

(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117417263 A

(43) 申请公布日 2024.01.19

(21) 申请号 202310813533.0

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2018.01.05

C07C 217/84 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

62/442,921 2017.01.05 US

A61P 35/04 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201880006119.6 2018.01.05

(71) 申请人 雷迪厄斯制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·P·克鲁斯基 J·K·博尔格

J·B·麦肯齐 P·谢思

R·爱德华兹 A·奥伯林

M·马基

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理人 封新琴

权利要求书1页 说明书35页 附图35页

(54) 发明名称

RAD1901-2HCl的多晶型形式

(57) 摘要

制备并表征了RAD1901-2HCl的各种多晶型形式，包括三种结晶和无定形形式。还公开了RAD1901-2HCl的各种多晶型形式在癌症治疗中的应用。

1. 一种RAD1901-2HC1的结晶形式。
2. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。
3. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。
4. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。
5. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。
6. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。
7. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。
8. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。
9. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少七个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。
10. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少八个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

RAD1901-2HCl的多晶型形式

[0001] 本申请是申请日为2018年1月5日、申请号为201880006119.6、发明名称为“RAD1901-2HCl的多晶型形式”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权

[0003] 本发明要求2017年1月5日提交的美国临时专利发明No.62/442,921的优先权，该发明的内容通过引用整体并入本发明，包括附图。

背景技术

[0004] RAD1901是一种选择性雌激素受体下调节剂/降解剂，或称SERD，它能穿过血脑屏障，特别适用于转移性乳腺癌的治疗。已经证明RAD1901对雌激素受体(ER)具有良好的选择性，并且在不同组织中具有雌激素样和抗雌激素作用。在许多癌症中，激素，比如雌激素，刺激肿瘤生长，因此期望的治疗目标是阻断这种雌激素依赖性生长，同时诱导癌细胞凋亡。SERD有可能成为一类新兴的内分泌治疗方法，可以直接诱导ER降解，从而有可能在ER依赖性肿瘤中去除雌激素生长信号，而不产生与配体无关的耐药性。

发明内容

[0005] 本发明公开了RAD1901-2HCl的各种多晶型形式及其药物组合物、制备方法和用途。

附图说明

[0006] 图1A:在255nm处收集的样品1的RP-HPLC色谱图。

[0007] 图1B:在d₆-DMSO中收集的样品1的¹H NMR。

[0008] 图2A:在255nm处收集的样品2的RP-HPLC色谱图。

[0009] 图2B:在d₆-DMSO中收集的样品2的¹H NMR。

[0010] 图3A:在环境RH(例如40-65%RH)下的样品1的XRPD衍射图案。

[0011] 图3B:在提高条件分析中(at elevated condition analysis)的样品1储存前(底部)和储存后(顶部)获得的XRPD图案的叠加图。

[0012] 图3C:在不同RH下收集的样品1的VH-XRPD图案的叠加图。

[0013] 图3D:样品1在GVS(吸收0-90%RH)分析前(底部)和GVS后(顶部)获得的XRPD图案的叠加图。

[0014] 图3E:样品1在GVS前(样品1)和GVS后(高RH_解吸_3和高RH方法)获得的XRPD图案的叠加图。

[0015] 图3F:样品1在GVS前和GVS后(高RH_解吸_3的1个循环和高RH_双_循环的2个循环)，以及在25°C/97%RH下的储存后获得的XRPD图案的叠加图。

[0016] 图3G:样品1在0%RH下的XRPD衍射图案。

[0017] 图3H:形式1-3的XRPD衍射图案的叠加图。

[0018] 图4A:样本2获得的XRPD图案。

- [0019] 图4B:在提高条件分析中的样品2和储存后获得的XRPD图案的叠加图。
- [0020] 图4C:在提高条件分析中的样品1(顶部) 和样品2(底部2图) 储存后获得的XRPD图案的叠加图。
- [0021] 图4D:加热至200°C时收集的样品2和样品1的VT-XRPD图案的叠加图。
- [0022] 图4E:高RH(>90%)下收集的样品2和高RH下储存后的样品1的VH-XRPD图案的叠加图。
- [0023] 图4F:在干燥条件(0%RH)下收集的样品2的VH-XRPD图案的叠加图。
- [0024] 图4G:样品2在GVS前和GVS后(吸收0-90%RH)获得的XRPD图案的叠加图。
- [0025] 图4H:样品2在0%RH下获得的XRPD图案(形式2)。
- [0026] 图4I:样品2在92%RH下获得的XRPD图案(形式3)。
- [0027] 图5A:在0至90%RH下收集的样品1的GVS等温线图。
- [0028] 图5B:在0至90%RH下收集的样品1的GVS动力学图。
- [0029] 图5C:高RH下GVS法在40至95%RH下收集的样品1的GVS等温线图。
- [0030] 图5D:高RH下GVS法在40至95%RH下收集的样品1的GVS动力学图。
- [0031] 图5E:高RH_解吸_3下GVS法在单个循环中收集的样品1的GVS等温线图。
- [0032] 图5F:高RH_解吸_3下GVS法在单个循环中收集的样品1的GVS动力学图
- [0033] 图5G:高RH_双循环_2下GVS法在双循环中收集的样品1的GVS等温线图。
- [0034] 图5H:高RH_双循环_2下GVS法在双循环中收集的样品1的GVS动力学图。
- [0035] 图6A:在0至90%RH下收集的样品2的GVS等温线图。
- [0036] 图6B:在0至90%RH下收集的样品2的GVS动力学图。
- [0037] 图7:通过TGA(顶部) 和DSC(底部) 对样品1进行热分析。
- [0038] 图8:通过TGA(顶部) 和DSC(底部) 对样品2进行热分析。
- [0039] 图9A:样品1的PLM图像。
- [0040] 图9B:在甲醇中冷却时产生的薄片晶体样品1,从其溶解度评价中分离的晶体的PLM图像。
- [0041] 图10:样品2的PLM图像。
- [0042] 图11A:样品1的SEM图像(295×)。
- [0043] 图11B:样品1的SEM图像(1050×)。
- [0044] 图11C:样品1的SEM图像(5100×)。
- [0045] 图12A:样品2的SEM图像(730×)。
- [0046] 图12B:样品2的SEM图像(1650×)。
- [0047] 图12C:样品2的SEM图像(3400×)。
- [0048] 图13A:从结晶样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,其基本上与形式1一致。
- [0049] 图13B:从结晶样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,其基本上与形式1一致。
- [0050] 图13C:从结晶样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,其基本上与形式3一致。
- [0051] 图14A:样品1在水或叔丁醇/水中冻干前和冻干后获得的XRPD图案的叠加图。

[0052] 图14B:如果样品1来自水或叔丁醇/水,并且样品1的结晶样品在25°C/97%RH下储存后,通过冻干获得的样品的XRPD图案的叠加图。

[0053] 图14C:样品1在25°C/97%RH和40°C/97%RH下储存后,通过水或叔丁醇/水冻干获得的样品的XRPD图案的叠加图。

[0054] 图15:样品1在水或叔丁醇/水中冻干前和冻干后的¹H NMR波谱。

[0055] 图16A:通过从水(实线)或叔丁醇/水(虚线)冻干获得的样品1的样品的DSC分析。

[0056] 图16B:通过从水(实线)或叔丁醇/水(虚线)冻干获得的样品1的样品的TGA分析。

[0057] 图16C:通过从水中冻干获得的样品1的样品的mDSC分析(实线)。

[0058] 图17A:从样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,样品1是通过从硝基甲烷、乙腈、THF、乙醇或正丙醇(propan-1-ol)冻干获得的,其基本上与(无水)形式1一致。

[0059] 图17B:从样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,样品1是通过从二氯甲烷(DCM)、甲苯、甲基异丁基酮(MIBK)、乙酸异丙酯、乙酸乙酯或乙酸丙酯冻干获得,其基本上与形式3(样品2,90%RH)或形式2和形式3的混合物一致(25/97后的样品2)。

[0060] 图17C:从样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,样品1是通过10%水/THF、10%水/IPA、10%水/乙醇、水、二甲氧基乙烷或甲醇冻干获得的,其基本上与形式3(水合物、样品2,90%RH)或形式2(无水)和形式3的混合物(25/97后的样品2)一致。

[0061] 图17D:将从样品1的多晶型筛选获得的XRPD图案的叠加图,样品1是通过1,4-二恶烷、叔丁基甲基醚(TBME)、丙酮、甲基乙基酮(MEK)、丙-2-醇(Propan-2-ol)或正庚烷冻干获得,这些物质的结晶度太差而不能指定为多晶型,但看起来是形式1或形式2和形式3的混合物(25/97后的样品2)。

[0062] 图18A:通过冷却样品1-甲醇的冻干样品制备的经多晶型筛选获得的晶体的PLM图像。

[0063] 图18B:通过在水中熟化样品1的冻干样品制备的经多晶型筛选获得的晶体的PLM图像。

[0064] 图18C:通过在硝基甲烷中熟化样品1的冻干样品制备的经多晶型筛选获得的晶体的PLM图像。

[0065] 图19A:通过在不同的水/乙醇溶剂混合物中熟化样品1的冻干样品制备的样品的XRPD图案的叠加图,其基本上与形式1或形式3(水合物)一致(25/97后的样品1)。

[0066] 图19B:通过在不同的水/甲醇溶剂混合物中熟化样品1的冻干样品制备的样品的XRPD图案的叠加图,其基本上与形式2或形式3(水合物)一致(25/97后的样品1)。

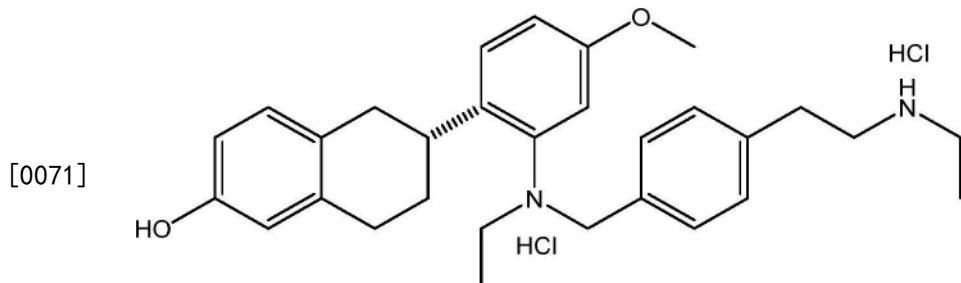
[0067] 图19C:通过在无水或水饱和乙酸乙酯中熟化样品1的冻干样品制备的样品的XRPD图案的叠加图,其基本上与形式1或形式3一致(25/97后的样品1)。

[0068] 图20:RAD1901的三种结晶形式之间的关系。

具体实施方式

[0069] I.RAD1901-2HC1的多晶型形式

[0070] 如下文实施例部分所述,制备并表征了三种结晶和无定形形式的RAD1901-2HC1。

**RAD1901-2HCl**

[0072] 这里提供的定义旨在澄清但不限于所定义的术语。如果此处使用的术语没有具体定义，则该术语不应被认为是不确定的。相反，术语是在其可接受的含义范围内使用的。

[0073] 如本发明所用，RAD1901-2HCl是指盐的形式，其中，RAD1901和HCl的摩尔比为约2，例如从约1.7至约2.1，或从1.8至约2.0。检测的HCl量的微小变化可归因于但不限于测量可变性和储存和/或加工过程中少量HCl的损失。

[0074] 如本发明所用，“结晶(crystalline)”是指具有高度规则化学结构的固体。特别地，结晶的游离碱或盐形式可以作为一种或多种单晶形式产生。出于本申请的目的，术语“结晶形式(crystalline form)”、“单晶形式(single crystalline form)”和“多晶型(polymorph)”是同义的；这些术语区分具有不同性质的晶体(例如，不同的XRPD图案的和/或不同的DSC扫描结果)。术语“多晶型(polymorph)”包括假多晶型，它们通常是原料的不同溶剂化物，因此它们的性质彼此不同。因此，游离碱或盐形式的每个不同的多晶型和假多晶型在本发明中被认为是不同的单晶形式。

[0075] 术语“基本上结晶(substantially crystalline)”是指可以是至少特定重量百分比结晶的形式。特定重量百分比为10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%，或10%和100%之间的任何百分比。在一些实施方式中，基本上结晶指的是至少70%结晶的游离碱或盐形式。在其他实施方式中，基本上结晶指的是至少90%结晶的游离碱或盐形式。

[0076] 如本发明所用，“无定形(amorphous)”是指包含非结晶材料的固体材料。在某些实施方式中，材料的无定形样品可以通过材料与溶剂的混合物的冻干来制备，其中，混合物可以是均质的(例如溶液)或非均质的(例如浆料)。

[0077] 术语“基本上游离(substantially free)”指的是至少特定重量百分比的不含杂质和/或结晶化合物的形式和组合物。特定的重量百分比为60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%，或60%和100%之间没有杂质和/或结晶化合物的任何百分比。在一些实施方式中，基本上游离是指至少70%纯度的游离碱或盐形式。在其他实施方式中，基本上结晶指的是至少90%纯度的游离碱或盐形式。在其它实施方式中，基本上游离的结晶化合物是指含有少于约30%、少于约20%、少于约15%、少于约10%、少于约5%、少于约1%结晶化合物的组合物。

[0078] 术语“水合物(hydrate)”是溶剂化物，其中，溶剂分子是以限定的化学计量或非化学计量量存在的H₂O。化学计量溶剂化物可以包括，例如，半水合物、一水合物、二水合物或

三水合物形式等。非化学计量溶剂化物可以包括,例如,通道水合物,包括水含量可能根据环境湿度而变化的情况。

[0079] 术语“溶剂化物或溶剂化的(solvate or solvated)”是指本发明的化合物(包括其结晶型)与一种或多种溶剂分子的物理结合。这种物理结合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够分离,例如,当一种或多种溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。“溶剂化物或溶剂化的(solvate or solvated)”包括溶液相和可分离的溶剂化物。代表性溶剂化物包括例如水合物、乙醇化物或甲醇化物。

[0080] 本发明中公开的多晶型形式的上下文中的术语“稳定”是指多晶型形式相对于热和/或湿度的稳定性。

[0081] RAD1901的三种结晶形式之间的关系如图20所示:RAD1901-2HCl形式1、2和3之间的转换。

[0082] 如本发明所用,RAD1901-2HCl的结晶形式分别称为形式1、2和3。形式1和2是无水形式的RAD1901-2HCl,形式3是水合形式的RAD1901-2HCl。形式1、2和3显示了不同的X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0083] 样品1是指最初未表征的一批RAD1901-2HCl,随后被确定主要为形式1。样品2指最初未表征的一批RAD1901-2HCl,随后被确定为形式2和形式3的混合物。

[0084] GVS实验表明,形式2是吸湿性的,在0-40%RH下有质量吸收,在40%RH以上时质量吸收稳定。因此,无水形式2和水合物形式3之间在接近环境RH时存在平衡。无水形式1表现出0-90%RH之间的低吸湿性,并在90%RH以上开始转化为水合物形式3。

[0085] 在本发明公开的许多实施方式中,公开了RAD1901-2HCl具有结晶结构。

[0086] 在某些实施方式中,如本发明所述的,可以通过在XRPD光谱中包含一个或多个特征峰来识别本发明中的结晶结构。

[0087] 在一些实施方式中,如本发明所述的,本发明中的结晶结构在差示扫描量热法中包含一个或多个特征吸热峰。

[0088] 在某些实施方式中,提供了制备和/或相互转化RAD1901-2HCl的一种或多种结晶形式的方法。进一步的实施方式描述了在预期的储存条件下具有所需稳定性的RAD1901-2HCl结晶形式的转化和保存。

[0089] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以 2θ 表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰,例如,形式1。

[0090] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以 2θ 表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ ,和/或14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰,例如,形式1。

[0091] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0092] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和12.0度 2θ

±0.2度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0093] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0094] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0095] 本发明公开的某些实施方式提供一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少七个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度2 $\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0096] 本发明公开的某些实施方式提供一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少八个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度2 $\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0097] 本发明公开的某些实施方式提供一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少九个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度2 $\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组,例如,形式1。

[0098] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含以2-theta表示的峰,所述峰包含7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰,例如,形式1。

[0099] 本发明公开的某些实施方式提供了一种固体形式(形式1),在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案基本上如图3G所示。

[0100] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HC1的固体形式,其差示扫描量热法(DSC)热谱图包括在218.2°C的熔点起点和在232.1°C处的吸热峰值,例如,形式1。

[0101] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HC1的固体形式,其差示扫描量热法(DSC)热谱图基本如图7的下图所示,例如,形式1。

[0102] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HC1的固体形式,其热重分析基本如图7的上图所示,例如,形式1。

[0103] 本发明公开的某些实施方式提供了本发明公开的一种RAD1901的固体形式(例如,

形式1),其中,所述固体形式包含RAD1901-2HCl总样品量的至少1%w/w。

[0104] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少5%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0105] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少10%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0106] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少25%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0107] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少50%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0108] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少90%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0109] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少95%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0110] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少98%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0111] 本发明公开的某些实施方式提供了一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少99%w/w是本发明公开的RAD1901的固体形式(例如,形式1)。

[0112] 本发明公开的某些实施方式提供了一种药物组合物,其包含任一特定实施方式中的形式1和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0113] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在6.3度2θ±0.2度2θ处的峰,例如,形式2。

[0114] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在6.3度2θ±0.2度2θ,和/或12.5度2θ±0.2度2θ处的峰,例如,形式2。

[0115] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度2θ±0.2度2θ、12.5度2θ±0.2度2θ和15.4度2θ±0.2度2θ所组成的组,例如,形式2。

[0116] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度2θ±0.2度2θ、12.5度2θ±0.2度2θ和15.4度2θ±0.2度2θ所组成的组,例如,形式2。

[0117] 本发明公开的某些实施方式提供一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度2θ±0.2度2θ、12.5度2θ±0.2度2θ、15.4度2θ±0.2度2θ、18.3度2θ±0.2度2θ和13.4度2θ±0.2度2θ所组成的组,例如,形式2。

[0118] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案基本上如图4H所示,例如,形式2。

[0119] 本发明公开的某些实施方式提供了一种药物组合物,其包含本发明公开的一种RAD1901-2HCl的固体形式(例如,形式2)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

- [0120] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl是包含少于1%形式2的结晶混合物。
- [0121] 在某些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl是包含大于0.1%但小于2%形式2的结晶混合物。
- [0122] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少10%的形式2。
- [0123] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少25%的形式2。
- [0124] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少50%的形式2。
- [0125] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少75%的形式2。
- [0126] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少95%的形式2。
- [0127] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少97%的形式2。
- [0128] 在一些实施方式中,一种固体形式的RAD1901-2HCl包含至少99%的形式2。
- [0129] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体水合形式,例如,形式3。在一些实施方式中,RAD1901-2HCl的固体水合形式是二水合物。
- [0130] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体水合形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 处的峰,例如,形式3。
- [0131] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体水合形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ ,和/或21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 处的峰,例如,形式3。
- [0132] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体水合形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 和24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 所组成的组,例如,形式3。
- [0133] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体水合形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、23.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 和9.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 所组成的组,例如,形式3。
- [0134] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体水合形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 、23.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 和9.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 θ 所组成的组,例如,形式3。
- [0135] 本发明公开的某些实施方式提供了一种RAD1901-2HCl的固体形式,为无定形。
- [0136] 本发明公开的某些实施方式提供分散在基质中的一种或多种结晶和/或无定形形式的RAD1901-2HCl。
- [0137] 公开了包含RAD1901-2HCl剂型的某些实施方式,所述RAD1901-2HCl剂型包含50gm、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg的一种或多种结晶和/或无定形形式的RAD1901-2HCl的剂型,其中,所述一种或多种结晶和/或无定形形式分散在固体或液体基质中。
- [0138] II.RAD1901-2HCl多晶型形式的药物组合物和/或配方
- [0139] 本发明提供了药物组合物,其包含本发明公开的一种或多种多晶型和/或无定形

形式的RAD1901-2HC1,以及生理学上可接受的载体(也称为药学上可接受的载体或溶液或稀释剂)。这种载体和溶液包括用于本发明方法的药学上可接受的化合物的盐和溶剂化物,以及包含两种或多种这种化合物、药学上可接受的所述化合物的盐和药学上可接受的所述化合物的溶剂化物的混合物。这种组合物是根据可接受的药物过程制备的,例如雷明顿的《药物科学》,第17版,阿方索·根纳罗编辑,宾夕法尼亚州伊顿麦克出版公司(1985年)(Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985)),其通过引用并入本发明。

[0140] 术语“药学上可接受的载体(pharmaceutically acceptable carrier)”是指不会引起给药对象发生过敏反应或其他不良反应并且与制剂中的其他成分相容的载体。药学上可接受的载体包括,例如,药物稀释剂、赋形剂或载体,其根据预定的给药形式适当选择,并符合常规的药物实践。例如,固体载体/稀释剂包括但不限于树胶、淀粉(例如,玉米淀粉、预胶化淀粉)、糖(例如,乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖(dextrose))、纤维素材料(例如,微晶纤维素)、丙烯酸酯(例如,聚甲基丙烯酸酯)、碳酸钙、氧化镁、滑石或其混合物。药学上可接受的载体可以进一步包含少量的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,它们提高了所述治疗剂的保存期或有效性。

[0141] 术语“患者(patient)”指的是人类受试者。

[0142] 本发明公开的RAD1901-2HC1的一种或多种多晶型和/或无定形形式及其药物组合物可以被配制成单位剂量型,意味着物理上离散的单位适合作为接受治疗的受试者的单位剂量,每个单位包含通过计算获得用以产生期望的治疗效果的预定量的活性物质,任选地与合适的药物载体结合。所述单位剂量型可以是单日剂量或多个每日剂量之一(例如,每天约1至4次或更多次)。当使用多个每日剂量时,每种剂量的单位剂量型可以相同或不同。在某些实施方式中,可以将化合物配制成控释制剂。

[0143] 本发明公开的RAD1901-2HC1的一种或多种多晶型和/或无定形形式及其药物组合物可以根据任何可用的常规方法配制。优选剂型的例子包括片剂、粉剂、精细颗粒、颗粒剂、包衣片剂、胶囊、糖浆、锭剂等。在制剂中,可以使用通常使用的添加剂,例如稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂,如果需要,还可以使用稳定剂、乳化剂、吸收增强剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂等。此外,根据常规方法,还通过组合通常用作药物制剂原料的组合物来进行制剂。这些组合物的例子包括,例如,(1)油,比如,大豆油、牛油和合成甘油酯;(2)烃,比如,液体石蜡、角鲨烷和固体石蜡;(3)酯油,比如,辛基十二烷基肉豆蔻酸(octyl dodecyl myristic acid)和异丙基肉豆蔻酸(isopropyl myristic acid);(4)高级醇,比如,鲸蜡硬脂醇(cetostearyl alcohol)和山嵛醇(behenyl alcohol);(5)硅树脂;(6)硅油;(7)表面活性剂,比如,聚氧乙烯脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、固体聚氧乙烯蓖麻油和聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物;(8)水溶性高分子,比如,羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甲基纤维素;(9)低级醇,比如,乙醇和异丙醇;(10)多价醇,比如,甘油、丙二醇、二丙二醇和山梨醇;(11)糖,比如,葡萄糖和蔗糖;(12)无机粉末,例如,无水硅酸、硅酸铝镁和硅酸铝;(13)纯净水等。用于上述制剂的添加剂可以包括,例如,1)乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、结晶纤维素和二氧化硅作为稀释剂;2)聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙

烯吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯-嵌段共聚物、葡甲胺、柠檬酸钙、糊精、果胶等作为粘合剂；3) 淀粉、琼脂、明胶粉末、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、羧甲基纤维素/钙等作为崩解剂；4) 硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、浓缩植物油等作为润滑剂；5) 其添加在药学上可接受的任何着色剂都足以作为着色剂；6) 可可粉、薄荷醇、芳香剂、薄荷油、肉桂粉作为调味剂；7) 抗氧化剂，其添加在药学上可接受，如抗坏血酸或alpha-托酚(alpha-tophenol)。

[0144] 本发明公开的一些实施方式提供了一种包含剂量为50gm、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg的RAD1901-2HCl形式1的药物剂型。

[0145] 本发明公开的某些实施方式提供了包含50gm、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg的RAD1901-2HCl结晶形式1的片剂形式的药物剂型。在某些实施方式中，片剂中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99.5%的RAD1901是RAD1901-2HCl结晶形式1。

[0146] 本发明公开的某些实施方式提供了一种药物组合物，其包含50gm、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg本发明公开的RAD1901-2HCl的固体形式(例如，包含形式2和/或形式3)，和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0147] 在某些实施方式中，药物剂型包含本发明公开的形式2。

[0148] III.RAD1901-2HCl多晶型形式的应用

[0149] 本发明提供了治疗和/或预防一种或多种受试者可受益于给药RAD1901的病症的方法，该方法包括给受试者施用治疗有效量的本发明公开的一种或多种多晶型形式的RAD1901-2HCl或其药物组合物。

[0150] 在某些实施方式中，通过本发明公开的方法治疗/预防的所述一种或多种病症是乳腺、子宫和卵巢肿瘤和/或雌激素受体过表达的癌症，以及转移性癌症和/或肿瘤。在某些实施方式中，用本发明公开的方法治疗的癌症和/或肿瘤是抗ER驱动的癌症或肿瘤(例如，具有突变ER结合结构域(例如，ER α 包含一个或多个突变，包括但不限于Y537X₁，其中，X₁是S、N或C,D538G,L536X₂，其中，X₂是R或Q,P535H,V534E,S463P,V392I,E380Q及其组合)，ER过表达或肿瘤的和/或癌症增殖变得与配体无关，或内分泌治疗后的肿瘤和/或癌症，例如用SERD(例如，氟维司群(fulvestrant)、TAS-108(SR16234)、ZK191703、RU58668、GDC-0810(ARN-810)、GW5638/DPC974、SRN-927和AZD9496)、芳香酶抑制剂(例如，阿那曲唑、依西美坦和来曲唑)、选择性雌激素受体调节剂(例如，他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬和/或托瑞米芬)、Her2抑制剂(例如，曲妥珠单抗，拉帕替尼、ado-曲妥珠单抗-药物偶联物(ado-trastuzumab emtansine)和/或帕妥珠单抗)、化学疗法(例如，白蛋白结合型紫杉醇、阿霉素、卡铂、环磷酰胺、道诺霉素、阿霉素脂质体、表阿霉素、氟尿嘧啶、吉西他滨、海拉文(helaven)、伊沙匹隆(lxempra)、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌(micoxantrone)、长春瑞滨、紫杉醇、泰素蒂、塞替派、长春新碱、希罗达)、血管生成抑制剂(如贝伐单抗)、cdk4/6抑制剂、m-TOR抑制剂和/或利妥昔单抗。

[0151] 本发明提供了调节受试者雌激素受体的方法，该方法包括给受试者施用治疗有效量的本发明公开的一种或多种多晶型形式的RAD1901-2HCl或其药物组合物；并且本发明公开的一种或多种多晶型形式的RAD1901-2HCl在中枢神经系统、骨组织和脂质代谢中表现出雌激素样作用，和/或在生殖器官和乳腺中表现出抗雌激素作用。

[0152] 用于本发明公开的方法中的一种或多种多晶型形式的RAD1901-2HC1的治疗有效量是在特定时间间隔内给药时导致达到一个或多个治疗基准(例如,减缓或阻止(halting)肿瘤生长、停止(cessation)症状等)的量。本领域技术人员可以容易地基于个体受试者(例如,在被治疗的受试者中达到特定治疗基准所需的RAD1901-2HC1的一种或多种多晶型形式的量)或群体基础(例如,在给定群体的平均受试者中达到特定治疗基准所需的RAD1901-2HC1的一种或多种多晶型形式的量)来确定该量。理想地,治疗有效量不超过最大耐受剂量,在该最大耐受剂量下,50%或更多的治疗对象经历恶心或其他毒性反应,从而阻止进一步给药。受试者的治疗有效量可以根据多种因素而变化,包括症状的种类和程度、受试者的性别、年龄、体重或总体健康状况、给药方式和盐或溶剂化物类型、对药物的敏感性变化、疾病的具体类型等。

