



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115175912 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 11

(21) 申请号 202080082800.6

(22) 申请日 2020.10.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115175912 A

(43) 申请公布日 2022.10.11

(30) 优先权数据
62/913,606 2019.10.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.27

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/078475 2020.10.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/069700 EN 2021.04.15

(73) 专利权人 住友制药瑞士有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 C·雅古施 C·K·赫兹
A·施罗德 P·I·弗拉霍瓦
S·斯蒂威斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2015266891 A1, 2015.09.24
CN 115947734 A, 2023.04.11
审查员 王渐鸿

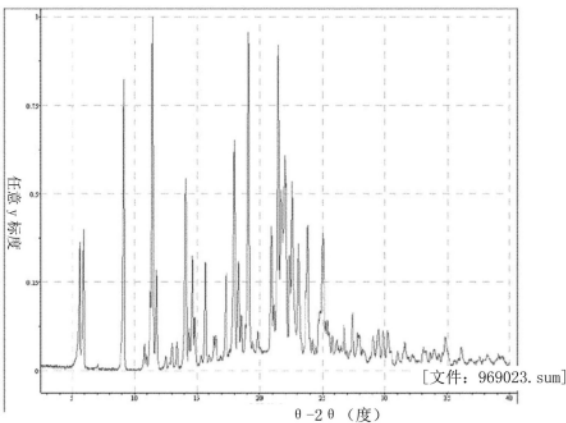
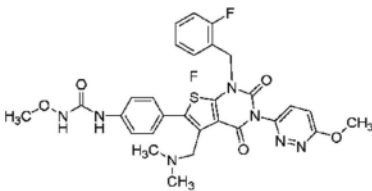
权利要求书2页 说明书22页 附图7页

(54) 发明名称

N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶溶剂化形式

(57) 摘要

本公开涉及N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶溶剂化形式。本公开还涉及制备所公开的结晶形式的方法、包含所述形式的药物组合物和试剂盒以及包含其施用的治疗方法和用途。



1. N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的二甲基亚砜溶剂化物的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X-射线粉末衍射图案与图1中示出的图案基本上相同。

2. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于热重量分析(TG)热谱图指示32°C至120°C之间8.6%的连续重量损失。

3. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于TG热谱图与图2中示出的图案基本上相同。

4. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于在99°C至101°C之间开始熔化。

5. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于在100°C下开始熔化。

6. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图在105°C至107°C之间包含吸热峰。

7. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于DSC热谱图在106°C下包含吸热峰。

8. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于DSC热谱图与图3中示出的图案基本上相同。

9. 根据权利要求1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于具有以下中的至少一个:

a) 如通过DSC所测量,在100°C下开始熔化;和

b) 如通过DSC所测量,在106°C下具有吸热峰。

10. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式和药学上可接受的载体。

11. 一种用于制备根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式的方法,所述方法包括:

a) 将N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的无水结晶形式悬浮在室温下的DMSO中;

b) 分离由步骤a)产生的白色悬浮液;和

c) 从所述白色悬浮液分离沉淀的固体以得到根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式。

12. 一种用于制备根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式的方法,所述方法包括:

a) 将N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的无水结晶形式悬浮在室温下的DMSO中;

b) 分离由步骤a)产生的白色悬浮液;

c) 使所述白色悬浮液经受从15°C至30°C再至15°C、10°C至30°C再至10°C、和5°C至35°C再至5°C的一系列温度循环;和

d) 从所述白色悬浮液分离沉淀的固体以得到根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式。

13. 根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式的单个晶体结构包

含1-5个DMSO分子和一个N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲分子。

14.根据权利要求11所述的方法,其中所述N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的无水结晶形式的特征在于X-射线粉末衍射图案包含在 7.4° 、 8.9° 、 9.9° 、 12.1° 、 16.6° 、 17.3° 、 22.2° 、 22.8° 和 27.4° 处的 2θ 峰。

15.根据权利要求12所述的方法,其中所述N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的无水结晶形式的特征在于X-射线粉末衍射图案包含在 7.4° 、 8.9° 、 9.9° 、 12.1° 、 16.6° 、 17.3° 、 22.2° 、 22.8° 和 27.4° 处的 2θ 峰。

N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-D]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶溶剂化形式

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是2019年10月10日提交的美国专利申请序列号62/913,606的继续,其全部公开内容通过引用整体并入本文。

[0003] 本公开涉及本文中也称为化合物1的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶溶剂化形式。本公开还涉及制备所公开的结晶形式的方法、包含所述形式的药物组合物和试剂盒以及包含其施用的治疗方法和用途。

背景技术

[0004] 化合物1:N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲是一种促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂,正作为一种新的药剂开发,可用于治疗各种病况,包括经期大出血和与子宫平滑肌瘤相关的其他症状、与子宫内膜异位症相关的疼痛和其他症状、以及前列腺癌。化合物1也可用于治疗其他疾病或病症。参见例如美国专利7,300,935、美国专利号8,058,280、美国专利号8,735,401、美国专利号9,346,822、W02018060501和W02018060463。

[0005] 化合物1和制备化合物1的方法见述于美国专利号7,300,935、美国专利号8,058,280、美国专利号8,735,401、美国专利号9,346,822和美国专利号9,758,528中。

[0006] 美国专利号9,758,528,其通过引用整体并入本文,描述了产生化合物1和某些合成中间体以及化合物1的两种结晶形式:化合物1的四氢呋喃(THF)溶剂化物的晶体和化合物1的无水形式(在本文中称为化合物1的形式I)的晶体的方法。作为参考,如美国专利号9,758,528中所详述,化合物1的形式I的特征可在于XRPD图案在大约7.4°、8.9°、9.9°、12.1°、16.6°、17.3°、22.2°、22.8°和27.4°2θ处具有峰。

[0007] 化合物1的形式I的特征还可在于本申请的图4中描绘的XRPD图案。化合物1的形式I在约189°C下开始熔化并在约197°C下开始降解。化合物1的形式I根据DSC在约237°C下显示出放热峰并根据TG在约245°C下显示出降解。图5和6分别示出了化合物1的形式I的热重量分析法(TG)和差示扫描量热法(DSC)热谱图。

发明内容

[0008] 本公开的一个方面涉及N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的一种结晶形式,其被称为化合物1的形式XIII。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于X-射线粉末衍射图案包含至少三个选自5.6°、5.9°、9.1°、11.4°和14.1°2θ±0.2°2θ的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于X-射线粉末衍射图案包

含至少五个选自 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 、 14.1° 、 18.0° 、 19.1° 和 $21.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于X-射线粉末衍射图案在 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处包含峰。在某些这样的实施方案中,X-射线粉末衍射图案包含一个或多个选自 18.0° 、 19.1° 和 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的XRPD图案与图1中示出的图案基本上相同。

[0009] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于热重量分析热谱图指示约 32°C 至约 120°C 之间约8.6%的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于TG热谱图与图2中示出的图案基本上相同。

[0010] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于在约 99°C 至约 101°C 之间开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于在约 100°C 下开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图在约 105°C 至约 107°C 之间包含吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于DSC热谱图在约 106°C 下包含吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于DSC热谱图与图3中示出的图案基本上相同。

[0011] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于具有以下中的至少两者:

[0012] a) XRPD图案包含至少三个选自 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的峰;

[0013] b) 如通过DSC所测量,在约 100°C 下开始熔化;和

[0014] c) 如通过DSC所测量,在约 106°C 下具有吸热峰。

[0015] 本公开的一个方面涉及一种药物组合物,其包含本公开的结晶形式和药学上可接受的载体。

[0016] 本公开的另一方面涉及一种用于制备化合物1的形式XIII的方法,所述方法包括:

[0017] a) 将称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脒的结晶形式悬浮在室温下的DMSO中;

[0018] b) 分离由步骤a)产生的白色悬浮液;和

[0019] c) 从所述白色悬浮液分离沉淀的固体以得到化合物1的形式XIII。

[0020] 本公开的另一方面涉及一种用于制备化合物1的形式XIII的方法,所述方法包括:

[0021] a) 将称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脒的结晶形式悬浮在室温下的DMSO中;

[0022] b) 分离由步骤a)产生的白色悬浮液;

[0023] c) 使所述白色悬浮液经受从约 15°C 至约 30°C 再至约 15°C 、约 10°C 至约 30°C 再至约 10°C 、和约 5°C 至约 35°C 再至约 5°C 的一系列温度循环;和

[0024] d) 从所述白色悬浮液分离沉淀的固体以得到化合物1的形式XIII。

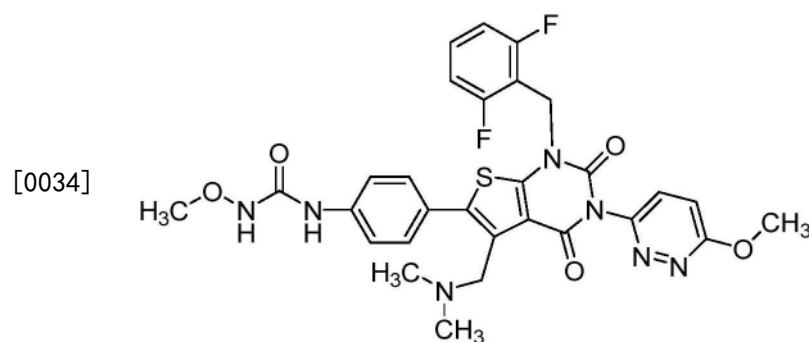
[0025] 在一些实施方案中,存在六个从约 15°C 至约 30°C 再至约 15°C 的温度循环。在一些实施方案中,存在六个从约 10°C 至约 30°C 再至约 10°C 的温度循环。在一些实施方案中,存在八个从约 5°C 至约 35°C 再至约 5°C 的温度循环。

