

化合物晶型、其制备方法、药物组合物以及应用

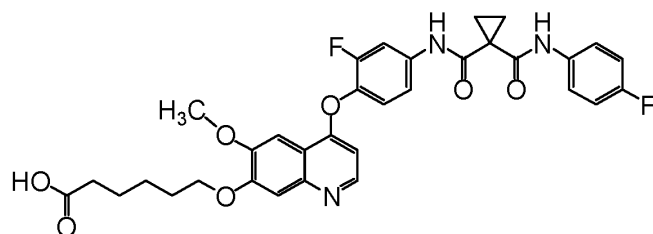
本申请要求于 2019 年 4 月 22 日提交中国专利局、申请号为 201910324939.6、发明名称为“化合物晶型、其制备方法、药物组合物以及应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及制药技术领域，具体地涉及化合物 6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸的三种晶型、晶型的制备方法、包含这三种晶型的药物组合物，以及这三种晶型在治疗因蛋白激酶 AXL 和/或 VEGFR2 的活性异常所引起的疾病中的应用。

背景技术

6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸是一种抗肿瘤药物，其主要作用于 AXL 和血管内皮生长因子 2 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2 或 KDR)，是一种新型的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，适用于急性骨髓性白血病、结肠癌、胃癌、肺癌、甲状腺癌、前列腺癌、肝细胞癌、肾癌等多种临床适应症。6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸的化学结构如下化合物 1 所示。



化合物1

国际申请 WO2018/072614A1 公开了作为蛋白激酶 AXL 和/或 VEGFR2 的抑制剂的化合物 1，其可以用于治疗这两种激酶活性异常引起的疾病

(例如肿瘤等)。化合物 1 的制备方法可以参见专利申请 WO 2018/072614 A1。

药物加工、制备、储存稳定性和/或有用性相关的良好特性与药物的晶型有关，晶型的研究对药物开发至关重要。因此，有必要对化合物 1 的晶型进行研究。

发明内容

鉴于此，本发明提供了用于治疗增值性疾病诸如癌症的化合物 6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸的晶型。

本发明的一方面提供了 6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸的三种晶型：晶型 AB、晶型 M 和晶型 F。

在本发明中，所述晶型 AB 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰。

进一步地，所述晶型 AB 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $9.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $32.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $33.1 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰。

进一步地，所述晶型 AB 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

进一步地，所述晶型 AB 的 TGA 图谱和 DSC 图谱如图 4 所示。

本发明还提供了晶型 AB 的化合物 1 的制备方法，该制备方法包括以下步骤：

(1) 将化合物 1 加到醇溶剂中，在 $75 \sim 80^\circ\text{C}$ 的温度下加热溶解；

(2) 在低于-5°C的温度下析出晶体, 在-10~-15°C的温度下搅拌以进一步析出晶体;

(3) 将晶体过滤, 干燥, 得到类白色固体, 即为晶型 AB;

优选地, 所述醇溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、叔戊醇或含有乙醇的混合溶剂; 优选地, 所述含有乙醇的混合溶剂选自四氢呋喃/水/乙醇、四氢呋喃/乙醇、DMF/乙醇。

在本发明中, 所述晶型 M 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $9.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.6 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰。

进一步地, 所述晶型 M 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $9.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.6 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰。

进一步地, 所述晶型 M 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

进一步地, 所述晶型 M 的 TGA 图谱和 DSC 图谱如图 6 所示。

本发明还提供了制备化合物 1 晶型 M 的方法, 该方法包括以下步骤:

(1) 将化合物 1 加到醇溶剂中, 在 75~80°C 的温度下加热使化合物 1 溶解;

(2) 在 10~30°C 的温度下搅拌以析出晶体;

(3) 将晶体过滤, 干燥, 得到类白色固体, 即得晶型 M;