[0153] 用于当前公开的方法中的RAD1901-2HC1的一种或多种多晶型形式或其药物组合物可以一次或多次给予受试者。在化合物多次给药的那些实施方式中,它们可以以设定的间隔给药,例如每天、每隔一天、每周或每月给药。或者,它们可以不规则间隔给药,例如基于症状、患者健康等按需给药。

[0154] 本发明公开的一些实施方式提供了一种治疗ER+乳腺癌的方法,包括每日给药400mg的RAD1901-2HC1结晶形式1的剂型,其中,所述剂型为片剂或胶囊,所述给药为口服。

[0155] 本发明公开的一些实施方式提供了一种治疗受试者ER+乳腺癌的方法,其中:所述ER+乳腺癌对一种或多种内分泌治疗具有抗性,或者受试者在之前用一种或多种内分泌治疗进行治疗后已经取得进展(has progressed);所述治疗方法包括每日给药400mg的RAD1901-2HC1结晶形式1的剂型;所述剂型为片剂或胶囊,所述给药为口服。

[0156] 本发明公开的一些实施方式提供了一种治疗受试者ER+乳腺癌的方法,其中:所述ER+乳腺癌对一种或多种内分泌治疗具有抗性,或者受试者在之前用一种或多种内分泌治疗进行治疗后已经取得进展;所述治疗方法包括首次给药400mg的RAD1901-2HC1结晶形式1的每日剂型;所述剂型为片剂或胶囊;所述给药为口服;RAD1901-2HC1结晶形式1的给药与cdk4/6抑制剂和/或m-TOR抑制剂的第二次给药相结合;第二次给药是适用于cdk4/6抑制剂和/或m-TOR抑制剂的给药方法。

[0157] 本发明公开的一些实施方式提供了一种治疗受试者ER+乳腺癌的方法,其中:所述ER+乳腺癌对一种或多种内分泌治疗具有抗性,或者受试者在之前用一种或多种内分泌治疗进行治疗后已经取得进展;所述治疗方法包括首次给药400mg的RAD1901-2HC1结晶形式1的每日剂型;所述剂型为片剂或胶囊;所述给药为口服;并且所述第一次给药与第二次给帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西尼(abemaciclib)和/或依维莫司(everolimus)相组合。

[0158] 本发明公开的一些实施方式提供了治疗受试者ER+乳腺癌的方法,其中:所述ER+乳腺癌对一种或多种cdk4/6抑制剂和/或m-TOR抑制剂具有抗性;所述治疗方法包括每日给药400mg的RAD1901-2HC1结晶形式1的剂型;所述剂型为片剂或胶囊;并且所述给药为口服。

[0159] 本发明公开的某些实施方式提供了一种治疗乳腺癌的方法,该方法包括给有此需要的受试者给药RAD1901-2HC1的结晶形式(例如,本发明公开的形式1)。在一些实施方式中,所述乳腺癌是ER+。

[0160] 本发明公开的某些实施方式提供了一种治疗卵巢癌的方法,包括对需要治疗的受

试者给药RAD1901-2HCl(形式1)。在一些实施方式中,所述卵巢癌是ER⁺。

[0161] 在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗ER⁺乳腺癌的方法,包括给药包含本发明公开的一种或多种结晶形式的RAD1901-2HCl的剂型。

[0162] 在一些实施方式中,本发明提供了用于治疗对RAD1901-2HCl有需要的受试者的药物的制造,其中,所述药物包含本发明公开的一种或多种结晶和/或无定形形式的RAD1901-2HCl。

[0163] IV.RAD1901-2HCl多晶型形式的制备

[0164] 本发明提供了制备本发明公开的RAD1901-2HCl的形式1、2和3的方法。

[0165] 在某些实施方式中,可以通过用含至少2当量HCl(例如,在乙醇中)的有机溶剂(例如EtOH、EtOAc及其混合物)处理RAD1901溶液来制备RAD1901-2HCl。在某些实施方式中,RAD1901-2HCl溶液可以进一步浓缩,用有机溶剂(例如EtOAc)处理,并通过过滤以提供RAD1901作为其双-HCl盐,适合根据本发明提供的形式转化方法进行进一步加工。

[0166] 在某些实施方式中,形式1可以通过用基本上不含甲醇的有机溶剂(例如,所述有机溶剂中小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%或小于0.5%的部分是甲醇)处理RAD1901-2HCl来制备,所述有机溶剂具有相对低的含水量(例如,小于5% v/v)。在某些实施方式中,形式1可以通过先用相对低的水含量(例如,小于5% v/v)的有机溶剂(例如,EtOH等),然后用另一种在其中RAD1901-2HCl具有较低的溶解度的有机溶剂(例如,酯,如EtOAc等)处理RAD1901-2HCl来制备。如本发明所用,除非另有说明,有机溶剂可以是单一有机溶剂或多种有机溶剂的混合物。

[0167] 本发明公开的某些实施方式提供制备RAD1901-2HCl形式1的方法,包括从包含RAD1901-2HCl和溶剂的溶液中沉淀,或在溶剂中制浆RAD1901-2HCl,其中,所述溶剂包含基本上不含甲醇的有机溶剂,水的含量等于或低于5% v/v。在一些实施方式中,所述有机溶剂选自由正庚烷、乙酸丙酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、1-丙醇、乙醇、叔丁基甲基醚(TBME)、1,4-二恶烷(1,4-dioxane)、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈、硝基甲烷及其混合物组成的组。

[0168] 在某些实施方式中,可以通过用含有水和/或甲醇的有机溶剂处理RAD1901-2HCl来制备形式2、形式3或其组合。在某些实施方式中,可通过先用含有水和/或甲醇的有机溶剂,然后用RAD1901-2HCl溶解度较低的另一种有机溶剂(例如,酯,如EtOAc等)处理RAD1901-2HCl来制备形式2、形式3或其组合。形式3可以优选通过使用含水量为5%或更高的溶剂来制备。在某些实施方式中,可以使用含水量为约1%至约2%的甲醇制备形式2。

[0169] 在某些实施方式中,制备RAD1901-2HCl的形式1的方法包括在高于175°C的温度下将包含形式2、形式3或其组合的组合物加热一段时间,该时间足以在约90%或更低、约85%或更低、约80%或更低、约75%或更低、约70%或更低、约65%或更低、约60%或更低、约55%或更低、约50%或更低、约45%或更低、或约40%或更低的RH下实现转化。

[0170] 在某些实施方式中,制备RAD1901-2HCl的形式2的方法包括将包含其形式3的组合物暴露于约0%的RH下一段足以转化的时间(例如,在0% RH下6小时)。

[0171] 在某些实施方式中,制备RAD1901-2HCl的形式3的方法包括将包含形式2、形式3或其组合的组合物暴露于约40%或更高的RH下一段足以转化的时间(例如,在40% RH下约2周)。

[0172] 在某些实施方式中,制备RAD1901-2HC1的形式3的方法包括将包含形式1的组合物暴露于约90%或更高的RH下一段足以转化的时间(例如,在90%RH下1周)。

[0173] 实施例

[0174] 工具和方法

[0175] A、X-射线粉末衍射(XRPD)

[0176] 如下所述,使用两个X-射线衍射仪仪器收集如下所示的X-射线衍射图案。

[0177] A1、Bruker AXS C2 GADDS

[0178] 在使用铜K α 辐射(40kV,40mA)、自动XYZ载物台、用于自动样品定位的激光视频显微镜和HiStar二维区域探测器的Bruker AXS C2 GADDS衍射仪上收集X-射线粉末衍射图案。X-射线光学系统由一个Göbel多层反射镜外加一个0.3mm的针孔准直器组成。使用经认证的NIST 1976刚玉标准(平板)进行每周性能检查。

[0179] 光束发散度,即样品上X-射线光束的有效尺寸,约为4mm。采用θ-θ连续扫描模式,样品与探测器的距离为20厘米,使得有效2θ范围为3.2°-29.7°。典型地,样品暴露于X-射线光束下120秒。用于数据收集的软件是用于XP/2000 4.1.43的GADDS,使用Diffraction Plus EVAv15.0.0.0进行分析和呈现数据。

[0180] A1-1) 环境条件

[0181] 在环境条件下运行的样品是用按原样的未研磨的粉末制备成的平板样品。将样品轻轻按压在载玻片上以获得平坦的表面。

[0182] A1-2) 非环境条件

[0183] 在非环境条件下运行的样品被安装在带有导热化合物的硅片上。然后以20°C/min的速度将所述样品从环境温度加热到合适的温度,随后在开始数据收集之前恒温保持1min。在实验过程中观察到样品熔化,并在持续加热到该温度以上时重结晶。

[0184] A2、Bruker AXS D8 Advance

[0185] 在使用铜K α 辐射(40kV,40mA)、θ-2θ测角仪和V4的散度和接收狭缝、Ge单色仪以及Lynxeye检测器的Bruker D8衍射仪上采集X-射线粉末衍射图案。使用经认证的刚玉标准(NIST 1976)对仪器进行性能检查。用于数据收集的软件是Diffraction Plus XRD Commander v2.6.1,使用Diffraction Plus EVAv15.0.0.0进行分析和呈现数据。

[0186] A2-1) 环境条件

[0187] 在环境条件下运行的样品是用粉末制备成的平板样品。将所述样品轻轻装入空腔,切成平滑的零背景(510)硅片。在分析过程中,样品在其自身平面内旋转。数据收集的角度范围为2°至42°2θ,步长为0.05°2θ,收集时间为0.5秒/步。

[0188] A2-2) 非环境条件

[0189] 在非环境条件下运行的样品是通过将样品轻轻包装入空腔中,切成硅片以获得平坦的表面,并安装在湿度台上,Ansyo控制器和湿度传感器直接位于样品架旁边。数据是在水温为35.0°C,角度范围为3°至31°2θ,步长为0.025°2θ,收集时间为2.0秒/步,每%RH下的收集时间为41分28秒的条件下收集的。

[0190] 基于在GVS实验期间观察到的每种化合物的湿度特性(本发明所述),在0至95%RH的可变湿度值下收集X-射线粉末衍射(XRPD)图。对于每个进行的可变湿度的X-射线粉末衍射(VH-XRPD)实验,所选择的%RH值与相关的实验结果一起提供。表10-12提供了详细说明

每个收集点的%RH值和每个值的相关延迟时间的完整表格。

[0191] 除非另有说明,本发明中列出的 θ 值为+/-0.2度 θ 。

[0192] B.核磁共振(NMR)： ^1H NMR和 ^{13}C NMR

[0193] 在配备自动进样器并由DRX400控制台控制的Bruker 400MHz仪器上采集NMR光谱。使用标准布鲁克(Bruker)加载实验,使用用Topspin v1.3运行的ICON-NMR v4.0.7获得自动化实验。对于非常规的光谱学,仅通过使用Topspin获得数据。样品是在DMSO-d6中制备的。使用ACD Spectrus Processor 2014进行离线分析。

[0194] C.差示扫描量热法(DSC)

[0195] 在配备有50位自动进样器的TA仪器Q2000上采集DSC数据。使用蓝宝石对热容量进行校准并且使用认证的铟对能量和温度进行校准。通常,在针孔的铝盘中将每个样品(例如1mg,2mg)以10°C/min的速度从25°C加热到300°C。每60秒(周期)分别使用1或2°C/min的基础加热速率和±0.318或0.636°C(振幅)的温度调制参数进行调制温度DSC。

[0196] 仪器控制软件为Advantage for Q Series v2.8.0.394和Thermal Advantage v5.5.3,并使用Universal Analysis v4.5A分析数据。

[0197] 除非另有说明,列出的DSC温度为+/-3°C。

[0198] D.热重分析(TGA)

[0199] 在装备有16位自动进样器的TA仪器Q500TGA上采集TGA数据。使用经认证的镍铝合金和镍(Alumel and Nickel)校准仪器温度。将每个样品(例如5mg)装载到先配衡的铝DSC盘中,并以10°C/min的速度从室温加热到300°C。在样品上以60ml/min保持干燥氮气吹扫。

[0200] 仪器控制软件为Advantage for Q Series v2.5.0.256和Thermal Advantage v5.5.3,并使用Universal Analysis v4.5A分析数据。

[0201] E.偏振光显微镜(PLM)

[0202] 在尼康SMZ1500偏振光显微镜上研究样品,该显微镜配有数字摄像机,该摄像机连接到DS摄像机控制单元DS-L2,用于图像采集。将少量的每个样品放在玻璃载玻片上,安装在浸油中,尽可能分离单个颗粒。用适当的放大倍数和耦合到λ伪色滤光片的部分偏振光观察样品。

[0203] F.扫描电子显微镜(SEM)

[0204] 在Phenom专业扫描电子显微镜上收集数据。使用导电双面胶带将少量样品安装在铝短柱(stub)上。使用溅射涂布机(20mA,120s)涂布一薄层金。

[0205] G.卡尔费休滴定法(Karl Fischer Titration)测定水(KF)

[0206] 在具有851滴定仪的Metrohm 874烘箱样品处理器上,在200°C下,使用Hydralal Coulomat AG烘箱试剂和氮气吹扫,测量每个样品的水含量。将已称重的固体样品放入密封的样品瓶中。每次滴定使用约10mg样品,并进行重复测定。使用Tiamo v2.2进行数据收集和分析。

[0207] H.高效液相色谱法(HPLC)测定化学纯度

[0208] 在配有二极管阵列检测器(255nM,90nM带宽)的安捷伦HP1100系列系统上使用ChemStation软件vB.04.03进行纯度分析。在乙腈:水为1:1溶液中制备0.4-0.6mg/mL样品。在Supelco Ascentic Express C18反相柱(100x 4.6mm,2.7μm)上进行HPLC分析,梯度洗脱如表1所示,流速为2mL/min。柱温为25°C;每次样品注射量为2或3μL。

[0209] 表1:HPLC梯度洗脱

| [0210] | 时间(min) | %相A(水中0.1%TFA) | %相B(乙腈中0.085%TFA) |
|--------|---------|----------------|-------------------|
| | 0 | 95 | 5 |
| | 6 | 5 | 95 |
| | 6.2 | 95 | 5 |
| | 8 | 95 | 5 |

[0211] I.重力蒸汽吸附(GVS)

[0212] 使用由DVS Intrinsic Control软件v1.0.1.2(or v 1.0.1.3)控制的SMS DVS Intrinsic水分吸附分析仪获得吸附等温线。通过仪器控制将样品温度保持在25°C。通过混合干湿氮气流来控制湿度,总流速为200ml/min。相对湿度由位于样品附近的已校准的Rotronic探针(1.0-100%RH的动态范围)测量。微量天平(精确度±0.005mg)持续监控样品重量变化(质量松弛)作为%RH的函数。

[0213] 在环境条件下,将样品(例如,20mg)放入配衡的网格不锈钢篮中。在40%RH和25°C下(典型的室内条件)装载和卸载样品。如下所述的,完成水分吸附等温线(2次扫描给出1个完整循环)。在25°C下在0-90%RH范围内以10%RH的间隔完成标准等温线。使用DVS分析套件v6.2(或6.1或6.0)使用Microsoft Excel中进行数据分析。

[0214] 在2次扫描的循环中,第一次扫描在40-90%RH的吸附条件下完成,随后第二次扫描在90-0%RH的解吸和0-40%RH的吸附条件下完成,间隔为10%RH,25°C下,稳定性dm/dt为0.002% °C/min。所述吸附时间为6小时时间结束。

[0215] 完成等温线后,回收样品,并由XRPD重新分析。定制水分吸附方法也在25°C下,在0-95%RH范围内,以固定的%RH间隔进行,目的是充分了解化合物在提高条件下的吸附/解吸行为。下表2-4提供了每个GVS实验的定制方法。

[0216] 表2:高%RH下的定制GVS法(高RH,步骤1和2)和高%RH下的单循环GVS法(高RH_解吸_3,步骤1、2、3和4)

| [0217] | 参数 | 步骤 | | | |
|--------|-------------------------|----------|---------------------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 吸附/解吸 | 40-80 | 90, 95 | 90-0 | 0-40 |
| | 间隔 (%RH) | 10 | - | 10 | 10 |
| | 吸附时间 | 6 小时时间结束 | 在每个 RH 持续 800min | 6 小时时间结束 | 6 小时时间结束 |
| | 稳定性 dm/dt (% °C/min) | 0.002 | - | 0.002 | 0.002 |

[0218] 表3:定制双循环GVS法(高RH_双循环_2)

| 参数 | 步骤 | | | | | |
|------------------------|--------------|------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 吸附/解吸 | 40-80 | 90 | 95 | 90-0 | 0 | 0-40 |
| 间隔 (%RH) | 10 | - | - | 10 | - | 10 |
| 吸附时间 | 6 小时时 间结束 | 在每个 RH 持续 800min | 持续 1,600min | 6 小时时 间结束 | 持续 800min | 6 小时时 间结束 |
| 稳定性 dm/dt (%°C/min) | 0.002 | - | - | 0.002 | - | 0.002 |

[0220] 表4:定制双循环GVS法 (P2803-J06994_3)

| 参数 | 步骤 | | | | |
|------------------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 吸附/解吸 | 40-80 | 90-95 | 90-0 | 0 | 0-40 |
| 间隔 (%RH) | 10 | - | 10 | - | 10 |
| 吸附时间 | 6 小时时间 结束 | 在每个 RH 持续 800min | 6 小时时间 结束 | 持续 800min | 6 小时时间 结束 |
| 稳定性 dm/dt (%°C/min) | 0.002 | - | 0.002 | - | 0.002 |

[0222] J. 离子色谱法 (IC)

[0223] 使用IC MagicNet软件v3.1,在配有858专业自动进样器和800多思剂量单位监视器(Dosino dosage unit monitor)的Metrohm 930 Compact IC Flex上收集数据。将精确称重的样品在适当的溶解溶液中制备成储备溶液,并在测试前适当稀释。通过与被分析离子的已知浓度的标准溶液进行比较来实现定量。阴离子色谱的IC方法在Metrosep A Supp 5-150IC柱($4.0 \times 150\text{mm}$)上进行,在环境温度和 $0.7\text{mL}/\text{min}$ 的流速下,注射不同 μL 样品。使用的洗脱剂是 3.2mM 碳酸钠和 1.0mM 碳酸氢钠的5%丙酮水溶液。电导率检测器用于检测。

[0224] 实施例1、RAD1901-2HCl结晶形式1、2和3的制备及表征

[0225] 将EtOH中的RAD1901加入EtOAc中,加热所得混合物直至溶解。将溶液冷却至约 20°C ,使用含2.1当量HCl的乙醇进行处理。将所述溶液浓缩,所得混合物用EtOAc在约 20°C 下处理,过滤,得到双-HCl盐形式的RAD1901,所述RAD1901适用于根据本发明提供的形式转化方法进行进一步加工。

[0226] 制备两份RAD1901-2HCl样品,样品1和2。样品1通过将RAD1901-2HCl溶解在水和乙醇的混合物(1.5:19)中制备。通过共沸蒸馏将水含量降低至 $<0.5\%$,并用乙酸乙酯稀释浓缩液。所述混合物在室温下搅拌至少2小时,然后通过过滤收集固体。样品2通过将RAD1901-2HCl溶解在甲醇中制备。向溶液中加入乙酸乙酯,所得混合物在室温下搅拌至少1小时。固

体通过过滤收集。

[0227] 在不同条件下使用XRPD表征样品1和2。在提供样品时的环境条件下收集所述样品的XRPD图案；在可变温度下(VT-XRPD)；在可变湿度下(VH-XRPD)；样品分别在40°C/75%RH下暴露1周和在25°C/97%RH下暴露1周后；以及在样品暴露于0-90%RH进行GVS测量之后。样品1和2还通过¹H NMR、TGA、DSC、KF、IC、GVS(暴露于0-90%RH)、PLM、SEM和HPLC进行表征(表5)。

[0228] 样品1(主要是形式1)和样品2(形式2和形式3的混合物)的特征表明形式1稳定，具有比形式2更低的吸湿性和更好的热性能。此外，在高RH(>90%)（例如，7天）下，形式1可转化为水合物形式3；RAD1901-2HC1的形式3也可以通过将形式2暴露于>40%的RH下7天来制备；样品2(形式2和形式3的混合物)在高于175°C和<90%RH下加热时可以转化为形式1；并且形式2也可以通过将形式3暴露于<40% RH下8小时来制备。因此，在制备RAD1901-2HC1时限制水/湿度水平可能有益于制备RAD1901-2HC1的形式1。在某些实施方式中，制备方法中存在的水的百分比低于5% v/v，并且，水含量通过例如卡尔费休滴定法(KF)来确定。

[0229] 表5、RAD1901-2HC1样品1和2的表征

| 表征方法 | 样品/方法 | 样品 1 | 样品 2 |
|--------------------|---|---------------------------------------|---|
| HPLC (纯度%, AUC) | N/A | 99.2% AUC (图 1A) | 99.2% AUC (图 2A) |
| ¹ H-NMR | N/A | 与结构一致(图 1B) | 与结构一致(图 2B) |
| XRPD | 环境条件 | 结晶, 形式 1 (图 3A) | 结晶, 形式 2 和 3 的混合物 (图 4A) |
| XRPD | 在 40°C/75%RH 储存一周 | 形式 1 (图 3B) | 形式 3 (图 4B) |
| XRPD | 在 25°C/97%RH 储存一周 | 形式 3 (图 3B 和图 4C) | 形式 3 (图 4B 和 4C) |
| VT-XRPD | N/A | N/A | 加热到 100°C 得到无水形式 2。样品在~160°C 融化，并且在高于 175°C 以形式 1 重结晶 (图 4D)。 |
| VH-XRPD | N/A | 在~95%RH 下超过 24 小时，形式 1 转化为形式 3 (图 3C) | 在>90% RH 下转化成形式 3 (图 4E)。在 0% RH 下转化为形式 2 (图 4F)。 |
| XRPD 后 GVS | GVS (吸收 0-90% RH) | 形式 1 (图 3D) | 形式 2 和 3 的混合物 (图 4G) |
| XRPD 后 GVS | GVS (高 RH 方法, 高 RH_解吸_3 方法, 表 2) | 图 3E | N/A |
| XRPD 后 GVS | GVS (高 RH_解吸_3 的 1 个循环和高 RH_双_循环的 2 个循环, 表 3 和 表 4) | 图 3F | N/A |
| XRPD | 0%RH | 图 3G (形式 1), 图 3H | 图 4H (形式 2), 图 3H |
| XRPD | 92% RH | - | 图 4I (形式 3), 图 3H |
| GVS | 吸收 0-90% RH | 1.8% wt. (可逆) (图 5A 和 5B) | 在 0-40%RH 下 6.7%wt.; 在 40-90%RH 下 2.0%wt.(图 6A 和 6B) |
| GVS | 高 RH 方法, 表 2 | 图 5C 和 5D | N/A |
| GVS | 高 RH_解吸_3 方法, 表 2 | 图 5E 和 5F | N/A |

[0230]

| 表征方法 | 样品/方法 | 样品 1 | 样品 2 |
|------|----------------------------|--|---|
| GVS | 高 RH_双循环_2 方法, 表 3 和表 4 | 图 5G 和 5H | N/A |
| TGA | N/A | 在室温和 100°C 之间 失重 0.4% (图 7, 顶 部) | 在室温和 200°C 之间失重 6.1% (图 8, 顶部) |
| DSC | N/A | 在 218°C 等温(起点) 150.0 J/g (熔化)(图 7, 底部) | 在 157°C 等温 (起点) 87 J/g (熔 化), 在 187°C 放热 (再结晶), 在 207°C 等温 (起点) 33 J/g (以 形式 1 熔化) (图 8, 底部) |
| KF | N/A | 0.7%水 (在 200°C 下 进行) | 3.9%水 (在 200°C 下进行) |
| IC | N/A | 2.0 当量 (根据 TGA 的失重调整) | 1.9 当量 (根据 TGA 的失重调整) |
| PLM | N/A | 结晶平板 (图 9A) | 结晶平板 (图 10) |
| SEM | N/A | 堆叠平板 (图 11A- 11C) | 有裂缝的堆叠平板 (去溶剂化的 证据) (图 12A-12C) |

[0231] [0232] 样品1和2的RP-HPLC分析显示,在255nm处收集到99.2%的AUC(图1A为样品1,图2A为样品2)。在d₆-DMSO中收集的样品1和样品2的¹H NMR符合RAD1901-2HC1结构(图1B为样品1,图2B为样品2)。

[0233] 样品1主要是RAD1901-2HC1的形式1,具有XRPD图案1,在0%RH下的图3G,在表7中总结的峰值。样品1显示与环境RH下的XRPD图案略有不同(图3A,表6)。样品2是RAD1901-2HC1的形式2和3的混合物。形式2显示XRPD图案2(图4H,样品2在0%RH下,峰值总结在表8中),形式3显示XRPD图案3(图4I,样品2在92%RH下,峰值总结在表9中)。

[0234] 表6:环境RH下样品1的XRPD峰(图案1)

| 标题 | 角度,(2 θ) | 强度(%) |
|--------|----------|-------|
| 7.1 ° | 7.1 | 93.1 |
| 7.8 ° | 7.8 | 6.9 |
| 8.1 ° | 8.1 | 4.1 |
| 8.6 ° | 8.6 | 7.2 |
| 9.1 ° | 9.1 | 5.6 |
| 11.0 ° | 11.0 | 20.8 |
| 11.1 ° | 11.1 | 9.2 |
| 11.4 ° | 11.4 | 9.1 |
| 12.0 ° | 12.0 | 30.3 |
| 12.1 ° | 12.1 | 16.5 |
| 12.7 ° | 12.7 | 5.9 |
| 13.8 ° | 13.8 | 39.6 |
| 14.2 ° | 14.2 | 100.0 |
| 14.8 ° | 14.8 | 4.3 |

[0236]

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 15.6 ° | 15.6 | 3.7 |
| 16.1 ° | 16.1 | 24.3 |
| 17.3 ° | 17.3 | 5.2 |
| 17.8 ° | 17.8 | 12.7 |
| 18.4 ° | 18.4 | 58.5 |
| 18.9 ° | 18.9 | 29.9 |
| 19.7 ° | 19.7 | 16.5 |
| 20.2 ° | 20.2 | 12.9 |
| 21.1 ° | 21.1 | 10.3 |
| 22.1 ° | 22.1 | 13.3 |
| 23.0 ° | 23.0 | 21.9 |
| 23.2 ° | 23.2 | 13.7 |
| 23.6 ° | 23.6 | 16.1 |
| 24.0 ° | 24.0 | 18.0 |
| 24.6 ° | 24.6 | 10.4 |
| 25.1 ° | 25.1 | 43.9 |
| 25.7 ° | 25.7 | 6.7 |
| 26.5 ° | 26.5 | 23.3 |
| 27.1 ° | 27.1 | 30.4 |
| 27.3 ° | 27.3 | 12.8 |
| 27.8 ° | 27.8 | 10.4 |
| 28.4 ° | 28.4 | 14.6 |
| 28.7 ° | 28.7 | 9.6 |
| 29.1 ° | 29.1 | 14.9 |
| 29.9 ° | 29.9 | 24.6 |
| 30.3 ° | 30.3 | 15.3 |
| 30.5 ° | 30.5 | 10.3 |

[0237] 表7:0%RH下样品1的XRPD峰XRPD(图案1)

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 7.1 ° | 7.1 | 100.0 |
| 7.7 ° | 7.7 | 7.9 |
| 8.6 ° | 8.6 | 12.0 |
| 9.1 ° | 9.1 | 10.0 |
| 11.0 ° | 11.0 | 40.9 |
| 11.2 ° | 11.2 | 17.9 |
| 11.4 ° | 11.4 | 18.0 |
| 12.0 ° | 12.0 | 62.0 |
| 12.7 ° | 12.7 | 6.7 |
| 13.8 ° | 13.8 | 67.5 |
| 14.3 ° | 14.3 | 86.4 |
| 14.8 ° | 14.8 | 4.1 |
| 15.5 ° | 15.5 | 4.8 |
| 16.2 ° | 16.2 | 36.3 |