附图说明

- [0026] 图1描绘了化合物1的形式XIII的粉末X-射线衍射图案。
- [0027] 图2描绘了化合物1的形式XIII的热重量分析(TG)热谱图。
- [0028] 图3描绘了化合物1的形式XIII的差示扫描量热法(DSC)热谱图。
- [0029] 图4描绘了化合物1的形式I的粉末X-射线衍射图案。自美国专利号9,758,528的图2修改而来。
- [0030] 图5描绘了化合物1的形式I的TG热谱图。
- [0031] 图6描绘了化合物1的形式I的DSC热谱图。
- [0032] 图7描绘了化合物1的形式XIII的¹H NMR光谱(400MHz)。用于¹H NMR采集的溶剂为DMSO。

具体实施方式

[0033] 本文描述了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲(化合物1)的结晶溶剂化物形式、制备所述形式的方法、包含所述形式的药物组合物和试剂盒、及包含其施用的治疗方法和用途。化合物1的化学结构如下：



[0035] 一般信息

[0036] 冠词“一个(a/an)”在本公开中用于指一个或不止一个(即,指至少一个)该冠词的语法对象。举例来说,“一个要素”指的是一个要素或不止一个要素。

[0037] 除非另有说明,否则在本公开中,术语“和/或”用于指“和”或“或”。

[0038] 本公开的结晶形式

[0039] 形式XIII为化合物1的结晶的二甲基亚砜(DMSO)溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”包括由化合物1和溶剂形成的化学计量溶剂化物和/或非化学计量溶剂化物,如通道型溶剂化物。合适的溶剂的实例可包括但不限于DMSO。

[0040] 化合物1的形式XIII

[0041] 本公开提供了称为化合物1的形式XIII的化合物1的结晶形式。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII为DMSO溶剂化物。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于XRPD图案包含至少三个选自5.6°、5.9°、9.1°、11.4°和14.1° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于XRPD图案包含至少五个选自5.6°、5.9°、9.1°、11.4°、14.1°、18.0°、19.1°和21.5° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于XRPD图案在5.6°、5.9°、9.1°、11.4°和14.1° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰。在某些

这样的实施方案中,XRPD图案具有一个或多个选自 18.0° 、 19.1° 和 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于XRPD图案与图1中示出的图案基本上相同。

[0042] 化合物1的形式XIII也可使用热重量分析法(TG)表征。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于TG热谱图指示约 32°C 至约 120°C 之间约8.6%的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于TG热谱图与图2中示出的图案基本上相同。

[0043] 化合物1的形式XIII也可使用差示扫描量热法(DSC)表征。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于在约 99°C 至约 101°C 之间开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于在约 100°C 下开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图在约 105°C 至约 107°C 之间包含吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于DSC热谱图在约 106°C 下包含吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于DSC热谱图与图3中示出的图案基本上相同。

[0044] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的特征在于具有以下中的至少两者:

[0045] a) XRPD图案包含至少三个选自 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 的峰;

[0046] b) 如通过DSC所测量,在约 100°C 下开始熔化;和

[0047] c) 如通过DSC所测量,在约 106°C 下具有吸热峰。

[0048] 在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 5.9° 和 $9.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 5.9° 和 $11.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 5.9° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.9° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 11.4° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.9° 、 9.1° 和 $11.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 9.1° 和 $11.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.6° 、 9.1° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案在 5.9° 、 9.1° 和 $14.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处包含峰。在一些实施方案中,XRPD图案包含一个或多个选自 18.0° 、 19.1° 和 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 的峰。

[0049] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有1-5个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有一个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有两个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有2.5个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有三个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有四个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有五个DMSO的分子和一个化合物1的分子。在一些实施方案中,化合物1的形式XIII的单个晶体结构具有五个DMSO的分子和两个化合物1的分子。

[0050] 在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIII存在的化合物1的总重量,化合

物1的形式XIII具有约1重量%至约10重量%的DMSO。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIII存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIII具有约7重量%至约9重量%的DMSO。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIII存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIII具有约8重量%至约9重量%的DMSO。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIII存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIII具有约8.6重量%的DMSO。

[0051] 在一些实施方案中,本文公开的化合物I的形式XIII的特征可在于XRPD图案具有表1中所列的峰。所有峰列表均为角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0052]

表 1: 化合物 1 的结晶形式 XIII 的 XRPD 峰 ($^\circ 2\theta \pm$ $0.2^\circ 2\theta$)	
<u>形式 XIII</u>	
	5.6
	5.9
	9.1
	11.3
	11.4
	11.7
	14.1
	14.6
	15.7
	17.3
	18.0
	18.3
	19.1
	20.9
	21.5
	21.7

[0053] 化合物1的结晶形式XIII的杂质分布

[0054] 通过化合物1的形式XIII的产生,可提高化合物1的结晶形式的纯度。相应地,可获得具有高纯度的化合物1的形式XIII和形式I。在化合物1的所需结晶形式(例如,形式I和形式XIII)中,杂质如U-1、U-2和U-3可最小化。

[0055] 化合物1的形式XIII的水纯度汇总在表2中:

表 2：形式 XIII 的 HPLC 表征 (%面积)

样品	化合物 1	U-1	U-2	U-3
化合物 1 的形式 XIII	99.71	0.01	0.04	0.03
[0056] 化合物 1 的 THF 溶剂化物形式 (来自美国专利号 9,758,528)	97.35	0.03	0.06	0.11

[0057] 如表2中所示,化合物1的形式XIII显示出具有高纯度和低含量的杂质U-1、U-2和U-3。在制备药物级化合物时,期望并且在一些方面需要将杂质的量最小化或控制到低于某些限值,因为它们可能无活性、有毒或具有其他不期望的作用。在美国专利号9,758,528中,化合物1的四氢呋喃(THF)溶剂化物形式作为化合物1的形式I的生产中的中间体公开。与形式I的THF溶剂化物相比,化合物1的形式XIII的更高纯度可使得能够产生更高纯度的化合物1的形式I。

[0058] 本公开的结晶形式的制备

[0059] 化合物1的形式XIII可在化合物1的形式I的合成或生产期间使用。化合物1的形式I和制备化合物1的形式I的方法见述于美国专利号9,758,528中,其通过引用整体并入本文,特别是关于合成和结晶方法。化合物1的形式I的XRPD图案描绘于图4中。制备结晶之前的化合物1的方法见述于美国专利7,300,935、美国专利号8,058,280、美国专利号8,735,401和美国专利号9,346,822中,其通过引用整体并入本文。

[0060] 在一些实施方案中,化合物1的形式I可通过使用化合物1的形式XIII来制备。例如,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约35°C+/-5°C的温度下的DMSO:EtOH(1.7:1.2)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约35°C+/-5°C下保持约四天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0061] 在一些实施方案中,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约35°C+/-5°C的温度下的DMSO:EtOH(1.7:5.5)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约35°C+/-5°C下保持约六天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0062] 在一些实施方案中,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约25°C+/-5°C的温度下的DMSO:EtOH(1.7:5.5)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约25°C+/-5°C下保持约11天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0063] 在一些实施方案中,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约25°C+/-5°C的温度下的DMSO:EtOH(1.7:8.6)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约25°C+/-5°C下保持约17天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0064] 例如,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约35°C+/-5°C的温度下的DMSO:THF:

EtOH(1.7:0.11:1.2)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约35℃+/-5℃下保持约四天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0065] 在一些实施方案中,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约35℃+/-5℃的温度下的DMSO:THF:EtOH(1.7:0.11:5.5)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约35℃+/-5℃下保持约六天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0066] 在一些实施方案中,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约25℃+/-5℃的温度下的DMSO:THF:EtOH(1.7:0.11:5.5)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约25℃+/-5℃下保持约11天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0067] 在一些实施方案中,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约25℃+/-5℃的温度下的DMSO:THF:EtOH(1.7:0.11:8.6)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约25℃+/-5℃下保持约17天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实施方案中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0068] 本公开提供了一种用于制备化合物1的形式XIII的方法。在一些实施方案中,将化合物1的THF溶剂化物形式(参见美国专利号9,758,528)加到含有DMSO的容器中并且固体未能溶解。固-固形式转变是本领域已知的。不受任何特定理论的束缚,化合物1的THF溶剂化物形式可经由例如固-固转化而转化为本文所述的化合物1的形式XIII。从容器回收固体,得到化合物1的形式XIII。

[0069] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIII可通过使用化合物1的形式I来制备。在某些这样的实施方案中,将化合物1的形式I悬浮在室温下的DMSO中并回收来自所得悬浮液的沉淀固体,以得到化合物1的形式XIII。在一些实施方案中,化合物1的形式I在DMSO中的混合物用少量化合物1的形式XIII接种。

[0070] 在一些实施方案中,用于制备化合物1的形式XIII的方法包括将化合物1的形式I悬浮在室温下的DMSO中;分离由化合物1的形式I在DMSO中的悬浮产生的白色悬浮液;使白色悬浮液经受从约15℃至约30℃再至约15℃、约10℃至约30℃再至约10℃、和约5℃至约35℃再至约5℃的一系列温度循环;和从白色悬浮液分离沉淀的固体以得到化合物1的形式XIII。在一些实施方案中,存在六个从约15℃至约30℃再至约15℃的温度循环。在一些实施方案中,存在六个从约10℃至约30℃再至约10℃的温度循环。在一些实施方案中,存在八个从约5℃至约35℃再至约5℃的温度循环。在一些实施方案中,化合物1的形式I在DMSO中的混合物用少量化合物1的形式XIII接种。

