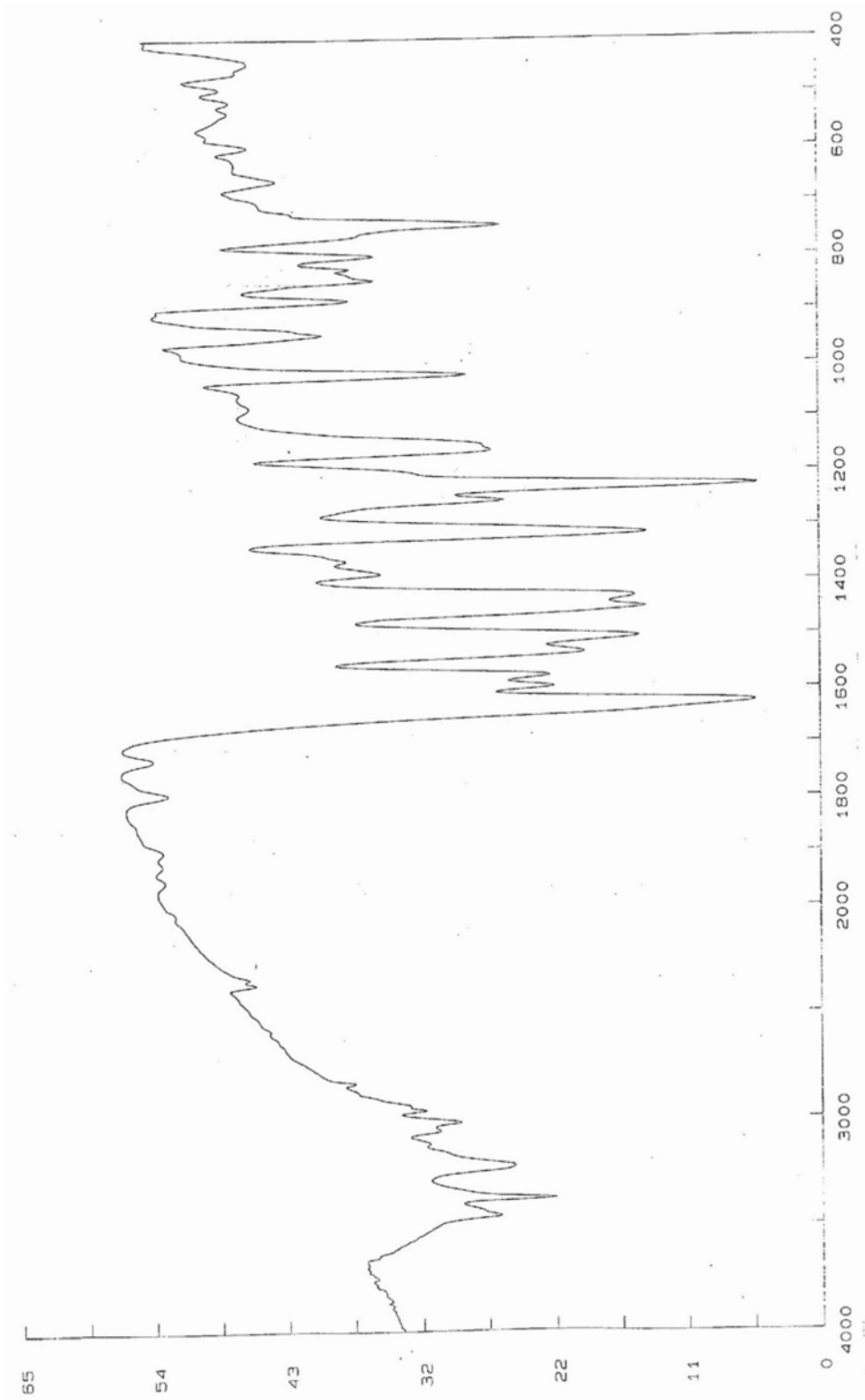


图9