优选地, 所述醇溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、叔戊醇或含有乙醇的混合溶剂; 优选地, 所述含有乙醇的混合溶剂选自四氢呋喃/水/乙醇、四氢呋喃/乙醇、DMF/乙醇。

在本发明中,所述晶型 F 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $7.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $8.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.1 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰。

5 进一步地,所述晶型 F 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $7.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $8.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.6 \pm 0.1^\circ$ 、
10 $33.5 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰。

进一步地,所述晶型 F 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

进一步地,所述晶型 F 的 TGA 图谱和 DSC 图谱如图 8 所示。

本发明还提供了一种制备化合物 1 的晶型 F 的方法,该方法包括以下
15 步骤:

(1) 将晶型 AB 加到二甲基乙酰胺中,溶清,一边搅拌一边加入反溶剂——水,搅拌析晶;

(2) 将晶体分离,在 $22 \sim 30^\circ\text{C}$ 的温度下真空干燥 1 天后,然后在 $45 \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下真空干燥 1 天。

20 本发明还提供了另一种制备化合物 1 的晶型 F 的方法,该方法包括以下步骤:

(1) 将化合物 1 加入到有机溶剂中,在 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌,使化合物溶解或配成混悬液;

(2) 以化合物 1 的晶型 F 为晶种,在 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌以析出
25 晶体;

(3) 将析出的晶体过滤,干燥,得到类白色固体,即为晶型 F;所述有机溶剂选自 DMSO、乙酸乙酯、甲醇、乙醇或 DMSO/乙酸乙酯混合溶剂、DMSO/水混合溶剂。

本发明还提供了一种制备化合物 1 的晶型 F 的方法,该方法包括以下

步骤：

(1) 将晶型 AB 加到乙酸乙酯中，加热至 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，配制成固液混悬体系；

(2) 以晶型 F 作为晶种，在 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌反应 1~2 天，析出
5 晶体，将晶体过滤，将滤饼干燥，得到晶型 F。

本发明的一方面提供了药物组合物，所述药物组合物包括本发明具有晶型 AB 的化合物 1、具有晶型 M 的化合物 1 和具有晶型 F 的化合物 1 中的至少一种以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了化合物 1 的晶型 AB、晶型 M 和晶型 F 及包含这三种
10 晶型的药物组合物在制备用于治疗因蛋白激酶 AXL 和/或 VEGFR2 的活性异常所引起的疾病（例如肿瘤或癌症）的药物中的应用。具体地，该药物组合物可以用于治疗甲状腺癌（包括甲状腺髓样癌）、胃癌、食道癌、肾癌（包括肾癌瘤）、肝癌（包括肝细胞癌）、卵巢癌、宫颈癌、大肠癌、小肠癌、脑癌（包括星形细胞肿瘤，其包括：恶性胶质瘤、巨细胞恶性胶质
15 瘤、神经胶质肉瘤和具有少突神经胶质组分的恶性胶质瘤）、白血病、肺癌（包括非小细胞肺癌）、骨癌、前列腺癌（包括去势抵抗性前列腺癌）、胰腺癌、皮肤癌、淋巴瘤、实体瘤、何杰金氏病或非何杰金氏淋巴瘤。因此，本发明还涉及一种治疗因蛋白激酶 AXL 和/或 VEGFR2 的活性异常所引起的疾病的方法，所述治疗方法包括向受试者施用上述药物组合物。