[0071] 药物组合物

[0072] 所公开的化合物1的结晶形式XIII可单独使用,但如果施用于受试者,一般将以其其中化合物1的形式XIII与药学上可接受的载体相结合的药物组合物的形式施用。选择和制备合适的药物组合物的常规程序见述于例如“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs,”M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中,其通过引用整体并入本文。

[0073] 如本公开中所用,术语“载体”可涵盖载体、赋形剂和稀释剂并且可指在携带药剂(如本公开的结晶形式)或从受试者的身体的一个器官或部分向身体的另一个器官或部分

运输药剂(如本公开的结晶形式)中涉及的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。载体应基于相容性和所需剂型的释放分布性质来选择。示例性的载体材料可包括例如粘结剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂、喷雾干燥分散体等。参见例如 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975。

[0074] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含一种或多种本文公开的结晶形式。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含仅一种本文公开的结晶形式。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含化合物1的形式XIII。在其他实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含两种本文公开的结晶形式。例如,包含化合物1的药物组合物可包含化合物1的形式I和化合物1的形式XIII。

[0075] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含化合物1的形式XIII和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含化合物1的形式I和形式XIII及药学上可接受的载体。

[0076] 取决于施用模式,药物组合物将包含约0.05重量%至约99重量%(按重量计的百分数)、更特别地约0.05重量%至约80重量%、还更特别地约0.10重量%至约70重量%、甚至更特别地约0.10重量%至约50重量%的一种或多种所公开的结晶形式,所有重量百分数均基于总的组合物。在一些实施方案中,药物组合物透皮施用、透粘膜施用或局部施用(例如,施用于皮肤或粘膜)。在一些实施方案中,药物组合物作为阴道栓剂施用。

[0077] 本公开的药物组合物可包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的一种或多种所公开的结晶形式。药学上可接受的载体的实例包括糖如乳糖、右旋糖、甘露糖醇、葡萄糖和蔗糖;淀粉如源自玉米、小麦或马铃薯的淀粉和其他药物级淀粉如羟基乙酸淀粉钠;纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙酸纤维素和微晶纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂用蜡;油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇如丙二醇;酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;脱模剂;包衣剂;甜味剂、调味剂和增香剂;防腐剂和抗氧化剂。

[0078] 治疗方法和用途

[0079] 本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的一种或多种本文所述的结晶形式、或一种或多种本文所述的包含所述一种或多种结晶形式的药物组合物,从而在有此需要的受试者中治疗病症。

[0080] 在本公开的方法和用途的一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。激素依赖性病况可包括性激素依赖性癌症(例如,前列腺癌、子宫癌、乳腺癌和卵巢癌)、性激素依赖性癌症的骨转移、前列腺肥大、子宫肌瘤(子宫平滑肌瘤)、腺肌瘤、子宫纤维瘤、性早熟、停经、经前综合征、痛经、多灶性卵巢综合征、多囊卵巢综合征、痤疮、不孕症、潮热、子宫内膜异位症、子宫腺肌病、经期大出血和与这些病况相关的症状。此类症状可包括贫血、不规则月经周期、点滴出血、炎症、疼痛、疲劳、尿路阻塞、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量下降、日常活动困难、女性性功能障碍和抑郁。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。化合物1可用于治疗的其他病症见述

于美国专利7,300,935、美国专利号8,058,280、美国专利号8,735,401、美国专利号9,346,822、W02018060501和W02018060463中,其通过引用整体并入本文。

[0081] 在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为前列腺癌。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为子宫癌。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为乳腺癌。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为卵巢癌。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为子宫平滑肌瘤。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的经期大出血。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为子宫内膜异位症。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为与子宫内膜异位症相关的疼痛。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为子宫腺肌病。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病况为经期大出血。

[0082] “患者”或“受试者”为哺乳动物。哺乳动物的实例可包括但不限于哺乳动物纲的任何成员,包括人类;非人灵长类动物如黑猩猩、猴、狒狒和恒河猴;牛、马、绵羊、山羊和猪;兔、犬和猫;及啮齿动物如大鼠、小鼠和豚鼠。在一些实施方案中,患者或受试者为人。

[0083] 当与本公开的一种或多种结晶形式或药物组合物结合使用时,术语“有效量”或“治疗有效量”可指足以提供所需生物学结果的所述一种或多种结晶形式或药物组合物的量。该结果可以是病症的病征、症状或病因的减少和/或减轻,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”可以是提供病症的临床显著减小所需的所述一种或多种包含一种或多种如本文所公开的结晶形式的药物组合物的量。任何个体情况下的适宜“有效量”可由本领域普通技术人员使用常规实验确定。

[0084] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”或其同源词意在指示病症发展的延迟;和/或降低将要或预期会发生的此类症状的严重程度。因此,这些术语可包括改善现有的病症症状;预防其他症状;改善或预防症状的根本原因;抑制病症,例如,阻止病症的发展;缓解病症;导致病症的消退;缓解由病症引起的症状;或者停止或减轻病症的症状。

[0085] 如本公开中所用,术语“施用(administered/administration/administering)”可指将一种或多种本公开的结晶形式或药物组合物直接施用于受试者。

[0086] 本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的化合物1的形式XIII,从而在有此需要的受试者中治疗病症。本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的化合物1的形式I和形式XIII的混合物,从而在有此需要的受试者中治疗病症。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0087] 本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的一种或多种本公开的药物组合物,从而在有此需要的受试者中治疗病症。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的一种或多种包含一种或多种本文公开的结晶形式的药物组合物,从而在有此需要的受试者中治疗病症。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的一种或多种包含化合物1的形式XIII的药物组合物,从而在有此需要的受试者中治疗病症。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括施用有效量的一种或多种包含化合物1的形式I和形式XIII的混合物的药物组合

物,从而在有此需要的受试者中治疗病症。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0088] 本公开提供了一种或多种本公开的结晶形式或一种或多种本公开的药物组合物,其用于在有此需要的受试者中治疗病症。在一些实施方案中,所述一种或多种结晶形式包含化合物1的形式XIII。在一些实施方案中,所述一种或多种结晶形式为化合物1的形式I和形式XII的混合物。在一些实施方案中,本公开的一种或多种药物组合物包含一种或多种本文公开的结晶形式。在一些实施方案中,本公开的一种或多种药物组合物包含化合物1的形式XIII。在一些实施方案中,本公开的一种或多种药物组合物包含化合物1的形式I和形式XIII的混合物。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0089] 本公开提供了一种或多种本公开的结晶形式用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,本公开提供了化合物1的形式XIII用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,本公开提供了化合物1的形式I和形式XIII的混合物用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0090] 本公开提供了一种或多种本公开的药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含一种或多种本文公开的结晶形式的药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含化合物1的形式XIII的药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含化合物1的形式I和形式XIII的混合物的药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0091] 本公开提供了一种或多种本公开的结晶形式在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,本公开提供了化合物1的形式XIII在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,本公开提供了化合物1的形式I和形式XII的混合物在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0092] 本公开提供了一种或多种本公开的药物组合物在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含一种或多种本文公开的结晶形式的药物组合物在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含化合物1的形式XIII的药物组合物在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含化合物1的形式I和形式XIII的混合物的药物组合物在制造用于治疗病症的医药中的用途。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0093] 本公开提供了一种或多种本公开的结晶形式作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,本公开提供了化合物1的形式XIII作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,本公开提供了化合物1的形式I和形式XIII的混合物作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0094] 本公开提供了一种或多种本公开的药物组合物作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含一种或多种本文公开的结晶形式的药物组合物作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,本公开提供了一种或多种包含化合物1的形式XIII的药物组合物作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,

本公开提供了一种或多种包含化合物1的形式I和形式XIII的混合物的药物组合物作为用于治疗病症的医药的用途。在一些实施方案中,病症为激素依赖性病况。

[0095] 在本公开的方法和用途的一些实施方案中,仅一种本公开的药物组合物被用于所述方法或用途中。在本公开的方法和用途的一些实施方案中,仅一种本公开的结晶形式被用于所述方法或用途中。

[0096] 对于本文提及的治疗用途,施用的剂量当然将随所采用的一种或多种结晶形式或药物组合物、施用模式、所需的治疗和指示的病症而异。例如,如果被吸入,则本公开的一种或多种结晶形式的日剂量可在约0.05微克/千克体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至约100微克/千克体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)的范围内。或者,如果所述一种或多种结晶形式或药物组合物被口服施用,则本公开的一种或多种结晶形式的日剂量可在约0.01微克/千克体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至约100毫克/千克体重(mg/kg)的范围内。

[0097] 然而,应理解,本公开的一种或多种结晶形式或药物组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;采用的具体结晶形式的活性;采用的具体药物组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;采用的具体结晶形式的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体结晶形式组合或同时使用的药物;以及医学领域中公知的类似因素。本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定和开具治疗、对抗或阻止病症的进展所需的一种或多种本文公开的结晶形式或药物组合物的治疗有效量。