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 16.8 ° | 16.8 | 7.8 |
| 17.3 ° | 17.3 | 7.9 |
| 17.8 ° | 17.8 | 20.1 |
| 18.3 ° | 18.3 | 83.5 |
| 18.9 ° | 18.9 | 47.3 |
| 19.7 ° | 19.7 | 20.5 |
| 20.2 ° | 20.2 | 19.8 |
| 20.9 ° | 20.9 | 7.6 |
| 21.2 ° | 21.2 | 13.6 |
| 22.0 ° | 22.0 | 24.7 |
| 23.1 ° | 23.1 | 30.7 |
| 23.6 ° | 23.6 | 25.3 |
| 24.0 ° | 24.0 | 27.5 |
| 24.5 ° | 24.6 | 15.3 |
| 25.1 ° | 25.1 | 58.4 |
| 25.8 ° | 25.8 | 9.8 |
| 26.5 ° | 26.5 | 31.1 |
| 27.2 ° | 27.2 | 43.4 |
| 27.5 ° | 27.5 | 12.3 |
| 27.8 ° | 27.8 | 12.7 |
| 28.5 ° | 28.5 | 17.6 |
| 28.7 ° | 28.7 | 11.6 |
| 29.1 ° | 29.1 | 21.1 |
| 30.0 ° | 30.0 | 25.8 |
| 30.3 ° | 30.3 | 23.8 |
| 30.5 ° | 30.5 | 16.1 |

[0240] 表8:0%RH下样品2的XRPD峰(图案2)

[0241]

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 6.3 ° | 6.3 | 100.0 |
| 8.2 ° | 8.3 | 6.0 |
| 9.8 ° | 9.8 | 19.1 |
| 11.5 ° | 11.5 | 11.5 |
| 12.1 ° | 12.1 | 6.1 |
| 12.5 ° | 12.5 | 32.9 |
| 13.4 ° | 13.4 | 21.7 |
| 13.8 ° | 13.8 | 3.8 |
| 14.6 ° | 14.6 | 2.1 |
| 15.4 ° | 15.4 | 23.5 |
| 15.8 ° | 15.8 | 14.2 |
| 17.4 ° | 17.4 | 13.9 |
| 17.8 ° | 17.8 | 8.0 |
| 18.3 ° | 18.3 | 23.3 |
| 18.8 ° | 18.8 | 13.3 |

[0242]

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 19.9 ° | 19.9 | 16.1 |
| 20.3 ° | 20.3 | 7.4 |
| 21.1 ° | 21.1 | 13.2 |
| 21.5 ° | 21.5 | 6.3 |
| 21.9 ° | 21.9 | 15.8 |
| 22.5 ° | 22.5 | 14.6 |
| 23.0 ° | 23.0 | 15.1 |
| 23.9 ° | 23.9 | 7.0 |
| 24.7 ° | 24.7 | 10.9 |
| 25.0 ° | 25.0 | 18.2 |
| 25.5 ° | 25.5 | 6.7 |
| 26.2 ° | 26.2 | 9.9 |
| 27.0 ° | 27.0 | 6.2 |
| 28.0 ° | 28.0 | 18.3 |
| 29.3 ° | 29.3 | 4.8 |
| 29.9 ° | 29.9 | 20.4 |
| 30.3 ° | 30.3 | 6.4 |

[0243] 表9:92%RH下样品2的XRPD峰(图案3)

[0244]

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 5.8 ° | 5.8 | 100 |
| 8.1 ° | 8.1 | 10 |
| 9.5 ° | 9.5 | 35.2 |
| 11.5 ° | 11.5 | 33.6 |
| 12.4 ° | 12.4 | 29.5 |
| 12.6 ° | 12.7 | 22 |
| 13.1 ° | 13.1 | 34.5 |
| 13.6 ° | 13.6 | 13.1 |
| 15.1 ° | 15.1 | 34.8 |
| 16.1 ° | 16.1 | 16.4 |
| 16.9 ° | 16.9 | 6.7 |
| 17.4 ° | 17.4 | 19 |
| 18.0 ° | 18.0 | 17.5 |
| 18.4 ° | 18.4 | 9.7 |
| 18.9 ° | 18.9 | 19.1 |
| 19.9 ° | 19.9 | 11.4 |
| 21.3 ° | 21.3 | 50.1 |
| 21.7 ° | 21.7 | 27.5 |
| 22.4 ° | 22.4 | 19.3 |
| 22.8 ° | 22.8 | 29.9 |
| 23.3 ° | 23.3 | 40 |
| 24.2 ° | 24.2 | 22.2 |
| 24.8 ° | 24.8 | 41.8 |
| 25.4 ° | 25.4 | 18 |

[0245]

| 标题 | 角度,(2θ) | 强度(%) |
|--------|---------|-------|
| 26.2 ° | 26.2 | 19.5 |
| 27.4 ° | 27.4 | 26.9 |
| 27.6 ° | 27.6 | 23.3 |
| 28.9 ° | 28.9 | 11.1 |
| 29.3 ° | 29.3 | 10.2 |
| 30.5 ° | 30.5 | 14.3 |

[0246] 形式1在40°C/75%RH下储存1周后以及在GVS暴露于0-90%RH后是稳定的,GVS处理前后形式1样品的XRPD图案(图案1)没有改变。然而,在25°C/97%RH下储存1周后,形式1转化为形式3。

[0247] 如GVS数据所示(图5A-5B),在0和90%RH之间,形式1相对不吸湿。在GVS处理前后分析样品的XRPD图案中没有观察到变化(图3D)。

[0248] 形式1在40°C/75%RH下储存7天是稳定的(来自XRPD分析),但是在25°C/97%RH下储存7天导致向水合状态的形式3转变(见图3B)。

[0249] 在图4C中提供了样品1和样品2在提高条件下储存时获得的新图案的叠加图,其与形式3基本一致。重要的是,这表明延长时间暴露于高RH下,样品1(形式1)转化为水合物的形式3。

[0250] 为了进一步探索样品1(形式1)暴露于高RH(>90%)时的湿度特性,设计并进行了定制GVS实验。最初,通过依次在90和95%RH下保持~12小处理样品,以查看是否可以观察到水合物的形成(表2步骤1和2的高RH方法,图5C-图5D)。

[0251] 图5C-5D(表2步骤1和2的高RH方法)显示样品1(形式1)占5-6%wt..在95%RH下保持~12小时,结果表明有水合物形成。GVS实验后样品的XRPD分析(高RH,图3E中红色)显示与形式1(图3E中黑色)相比有显著变化,与水合态形式3和无水形式1相似。图3E暗示了从样品1到水合物形式的状态混合或不完全转化。

[0252] 为了测试水合状态的稳定性,设计了GVS法高RH_解吸_3,包括解吸步骤和随后的吸附(见表2,步骤1-4,图5E-5F)。

[0253] 图5E-5F中的GVS数据表明,水合状态(在95%RH下)在接近0%RH之前的解吸是稳定的,并且在从0到40%RH的吸附时,样品没有转化回无水形式1,而是不可逆地转化成新的状态(表明水合物和无水的混合物)。此外,观察到0至40%的吸附步骤后的形状与形式2的形状非常相似(见图6A)。GVS实验后样品的XRPD分析(“高RH_解吸_3”)证实存在形式1和形式3的混合物(见图3E),如星形峰所示(表明无水或水合形式的XRPD图案中存在的峰)。GVS后高RH解吸3处理后样品1获得的XRPD图案显示为绿色。

[0254] 最后,为了确保完全转化为无水和水合形式,设计了GVS实验,以分别增加0%RH下解吸步骤和95%RH下吸附步骤的长度(表3)。基于在上述讨论的高RH和高RH_解吸_3方法中样品1的动力学曲线中观察到的重量稳定性(图5D和5F),选择在0%RH下保持800min和在95%RH下保持1600min。本实验还记录了一个双循环,以观察所述样品是返回到形式1还是形成无水/水合物质的混合物(见表3,图5G-5H)。

[0255] GVS数据(图5G-5H)显示,在0%RH下完全解吸并随后重新吸附后,样品继续吸水并形成无水/水合物质的混合物。这种物质在90-95%RH下转化为水合物(形式3),直到40%前所述水合物在解吸过程中保持稳定,低于40%时样品急剧解吸。随后从0到40%RH的吸附遵循这种逐步转变,这可以在样品2的GVS等温线图中清楚地观察到(见图6A)。该GVS数据提供了清晰的证据,表明样品1/形式1材料在暴露于高RH(>90%)下不可逆地转化为水合物(形式3),并且在解吸时转变为无水状态(形式2)和水合状态(形式3)之间的平衡物。GVS实验后样品的XRPD分析(“高RH_双循环_2”)证实了水合物的形成(表3),见图3F。

[0256] 为了充分表征样品1和2在可变湿度下的多晶型特性,并收集“纯”无水形式1和形式2的材料以及“纯”水合形式3材料的参考XRPD图案,对样品1和2进行了可变湿度(VH)XRPD实验。最初,使用样品1进行VH-XRPD实验,在选定的湿度值下收集XRPD衍射图案,与GVS实验期间收集的图相一致(见图5E-5F)。最初在环境RH下收集XRPD衍射图案,然后在~95%RH下保持超过24小时后收集,最后在解吸步骤中达到0%RH并在0%RH下保持超过10小时后收集XRPD衍射图案(见图3C)。下表10提供了完整的方法细节。

[0257] 表10:样品1的VH实验收集的实验条件(样品:J06994_D8_VH,方法:P2803-06NOV15)

[0258]

| 期望湿度 | 记录湿度 | 测量延迟(保持)时间(小时) | 扫描时间(小时) |
|------|------|----------------|----------|
| 环境条件 | 53.7 | 0 | 0.69* |
| 94 | 96.1 | 2 | 0.69 |
| 94 | 95.3 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.9 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.7 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.5 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.5 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.4 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.3 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.3 | 2 | 0.69 |
| 94 | 94.2 | 2 | 0.69 |
| 80 | 82.4 | 1 | 0.69 |
| 70 | 72.8 | 1 | 0.69 |
| 60 | 63.6 | 1 | 0.69 |
| 50 | 51.7 | 1 | 0.69 |
| 40 | 40.3 | 1 | 0.69 |
| 30 | 29.3 | 1 | 0.69 |
| 20 | 17.3 | 1 | 0.69 |
| 10 | 5.9 | 1 | 0.69 |
| 0 | 0 | 1 | 0.69 |
| 0 | 0 | 4 | 0.69 |
| 0 | 0 | 4 | 0.69 |
| 10 | 5.8 | 2 | 0.69 |
| 20 | 17.2 | 2 | 0.69 |
| 30 | 29.1 | 2 | 0.69 |
| 40 | 40.0 | 2 | 0.69 |

[0259] *:每次扫描为41分28秒(0.69小时)

[0260] 所述VH-XRPD实验无法显示起始材料样品1(形式1)在~95%RH下,超过24小时后直接转化为水合状态(形式3)的过程(见图3C)。然而,与在环境RH和0%RH下的起始材料(见星形峰)相比,在~95%RH下观察到的衍射图形有细微的变化。这些变化包括12度2θ处的肩部和19度2θ处的额外峰值,表明了向水合状态的缓慢转化(见图3C中的25/97°后)。因此,根据GVS数据(图5E-5F),随着时间的推移,形式1可能已转化为形式3(水合物)。VH-XRPD动力学较慢的一个可能解释是,VH-XRPD实验依赖于样品暴露的表面层在不同湿度下晶体结构的变化,而GVS实验允许样品的所有表面暴露,因为样品悬浮在金属丝篮中。

[0261] 对所提供的材料的热分析表明,样品1是无水的(通过TGA和KF),在熔化或降解之前没有热事件。相比之下,样品2通过DSC法(见图8)显示其具有复杂的热分布(thermal profile),并且被发现是水合物(采用TGA和KF)。DSC曲线显示,样品2在从环境温度加热到150°C时去溶剂化,在~157°C熔化,在~187°C重结晶(见图8)。TGA数据显示,这种去溶剂化事件相当于损失6.2%的重量,相当于损失2个水分子。

[0262] 因此,进行了变温XRPD(VT-XRPD)实验,以检查DSC观察到的样品2的热特性(见图8)。VT-XRPD分析表明,样品2在加热到100°C以上时转化为无水状态(形式2,红色),然后在~175°C(蓝色)熔化并重结晶为形式1材料(图4D)。

[0263] 这表明样品2作为形式2和3的混合物可以通过在175°C以上重结晶转化为形式1。然而,很明显,形式1材料在暴露于高RH(>90%)下不可逆地转化为水合物形式3。

[0264] 还使用样品2进行VH-XRPD实验，并在0%RH(表12)和90%RH(表11)的选定湿度值下收集XRPD衍射图案，以分别获得“纯”无水形式2和“纯”水合形式3的参考XRPD图案。收集的样品2的GVS动力学图(见图6B)表明从无水形式转化为水合形式的动力学相对较快，因此在达到10-14小时的时间点收集XRPD图案(见图4E-4F)。

[0265] 表11：高RH下样品2的VH实验收集的实验条件(样品：J06993_D8_VH_90，方法：P2803-11NOV15)

| [0266] | 期望湿度 | 记录湿度 | 测量延迟(保持)时间(小时) | 扫描时间(小时) |
|--------|------|------|----------------|----------|
| | 40 | 41.8 | 0 | 0.69 |
| | 90 | 93.4 | 2 | 0.69 |
| | 90 | 92.1 | 2 | 0.69 |
| | 90 | 91.6 | 2 | 0.69 |
| | 90 | 91.6 | 2 | 0.69 |

[0267] 表12：0%RH下样品2的VH实验收集的实验条件(样品：J06993_D8_VH_0，方法：P2803-12NOV15)

| [0268] | 期望湿度 | 记录湿度 | 测量延迟(保持)时间(小时) | 扫描时间(小时) |
|--------|------|------|----------------|----------|
| | 0 | 0 | 2 | 0.69 |
| | 0 | 0 | 2 | 0.69 |
| | 0 | 0 | 2 | 0.69 |
| | 0 | 0 | 2 | 0.69 |
| | 0 | 0 | 0.69 | 0.69 |

[0269] 如图4E所示，在环境条件(42%RH)和92-93%RH(见星形峰)之间观察到样品2的XRPD图案的略有变化，显示向水合状态的转化(由储存在25°C/97%RH下的XRPD图案表示)。然而，动力学仍然相对缓慢。基于这些观察，在真空烘箱(RT, 8小时)中干燥样品后，收集无水样品2(在0%RH下)的XRPD图案(见图4F)。在0%RH下收集的XRPD图案与通过在VY-XRPD阶段加热到100°C产生的无水样品2的样品一致(见上面的实验部分和图4D)，因此为无水形式2提供了参考。

[0270] 当样品2加热至100°C时，样品2中的形式3转化为形式2。样品2在160°C左右开始熔化，并在高于175°C时以形式1重结晶。样品1和2的表征数据总结在表5中。

[0271] GVS实验表明样品2吸湿，从0%至40%RH，质量吸收量为6.7%wt.，在40%RH以上稳定(2.0%wt.，40-90%RH)(见图6A-6B)。因此，样品2在接近环境RH(例如，40-65%RH)时，无水和水合状态之间存在平衡。

[0272] 为样品2收集的XRPD图案，因测量期间的主导RH而异。GVS前后的XRPD衍射图案，见图4G，其显示0%和90%RH之间(GVS后)存在形式2和形式3的混合物。

[0273] 实施例2、RAD1901-2HCl多晶型形式的溶解度评价

[0274] 在HPLC小瓶(样品编号：A1至A24)中的24个溶剂系统中，对RAD1901-2HCl样品1(主要为XRPD所示的形式1)进行溶解度评价。增加处理RAD1901-2HCl(25mg)溶剂的体积，直到材料完全溶解或最多使用60体积(vol)(表13)。

[0275] 表13：RAD1901-2HCl形式1的溶解度评价和多晶型筛选

| 样品 编号 | 溶剂 | 10 体 积 | 20 体 积 | 40 体 积 | 60 体 积 | 冷却 至 5°C | 经 50/RT 熟化 | 蒸发 | XRPD | 图号 | |
|----------|-----|---------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|------------------|-----|------|-------|-----------|
| [0276] | A1 | 正庚烷 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A2 | 乙酸丙酯 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A3 | 乙酸乙酯 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A4 | 乙酸异丙酯 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A5 | MIBK | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A6 | 2-丙醇 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 3* | 13C |
| | A7 | MEK | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1* | 13A |
| | A8 | 1-丙醇 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A9 | 丙酮 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 3* | 13C |
| | A10 | 乙醇 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13A |
| | A11 | 二甲基亚砜 | S | | | S | N/A | S | S | - | |
| | A12 | 水 | +/- | S | | | S | N/A | 固体 | 形式 3 | 13C |
| | A13 | TBME | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B |
| | A14 | 1,4-二恶烷 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B |
| | A15 | 甲苯 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B |
| | A16 | 1, 2- 二甲氧基乙 烷 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B |
| | A17 | 四氢呋喃 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B (THF) |
| | A18 | 二氯甲烷 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B |
| | A19 | 乙腈 | X | X | X | X | N/A | X | N/A | 形式 1 | 13B (ACN) |
| | A20 | 甲醇 | +/- | S | | | 薄片 晶体 | N/A | N/A | 形式 3 | 13C |
| | A21 | 硝基甲烷 | X | X | X | X | N/A | S | 固体 | 形式 1 | 13B |
| | A22 | 10%水/乙醇 | +/- | S | | | 部分 晶体 | N/A | N/A | 形式 3* | 13C |

| 样品 编号 | 溶剂 | 10 体 积 | 20 体 积 | 40 体 积 | 60 体 积 | 冷却 至 5°C | 经 50/RT 熟化 | 蒸发 | XRPD | 图号 | |
|----------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|------------------|-----|--------------|------|-----|
| [0277] | A23 | 10%水/IPA | X | X | +/- | S | S | N/A | 固体, 绿 色溶液 | 形式 3 | 13C |
| | A24 | 10%水/THF | X | X | +/- | S | S | N/A | 固体 | 形式 3 | 13C |

[0278] 说明:X=悬浊液;S=溶液;+/-=几乎溶解;*=结晶度差;N/A=不适用

[0279] 每次加入溶剂后,将系统在25°C下搅拌5至10min,然后在50°C下摇动5至10min,并进行观察。在加入新的等分溶剂之前,让样品在室温下放置5min。评价完成后,如下所述,熟化(were matured)所得悬浊液(熟化)(maturation),冷却(were cooled)(冷却)(cooling)并缓慢蒸发(evaporated)(蒸发)(evaporation)透明溶液。通过高分辨率XRPD分析从熟化、冷却和蒸发实验中回收的所有固体。

[0280] 溶解度评价期间获得的悬浊液通过在50°C和室温之间的熟化室中摇动(每个循环8小时)熟化长达5天。然后让所述混合物在室温下静置10min。所得固体经过滤、风干,并由XRPD分析。熟化过程中获得的澄清溶液在环境条件下蒸发,所得残留物由XRPD分析。

[0281] 溶解度评价过程中获得的澄清溶液在Polar Bear装置上以0.1°C/min的速度从50°C冷却到5°C。冷却后获得的固体从小瓶中回收、风干并由XRPD分析。如果没有获得固体,溶液通过插入小瓶血清帽的针头缓慢蒸发,直到在环境条件下出现固体,所得固体经过滤、风

干并由XRPD分析。

[0282] 样品1在不同溶剂体系中的溶解度评价表明,该化合物在醇、酯和烃溶剂中溶解度低,但在水中溶解度高。熟化、冷却和蒸发(在表13中列出的溶剂中)后回收固体的XRPD分析发现,产生了无水形式1或水合形式3(图13A-13C)。与实施例1中样品1的固态表征一致,在水或水/溶剂系统中成浆产生水合状态,即形式3。从在2-丙醇、丙酮和甲醇中的浆化中也观察到图案3,但是水合物很可能是由溶剂储备液中存在的残留水产生的(无水溶剂未用于该筛选)。

[0283] 在这些筛选实验中,观察到一个样品(A20)产生了平板形态的晶体(见图9B),并进行单晶分析(Single Crystal analysis)。然而,发现这些晶体以堆叠的形式存在(如扫描电镜所示,见图11A-11C),而不是单晶,因此不适合用SCXRD进行采集。XRPD对晶体的分析发现,这种材料与水合状态一致,最类似于图案3(图13C)。

[0284] 实施例3、无定形RAD1901-2HCl的制备及表征

[0285] A) 无定形RAD1901-2HCl的制备和表征

[0286] 由于RAD1901-2HCl的样品1在水和叔丁醇/水(1:1)中显示出高溶解度,将这些溶剂中的每一种通过冻干制备无定形RAD1901-2HCl。将RAD1901-2HCl(100mg)放入闪烁瓶和经测试合适的溶解材料的溶剂系统中。室温下将水或叔丁醇/水(1:1)(20-30体积,2-3mL)加入样品中,涡旋混合物直至溶解,过滤除去任何残留的固体颗粒。溶液在干冰/丙酮浴中冷冻,并通过冻干除去溶剂。通过XRPD分析所得固体的无定形含量(图14A),通过IC分析平衡离子(counterion)的同一性,通过HPLC和NMR分析纯度,通过TGA和DSC分析热性能(表14)。

[0287] 表14:冻干法生产的无定形RAD1901-2HCl的表征数据

| 技术/样品编号 | 在水中冻干 | 在叔丁醇/水(1:1)中冻干 |
|-------------------------|--|---|
| XRPD | 无定形(图14A) | 无定形(图14A) |
| ¹ H-NMR | 与初始材料一致(图15) | 与初始材料一致,0.3当量剩余叔丁醇(图15) |
| HPLC(纯度%) | 99.3%AUC | 99.2%AUC |
| DSC | 宽恒温范围从25°C到140°C,在149°C恒温(起点)(图16A) | 宽恒温范围从25°C到140°C,在103°C恒温(起点)和147°C(起点)(图16A) |
| TGA | 从室温到190°C失重6.5%wt.(图16B) | 两个步骤:从室温到120°C失重5.3%wt.,从120°C到190°C失重1.8%wt.(图16B) |
| IC | 平均值=1.79(根据TGA失重=1.93调整) | 平均值=1.79(根据TGA失重=1.92调整) |
| mDSC | 宽恒温范围0-150°C,掩盖所有转化温度(T _g)(图16C) | 宽恒温范围0-100°C,掩盖所有转化温度(T _g) |
| 在25°C/97%RH(10天)储存后XRPD | 与形式3一致(图14B) | 与形式3一致(图14B) |
| 在40°C/75%RH(10天)储存后XRPD | 与形式3一致(图14C) | 与形式3一致(图14C) |

[0288] [0289] B) 无定形RAD1901-2HCl的放大制备

[0290] 在无定形RAD1901-2HCl的放大制备中,将RAD1901-2HCl(600mg)溶解在水(20体积,12mL)中,过滤除去任何残留的固体颗粒。然后将溶液分装到24个HPLC小瓶中,在干冰/丙酮浴中冷冻,并通过冻干去除溶剂。通过冻干产生的固体直接用于实施例4中的溶解度评价和多晶型筛选。

- [0291] 实施例4、无定形RAD1901-2HC1的溶解度评价及多晶型筛选
- [0292] A) 无定形RAD1901-2HC1的溶解度评价和多晶型筛选
- [0293] 如实施例3B所述制备的无定形RAD1901-2HC1直接用于溶解度评价和多晶型筛选(表15)。使用其他溶剂制备无定形RAD1901-2HC1,进一步获得其XRPD图案。
- [0294] 表15:无定形RAD1901-2HC1的溶解度评价和多晶型筛选

| [0295] | 样品 编号 | 溶剂 | 10 体 积 | 25℃ 熟化 | 25℃熟化后 PLM | 25℃熟化 后 XRPD | 50℃熟化 | 50℃/RT 熟 化后 XRPD | 图号 |
|--------|----------|---------------------|-----------|-----------|---------------|-----------------|-------|---------------------|----------|
| | B1. | 正庚烷 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 无定形 | 17D |
| [0296] | 样品 编号 | 溶剂 | 10 体 积 | 25℃ 熟化 | 25℃熟化后 PLM | 25℃熟化 后 XRPD | 50℃熟化 | 50℃/RT 熟 化后 XRPD | 图号 |
| | B2. | 乙酸丙酯 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 2/3 | 17B |
| | B3. | 乙酸乙酯 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 2/3 | 17B |
| | B4. | 乙酸异丙酯 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 2/3 | 17B |
| | B5. | MIBK | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 3 | 17B |
| | B6. | 2-丙醇 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 1 ⁺ | 17D |
| | B7. | MEK | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 1 ⁺ | 17D |
| | B8. | 1-丙醇 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 结晶材料 | 形式 1 | 17A |
| | B9. | 丙酮 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 形式 1* | 17D |
| | B10. | 乙醇 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 细晶体 | 形式 1 | 17A |
| | B11. | 二甲基亚砜 | S | S | S | N/A | S | S | - |
| | B12. | 水 | S | X | 细针状晶体 | 形式 3 | 板条晶体 | 形式 3 | 17C |
| | B13. | TBME | X | X | 双折射固体 | 无定形 | 部分晶体 | 结晶程度差 | 17D |
| | B14. | 1,4-二恶烷 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | X | 结晶程度差 | 17D |
| | B15. | 甲苯 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 细晶体 | 形式 3 | 17B |
| | B16. | 1, 2- 二甲氧基乙 烷 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 晶体材料 | 形式 3* | 17C |
| | B17. | 四氢呋喃 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 细晶体 | 形式 1* | 17A(THF) |
| | B18. | 二氯甲烷 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 结晶材料 | 形式 3 | 17B |
| | B19. | 甲醇 | X | 晶体 | 立方晶体 | 形式 3 | 绿色溶液 | N/A | 17C |
| | B20. | 乙腈 | X | X | 无可见晶体 X | N/A | 结晶材料 | 形式 1 | 17A |
| | B21. | 硝基甲烷 | X | X | 立方/针状晶体 | 形式 1 | 针状晶体 | 形式 1 | 17A |
| | B22. | 10%水/乙醇 | S | S | 针状/板条晶体 | 形式 3 | 绿色溶液 | N/A | 17C |
| | B23. | 10%水/IPA | X | X | 细晶体 | 形式 3 | 细晶体 | 形式 3 | 17C |
| | B24. | 10%水/THF | X | X | 细晶体 | 形式 3 | 细晶体 | 形式 3 | 17C |

[0297] 说明:X=悬浊液;S=溶液;+/-=几乎溶解;*=结晶度差;N/A=不适用;+:可能存在一些形式3

[0298] 在如实施例3B所述的制备无定形RAD1901-2HC1的多晶型筛选中,在25℃熟化后和50℃/RT熟化后,在显微镜下检查每个样品的等分试样的形态。如果在任一熟化阶段观察到任何结晶材料,所得固体经过滤、风干并通过高分辨率XRPD分析。对来自多晶型筛选的样品的XRPD分析表明,只能观察到三种不同的图案:先前观察到的形式1、2和3的图案(图17A-17D)。在一些情况下,样品出现各种多晶型形式的混合物,例如,形式2和形式3(图17B-17C),其类似于样品2中形式2和形式3的混合物,根据主导的RH,两种固体形式之间具有平衡。

[0299] 类似地,由2-丙醇和MEK制备的样品可以包含无水形式1和水合形式3材料的混合物(图17D)。

[0300] 如实施例3B所述,分别通过在甲醇中冷却(图18A)、在水中熟化(图18B)或在硝基

甲烷中熟化(图18C),制备无定形RAD1901-2HC1,并得到在多晶型筛选期间获得的晶体的PLM图像(图18)。

[0301] 尽管收集了高分辨率的XRPD数据,但一些样品的结晶度也很差,不能确定它们的图案,但非常类似于形式1(图17D)。因此,在使用无定形RAD1901-2HC1的这些筛选中没有观察到额外的新图案。