20 本发明所述的药物组合物可以制成各种剂型，包括但不限于各种口服制剂；优选地，所述药物组合物为片剂或胶囊剂。

本发明具有如下有益效果：

1、本发明化合物 1 的晶型 AB、晶型 M 和晶型 F 均具有良好的化学稳定性，且收率和纯度高。

25 2、本发明的晶型的制备方法简单易行，能够稳定且批量化生产，有利于推广应用。

3、晶型 AB、晶型 M 和晶型 F 在高温、高湿、氧化条件下也较为稳定，有利于储存和运输，利于工业化生产。

4、本发明的晶型 AB、晶型 M 和晶型 F（尤其是晶型 AB）具有较高的生物利用度。

附图说明

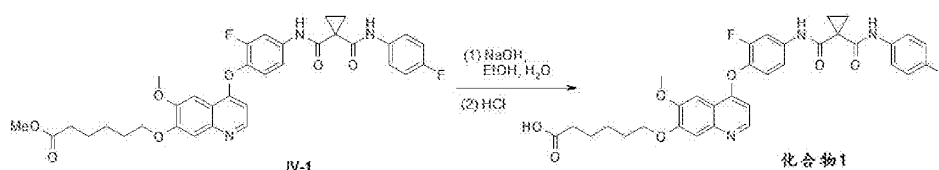
- 5 图 1 是化合物 1 的核磁氢谱图谱（以氘代 DMSO 为溶剂）；
图 2 是根据现有技术中的方法制备得到的化合物 1 的 XRPD 图谱；
图 3 是化合物 1 的晶型 AB 的 XRPD 图谱；
图 4 是化合物 1 的晶型 AB 的 TGA 和 DSC 图谱；
图 5 是化合物 1 的晶型 M 的 XRPD 图谱；
10 图 6 是化合物 1 的晶型 M 的 TGA 和 DSC 图谱；
图 7 是化合物 1 的晶型 F 的 XRPD 图谱；
图 8 是化合物 1 的晶型 F 的 TGA 和 DSC 图谱；
图 9 示出化合物 1 的晶型 AB 在稳定性加速实验前与在稳定性加速一个月时的 XRPD 叠图对比（从上到下依次是 0 月、1 月密封、1 月敞口）；
15 图 10 示出化合物 1 的晶型 AB 在稳定性加速实验前与在稳定性加速七个月时的 XRPD 叠图对比（从上到下依次是 0 月、1 月密封、1 月敞口）；
图 11 示出化合物 1 的晶型 AB 在稳定性加速实验七个月时的 XRPD 图谱（小角度-密封）；
图 12 示出化合物 1 的晶型 AB 在稳定性加速实验七个月时的 XRPD
20 图谱（小角度-敞口）。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明做进一步说明。

25 实施例 1

化合物 1 的制备方法参见化合物专利 WO 2018/072614 A1 的实施例 9。具体地，化合物 1 的制备方法如下。



在搅拌下，往 6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸甲酯(IV-1, 35.0 g, 55.2 mmol, 按照 WO2013/040801A1 中描述的方法制备)的乙醇(350 mL)溶液中滴加 NaOH (4.4 g, 110 mmol)，滴加完成后，加入水(50 mL)。所得混合物在 20-25°C 温度下搅拌 18 h，反应液用水(100 mL)稀释、搅拌 20 min，用 1 N 的 HCl 调节 pH 至 3-4。减压浓缩反应混合物，蒸馏出大约 300 mL 的乙醇。过滤收集固体产物，得到 28.4 g 粗产物，用硅胶柱色谱纯化(洗脱剂：乙酸乙酯:甲醇 = 1:1, v/v)得到 6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸(化合物 1)，9.6 g (产率：28.1%)。

化合物 1 的分析数据：分子量 619.61；核磁氢谱如图 1 所示，核磁氢谱数据如下：

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO-}d_6, 400\text{MHz})$: 12.03(s, 1H, OH), 10.40(s, 1H, NH), 10.02(s, 1H, NH), 8.47 ~ 8.46(d, $J = 4$, 1H, CH), 7.89-7.92(d, $J = 12$, 1H, CH), 7.63-7.67(d, $J = 16$, 2H, 2CH), 7.51-7.52(d, $J = 4$, 2H, 2CH), 7.39-7.43(t, 2H, 2CH), 7.13-7.17(t, 2H, 2CH), 6.41-6.42(d, $J = 4$, 1H, CH), 4.12-4.15(t, 2H, CH_2), 3.95(s, 3H, CH_3), 2.24-2.28(t, 2H, CH_2), 1.78-1.85(m, 2H, CH_2), 1.57-1.64(m, 2H, CH_2), 1.43-1.51(m, 6H, 3 CH_2)。