[0098] 组合疗法

[0099] 在一些实施方案中,一种或多种本文所述的结晶形式或药物组合物可单独使用或一起使用或联合施用,或与一种或多种其他治疗剂或药物组合物组合使用。联合施用或组合使用可指两种或更多种不同的化合物、结晶形式或药物组合物的任何形式的施用,使得第二化合物、结晶形式或药物组合物在先前施用的化合物、结晶形式或药物组合物在体内仍然有效时施用。例如,不同的化合物、结晶形式或药物组合物可在同一制剂中或在分别的制剂中或同时或按顺序施用,或通过一个一个单独的治疗组分的分别给药来施用。在一些实施方案中,不同的化合物、结晶形式或药物组合物可在彼此间隔约一小时、约12小时、约24小时、约36小时、约48小时、约72小时、或约一周内施用。因此,接受这样的治疗的个体可受益于不同化合物、结晶形式或药物组合物的组合作用。

[0100] 在一些实施方案中,一种或多种本公开的结晶形式或药物组合物与一种或多种本公开的其他结晶形式或药物组合物组合用于本公开的方法或用途中。在某些这样的实施方案中,与一种或多种本公开的其他结晶形式或药物组合物的组合用于治疗一种或多种本文列出的病症的方法中。

[0101] 在一些实施方案中,一种或多种本公开的结晶形式或药物组合物与雌二醇或相应量的雌二醇等效物组合使用。在一些实施方案中,一种或多种本公开的结晶形式或药物组合物与黄体酮组合使用。在一些实施方案中,一种或多种本公开的结晶形式或药物组合物与雌二醇或相应量的雌二醇等效物和黄体酮组合使用。在一些实施方案中,黄体酮为醋酸炔诺酮。

[0102] 在一些实施方案中,一种或多种本文提供的结晶形式或药物组合物的组合或者其

他已知的药剂或药物组合物与一种或多种本文提供的结晶形式或药物组合物的组合被配制成可用于本公开的方法和用途中的药物组合物和医药。本公开还提供了这样的组合在治疗一种或多种本文所列病症中的用途。

[0103] 在本公开的一些实施方案中,一种或多种本公开的结晶形式或药物组合物以亚治疗剂量施用,其中亚治疗剂量为如果单独施用将不足以治疗本文所列病症中之一的剂量。

[0104] 试剂盒

[0105] 在一些实施方案中,本公开还提供了药物包装或试剂盒,其包含一个或多个填充有至少一种本公开的结晶形式或药物组合物的容器。任选地,这样的容器可伴随有呈管理药物或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通告,该通告反映(a)机构批准其制造、使用或销售用于人类施用,(b)使用说明书,或两者。

[0106] 前述内容适用于任何本文描述的结晶形式、药物组合物、方法和用途。特别地,本公开涵盖此类结晶形式、药物组合物、方法和用途(单独地或组合地)的特征与针对本节中描述的各种试剂盒描述的特征的任何组合。

[0107] 尽管类似于或等同于本文描述的那些的方法和材料可用于本公开的实施或试验中,但本文描述了示意性的方法和材料。本公开的其他特征、目的和优点将从描述和权利要求书显而易见。在说明书和附随的权利要求书中,单数形式也包括复数,上下文另有明确规定除外。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物通过引用整体并入本文。

[0108] 本文描述的每个实施方案可单独使用或与任何一个或多个其他实施方案组合使用。

[0109] 实施方案列举

[0110] 本公开的一些实施方案包括实施方案I的那些:

[0111] 实施方案I-1.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的一种结晶形式,所述结晶形式被称为化合物1的形式XIII。

[0112] 实施方案I-2.实施方案I-1的结晶形式,其特征在于X-射线粉末衍射图案包含至少三个选自 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。

[0113] 实施方案I-3.实施方案I-1的结晶形式,其特征在于X-射线粉末衍射图案包含至少五个选自 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 、 14.1° 、 18.0° 、 19.1° 和 $21.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。

[0114] 实施方案I-4.实施方案I-1的结晶形式,其特征在于X-射线粉末衍射图案在 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处包含峰。

[0115] 实施方案I-5.实施方案I-4的结晶形式,其中X-射线粉末衍射图案包含一个或多个选自 18.0° 、 19.1° 和 $21.5^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。

[0116] 实施方案I-6.实施方案I-1至I-5中任一项的结晶形式,其特征在于XRPD图案与图1中示出的图案基本上相同。

[0117] 实施方案I-7.实施方案I-1至I-6中任一项的结晶形式,其特征在于热重量分析(TG)热谱图指示约 32°C 至约 120°C 之间约8.6%的连续重量损失。

[0118] 实施方案I-8.实施方案I-1至I-7中任一项的结晶形式,其特征在于TG热谱图与图

2中示出的图案基本上相同。

[0119] 实施方案I-9.实施方案I-1至I-8中任一项的结晶形式,其特征在于在约99℃至约101℃之间开始熔化。

[0120] 实施方案I-10.实施方案I-1至I-9中任一项的结晶形式,其特征在于在约100℃下开始熔化。

[0121] 实施方案I-11.实施方案I-1至I-10中任一项的结晶形式,其特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图在约105℃至约107℃之间包含吸热峰。

[0122] 实施方案I-12.实施方案I-1至I-11中任一项的结晶形式,其特征在于DSC热谱图在约106℃下包含吸热峰。

[0123] 实施方案I-13.实施方案I-1至I-12中任一项的结晶形式,其特征在于DSC热谱图与图3中示出的图案基本上相同。

[0124] 实施方案I-14.实施方案I-1的结晶形式,其特征在于具有以下中的至少两者:

[0125] a) XRPD图案包含至少三个选自 5.6° 、 5.9° 、 9.1° 、 11.4° 和 $14.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰;

[0126] b) 如通过DSC所测量,在约100℃下开始熔化;和

[0127] c) 如通过DSC所测量,在约106℃下具有吸热峰。

[0128] 实施方案I-15.一种药物组合物,其包含一种或多种实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式和药学上可接受的载体。

[0129] 实施方案I-16.实施方案I-15的药物组合物,所述药物组合物包含被称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式。

[0130] 实施方案I-17.一种在有此需要的受试者中治疗病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的一种或多种实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式。

[0131] 实施方案I-18.实施方案I-17的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的被称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式。

[0132] 实施方案I-19.一种在有此需要的受试者中治疗病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的实施方案I-15或I-16的药物组合物。

[0133] 实施方案I-20.实施方案I-17至I-19中任一项的方法,其中所述病症为激素依赖性病况。

[0134] 实施方案I-21.实施方案I-20的方法,其中所述激素依赖性病况为性激素依赖性癌症、前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、性激素依赖性癌症的骨转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、腺肌瘤、子宫纤维瘤、性早熟、停经、经前综合征、痛经、多灶性卵巢综合征、多囊卵巢综合征、痤疮、不孕症、潮热、子宫内膜异位症、子宫腺肌病或经期大出血。

[0135] 实施方案I-22.实施方案I-20或I-21的方法,其中所述激素依赖性病况为前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0136] 实施方案I-23.实施方案I-20至I-22中任一项的方法,其中所述激素依赖性病况为前列腺癌。

[0137] 实施方案I-24.实施方案I-20至I-22中任一项的方法,其中所述激素依赖性病况

为子宫癌。

[0138] 实施方案I-25.实施方案I-20至I-22中任一项的方法,其中所述激素依赖性病况为乳腺癌。

[0139] 实施方案I-26.实施方案I-20至I-22中任一项的方法,其中所述激素依赖性病况为卵巢癌。

[0140] 实施方案I-27.实施方案I-20或I-21的方法,其中所述激素依赖性病况为子宫平滑肌瘤。

[0141] 实施方案I-28.实施方案I-20的方法,其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的经期大出血。

[0142] 实施方案I-29.实施方案I-20的方法,其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0143] 实施方案I-30.实施方案I-20或I-21的方法,其中所述激素依赖性病况为子宫内膜异位症。

[0144] 实施方案I-31.实施方案I-20或I-21的方法,其中所述激素依赖性病况为子宫腺肌病。

[0145] 实施方案I-32.实施方案I-20或I-21的方法,其中所述激素依赖性病况为经期大出血。

[0146] 实施方案I-33.实施方案I-17至I-33中任一项的方法,所述方法包括向受试者施用雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[0147] 实施方案I-34.实施方案I-17至I-33中任一项的方法,所述方法包括向受试者施用黄体酮。

[0148] 实施方案I-35.实施方案I-17至I-33中任一项的方法,所述方法包括向受试者施用雌二醇或相应量的雌二醇等效物和黄体酮。

[0149] 实施方案I-36.实施方案I-34或I-35的方法,其中所述黄体酮为醋酸炔诺酮。

[0150] 实施方案I-37.一种或多种实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式,其用于在有此需要的受试者中治疗病症。

[0151] 实施方案I-38.实施方案I-37的一种或多种用于使用的结晶形式,所述一种或多种用于使用的结晶形式包含被称为化合物I的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-吡嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脒的结晶形式,其用于在有此需要的受试者中治疗病症。

[0152] 实施方案I-39.实施方案I-37或I-96的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述病症为激素依赖性病况。

[0153] 实施方案I-40.实施方案I-39的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为性激素依赖性癌症、前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、性激素依赖性癌症的骨转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、腺肌瘤、子宫纤维瘤、性早熟、停经、经前综合征、痛经、多灶性卵巢综合征、多囊卵巢综合征、痤疮、不孕症、潮热、子宫内膜异位症、子宫腺肌病或经期大出血。

[0154] 实施方案I-41.实施方案I-39或I-40的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0155] 实施方案I-42. 实施方案I-39至I-41中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为前列腺癌。

[0156] 实施方案I-43. 实施方案I-39至I-41中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为子宫癌。

[0157] 实施方案I-44. 实施方案I-39至I-41中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为乳腺癌。

[0158] 实施方案I-45. 实施方案I-39至I-41中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为卵巢癌。