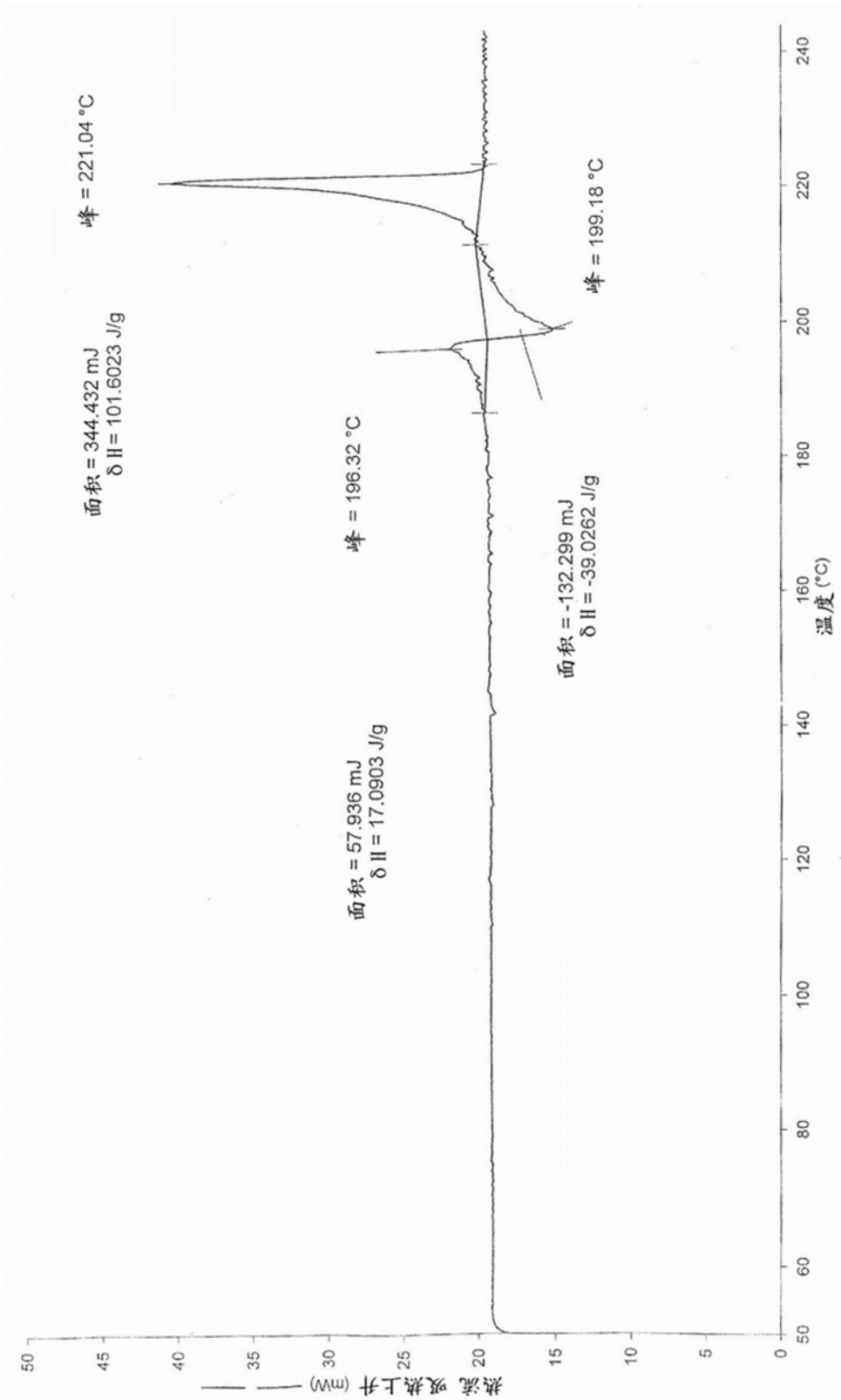


图10