对本实施例制备的固体进行 XRPD 测试，得到的 XRPD 图谱如图 2 所示。

实施例 2

化合物 1 的晶型 AB 的制备

称取 200.0g 按照实施例 1 的方法制备的化合物 1，加到 11 L 的无水乙醇中，机械搅拌，加热至 75 ~ 80°C 使化合物 1 溶清，降温至 -10°C，有

固体析出，在 $-10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌 4h，有大量固体析出。减压过滤，滤饼在 $55\sim 60^{\circ}\text{C}$ 的温度下真空干燥 10h，得到 170.0g 的晶体，其 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱如图 3 所示，该晶型被定义为晶型 AB。

5 实施例 3

化合物 1 的晶型 AB 的制备

称取 2.0g 的化合物 1，加入到 12mL 四氢呋喃/水（95v：5v）的混合溶剂中，加热至回流，至固体全部溶清，然后将溶液降温至 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，得到的溶液作为溶液 A。将 80mL 乙醇加入到反应瓶中，降温至 $-10\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，
10 再将 0.10g AB 晶型加入乙醇中搅拌配成固液混悬体 B。将溶液 A 滴加到固液混悬体 B 中，滴加过程温度控制在 $-10\sim -5^{\circ}\text{C}$ 的范围内；滴加完毕后在 $-10\sim -5^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌析晶约 4h。减压过滤，干燥，得到 1.45g 晶体，经 XRPD 检测，其晶型为晶型 AB。

15 实施例 4

化合物 1 的晶型 M 的制备

称取 50.0g 化合物 1 加入到 2.5L 无水乙醇中，加热至回流，至固体全部溶清，溶清后回流 0.5h。自然降温至 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ ，搅拌析晶，减压过滤，滤饼放入干燥箱中干燥，得到化合物 1 的晶体，其 XRPD 图谱如图 5 所
20 示，该晶型被定义为晶型 M。

实施例 5

化合物 1 的晶型 M 的制备

称取 2.0g 化合物 1 加入到 100mL 正丁醇中，加热回流搅拌，至固体
25 全部溶清，溶清后趁热过滤，滤液降温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌析晶，减压过滤，滤饼放入干燥箱中干燥，得到的化合物 1 的晶体，经 XRPD 检测，其晶型为晶型 M。

实施例 6

化合物 1 的晶型 M 的制备

称取 2.0g 化合物 1 加入到 200mL 异丙醇中，加热回流搅拌，至固体全部溶清，溶清后趁热过滤，滤液自然降温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌析晶，减压过滤，滤饼放入干燥箱中干燥，得到化合物 1 的晶体，经 XRPD 检测，
5 其晶型为晶型 M。

实施例 7

化合物 1 的晶型 F 的制备

称取 200.4 mg 样品（AB 晶型），加入 1.5 mL 的 DMAc（二甲基乙酰胺）溶清，一边搅拌一边逐滴滴加反溶剂——水，共加入水 8 mL，离心
10 （10000 rpm, 2 min）分离固体，室温下真空干燥 1 天后，转移至 50°C 真空干燥 1 天，得到晶体。晶体的 XRPD 图谱如图 7 所示，该晶型被定义为晶型 F。

15 实施例 8

（1）将 3.27g 化合物 1 加到 2mL 乙酸乙酯与 1mL DMSO（二甲基亚砷）配成的混合溶液中，在 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌，配成固液混悬体系；
（2）以晶型 F 为晶种，在 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌以析出晶体；
（3）将晶体过滤，干燥，得到 2.03g 晶体，经 XRPD 检测，其晶型
20 为晶型 F。