[0302] B) 无定形RAD1901-2HC1在水/有机溶剂体系中的溶解度评价

[0303] 无定形RAD1901-2HC1样品是在含有不同比例水的水/有机溶剂混合物中制备的。选择的有机溶剂是无水乙醇、甲醇和乙酸乙酯。水/有机溶剂混合物中水的百分比在0和10% (v/v)之间变化,以限制生产过程中可能存在的水的水平,并保持形成形式1。如GVS实验所示(见图5G和19A),高于该水活度限值,将获得水合形式3。应当注意,在乙酸乙酯中制备的样品在无水乙酸乙酯中,或者在水饱和乙酸乙酯中成浆。

[0304] 表16和图19A-19C中给出了水/有机溶剂实验的结果。表16中提供了每种水/有机溶剂混合物的水活性值,并使用通过引入并入本发明的Bell, Halling, Enzyme Microbiol. Technol. 1997, 20, 471给出的参考资料进行计算。

[0305] 表16:无定形RAD1901-2HC1的溶解度评价和多晶型筛选

| 样品 编号 | 溶剂 | 水活性 | 10 体 积 | 20 体 积 | 30 体 积 | 25°C 搅拌 72 小时后 | XRPD | 图号 |
|----------|-----------------------------------|------|-----------|-----------|-----------|-------------------|-------|-----|
| [0306] | C1. EtOH/H ₂ O (90:10) | 0.58 | S | | | X | 形式 3 | 19A |
| | C2. EtOH/H ₂ O (95:5) | 0.39 | X | | | X | 形式 1 | 19A |
| | C3. EtOH/H ₂ O (98:2) | 0.20 | X | | | X | 形式 1 | 19A |
| | C4. EtOH/H ₂ O (99:1) | 0.11 | X | | | X | 形式 1 | 19A |
| | C5. MeOH/H ₂ O (90:10) | 0.33 | S | | | S | S | |
| | C6. MeOH/H ₂ O (95:5) | 0.19 | S | | | 晶体 | 形式 3* | 19B |
| | C7. MeOH/H ₂ O (98:2) | 0.08 | +/- | | | 晶体 | 形式 2 | 19B |
| | C8. MeOH/H ₂ O (99:1) | 0.04 | +/- | | | 晶体 | 形式 2 | 19B |
| | C9. 乙酸乙酯(无水) | 0.00 | X | X | X | X | 形式 1* | 19C |
| | C10. 水饱和乙酸乙酯 | 0.77 | X | X | X | X | 形式 3 | 19C |

[0307] 说明:X=悬浊液;S=溶液;+/-=几乎溶解;*=结晶度差。

[0308] 水/有机溶剂实验证明存在水活性限值,超过该限值产生水合形式3。在实施例3b中,在无水乙醇中制备的以形式1材料结晶得到的无定形RAD1901-2HC1样品,与无定形样品1的多晶型筛选中得到的XRPD图案一致(见表15)。众所周知,在药物纯化过程中(连同乙酸乙酯),乙醇溶剂用于制备RAD1901-2HC1(样品1)的形式1材料。在最高为5%水/乙醇的比例下,由水/乙醇生成的晶体为形式1,高于此比例,生成水合物形式3。这相当于水活性限值为0.39(见表16),表明在生产形式1的药物生产过程中,至少在小规模情况下,最多可存在5%的水分。

[0309] 无水甲醇中的以形式2结晶的无定形RAD1901-2HC1具有XRPD图案2。这与样品2所提供的批次一致,已知所述样品2是在使用甲醇(和乙酸乙酯)溶剂分离RAD1901-2HC1的过程中形成的。在水/甲醇的比例高达2%时,由水/甲醇生成的晶体是形式2(无水),在此比例之上生成具有XRPD图案3的水合物形式3。这相当于水活性限值为0.08(见表16),该限值较低,可能反映了所述观察结果(通过GVS,见图6A),即在相对较低的(环境)RH下,形式2材料转化为水合物形式3或形式2和3的混合物。

[0310] 无定形RAD1901-2HC1在无水乙酸乙酯中成浆产生了形式1材料的晶体,这为在药

物生产过程中可以使用乙醇和乙酸乙酯溶剂分离形式1的观察提供了支持,而形式2可以使用甲醇和乙酸乙酯产生。水/乙酸乙酯的比例没有变化,因为水饱和乙酸乙酯具有2.7% (v/v) 以上的水(例如,20°C时3.3%的水),这相当于0.77的水活性。在水饱和乙酸乙酯中制浆产生水合物形式3。

[0311] 实施例5、一种RAD1901-2HCl的结晶形式。

[0312] 实施例6、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0313] 实施例7、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0314] 实施例8、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0315] 实施例9、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0316] 实施例10、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0317] 实施例11、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0318] 实施例12、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0319] 实施例13、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少七个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0320] 实施例14、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少八个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0321] 实施例15、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少九个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度20和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度20所组成的组。

[0322] 实施例16、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含以2-theta表示的峰,所述峰包含7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度20、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度20和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度20处的峰。

[0323] 实施例17、一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案基本上如图3G所示。

[0324] 实施例18、一种RAD1901-2HCl的固体形式,其差示扫描量热法(DSC)热谱图包括在218.2°C的熔化起点和在232.1°C处的吸热峰。

[0325] 实施例19、实施例18所述的固体形式,其差示扫描量热法(DSC)热谱图基本如图7的下图所示。

[0326] 实施例20、一种RAD1901-2HCl的固体形式,其热重分析(TGA)基本如图7的上图所示。

[0327] 实施例21、一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少5%w/w是前述实施例中任意一项所述的固体形式。

[0328] 实施例22、一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少25%w/w是前述实施例中任意一项所述的固体形式。

[0329] 实施例23、一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少50%w/w是前述实施例中任意一项所述的固体形式。

[0330] 实施例24、一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少90%w/w是前述实施例中任意一项所述的固体形式。

[0331] 实施例25、一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少95%w/w是前述实施例中任意一项所述的固体形式。

[0332] 实施例26、一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少98%w/w是前述实施例中任意一项所述的固体形式。

[0333] 实施例27、一种药物组合物,包含实施例5-26中任意一项所述的固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0334] 实施例28、一种制备实施例5-27中任意一项所述的固体形式的方法,包括从包含RAD1901-2HCl和溶剂的溶液中沉淀,或在溶剂中制浆RAD1901-2HCl,其中,所述溶剂包含基本上不含甲醇的有机溶剂,并且水的含量等于或低于5%v/v。

[0335] 实施例29、根据实施例28所述的方法,其中,所述有机溶剂选自由正庚烷、乙酸丙酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、1-丙醇、乙醇、叔丁基甲基醚(TBME)、1,4-二恶烷、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈、硝基甲烷及其混合物组成的组。

[0336] 实施例30、一种治疗乳腺癌的方法,包括给有此需要的受试者给药实施例5-26中

任意一项所述的固体形式。

[0337] 实施例31、根据实施例30所述的方法,其中,所述乳腺癌是ER+。

[0338] 实施例32、一种治疗卵巢癌的方法,包括给有此需要的受试者给药根据实施例5-26中任意一项所述的固体形式的RAD1901-2HC1。

[0339] 实施例33、一种固体形式的RAD1901-2HC1,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0340] 实施例34、一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或12.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0341] 实施例35、一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和15.4度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0342] 实施例36、一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、15.4度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和13.4度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0343] 实施例37、一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案基本上如图4H所示。

[0344] 实施例38、一种药物组合物,包含实施例32-37中任意一项所述的固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0345] 实施例39、一种RAD1901-2HC1的固体形式,为水合物。

[0346] 实施例40、根据实施例39所述的RAD1901-2HC1的固体形式,为二水合物。

[0347] 实施例41、根据实施例39或40的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0348] 实施例42、根据实施例39-41中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0349] 实施例43、根据权利要求39-41中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0350] 实施例44、根据实施例39-41中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、23.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和9.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0351] 实施例45、根据实施例39-41中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、23.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和9.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0352] 实施例46、一种RAD1901-2HC1的固体形式,为无定形。

[0353] 实施例47、一种RAD1901-2HC1的形式,为分散基质中的无定形物质。

[0354] 实施例48、一种片剂,其包含分散在基质中的400mg无定形的RAD1901-2HC1。

[0355] 尽管在此详细说明和描述了本发明的具体实施方式,但是本发明不限于此。上述详细描述是作为本发明的示例提供的,不应被解释为构成对本发明的任何限制。对本领域技术人员来说,修改是显而易见的,并且不脱离本发明精神的所有修改都旨在包括在所附权利要求的范围内。

[0356] 更具体地,本申请提供下列各项:

[0357] 1. 一种RAD1901-2HC1的结晶形式。

[0358] 2. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0359] 3. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0360] 4. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0361] 5. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0362] 6. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0363] 7. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0364] 8. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少五个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0365] 9. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少七个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0366] 10. 一种RAD1901-2HC1的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少八个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组

成的组。

[0367] 11. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少九个以2-theta表示的峰,所述峰选自由7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0368] 12. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含以2-theta表示的,7.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、14.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、13.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、25.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.9度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、27.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、11.0度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和16.2度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0369] 13. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案基本上如图3G所示。

[0370] 14. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,其差示扫描量热法(DSC)热谱图包括在218.2°C的熔点起点和在232.1°C处的吸热峰。

[0371] 15. 根据项14所述的固体形式,其差示扫描量热法(DSC)热谱图基本如图7的下图所示。

[0372] 16. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,其热重分析(TGA)基本如图7的上图所示。

[0373] 17. 一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少5%w/w是前述项中任意一项所述的固体形式。

[0374] 18. 一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少25%w/w是前述项中任意一项所述的固体形式。

[0375] 19. 一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少50%w/w是前述项中任意一项所述的固体形式。

[0376] 20. 一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少90%w/w是前述项中任意一项所述的固体形式。

[0377] 21. 一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少95%w/w是前述项中任意一项所述的固体形式。

[0378] 22. 一种包含RAD1901的组合物,其中,RAD1901总量的至少98%w/w是前述项中任意一项所述的固体形式。

[0379] 23. 一种药物组合物,包含前述项中任意一项所述的固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0380] 24. 一种制备前述项中任意一项所述的固体形式的方法,包括从包含RAD1901-2HCl和溶剂的溶液中沉淀,或在溶剂中制浆RAD1901-2HCl,其中,所述溶剂包含除甲醇之外的有机溶剂,并且水的含量等于或低于5%v/v。

[0381] 25. 根据项24所述的方法,其中,所述有机溶剂选自由正庚烷、乙酸丙酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、1-丙醇、乙醇、叔丁基甲基醚(TBME)、1,4-二恶烷、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈、硝基甲烷及其混合物组成的组。

[0382] 26. 一种治疗乳腺癌的方法,包括给有此需要的受试者施用项1-16中任意一项所

述的固体形式。

[0383] 27. 根据项26所述的方法,其中,所述乳腺癌是ER+。

[0384] 28. 一种治疗卵巢癌的方法,包括给有此需要的受试者施用项1-16中任意一项所述的RAD1901-2HCl的固体形式。

[0385] 29—一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0386] 30. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或12.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0387] 31. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和15.4度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0388] 32. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由6.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、15.4度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、18.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和13.4度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0389] 33. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,在大约0%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案基本上如图4H所示。

[0390] 34. 一种药物组合物,其中,包含项28-32中任意一项所述的固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0391] 35. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,为水合物。

[0392] 36. 根据项35所述的RAD1901-2HCl的固体形式,为二水合物。

[0393] 37. 根据项35或36所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0394] 38. 根据项35-37中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含一个以2-theta表示的在5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和/或21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 处的峰。

[0395] 39. 根据项35-37中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少两个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0396] 40. 根据项35-37中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少三个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、23.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和9.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0397] 41. 根据项35-37中任意一项所述的固体形式,在大约92%的相对湿度下,其X-射线粉末衍射图案包含至少四个以2-theta表示的峰,所述峰选自由5.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、21.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、24.8度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、23.3度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 、12.1度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 和9.5度 $2\theta \pm 0.2$ 度 2θ 所组成的组。