[0159] 实施方案I-46. 实施方案I-39或I-40的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为子宫平滑肌瘤。

[0160] 实施方案I-47. 实施方案I-39的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的经期大出血。

[0161] 实施方案I-48. 实施方案I-39的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0162] 实施方案I-49. 实施方案I-39或I-40的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为子宫内膜异位症。

[0163] 实施方案I-50. 实施方案I-39或I-40的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为子宫腺肌病。

[0164] 实施方案I-51. 实施方案I-39或I-40的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述激素依赖性病况为经期大出血。

[0165] 实施方案I-52. 实施方案I-37至I-51中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述一种或多种用于使用的结晶形式与雌二醇或相应量的雌二醇等效物组合使用。

[0166] 实施方案I-53. 实施方案I-37至I-51中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述一种或多种用于使用的结晶形式与黄体酮组合使用。

[0167] 实施方案I-54. 实施方案I-37至I-51中任一项的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述一种或多种用于使用的结晶形式与雌二醇或相应量的雌二醇等效物或黄体酮组合使用。

[0168] 实施方案I-55. 实施方案I-53或I-54的一种或多种用于使用的结晶形式,其中所述黄体酮为醋酸炔诺酮。

[0169] 实施方案I-56. 实施方案I-15或I-16的药物组合物,其用于在有此需要的受试者中治疗病症。

[0170] 实施方案I-57. 实施方案I-56的用于使用的药物组合物,其中所述病症为激素依赖性病况。

[0171] 实施方案I-58. 实施方案I-57的用于使用的药物组合物,其中所述激素依赖性病况为性激素依赖性癌症、前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、性激素依赖性癌症的骨转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、腺肌瘤、子宫纤维瘤、性早熟、停经、经前综合征、痛经、多灶性卵巢综合征、多囊卵巢综合征、痤疮、不孕症、潮热、子宫内膜异位症、子宫腺肌病或经期大出血。

[0172] 实施方案I-59. 实施方案I-57或I-58的用于使用的药物组合物,其中所述激素依

赖性病况为前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0173] 实施方案I-60. 实施方案I-57至I-59中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为前列腺癌。

[0174] 实施方案I-61. 实施方案I-57至I-59中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为子宫癌。

[0175] 实施方案I-62. 实施方案I-57至I-59中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为乳腺癌。

[0176] 实施方案I-63. 实施方案I-57至I-59中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为卵巢癌。

[0177] 实施方案I-64. 实施方案I-57或I-58的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为子宫平滑肌瘤。

[0178] 实施方案I-65. 实施方案I-57的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的经期大出血。

[0179] 实施方案I-66. 实施方案I-57的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0180] 实施方案I-67. 实施方案I-57或I-58的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为子宫内膜异位症。

[0181] 实施方案I-68. 实施方案I-57或I-58的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为子宫腺肌病。

[0182] 实施方案I-69. 实施方案I-57或I-58的用于使用的药物组合物, 其中所述激素依赖性病况为经期大出血。

[0183] 实施方案I-70. 实施方案I-56至I-69中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述用于使用的药物组合物与雌二醇或相应量的雌二醇等效物组合使用。

[0184] 实施方案I-71. 实施方案I-56至I-69中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述用于使用的药物组合物与黄体酮组合使用。

[0185] 实施方案I-72. 实施方案I-56至I-69中任一项的用于使用的药物组合物, 其中所述用于使用的药物组合物与雌二醇或相应量的雌二醇等效物和黄体酮组合使用。

[0186] 实施方案I-73. 实施方案I-71或I-72的用于使用的药物组合物, 其中所述黄体酮为醋酸炔诺酮。

[0187] 实施方案I-74. 一种或多种实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。

[0188] 实施方案I-75. 实施方案I-74的用途, 所述用途包括使用被称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式来在有此需要的受试者中治疗病症。

[0189] 实施方案I-76. 实施方案I-15或I-16的药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗病症的用途。

[0190] 实施方案I-77. 一种或多种实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式用于在制造用于治疗病症的医药中的用途。

[0191] 实施方案I-78.实施方案I-77的用途,所述用途包括在制造用于治疗病症的医药中使用被称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式。

[0192] 实施方案I-79.实施方案I-15或I-16的药物组合物在制造用于治疗病症的医药中的用途。

[0193] 实施方案I-80.一种或多种实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式作为用于治疗病症的医药的用途。

[0194] 实施方案I-81.实施方案I-80的用途,所述用途包括被称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式作为用于治疗病症的医药的用途。

[0195] 实施方案I-82.实施方案I-15或I-16的药物组合物作为用于治疗病症的医药的用途。

[0196] 实施方案I-83.实施方案I-74至I-82中任一项的用途,其中所述病症为激素依赖性病况。

[0197] 实施方案I-84.实施方案I-83的用途,其中所述激素依赖性病况为性激素依赖性癌症、前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、性激素依赖性癌症的骨转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、腺肌瘤、子宫纤维瘤、性早熟、停经、经前综合征、痛经、多灶性卵巢综合征、多囊卵巢综合征、痤疮、不孕症、潮热、子宫内膜异位症、子宫腺肌病或经期大出血。

[0198] 实施方案I-85.实施方案I-83或I-84的用途,其中所述激素依赖性病况为前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0199] 实施方案I-86.实施方案I-83至I-85中任一项的用途,其中所述激素依赖性病况为前列腺癌。

[0200] 实施方案I-87.实施方案I-83至I-85中任一项的用途,其中所述激素依赖性病况为子宫癌。

[0201] 实施方案I-88.实施方案I-83至I-85中任一项的用途,其中所述激素依赖性病况为乳腺癌。

[0202] 实施方案I-89.实施方案I-83至I-85中任一项的用途,其中所述激素依赖性病况为卵巢癌。

[0203] 实施方案I-90.实施方案I-83或I-84的用途,其中所述激素依赖性病况为子宫平滑肌瘤。

[0204] 实施方案I-91.实施方案I-83的用途,其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的经期大出血。

[0205] 实施方案I-92.实施方案I-83的用途,其中所述激素依赖性病况为与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0206] 实施方案I-93.实施方案I-83或I-84的用途,其中所述激素依赖性病况为子宫内膜异位症。

[0207] 实施方案I-94.实施方案I-83或I-84的用途,其中所述激素依赖性病况为子宫腺

肌病。

[0208] 实施方案I-95. 实施方案I-83或I-84的用途, 其中所述激素依赖性病况为经期大出血。

[0209] 实施方案I-96. 实施方案I-74至I-95中任一项的用途, 所述用途包括使用雌二醇或相应量的雌二醇等效物来治疗病症。

[0210] 实施方案I-97. 实施方案I-74至I-95中任一项的用途, 所述用途包括使用黄体酮来治疗病症。

[0211] 实施方案I-98. 实施方案I-74至I-95中任一项的用途, 所述用途包括使用雌二醇或相应量的雌二醇等效物和黄体酮来治疗病症。

[0212] 实施方案I-99. 实施方案I-97或I-98的用途, 其中所述黄体酮为醋酸炔诺酮。

[0213] 实施方案I-100. 一种用于制备实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式的方法, 所述方法包括:

[0214] a) 将称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式悬浮在室温下的DMSO中;

[0215] b) 分离由步骤a)产生的白色悬浮液; 和

[0216] c) 从所述白色悬浮液分离沉淀的固体以得到化合物1的形式XIII。

[0217] 实施方案I-101. 一种用于制备实施方案I-1至I-14中任一项的结晶形式的方法, 所述方法包括:

[0218] a) 将称为化合物1的形式I的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的结晶形式悬浮在室温下的DMSO中;

[0219] b) 分离由步骤a)产生的白色悬浮液;

[0220] c) 使所述白色悬浮液经受从约15℃至约30℃再至约15℃、约10℃至约30℃再至约10℃、和约5℃至约35℃再至约5℃的一系列温度循环; 和

[0221] d) 从所述白色悬浮液分离沉淀的固体以得到化合物1的形式XIII。

[0222] 实施例

[0223] 实施例的一般方法

[0224] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0225] X-射线粉末衍射图用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪使用由使用Optix长细焦源产生的Cu辐射的入射光束来收集。使用椭圆梯度多层反射镜来使Cu K α X-射线聚焦穿过试样并到达检测器上。在分析之前, 分析硅试样(NIST SRM 640e)以验证Si 111峰的位置。将样品的试样夹在3 μ m厚的膜之间并以透射几何法分析。使用光束阻挡物、短抗散射延伸部分、抗散射刀口将由空气产生的背景最小化。使用用于入射束和衍射束的索勒狭缝(Soller slit)来使来自轴向发散的展宽最小化。使用位于距试样240mm处的扫描位置敏感检测器(X' Celerator)及Data Collector软件2.2b版来收集衍射图。使用专有软件(TRIADS™ v2.1)来确定附图和表格中峰沿x-轴的位置($^{\circ}2\theta$)。基于X-射线粉末衍射的可变性的USP论述(美国药典, USP 42-NF 37至S1, <941>, Characterization of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-Ray Powder Diffraction(XRPD), 8/1/2019正

式发布)中阐述的建议,给出的峰位置可变性在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 内。对于d-空间列表,用于计算d-间距的波长为 1.5405929\AA , Cu-K $\alpha 1$ 波长 (Phys. Rev. A56 (6) 4554-4568 (1997))。

[0226] 差示扫描量热仪 (DSC)