实施例 9

化合物 1 的晶型 F 的制备

将 2mL 乙酸乙酯与 1mL 二甲基亚砷配成混合溶液，加入 2.26g 晶型
25 AB 配成饱和溶液，再向饱和溶液中加入 0.01g 晶型 F 样品作为晶种，在 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下磁力搅拌 4~5 天，减压过滤，在 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下真空干燥 8.5h，得到 0.32g 晶体。经 XRPD 检测，其晶型为晶型 F。

实施例 10

化合物 1 的晶型 F 的制备

将 40ml 乙酸乙酯和 2.00g AB 晶型加入到反应瓶中,加热至 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 配制成固液混悬体系,再加入 0.01g 晶型 F 作为晶种,在 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌反应 1~2 天,减压过滤,滤饼在 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、-0.1MPa 条件下真空干燥 3h,得到晶体。经 XRPD 检测,该晶体的晶型为晶型 F。

各晶型的稳定性试验

下面对本发明提供的化合物 1 的晶型 AB、晶型 M、晶型 F 的稳定性进行检测(试验结果均以各试验组的化合物 1 的重量计算)。

10 晶型 AB 的稳定性试验:

实验方法:

加速试验:将化合物 1 盛装在小瓶中,分别以密封和敞口两种方式将小瓶放入相对湿度为 $75\%\pm 5\%$ 的密闭容器(干燥器)中,将干燥器放入培养箱,在 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下放置 7 个月,分别于 0, 1, 2, 7 月各取少量样品进行检测。试验结果如图 9 至图 12 以及表 1 所示。

表 1 加速试验结果

	贮存时间 (月)	性状	纯度 (HPLC法)	
			敞口	密封
实验组 1	0	本品为类白色至淡黄色结晶性粉末	99.35%	
	1	同上	99.36%	99.32%
	2	同上	99.35%	99.34%
	7	同上	99.36%	99.32%

上述实验结果表明:本发明所得化合物 1 的晶型 AB 稳定性良好,生物利用度高,且所得结晶的外观性状,粒度等都更适合于成药。晶型 AB 在放大制备上很容易实现,且操作简单,得到的晶型 AB 自身也是热力学较为稳定的晶型。因此,就工业制备方法和质量而言,晶型 AB 是一种更

加理想的化合物晶体形态。

晶型 M 的稳定性试验：

实验方法：

- 5 加速试验：将化合物 1 的晶型 M 盛装在培养皿中，以敞口方式将培养皿放入相对湿度为 $75\% \pm 5\%$ 的密闭容器（干燥器）中，将干燥器放入培养箱，于 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 放置 3 个月，分别于 0，1，2，3 月各取少量样品进行检测。

表 2 加速试验结果

	贮存时间 (月)	性状	纯度 (HPLC法)	
			粉碎前	粉碎后
实验组 1	0	本品为类白色至淡黄色结晶性粉末	99.21%	99.22%
	1	同上	99.36%	99.37%
	2	同上	99.16%	99.17%
	3	同上	99.19%	99.19%

- 10 上述实验检测数据表明晶型 M 粉碎前、粉碎后，加速试验 3 个月，纯度基本无变化，稳定性良好。

晶型 F 的稳定性试验：

实验方法：

- 15 加速试验：将化合物 1 的晶型 F 盛装在培养皿中，以敞口方式将培养皿放入相对湿度为 $75\% \pm 5\%$ 的密闭容器（干燥器）中，将干燥器放入培养箱，于 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 放置 3 个月，分别于 0、1、2、3 月各取少量样品进行检测。

表 3 加速试验结果

	贮存时间 (月)	性状	纯度 (HPLC法)	
			粉碎前	粉碎后
实验组 1	0	本品为类白色至淡黄色结晶性粉末	99.13%	99.13%
	1	同上	99.33%	99.32%
	2	同上	99.09%	99.07%
	3	同上	99.07%	99.06%