[0398] 42. 一种RAD1901-2HCl的固体形式,为无定形。

[0399] 43. 一种RAD1901-2HCl的形式,为分散基质中的无定形物质。

[0400] 44. 一种片剂,其包含分散在基质中的400mg无定形的RAD1901-2HCl。

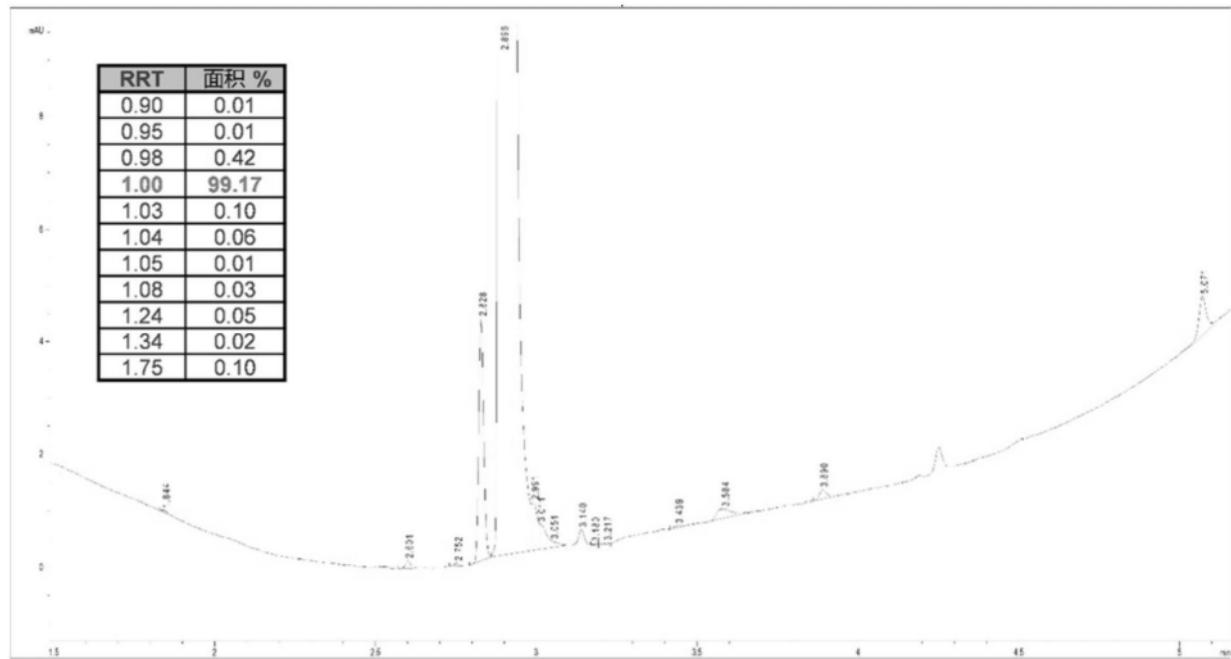


图1A

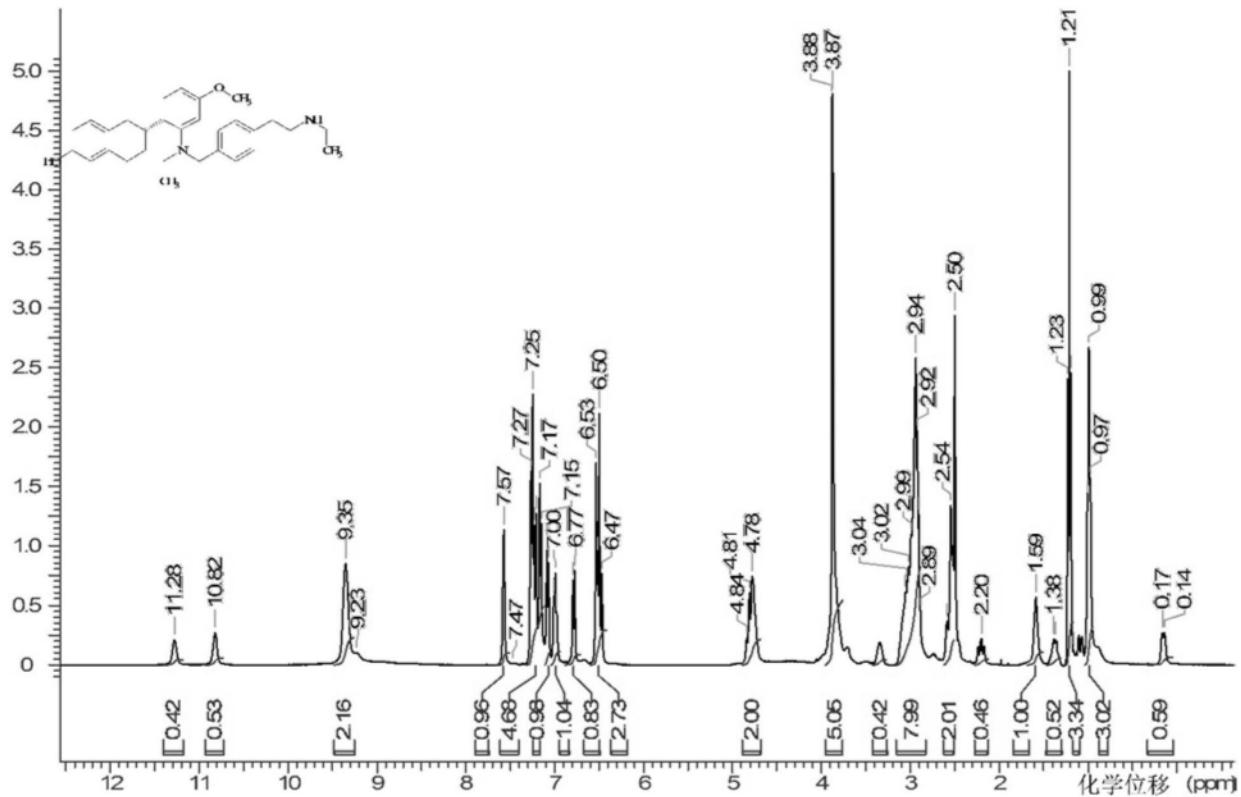


图1B

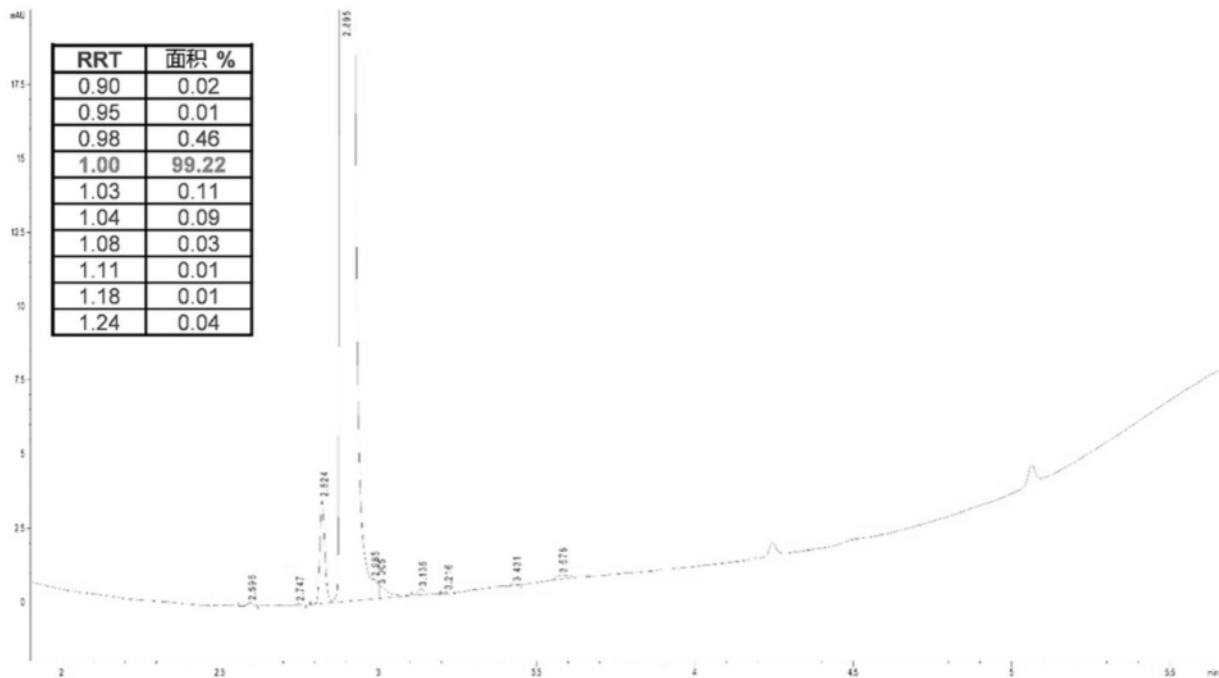


图2A

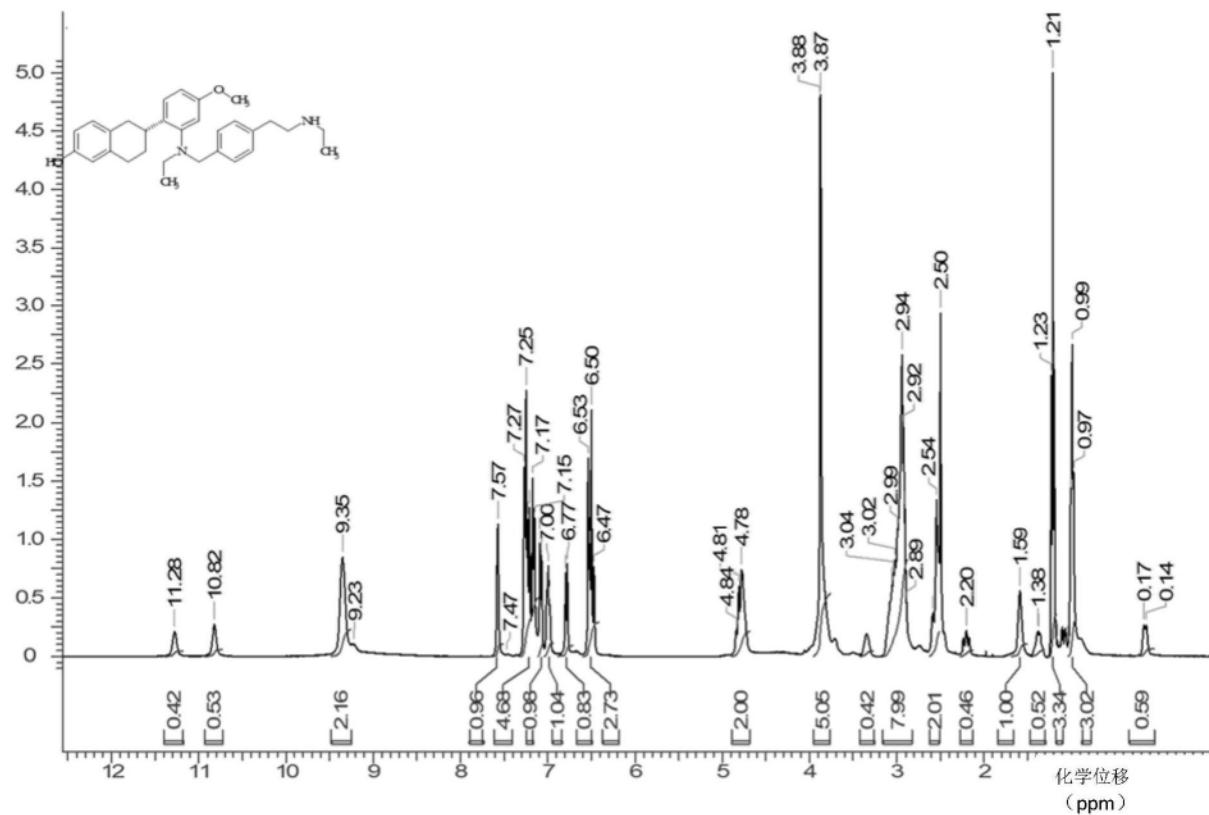


图2B

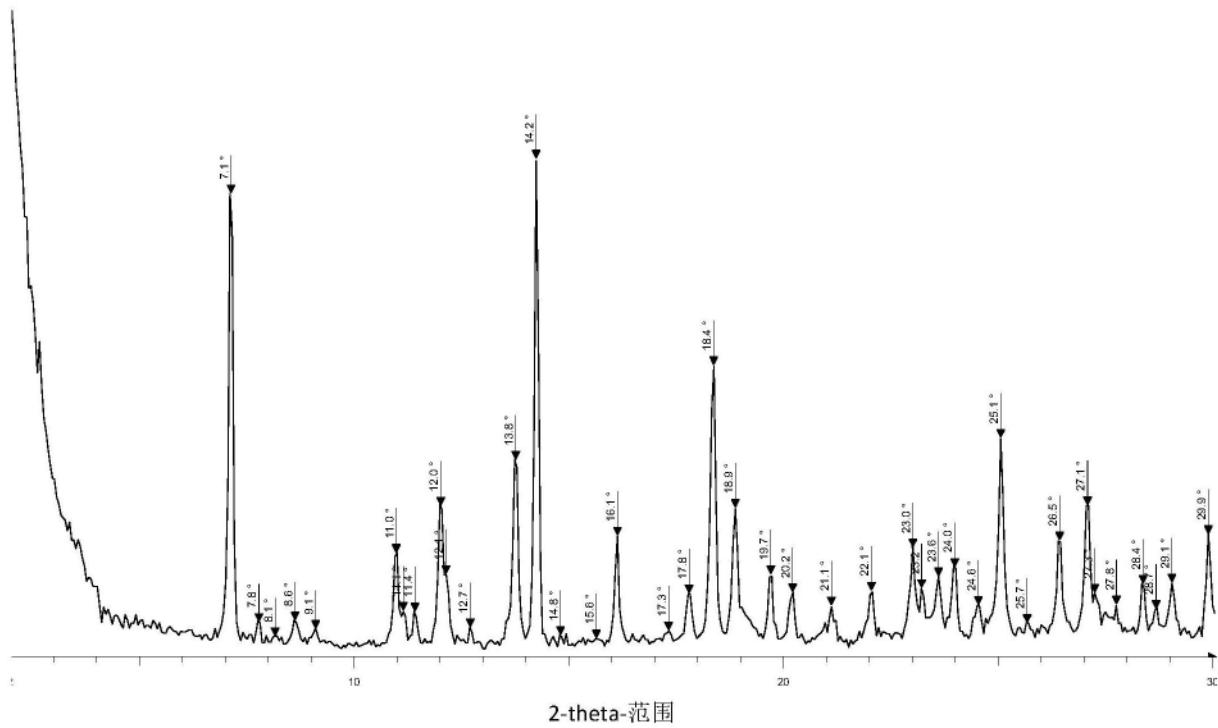


图3A

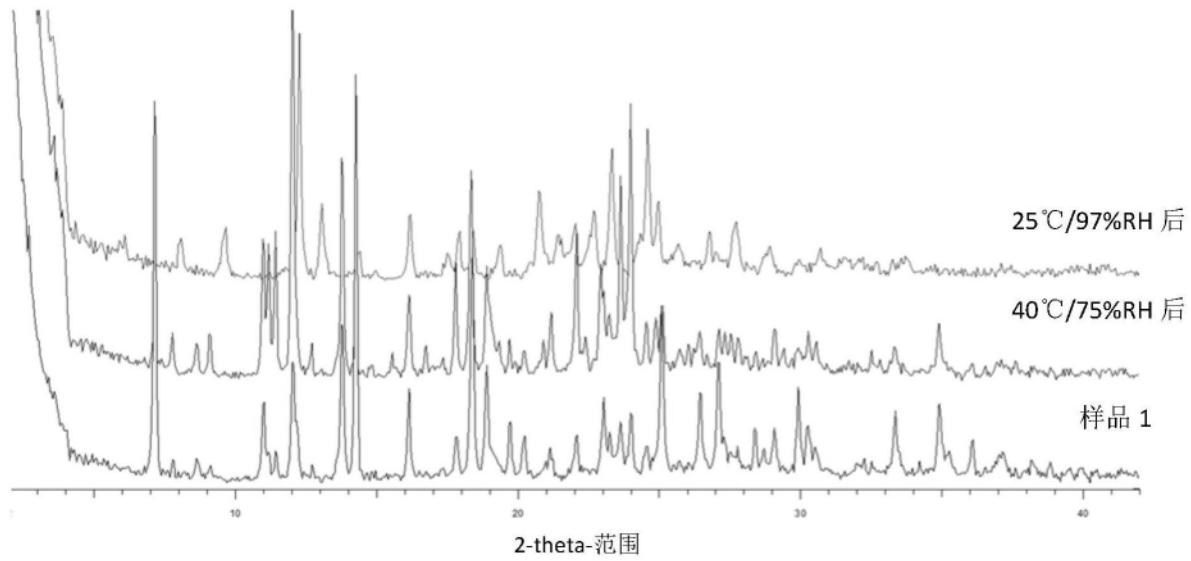


图3B

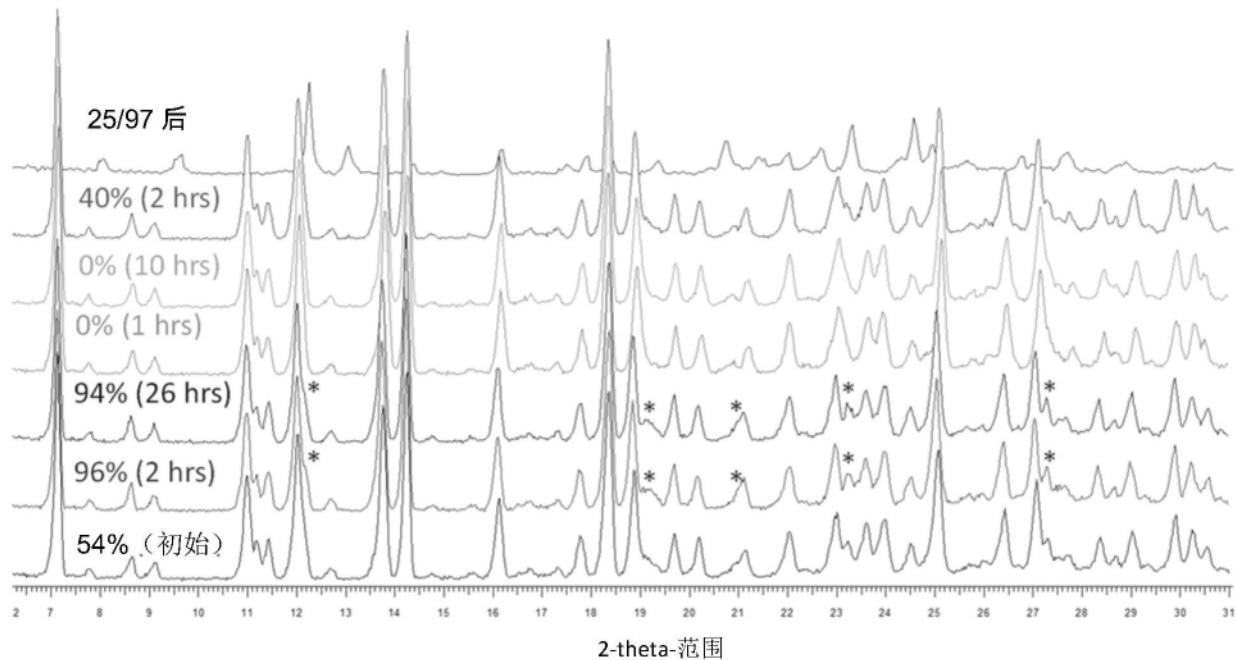


图3C

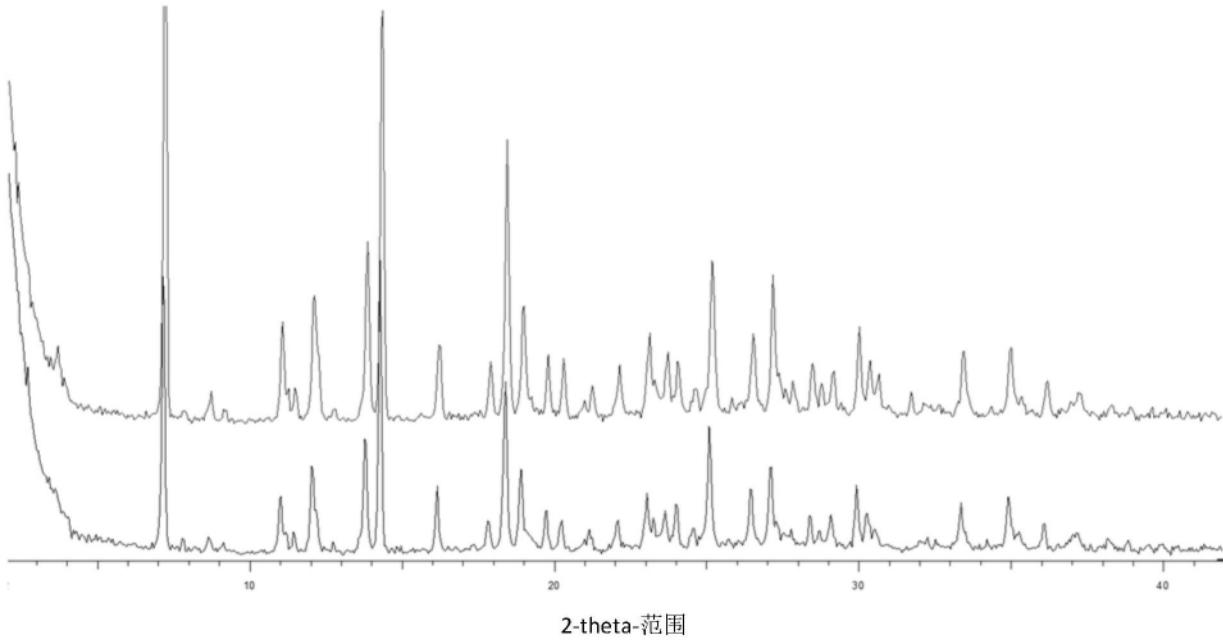


图3D

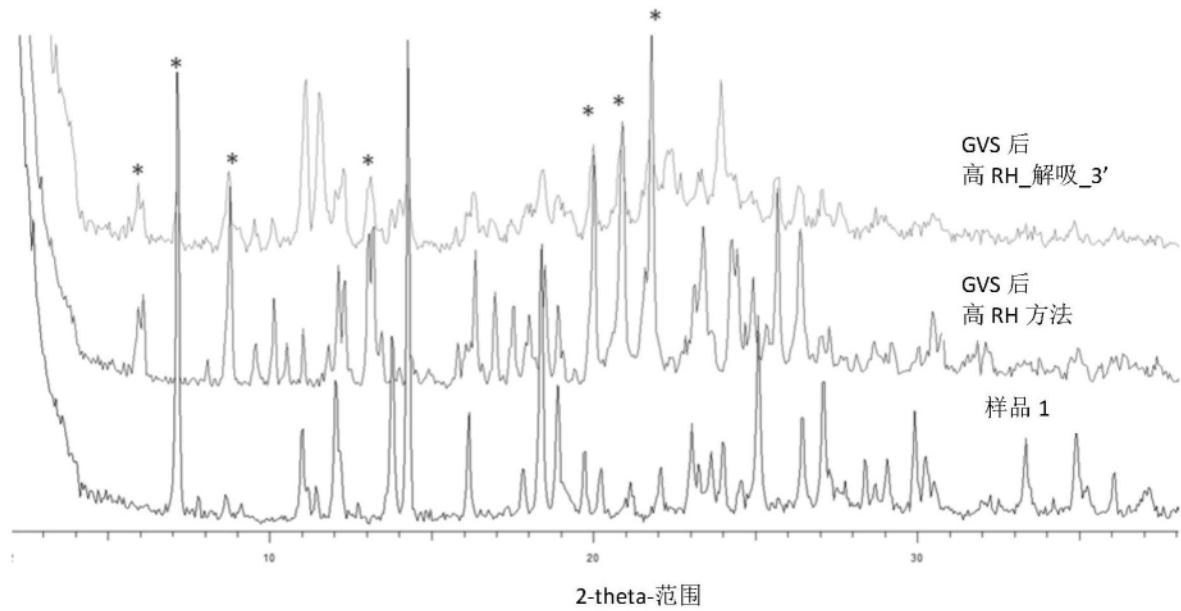


图3E

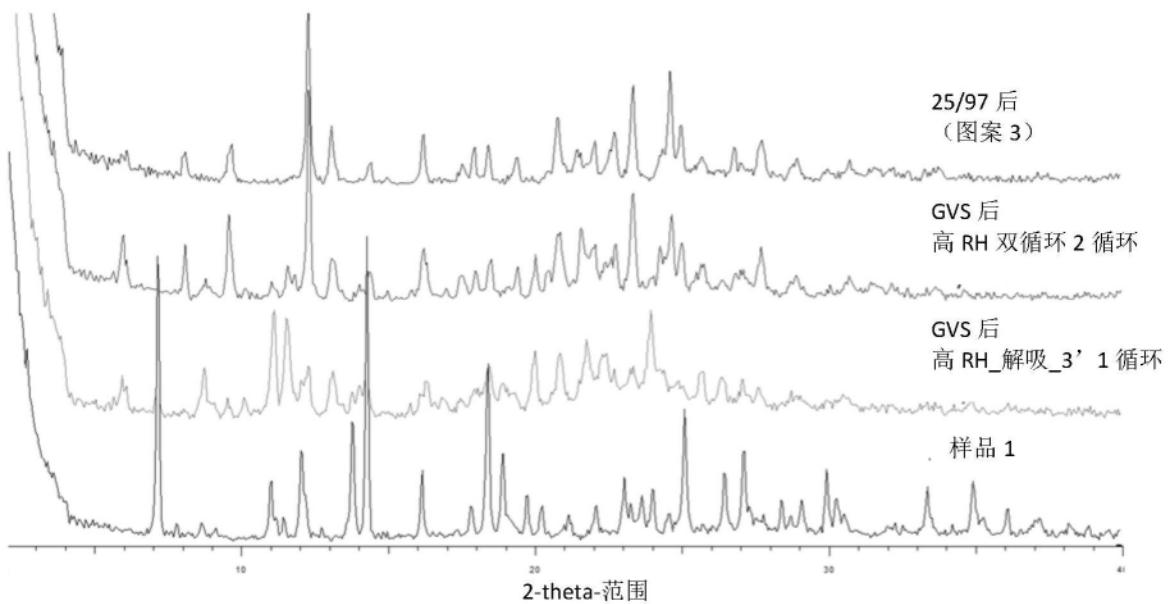


图3F