[0227] 使用Mettler-Toledo DSC3+差示扫描量热仪进行差示扫描量热法。用铟、锡和锌进行 τ 滞后调整。用辛烷、水杨酸苯酯、铟、锡和锌调整温度和焓。然后用辛烷、水杨酸苯酯、铟、锡和锌验证该调整。将样品放入密封的铝制DSC锅中,并精确记录重量。锅盖被刺穿,然后插入到DSC池中。将配置为样品锅的称重铝锅放在所述池的参照侧。在 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 下从 -30°C 至 350°C 收集数据。

[0228] 热重量分析法 (TG)

[0229] 使用TA Instrument Q5000热重量分析分析仪进行TG分析。使用镍和Alumel™进行温度校准。将样品放在铂锅中并插入到TG炉中。将炉在氮气吹扫下以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的速率加热至 350°C 。

[0230] 化合物1的形式XIII的制备和表征

[0231] 化合物1的形式I

[0232] 本公开提供了制备化合物1的形式I的方法。

[0233] 方法1:化合物1的形式I可通过使用化合物1的形式XIII来制备。例如,可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下的DMSO:EtOH (1.7:1.2) 中来制备化合物1的形式I。该混合物在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下保持约四天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0234] 方法2:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下的DMSO:EtOH (1.7:5.5) 中来制备化合物1的形式I。该混合物在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下保持约六天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0235] 方法3:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约 $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下的DMSO:EtOH (1.7:5.5) 中来制备化合物1的形式I。该混合物在约 $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下保持约11天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0236] 方法4:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约 $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下的DMSO:EtOH (1.7:8.6) 中来制备化合物1的形式I。该混合物在约 $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下保持约17天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0237] 方法5:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下的DMSO:THF:EtOH (1.7:0.11:1.2) 中来制备化合物1的形式I。该混合物在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下保持约四天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0238] 方法6:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下的DMSO:THF:EtOH (1.7:0.11:5.5) 中来制备化合物1的形式I。该混合物在约 $35^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下保持约六天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0239] 方法7:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约25℃+/-5℃的温度下的DMSO:THF:EtOH(1.7:0.11:5.5)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约25℃+/-5℃下保持约11天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0240] 方法8:可通过将化合物1的形式XIII悬浮在约25℃+/-5℃的温度下的DMSO:THF:EtOH(1.7:0.11:8.6)中来制备化合物1的形式I。该混合物在约25℃+/-5℃下保持约17天。回收来自所得悬浮液的沉淀固体,得到化合物1的形式I。在一些实验中,混合物用少量化合物1的形式I接种。

[0241] 化合物1的形式XIII

[0242] 本公开提供了制备化合物1的形式XIII的方法。

[0243] 方法1:向容器中装入DMSO(1.4V)。然后加入化合物1的THF溶剂化物形式(参见美国专利号9,758,528)(1.0当量)。固体未能溶解在溶液中。回收固体,得到化合物1的形式XIII。

[0244] 方法2:当发生自发沉淀时,在DMSO中于环境温度下制得化合物1形式I的澄清溶液。对所得白色稠厚悬浮液的一部分进行一系列温度循环实验,其包括15℃至约30℃再至约15℃的6个循环、约10℃至约30℃再至约10℃的6个循环、和5℃至约35℃再至约5℃的8个循环。少许所产生的针状颗粒具有单晶质量和尺寸。使用Crystal16™来进行温度循环实验。在一些实验中,悬浮液用少量化合物1的形式XIII接种。

[0245] 方法3:将化合物1的形式I悬浮在室温下的DMSO中并在6-17天后回收来自所得悬浮液的沉淀固体以得到化合物1的形式XIII。在一些实验中,悬浮液用少量化合物1的形式XIII接种。

[0246] 化合物1的形式XIII的XRPD表征

[0247] 如上文详述的那样收集本文公开的化合物1的结晶形式XIII的XRPD数据。化合物1的形式XIII的XRPD图案在图1中详述。上表1中列出了在该XRPD图案中存在的峰。所有峰列表均为角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。发现化合物1的形式XIII的单晶结构具有一个化合物1的分子和2.5个与DMSO相关联的分子(或两个化合物1的分子和5个DMSO的分子)。

[0248] 化合物1的形式XIII的热分析(DSC和TG)

[0249] 如上文详述的那样收集本文公开的化合物1的形式XIII的DSC和TG数据。化合物1的形式XIII的TG热谱图在图2中详述。化合物1的形式XIII的DSC热谱图在图3中详述。下表中详述了化合物1的形式XIII的DSC和TG中的热事件。

[0250] 形式XIII的DSC和TG中的热事件

[0251]	DSC	74.5℃下重叠的宽吸热 106.0℃下具有大的吸热 (起始温度100.2℃)
	TG	32-85℃下3.3重量%的损失 85-120℃下5.3重量%的损失 (0.75摩尔DMSO为~8.6重量%)

[0252] 化合物1的形式XIII中存在的杂质的表征

[0253] 通过HPLC测定化合物1的形式XIII中存在的杂质U-1、U-2和U-3的量。化合物1的形式XIII的水纯度汇总在下表中：

形式 XIII 的 HPLC 表征 (%面积)				
样品	化合物 1	U-1	U-2	U-3
化合物 1 的形式 XIII	99.71	0.01	0.04	0.03
[0254] 化合物 1 的 THF 溶剂化物形式 (来自美国专利号 9,758,528)	97.35	0.03	0.06	0.11

[0255] 使用含有Alliance™ HPLC系统和Empower软件的Waters系统收集HPLC数据。使用的柱为Inertsil ODS-4, 4.6mm x 150mm, 3μm (GL Sciences Corp.)。HPLC方法如下：

HPLC 方法	
50mM 磷酸盐溶液	将 11.5g 磷酸二氢铵溶解在 2000mL 水中。
溶剂	将 1600mL 50mM 的磷酸盐溶液与 400mL 乙腈 (体积比 4:1) 混合。
50mM 磷酸盐缓冲液 pH 2.4	将 28.75g 磷酸二氢铵溶解在 5000mL 水中。加入磷酸以获得 pH 2.4。
流动相 A	将 4200mL 50mM 的磷酸盐缓冲液 pH 2.4 (对应于 4200g) 与 400mL 乙腈 (对应于 314g) 和 400mL THF (对应于 356g) (体积比 21:2:2) 混合。
[0256] 流动相 B	将 800mL 50mM 的磷酸盐缓冲液 pH 2.4 (对应于 800g) 与 1200mL 乙腈 (对应于 943g) (体积比 2:3) 混合。
洗针	将 800mL 水与 200mL 乙腈混合
流量	1.0mL/分钟
温度	柱: 40℃ 样品: 5℃
检测	分光光度测量: 290nm
PDA 的检测器设置	分辨率: 4.8nm 采样速率: 2 点/秒 过滤时间常数: 1.0 秒 (标准)

[0257]

HPLC 方法			
TUV 的检测器设置	采样速率: 2 点/秒 过滤时间常数: 1.0 秒 (标准)		
配准时间	70 分钟		
梯度表	时间 (分钟) 开始 35.0 60.0 60.1 70.0	移动相 A (%) 100 100 0 100 100	移动相 B (%) 0 0 100 0 0

[0258]

化合物	保留时间 (分钟)
U-1	13.62
U-2	16.10
化合物1	24.97
U-3*	42.16

[0259]