上述实验检测数据表明 F 晶型粉碎前、粉碎后，加速试验 3 个月，纯度基本无变化，稳定性良好。

晶型 AB 的药理作用

5 表 4 示出了化合物 1 的晶型 AB 针对 AXL 和 VEGF-R2 的 IC_{50} 。

表 4

化合物	IC_{50} (M)	
	AXL	VEGF-R2
化合物 1 (AB 晶型)	2.4E-10	3.8E-10
舒尼替尼 (Sunitinib)	5.4E-07	3.2E-09

由表 4 可知,相对于舒尼替尼,化合物 1 的晶型 AB 具有更低的 IC_{50} 。因此,晶型 AB 可以作为临床用药的候选药物晶型。

表 5 示出了化合物 1 的晶型 AB 在不同肿瘤模型中对肿瘤的抑制作用。

10 表 5

模型	KC1036 剂量(晶型 AB)	抑瘤率%
白血病模型 MOLM-13	1.5 mg/kg	51.5%
	6.25mg/kg	95.6%
	3 mg/kg	81.9%
	6 mg/kg 微粉化	96.7%
肺癌模型 NCI-H1703	50 mg/kg	99.2%
	25 mg/kg	98.5%
	12.5 mg/kg	94.7%
	6.25 mg/kg	87.0%

在小鼠皮下接种 MOLM-13 细胞，建立人急性髓性白血病皮下异种移

植肿瘤模型。动物灌胃给予晶型 AB14 天后，取瘤并采集瘤体积数据。各个剂量组的肿瘤抑制率结果如上表所示，KC1036 半数有效剂量 EC_{50} 为 1.5 mg/kg；给予 3 mg/kg 后明显抑制肿瘤生长；6 mg/kg 或 6.25 mg/kg 抑制肿瘤生长并且在给药 14 天后可见部分小鼠肿瘤消失。

- 5 在小鼠皮下接种 NCIH-1703 细胞，建立肺癌皮下异种移植肿瘤模型。动物灌胃给予晶型 AB28 天后，取瘤并采集瘤体积数据。各个剂量组的肿瘤抑制率结果如上表 5 所示，KC1036 6.25 mg/kg 组可明显抑制肿瘤生长，12.5 mg/kg 组可明显抑制肿瘤生长且部分小鼠可见肿瘤开始消退，12.5 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg 的剂量均明显抑制肿瘤生长且肿瘤消退例数有递增。
- 10

化合物 1 的晶型 AB、晶型 M 和晶型 F 的生物利用度分析

- 将化合物 1 的不同晶型的药物样品加到 1%CMC-Na 溶液中，配制成混悬液并灌胃给予小鼠。将化合物 1 不同晶型的药物样品在 DMSO/PEG400/水中配制成溶液并静脉给予小鼠。给药后，在不同时间点经足背静脉采集血样，经肝素钠抗凝后，离心提取血浆，使用 LC-MS/MS 分析血浆样品并得到血浆药物浓度，使用 WinNonlin (Phoenix™) 计算药代动力学参数值。表 6 列出了晶型 AB、晶型 M 和晶型 F 的生物利用度分析结果。
- 15

表 6

待测物	晶型		$T_{1/2}$	T_{max}	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{Inf}	$AUC_{\%Extrap}$	MRT	AUC_{last}/D	$F(0 \rightarrow t)$ (1036+1622)	$F(0 \rightarrow \infty)$ (1036+1622)
			h	h	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	%	h	h*mg/mL	%	%
化合物 1	M	平均值	3.61	0.917	200	581	1110	39	5.65	58.1	13.6(9.1-18.5)	14
		标准差	2.11	0.585	79	223	694	30.2	2.88	22.3	3.6	3.6
	AB	平均值	0.86	1.33	930	2399	2414	1.19	1.91	240	43.1(26.2-61.8)	43.2
		标准	0.11	0.75	427	899	881	2.3	0.37	90	49.8	49.9