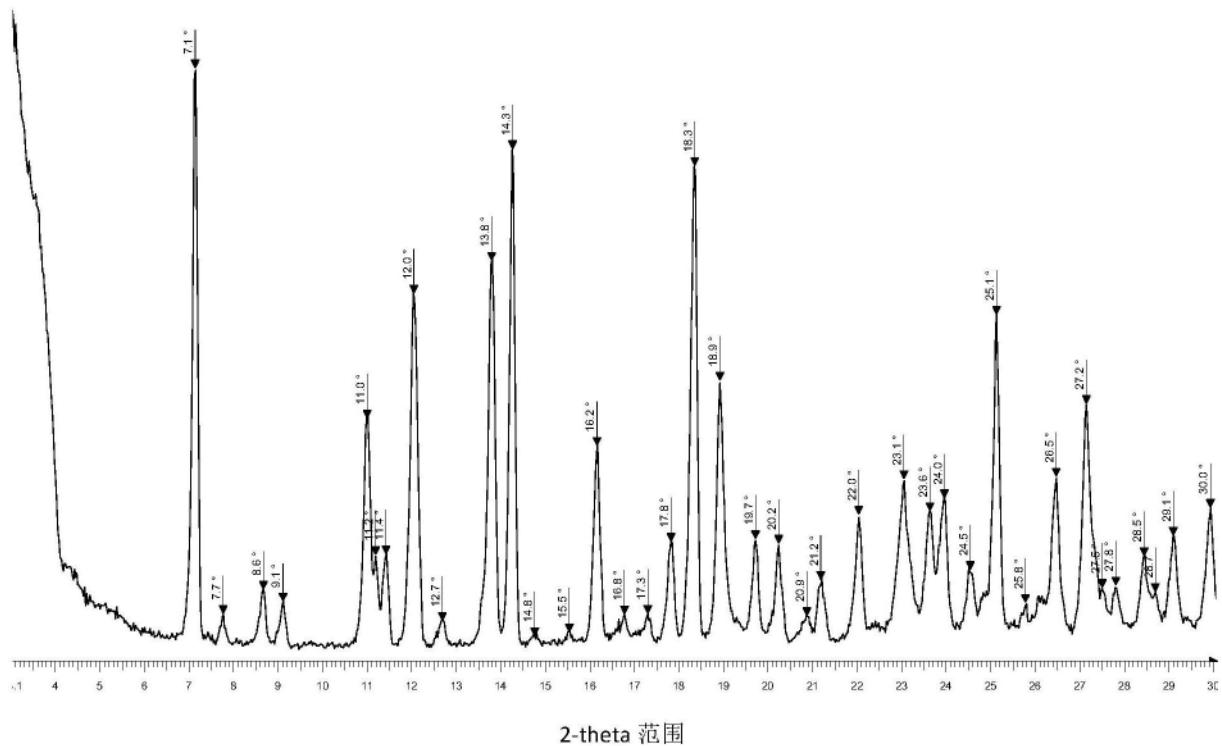


图3G

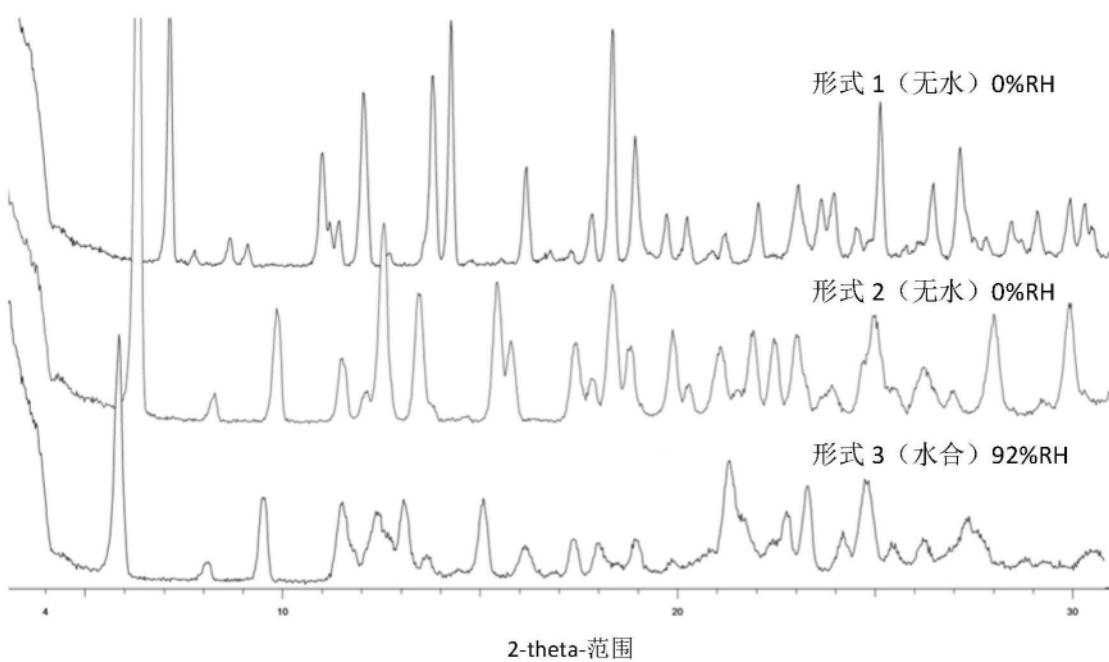


图3H

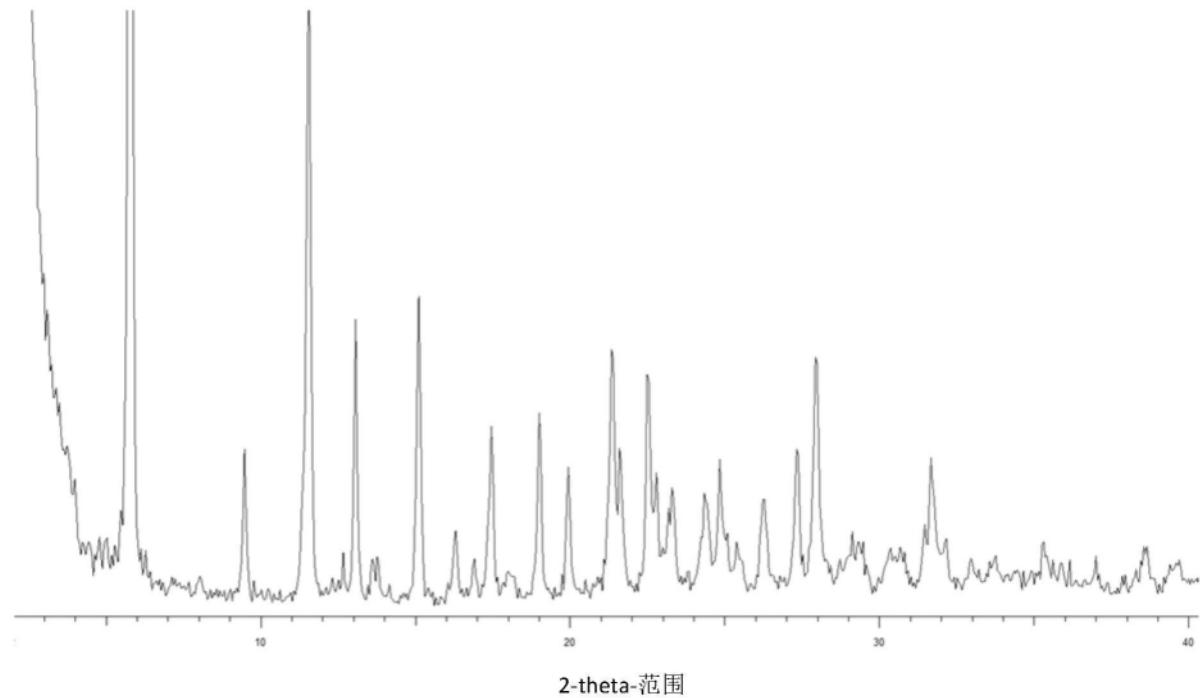


图4A

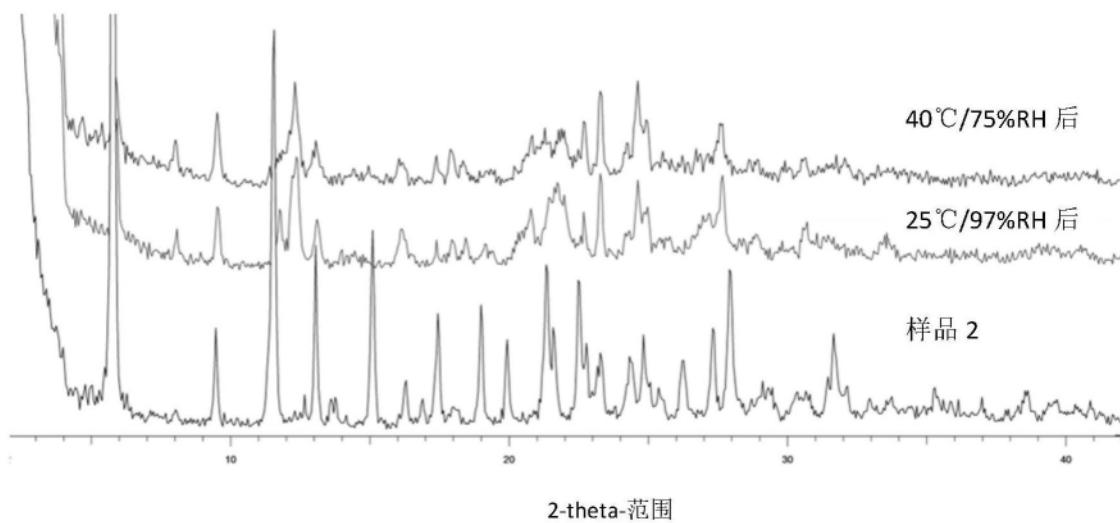


图4B

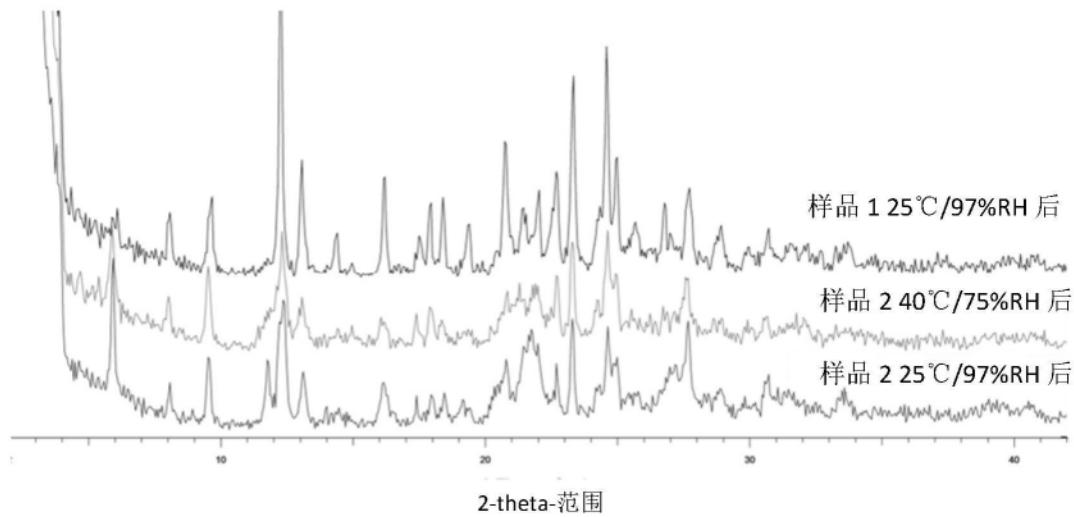


图4C

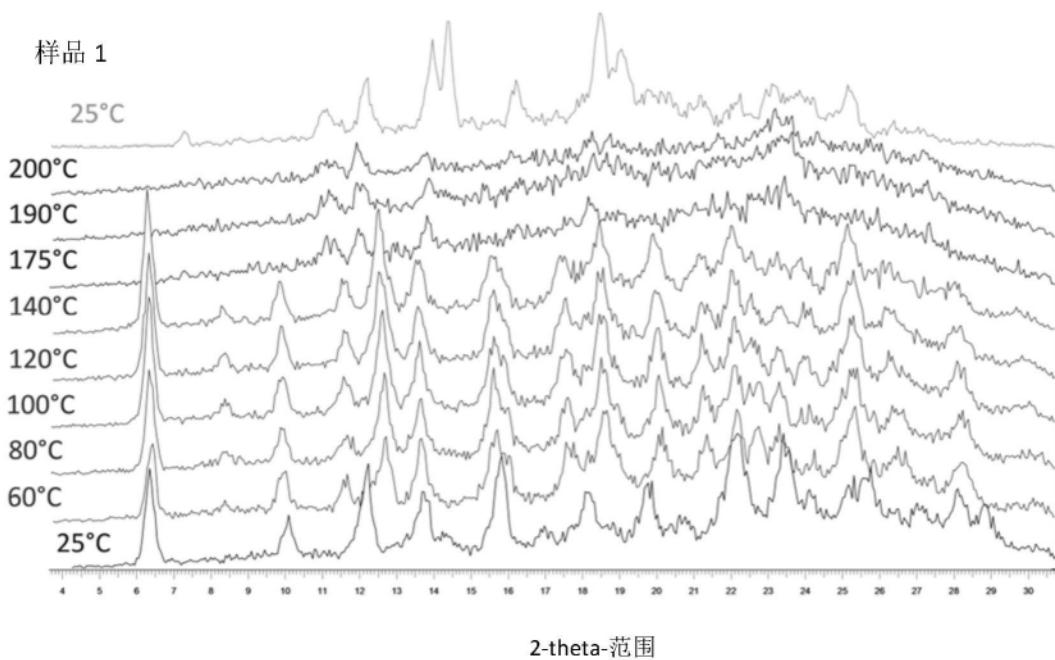


图4D

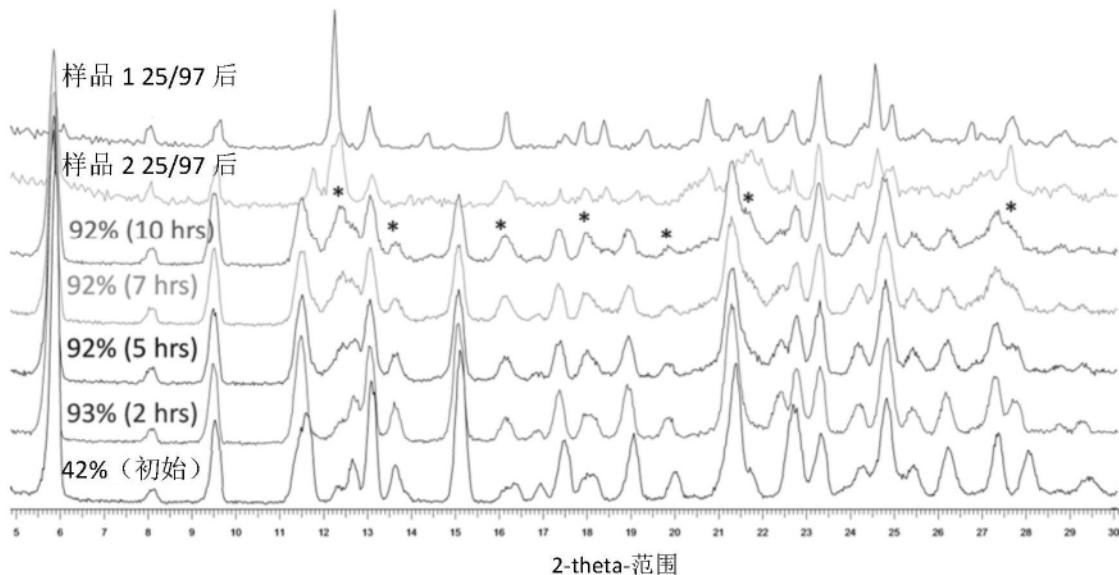


图4E

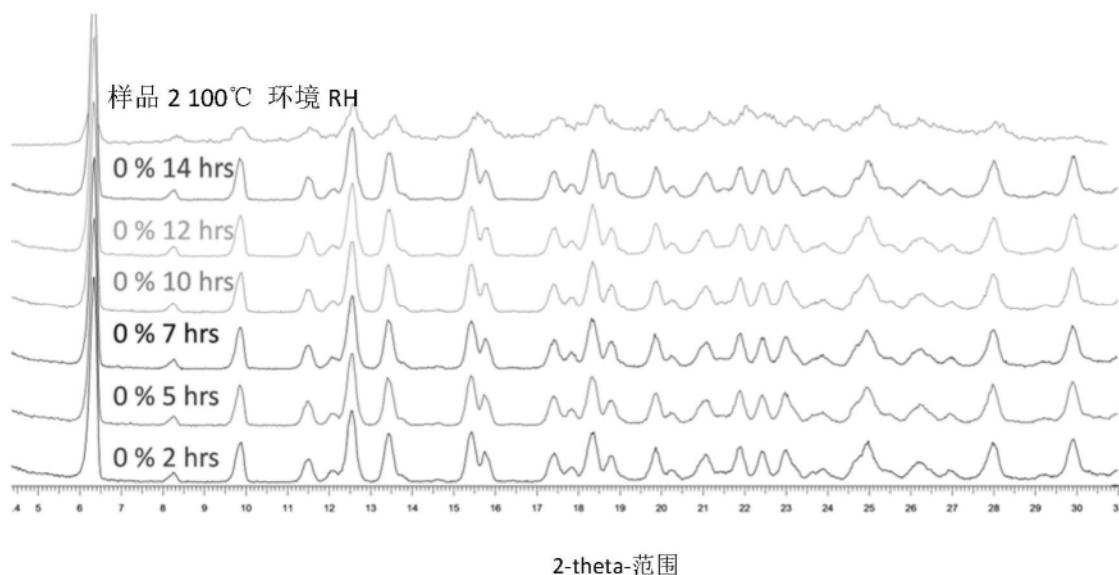


图4F

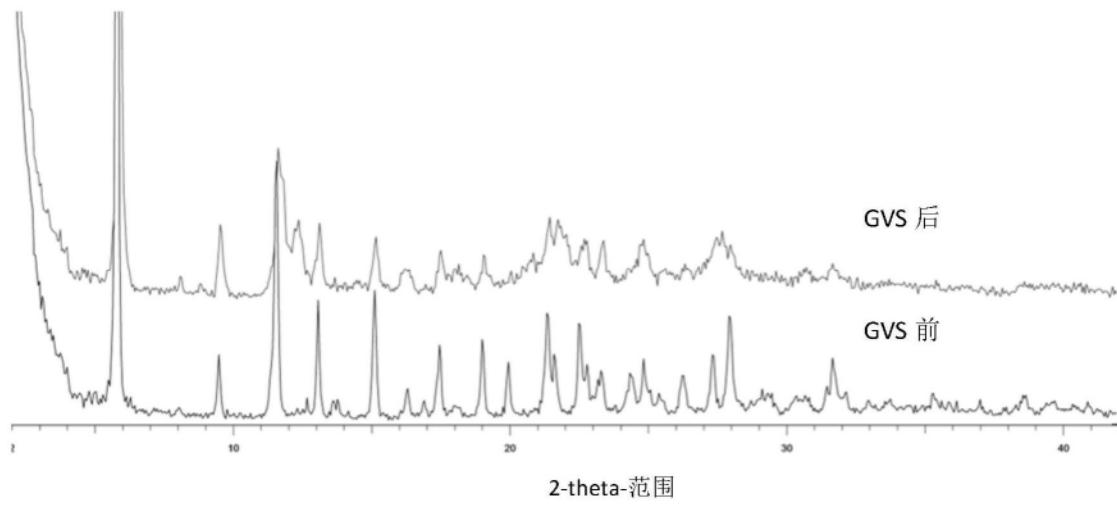


图4G

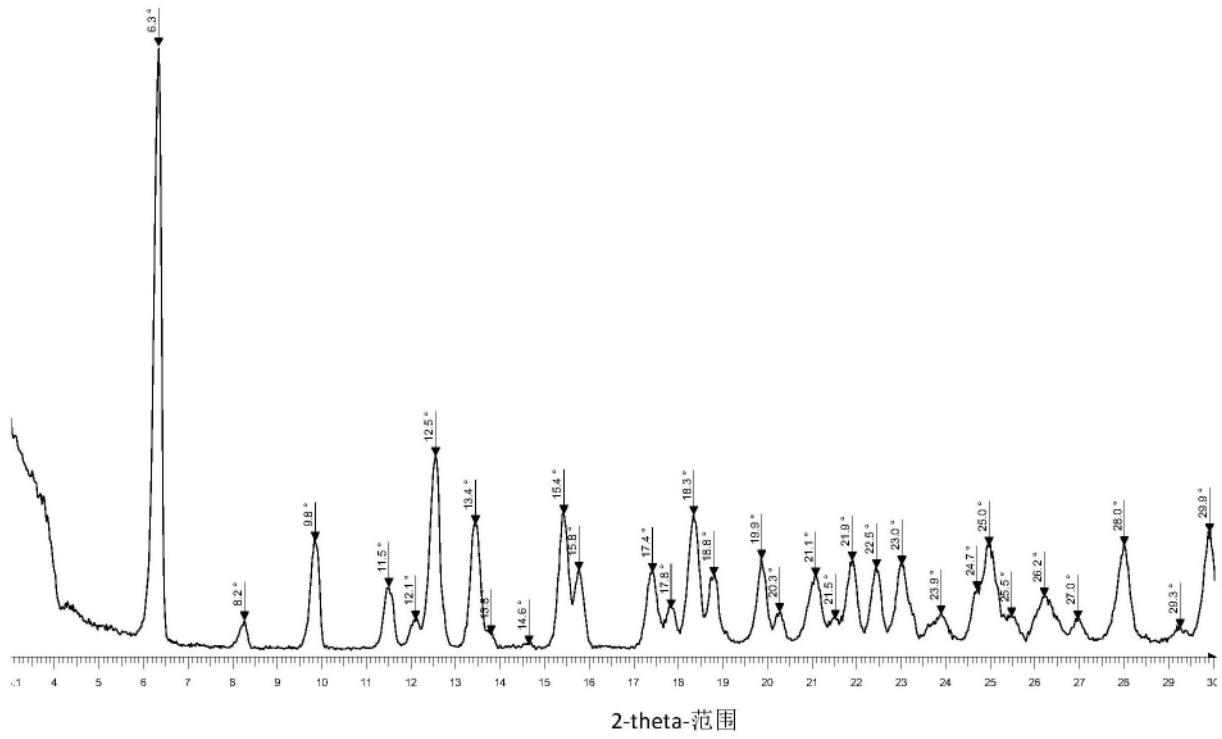


图4H

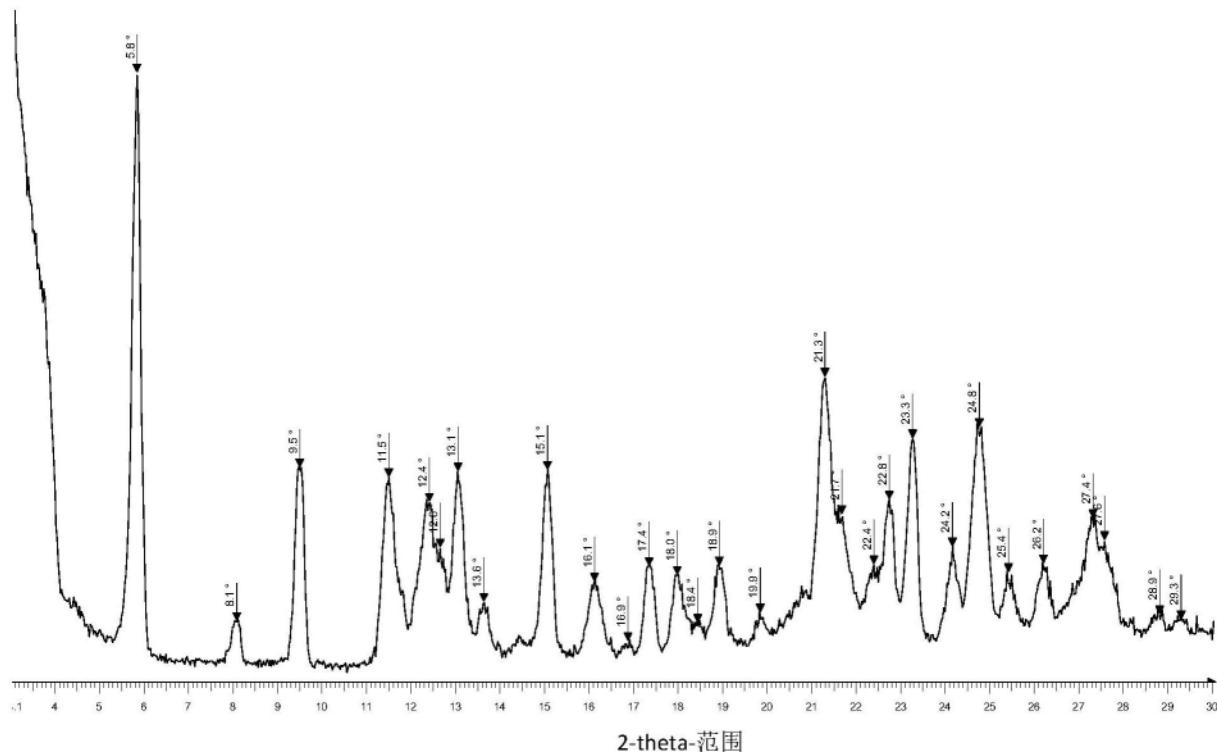


图4I

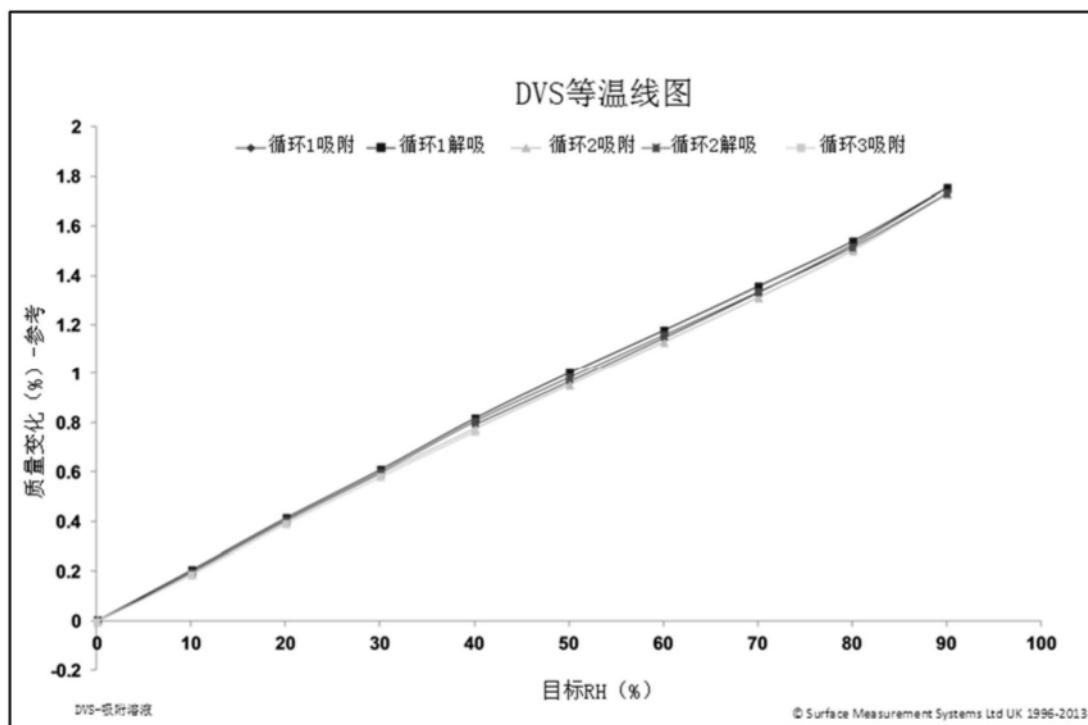


图5A

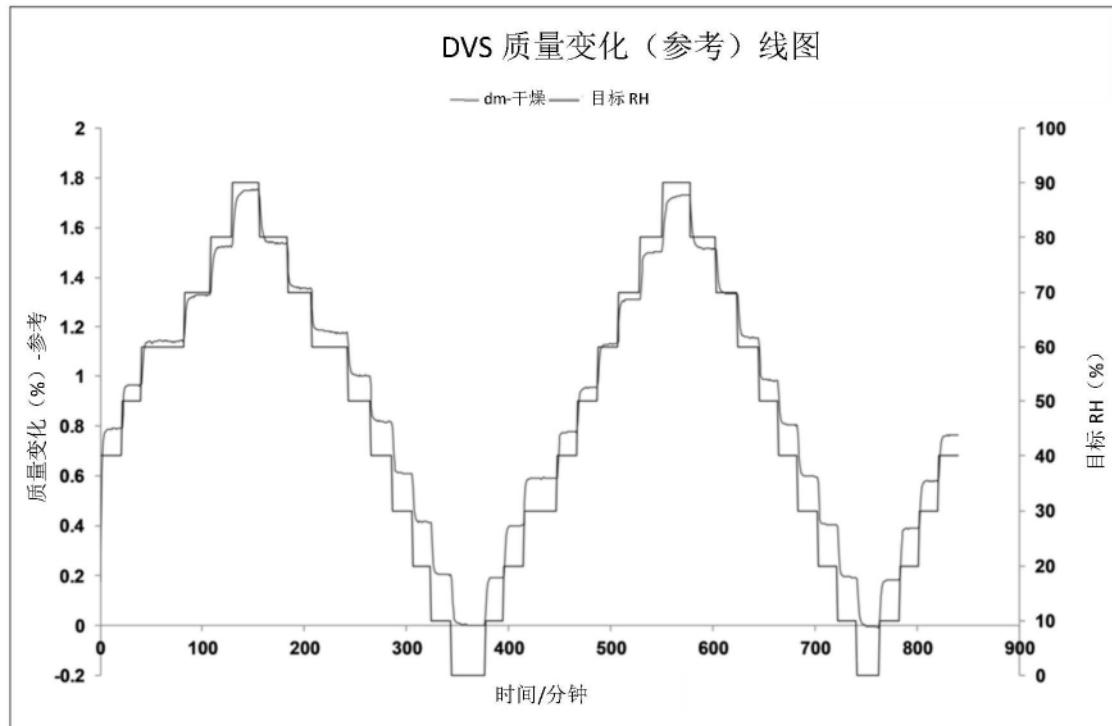