*由于色谱效应,U-3的保留时间可能不同。

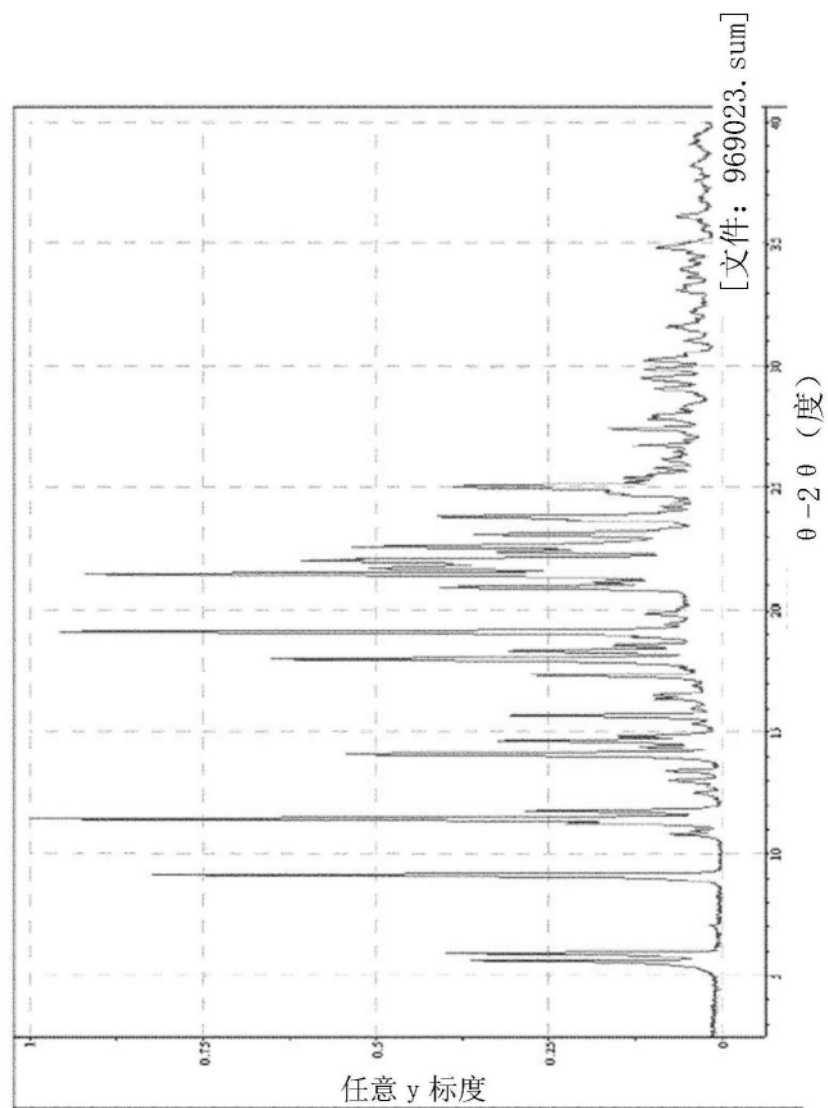


图1

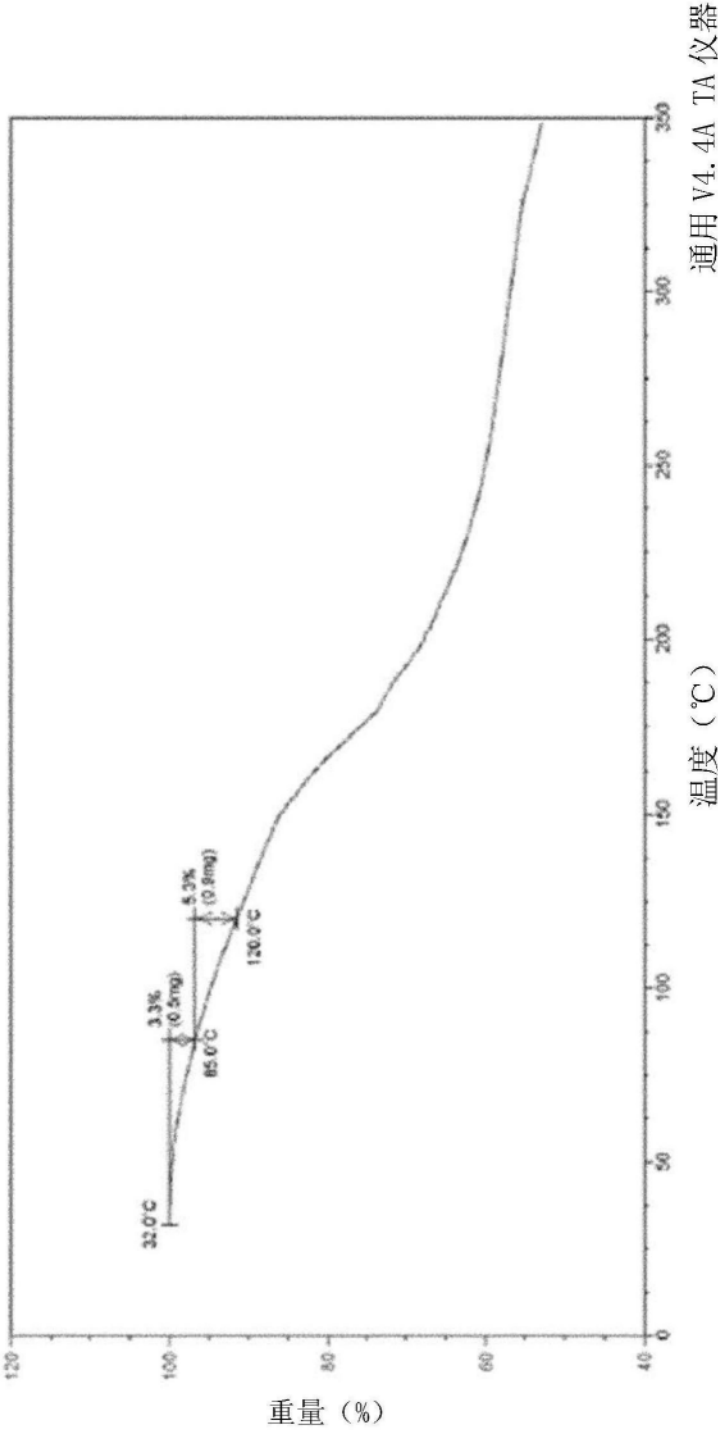


图2

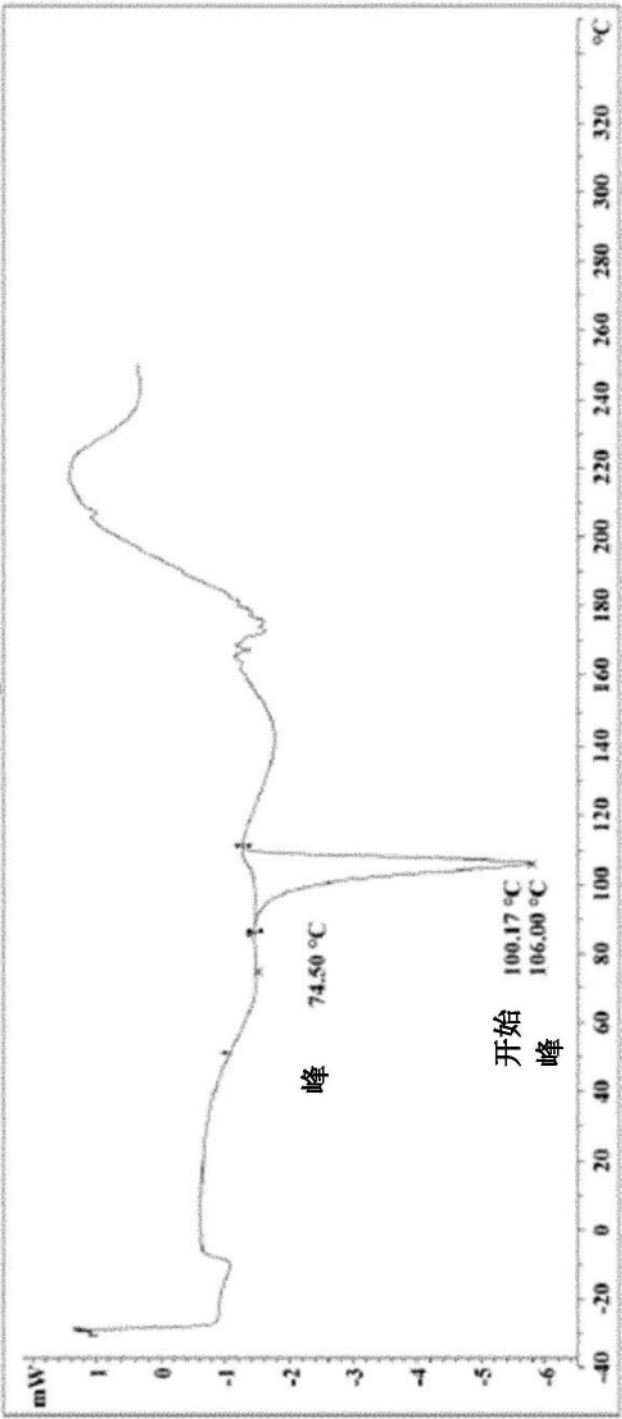


图3