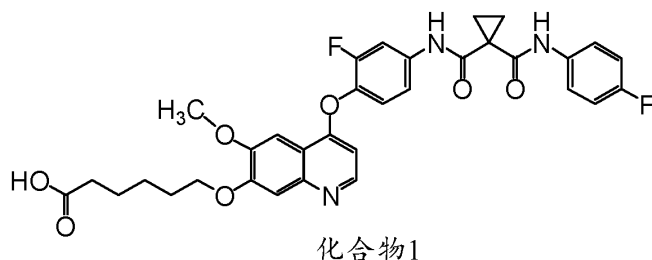
		差										
	F	平均值	1.7	1.5	201	505	675	22.7	3.05	50.5	9.6(5.9-19)	9.7
		标准差	1.05	0.77	45	82	162	16.9	1.32	8.2	5.7	5.9

由表 6 的结果显示,晶型 AB 的血浆暴露量及生物利用度高于晶型 M、晶型 F。就此而言,晶型 AB 似乎更具有临床应用前景。

本申请虽然以较佳实施例公开如上,但并不是用来限定权利要求,任何本领域技术人员在不脱离本申请构思的前提下,都可以做出若干可能的变动和修改,因此本申请的保护范围应当以本申请权利要求所界定的范围为准。

权利要求书

1. 化合物 1 的晶型 AB,



所述晶型 AB 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰；

进一步地,所述晶型 AB 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $9.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $32.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $33.1 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰；

进一步地,所述晶型 AB 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱如图 3 所示；

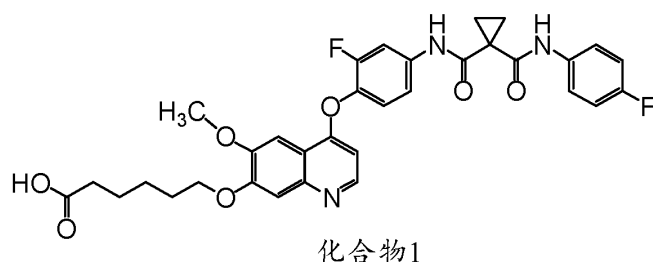
进一步地,所述晶型 AB 的 TGA 图谱和 DSC 图谱如图 4 所示。

2. 一种制备化合物 1 的晶型 AB 的方法,所述方法包括以下步骤:

- (1) 将化合物 1 加到醇溶剂中,在 $75 \sim 80^\circ\text{C}$ 的温度下加热溶解;
- (2) 在低于 -5°C 的温度下析出晶体,在 $-10 \sim -15^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌以进一步析出晶体;
- (3) 将晶体过滤,干燥,得到晶型 AB;

优选地,所述醇溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、叔戊醇或含有乙醇的混合溶剂;优选地,所述含有乙醇的混合溶剂选自四氢呋喃/水/乙醇、四氢呋喃/乙醇、DMF/乙醇。

3. 化合物 1 的晶型 M,



所述晶型 M 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $9.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.6 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰；

进一步地，所述晶型 M 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $9.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.6 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰；

进一步地，所述晶型 M 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱如图 5 所示；

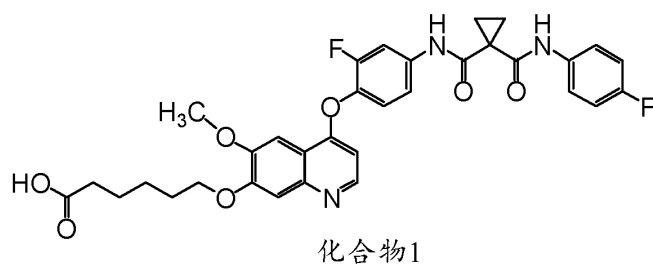
进一步地，所述晶型 M 的 TGA 图谱和 DSC 图谱如图 6 所示。

4. 一种制备化合物 1 的晶型 M 的方法，所述方法包括以下步骤：

- (1) 将化合物 1 加到醇溶剂中，加热使化合物 1 溶解；
- (2) 在 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌以析出晶体；
- (3) 将晶体过滤，干燥，得到晶型 M；