图 5B

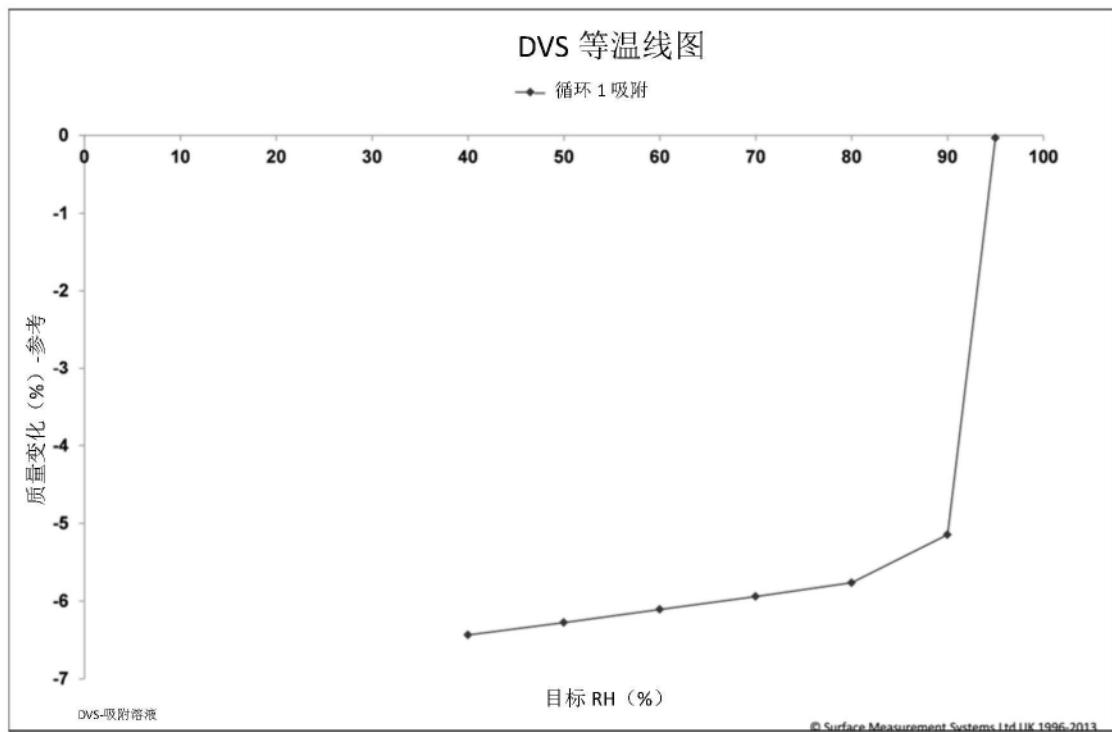


图 5C

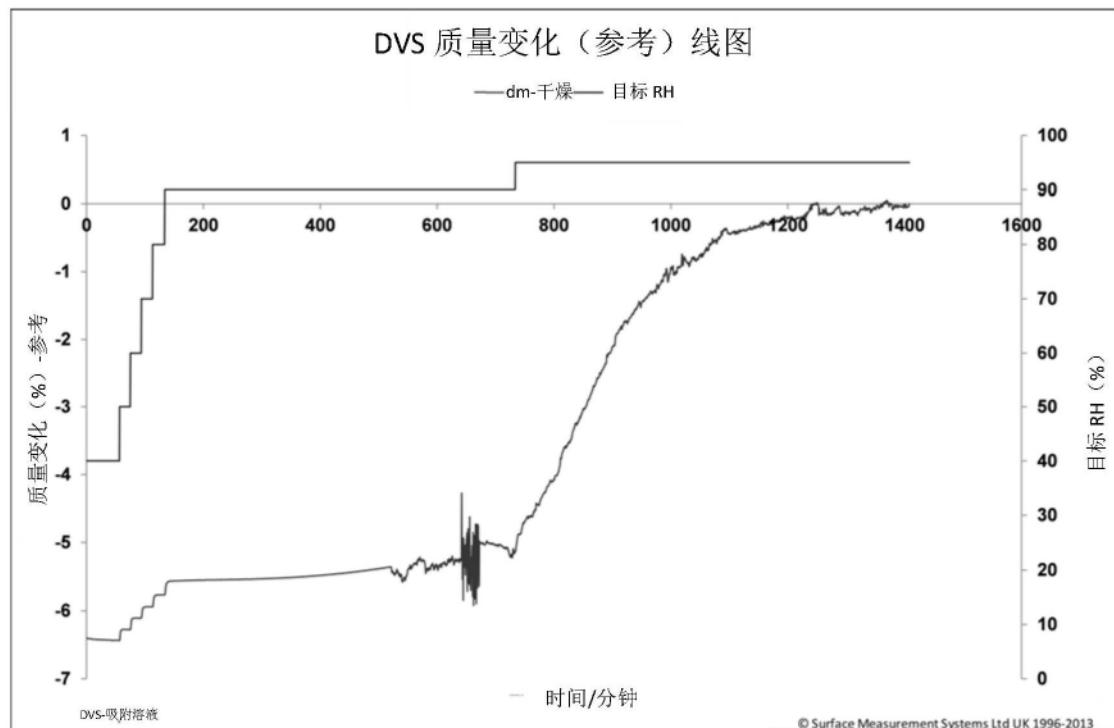


图5D

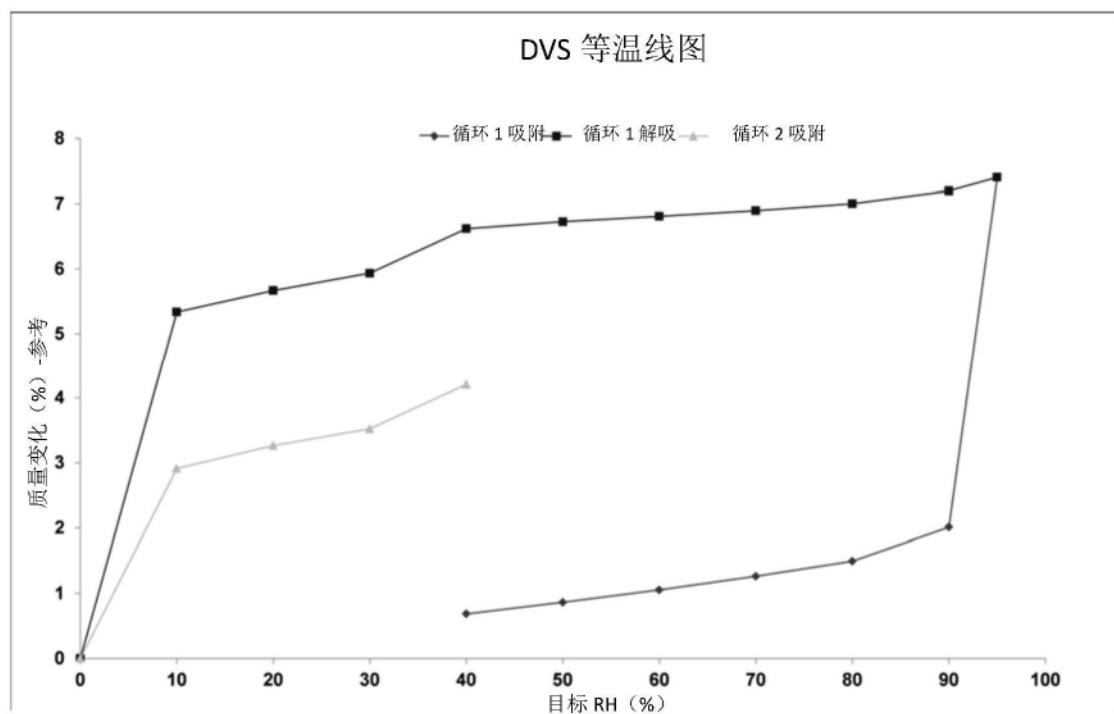


图5E

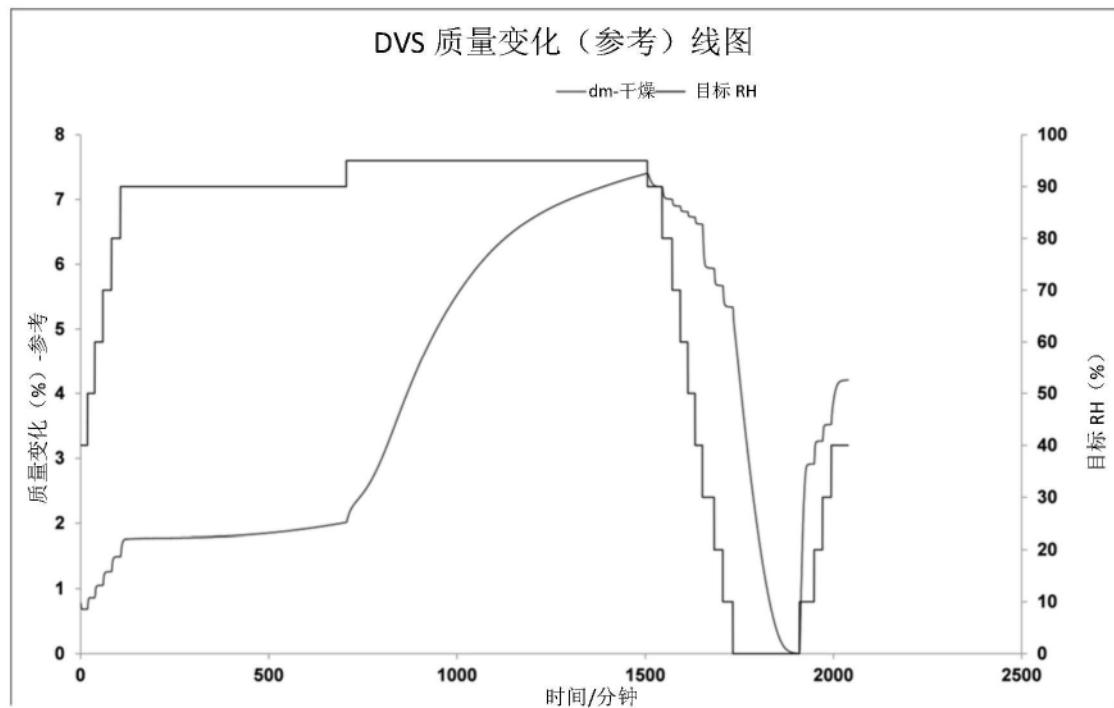


图5F

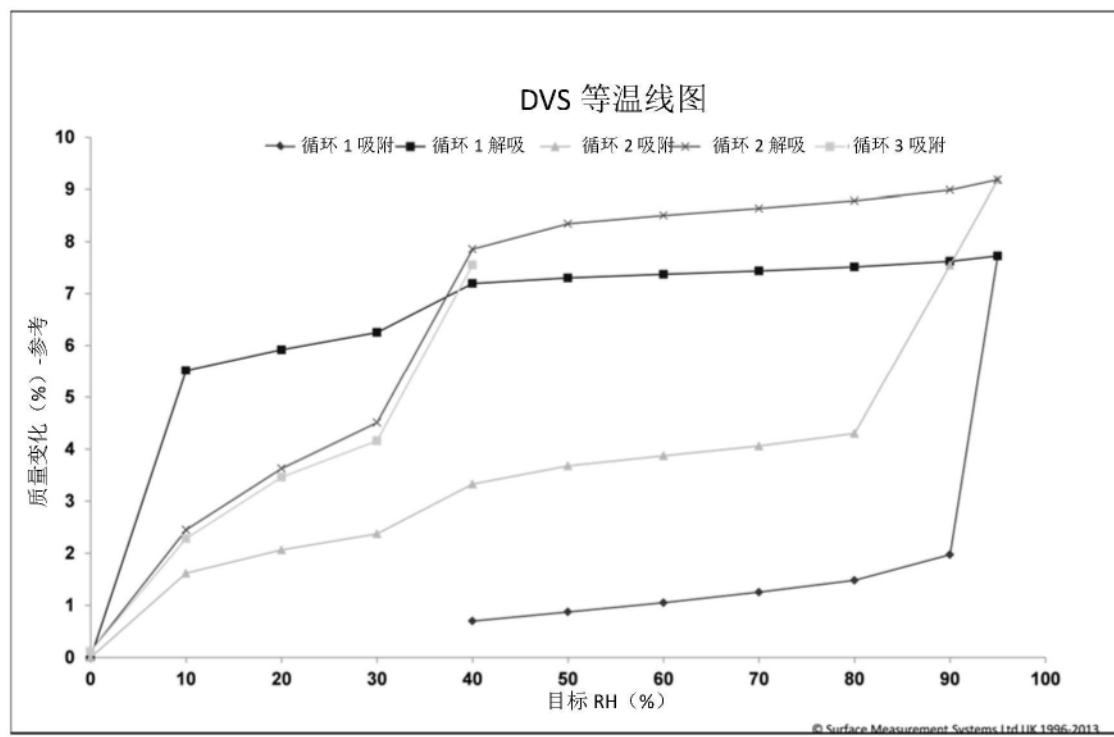


图5G

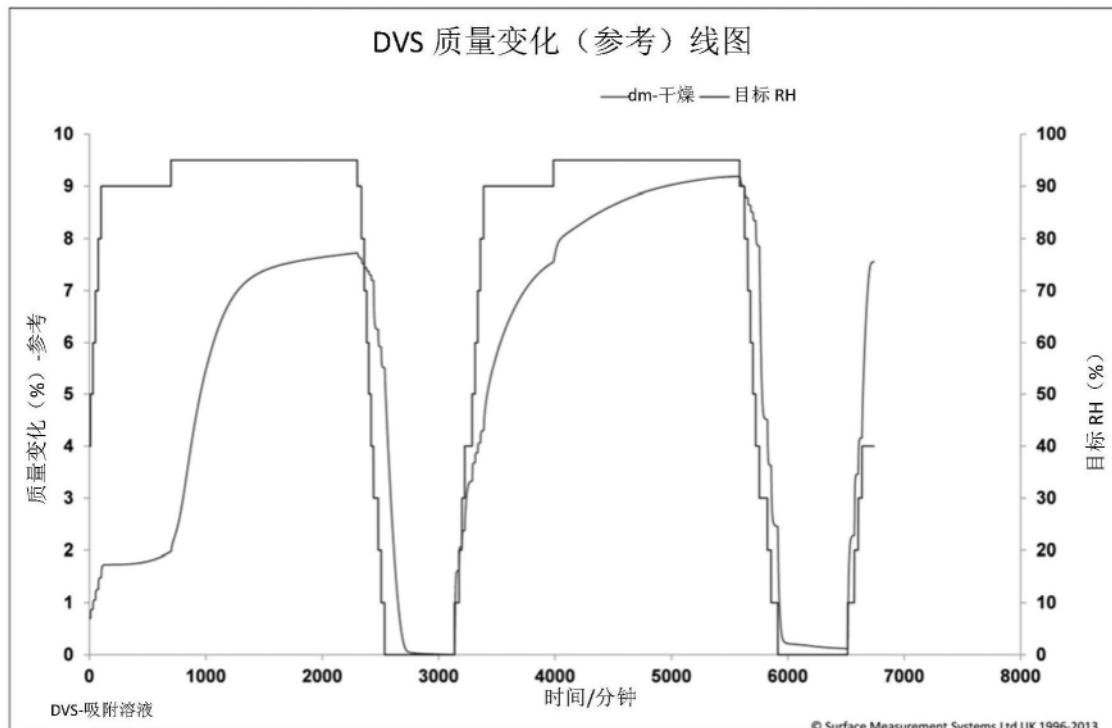


图5H

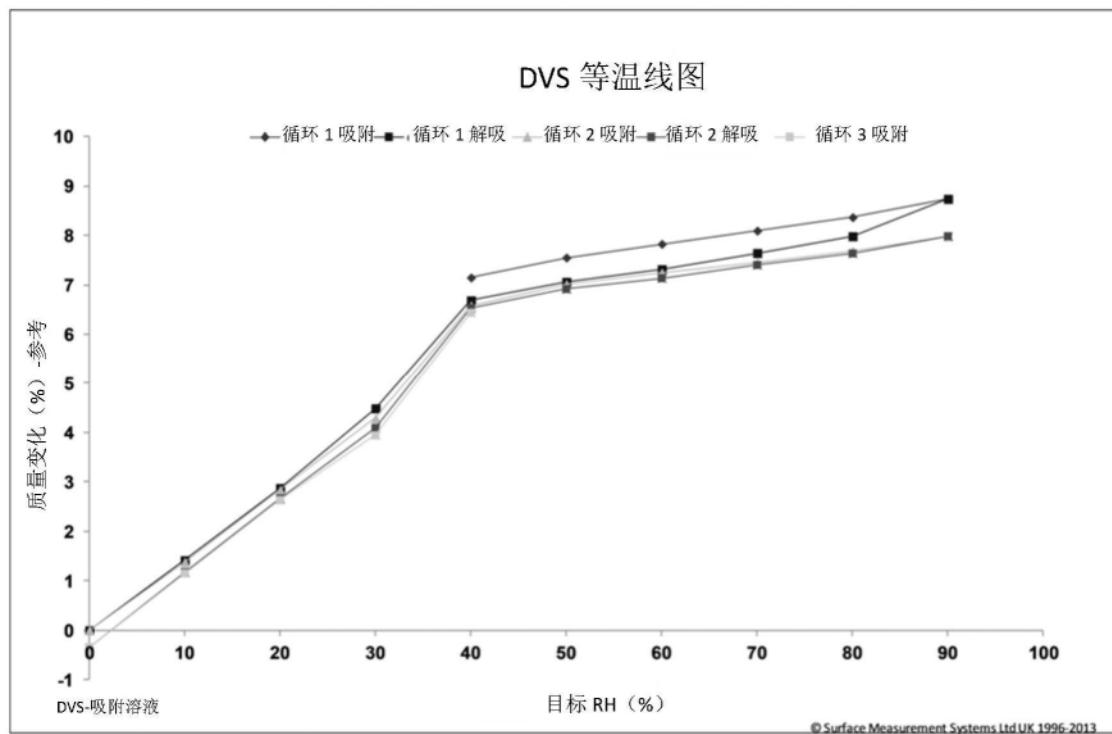


图6A

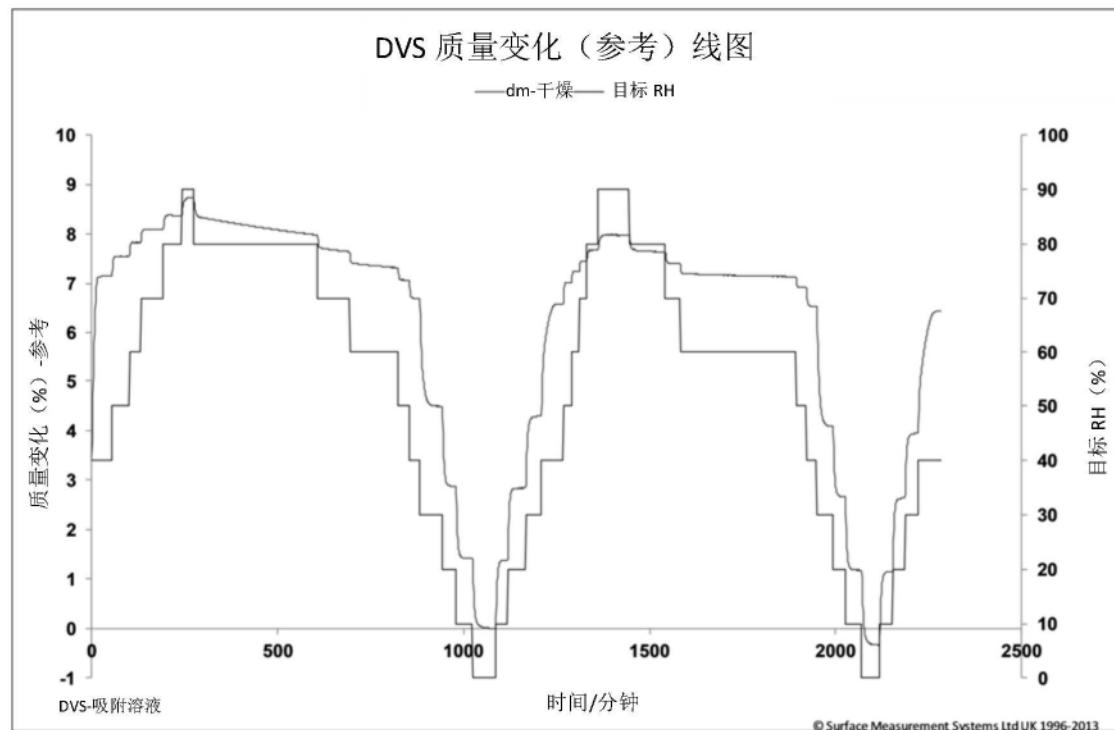


图6B

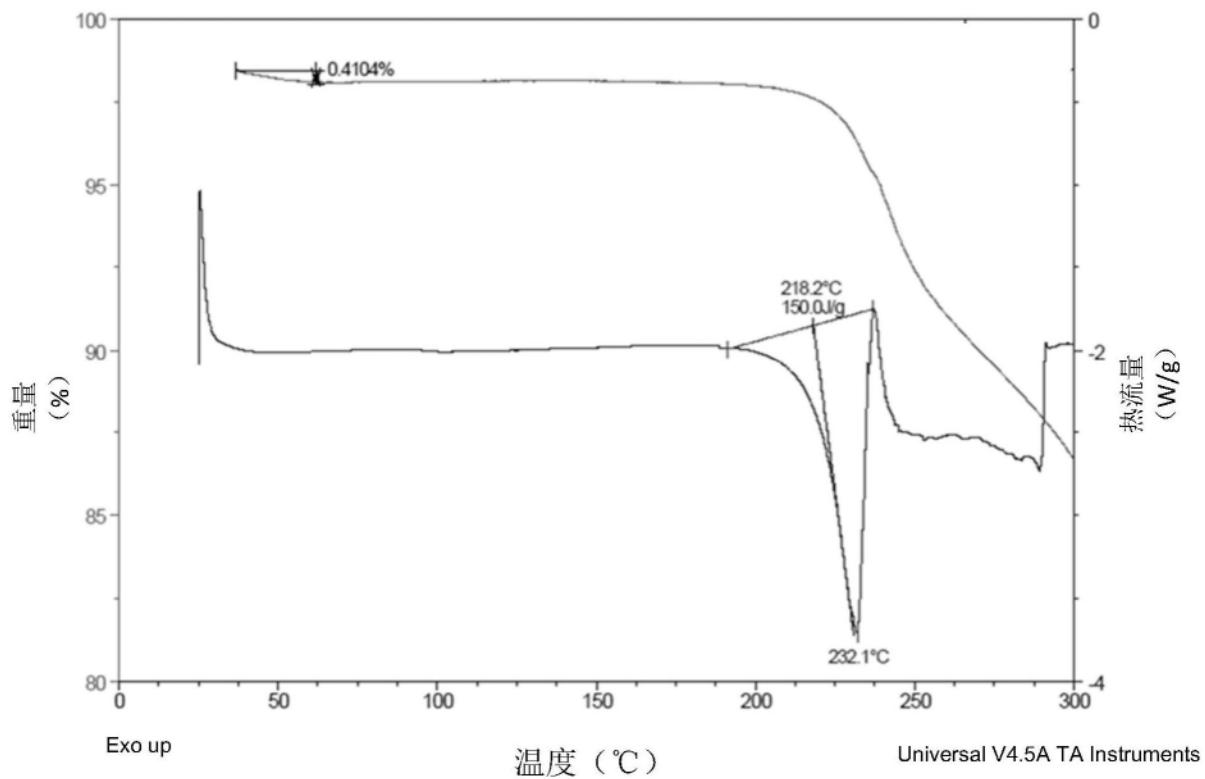


图7

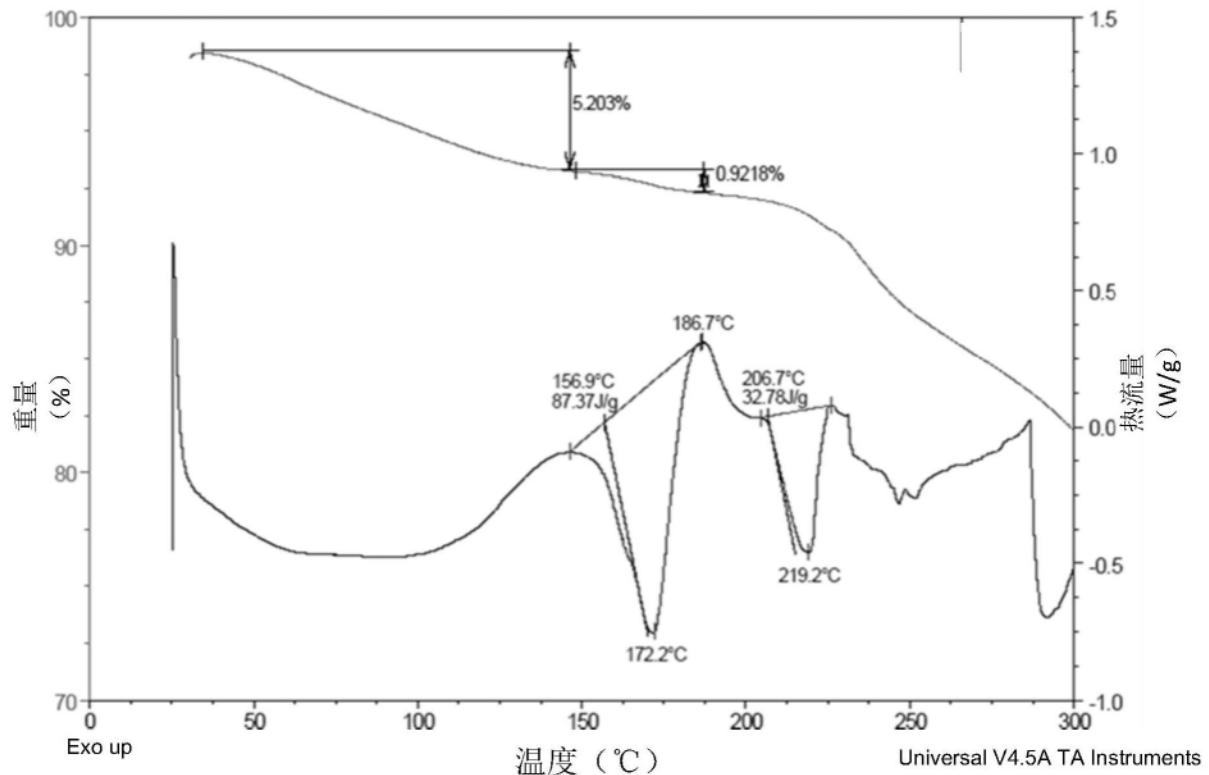


图8

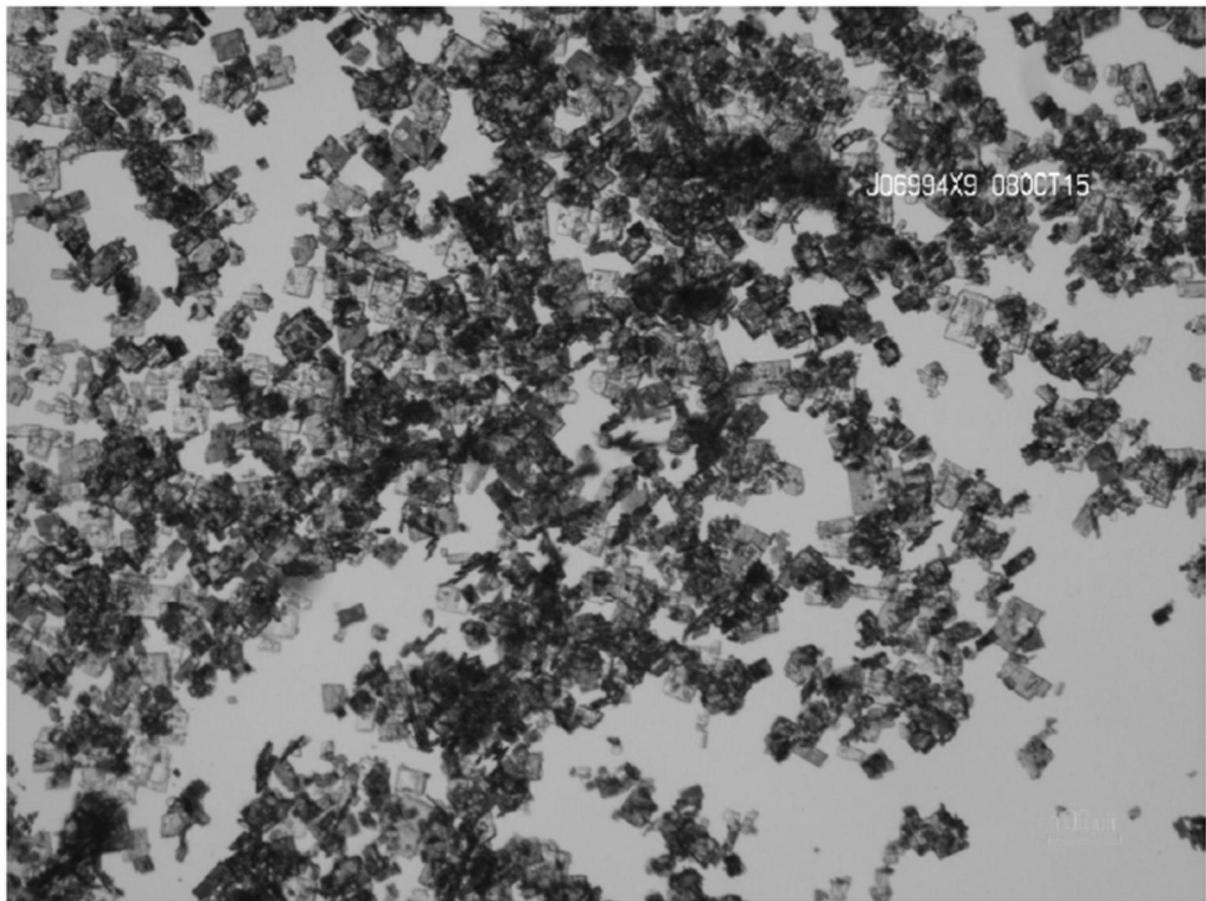


图9A

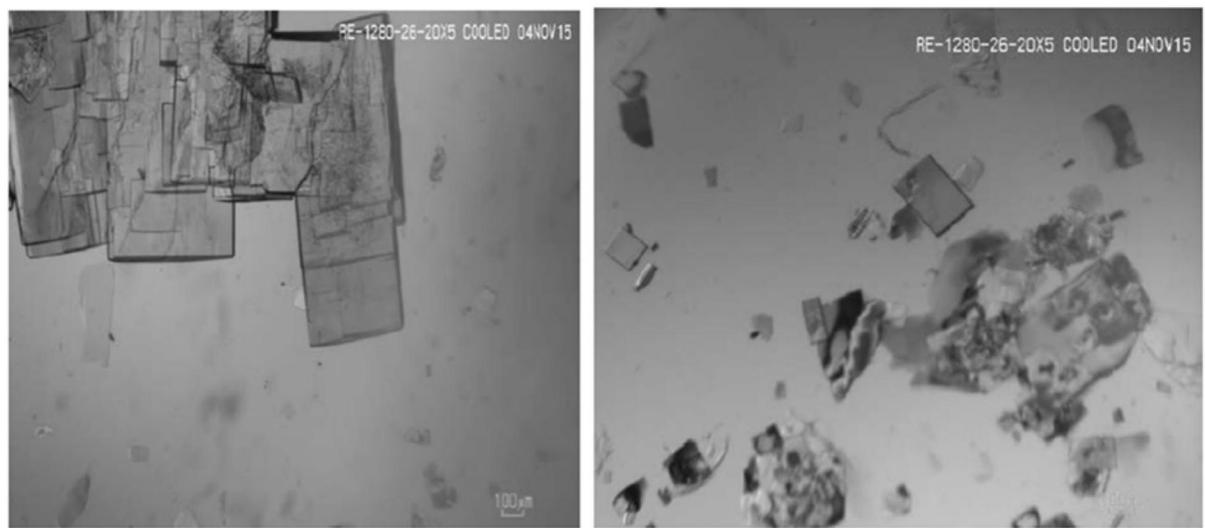


图9B

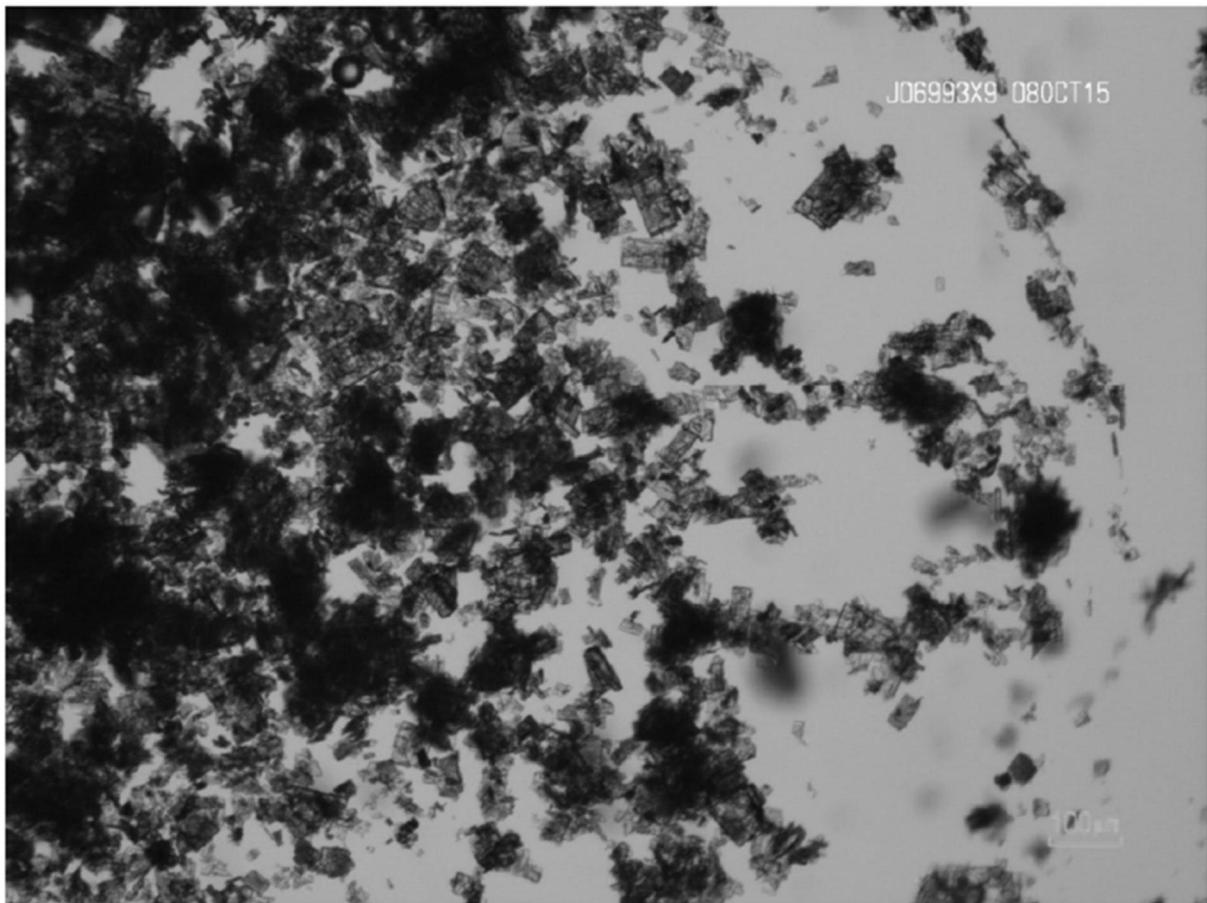