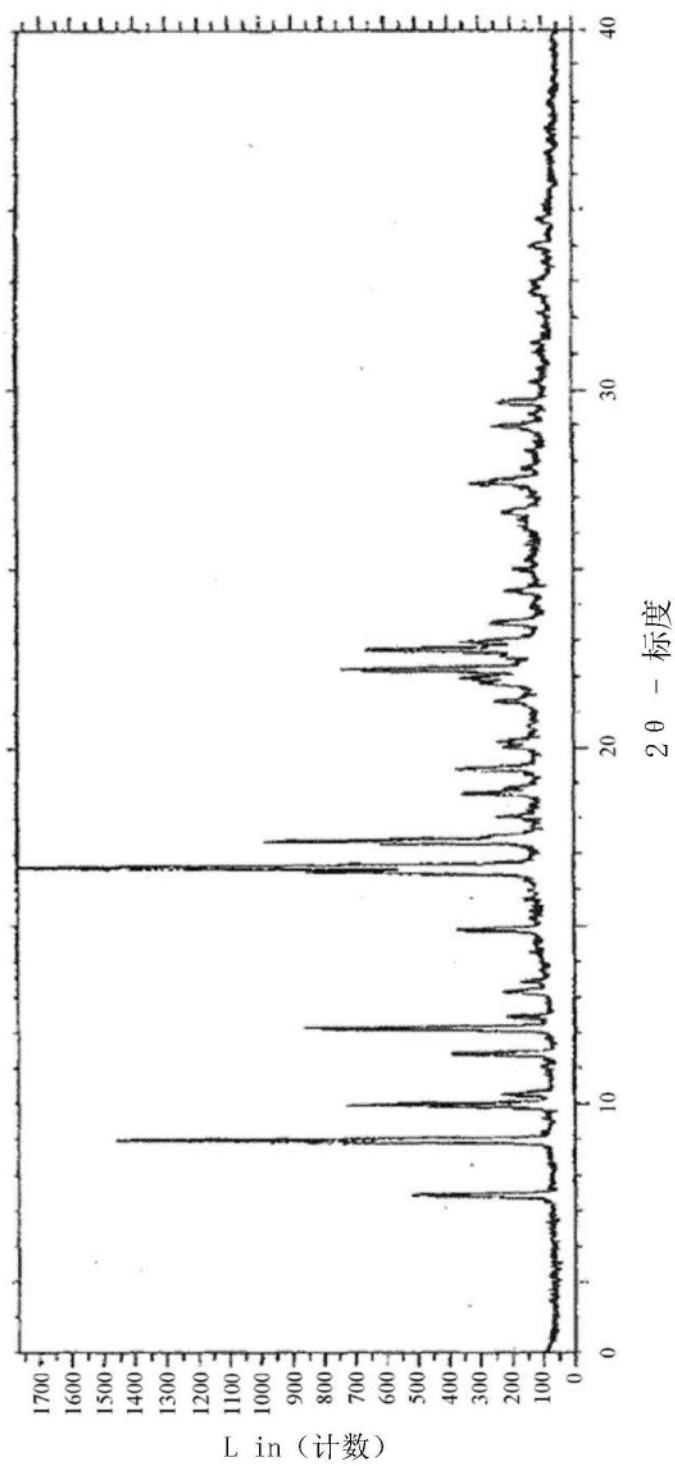


图4

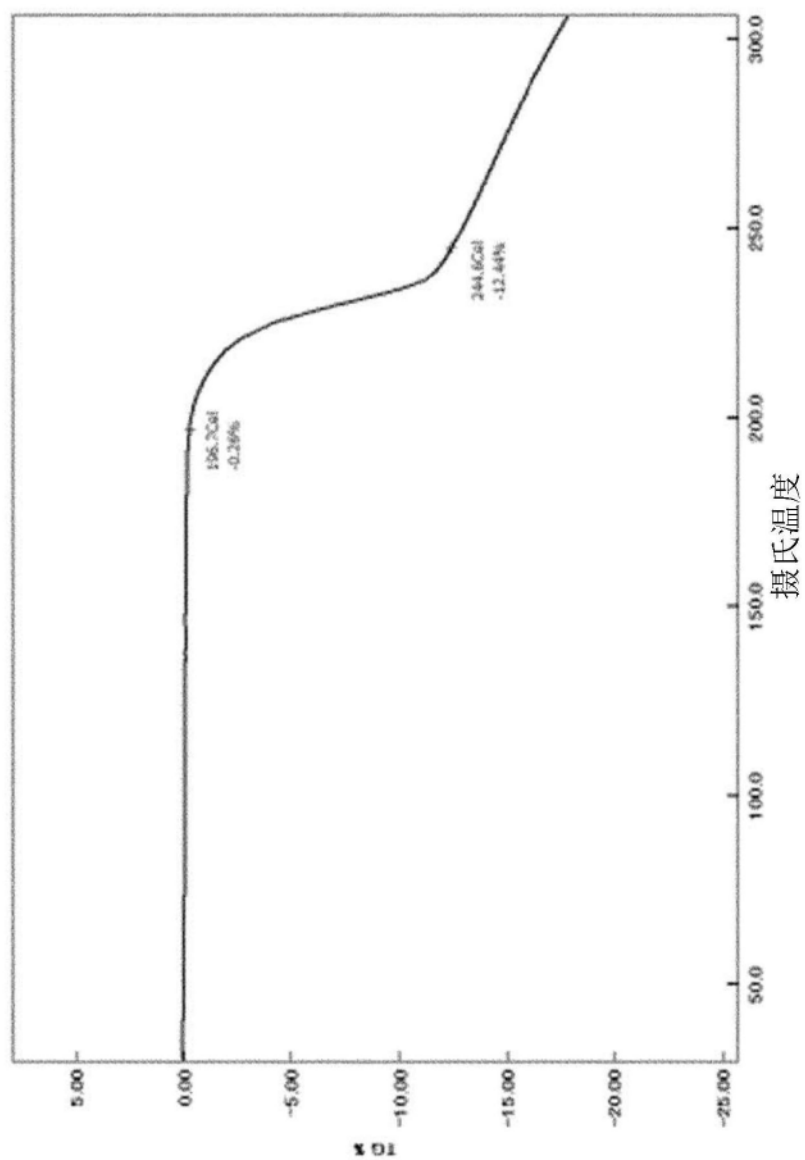


图5

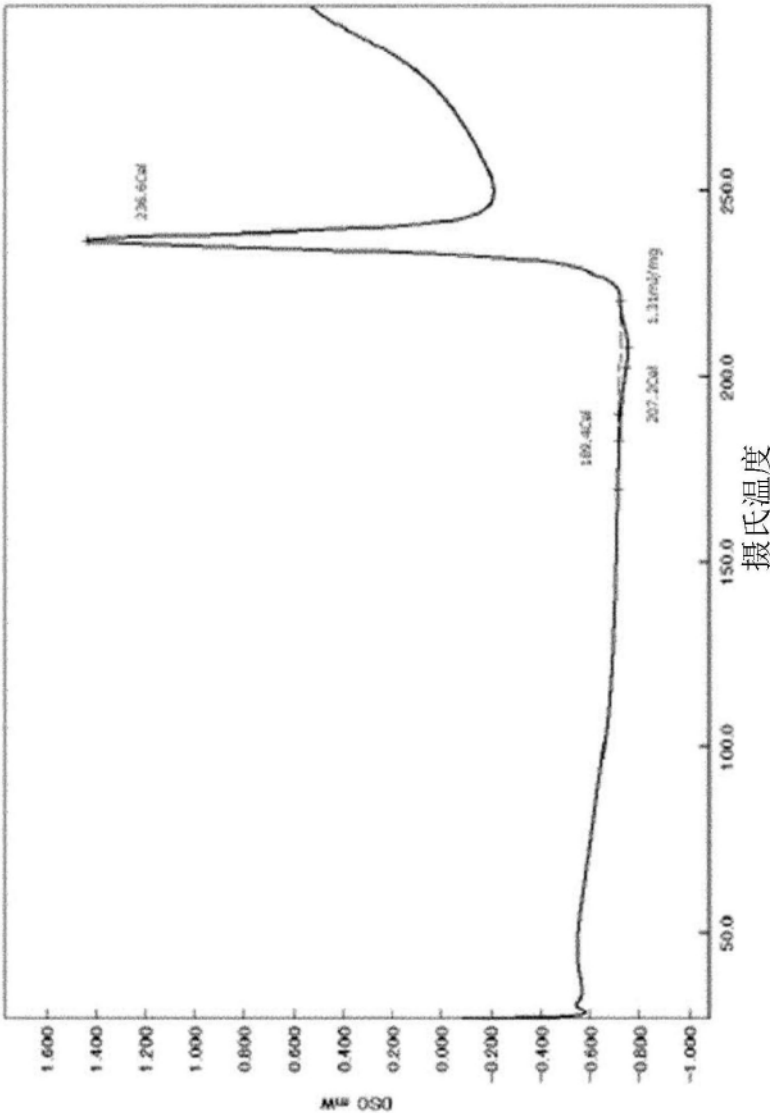


图6

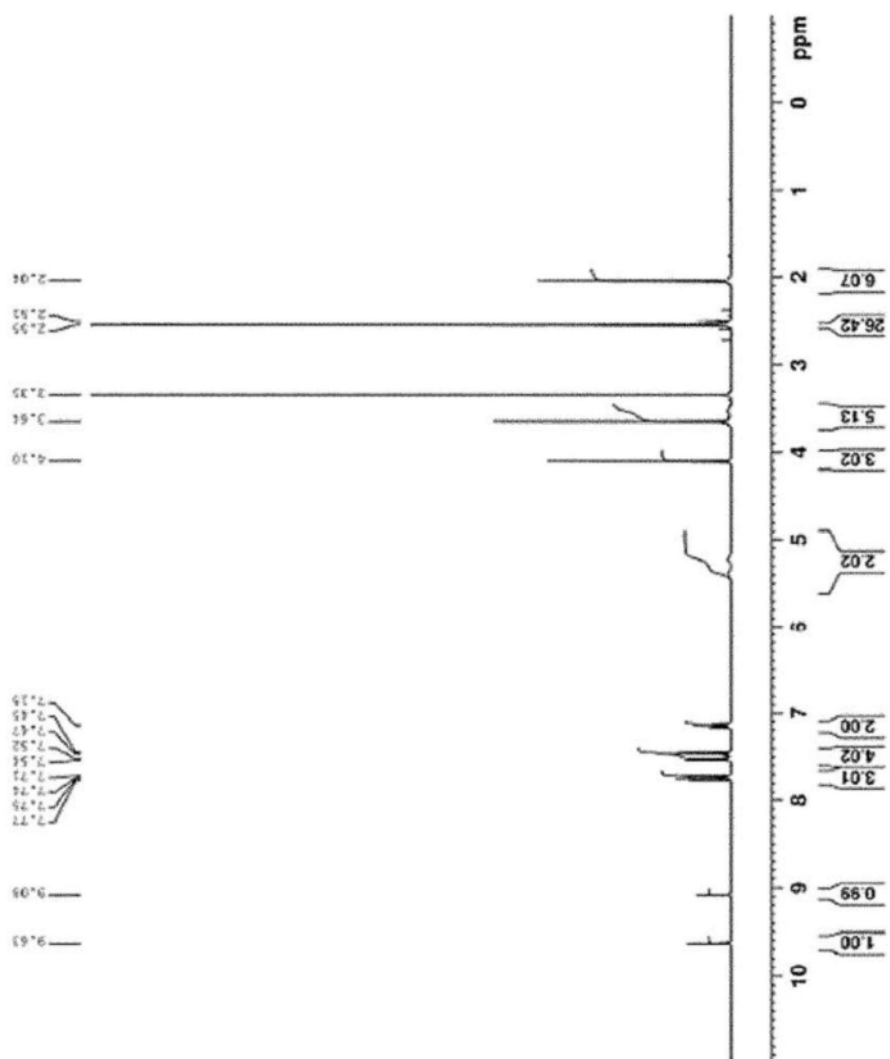


图7