优选地，所述醇溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、叔戊醇或含有乙醇的混合溶剂；优选地，所述含有乙醇的混合溶剂选自四氢呋喃/水/乙醇、四氢呋喃/乙醇、DMF/乙醇。

5. 化合物 1 的晶型 F,



所述晶型 F 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $7.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $8.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.1 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰；

进一步地，所述晶型 F 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱在 $7.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $8.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.1 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.6 \pm 0.1^\circ$ 、 $33.5 \pm 0.1^\circ$ 处具有衍射峰；

进一步地，所述晶型 F 以 2θ 角度表示的 X 射线粉末衍射图谱如图 7 所示；

进一步地，所述晶型 F 的 TGA 图谱和 DSC 图谱如图 8 所示。

6. 一种制备化合物 1 的晶型 F 的方法，所述方法包括以下步骤：

(1) 将权利要求 1 所述的晶型 AB 加到二甲基乙酰胺中，溶清，一边搅拌一边加入反溶剂——水，搅拌析晶；

(2) 将晶体分离，在 $22 \sim 30^\circ\text{C}$ 的温度下真空干燥后，然后在 $45 \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下真空干燥。

7. 一种制备化合物 1 的晶型 F 的方法，所述方法包括以下步骤：

(1) 将化合物 1 加入到有机溶剂中，在 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌，使化合物 1 溶解或配成混悬液；

(2) 以晶型 F 为晶种，在 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌以析出晶体；

(3) 将晶体过滤，干燥，得到晶型 F；

所述有机溶剂选自 DMSO、乙酸乙酯、甲醇、乙醇或 DMSO/乙酸乙酯

混合溶剂、DMSO/水混合溶剂。

8. 一种制备化合物 1 的晶型 F 的方法，所述方法包括以下步骤：

(1) 将权利要求 1 所述的晶型 AB 加到乙酸乙酯中，加热至 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，配制成固液混悬体系；

(2) 以晶型 F 作为晶种，在 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌反应 1~2 天，析出晶体，将晶体过滤，将滤饼干燥，得到晶型 F。

9. 一种药物组合物，所述药物组合物包括具有权利要求 1 所述晶型 AB 的化合物 1、具有权利要求 3 所述晶型 M 的化合物 1 或具有权利要求 5 所述晶型 F 的化合物 1 中的至少一种以及药学上可接受的载体；

优选地，所述药物组合物为片剂或胶囊剂。

10. 根据权利要求 1 或 2 所述的晶型 AB、权利要求 3 或 4 所述的晶型 M、权利要求 5 或 6 所述的晶型 F 以及权利要求 9 所述的药物组合物在制备用于治疗因蛋白激酶 AXL 和/或 VEGFR2 的活性异常所引起的疾病的药物中的应用；

进一步地，所述因蛋白激酶 AXL 和/或 VEGFR2 的活性异常所引起的疾病包括：甲状腺癌、胃癌、食道癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、大肠癌、小肠癌、脑癌、白血病、肺癌、骨癌、前列腺癌、胰腺癌、皮肤癌、淋巴瘤、实体瘤、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤；

其中，甲状腺癌包括甲状腺髓样癌；

肾癌包括肾癌瘤；

肝癌包括肝细胞癌；

脑癌包括星形细胞肿瘤，其中，星形细胞肿瘤包括恶性胶质瘤、巨细胞恶性胶质瘤、神经胶质肉瘤和具有少突神经胶质组分的恶性胶质瘤；

肺癌包括非小细胞肺癌；

前列腺癌包括去势抵抗性前列腺癌。