图10

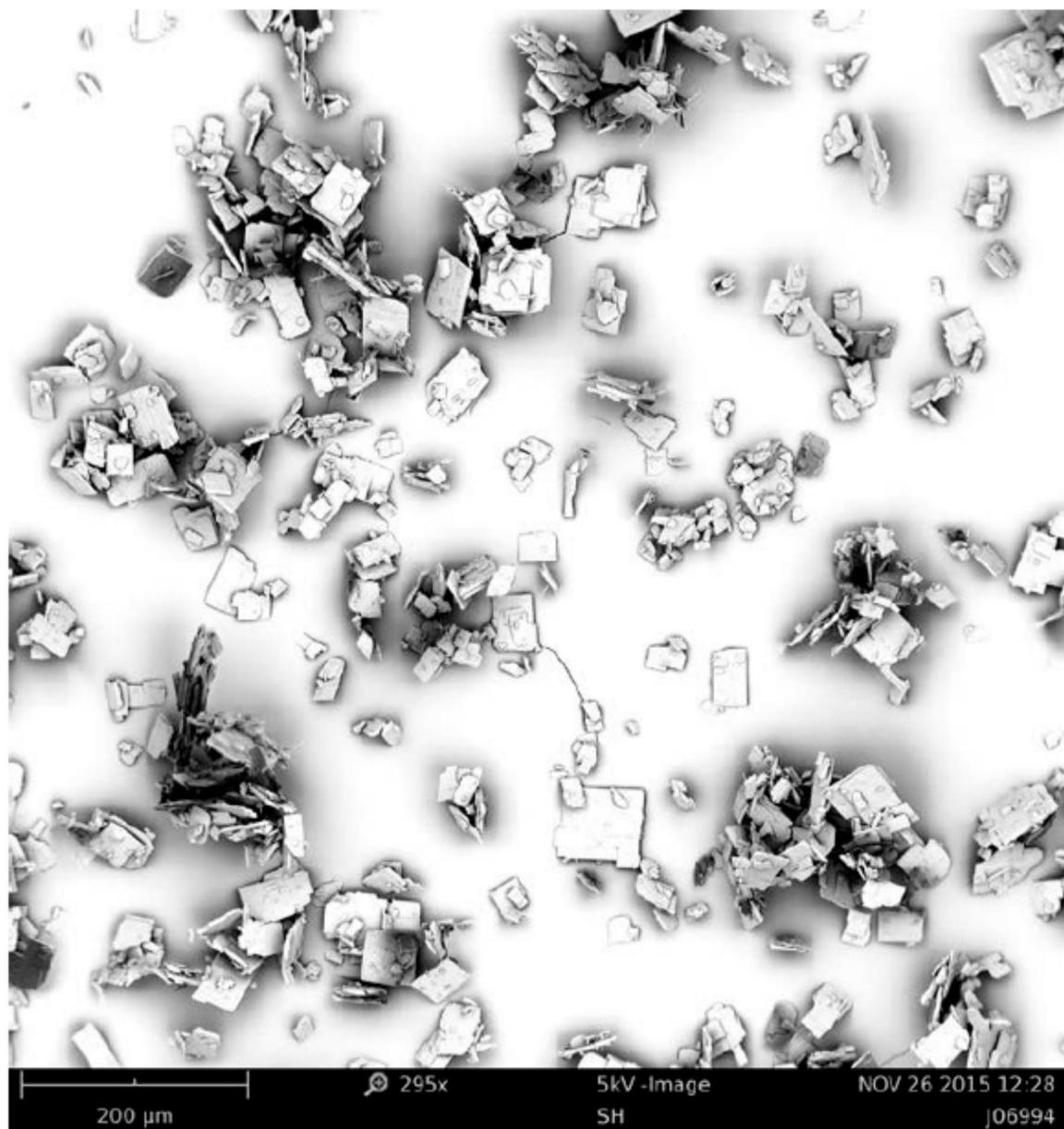


图11A

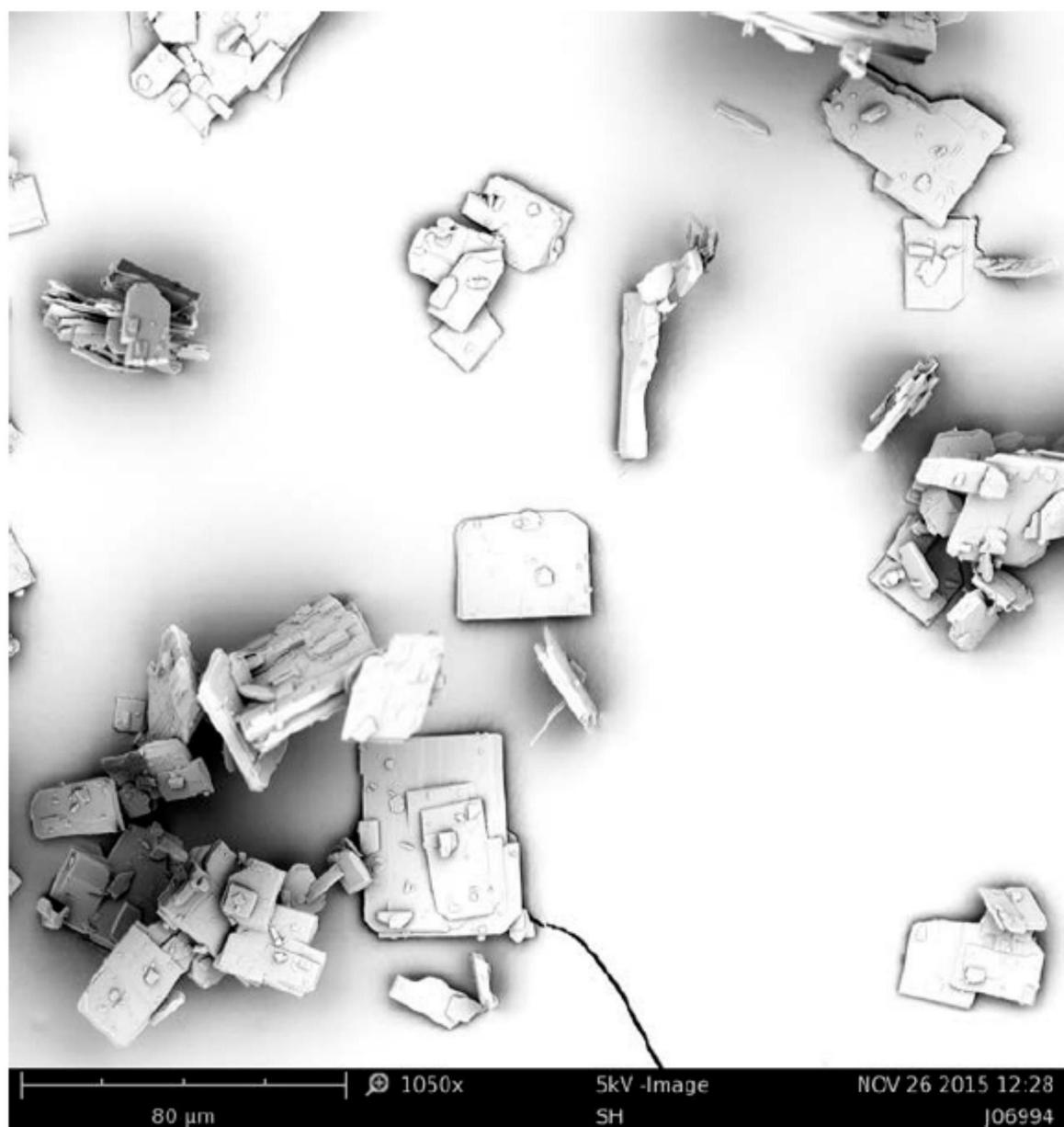


图11B

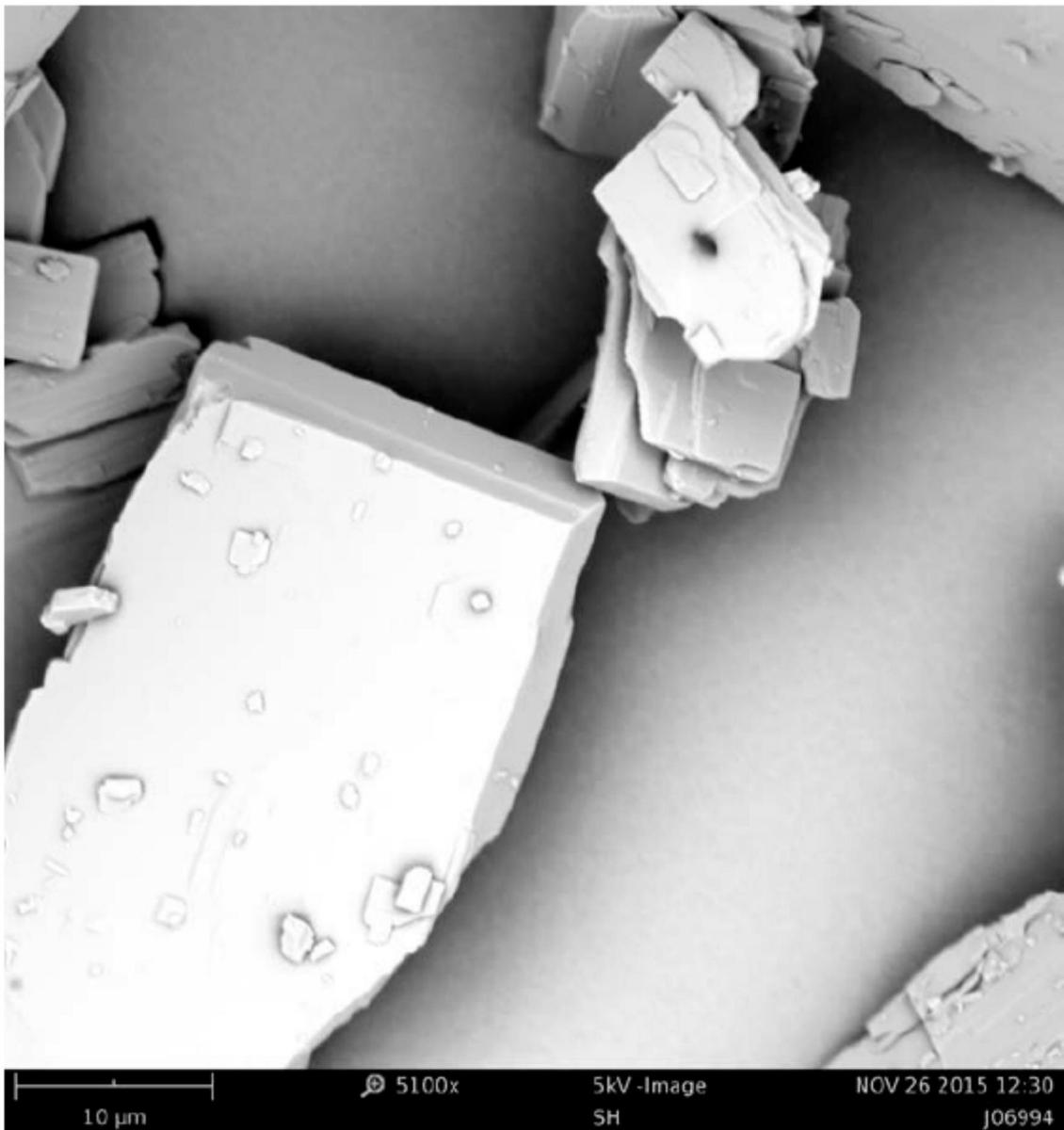


图11C

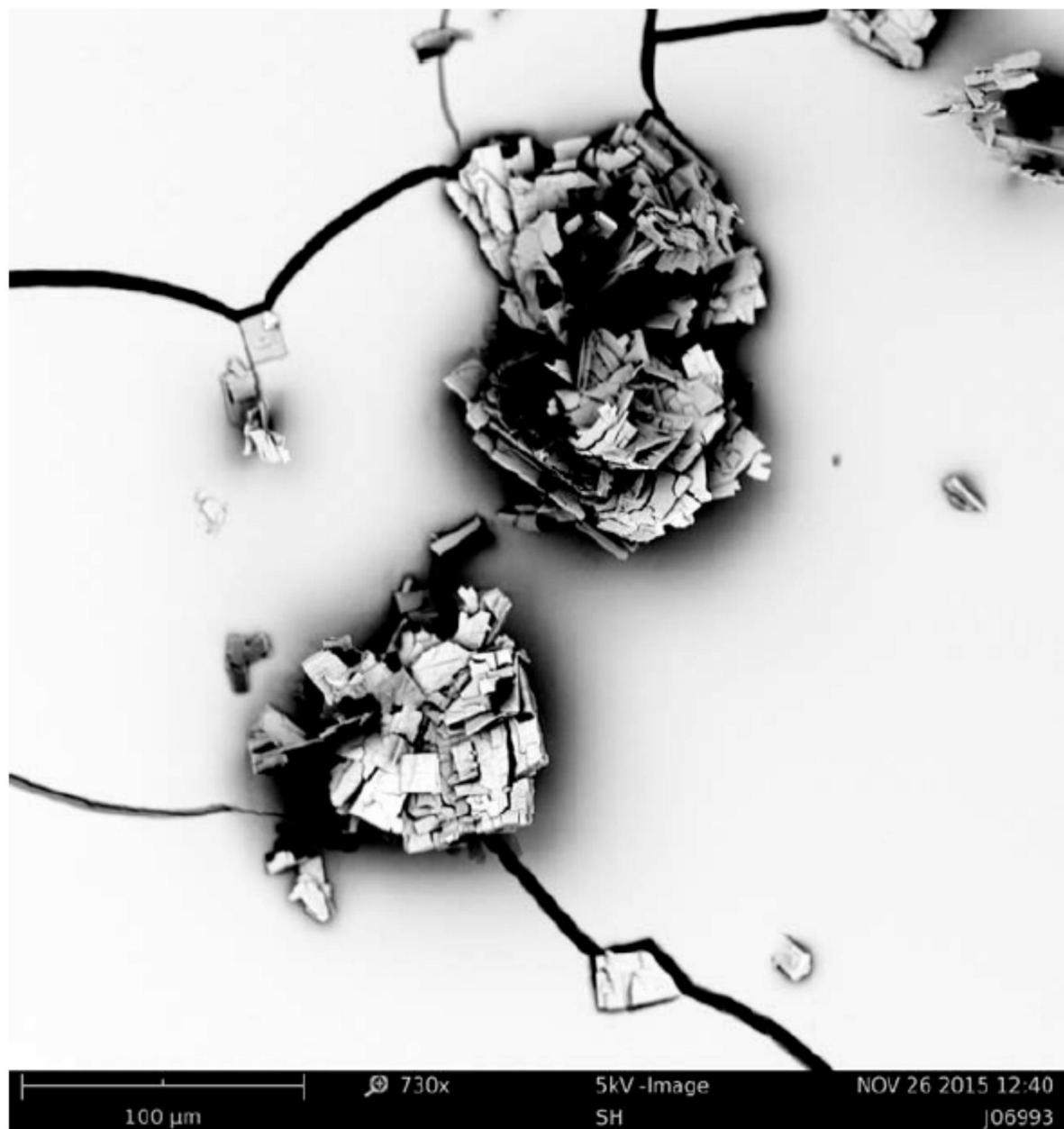


图12A

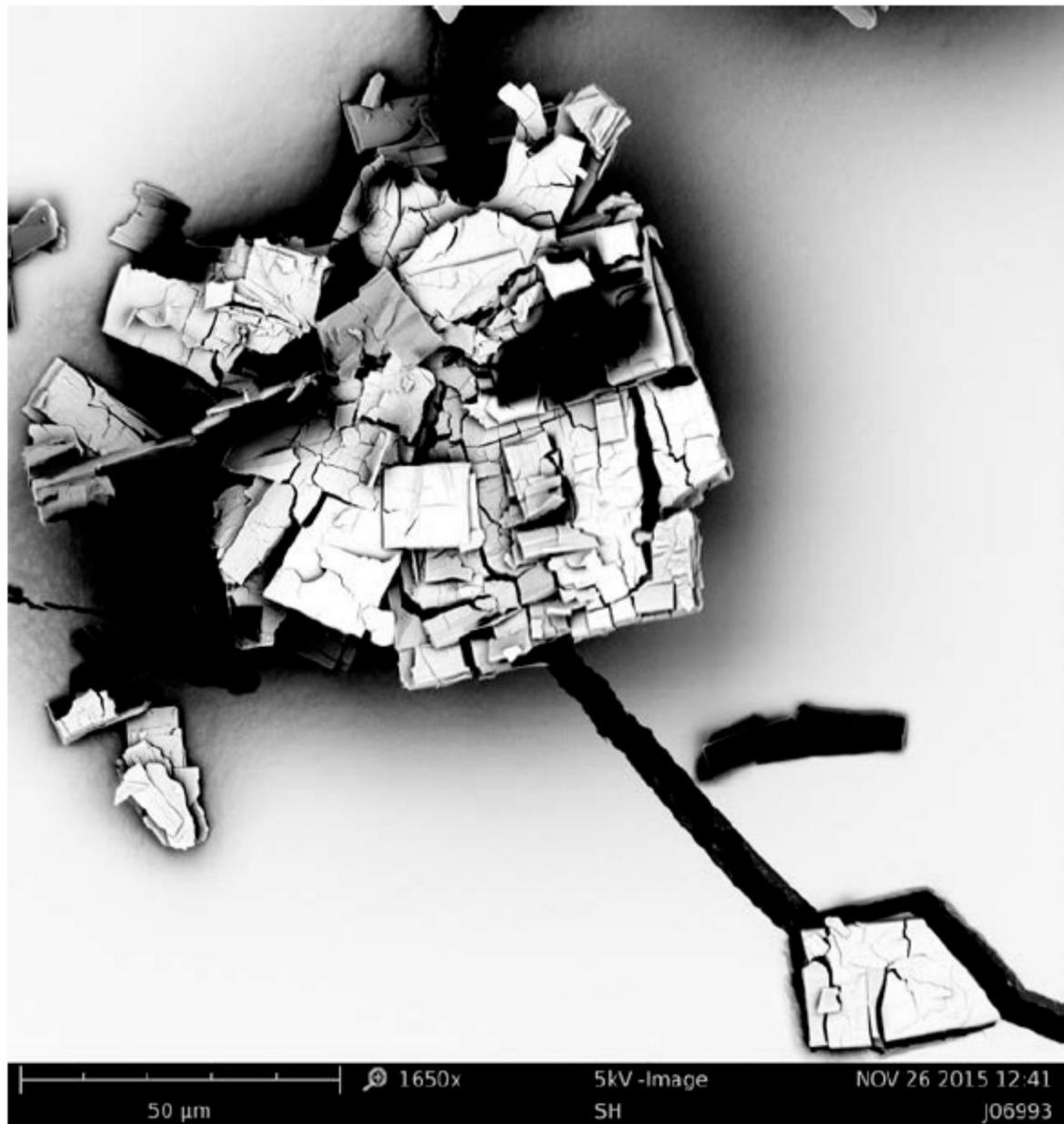


图12B

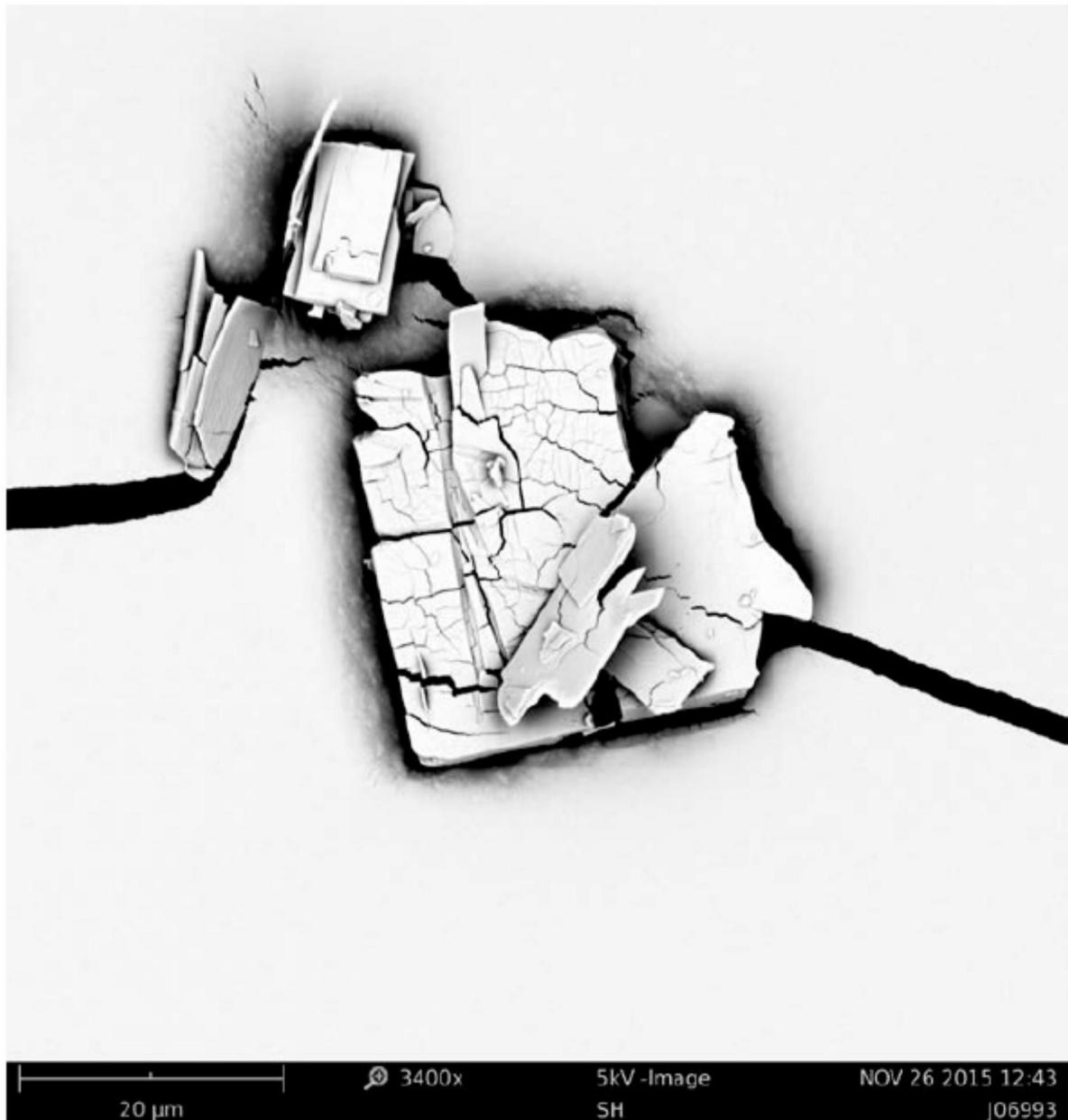


图12C

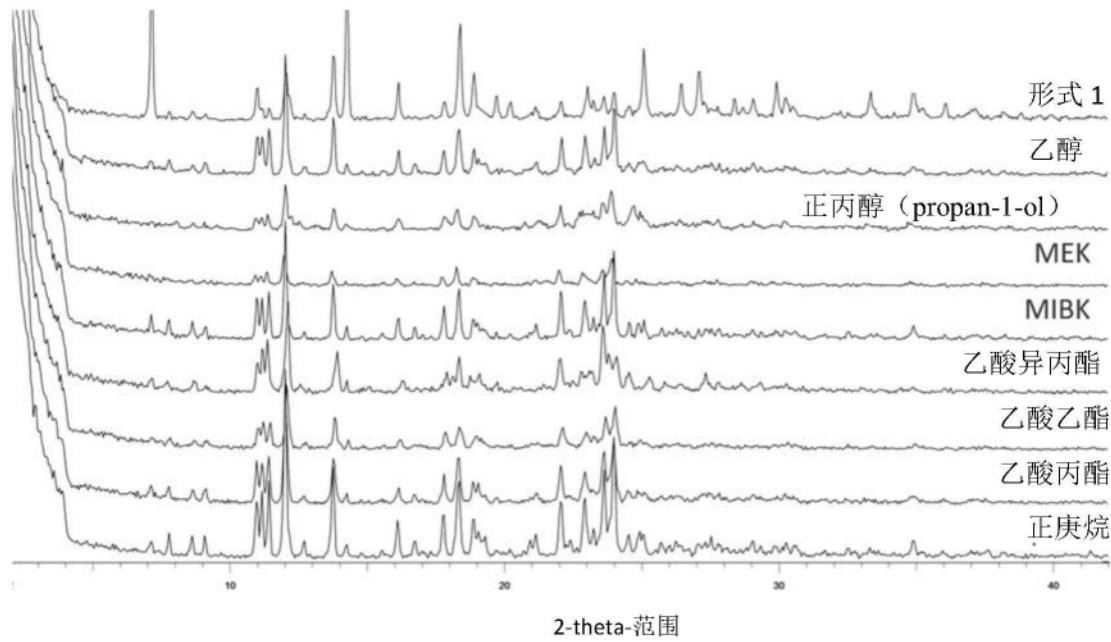


图13A

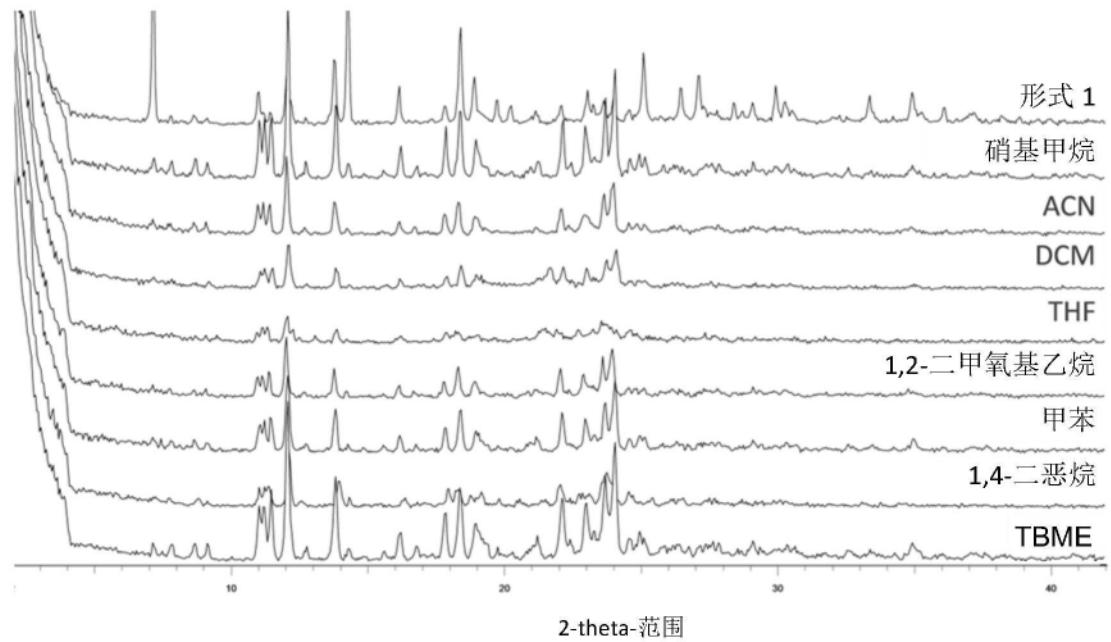


图13B

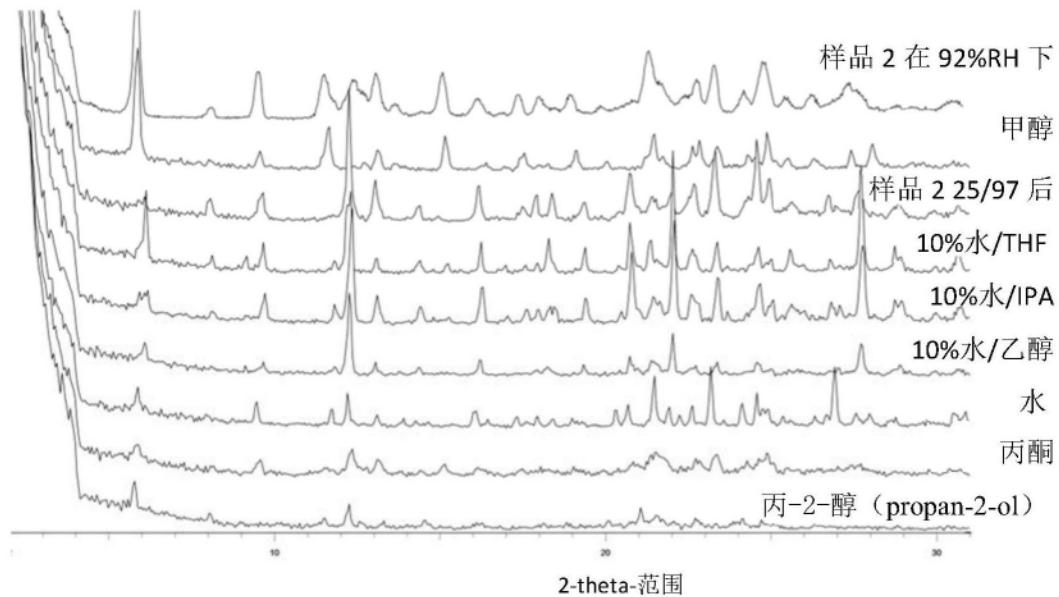


图13C

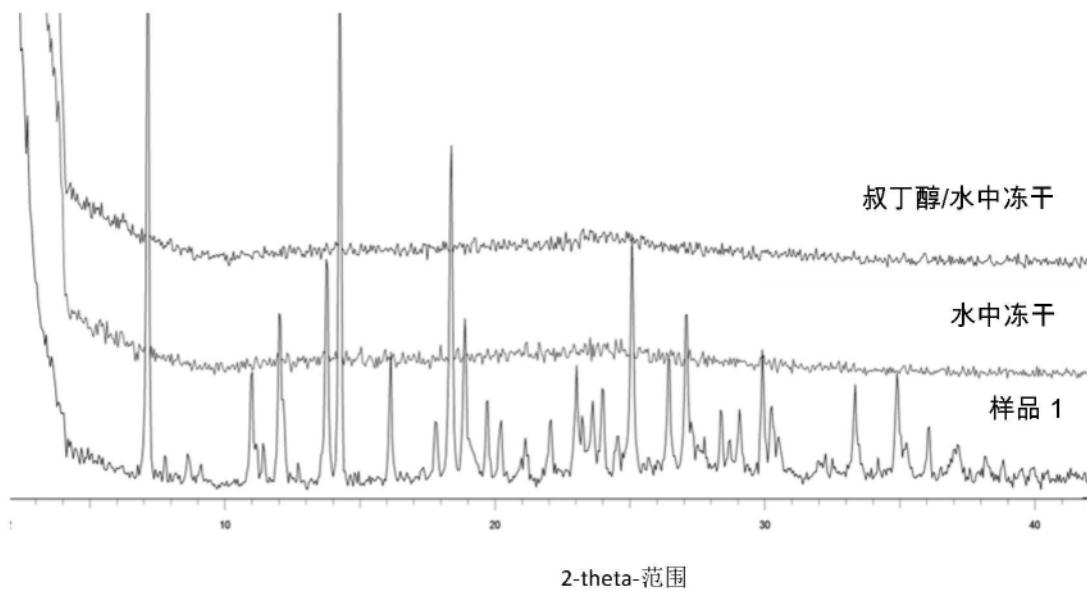


图14A

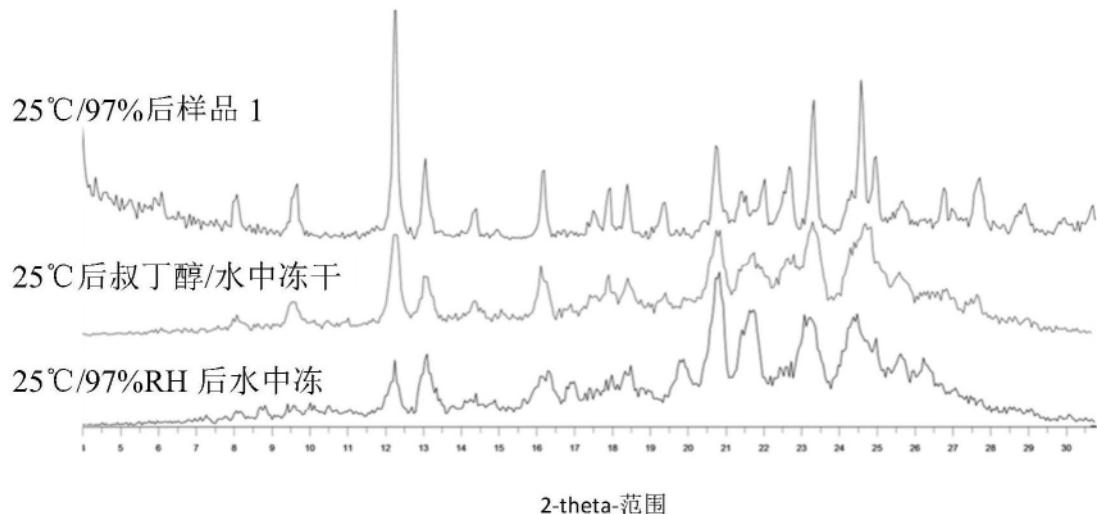


图14B

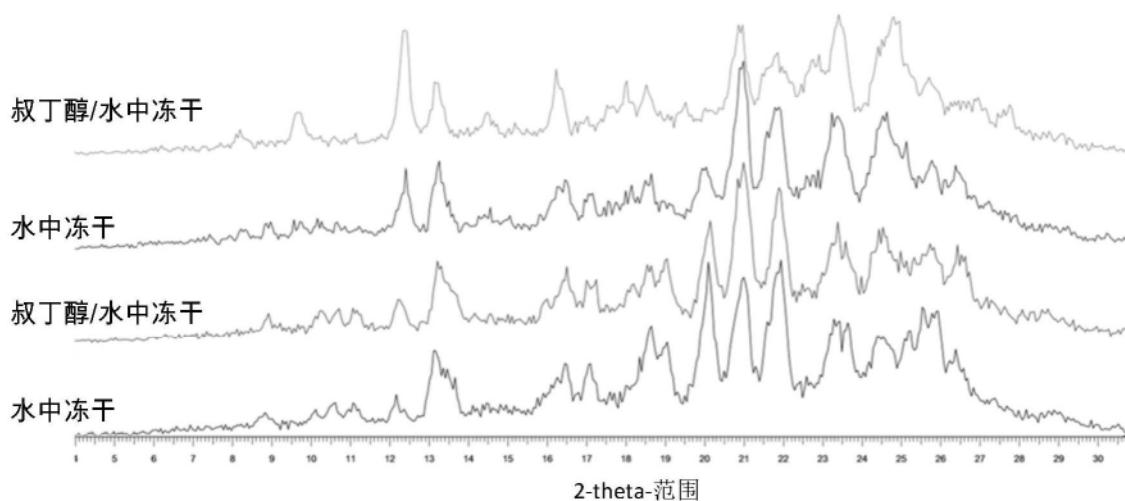


图14C

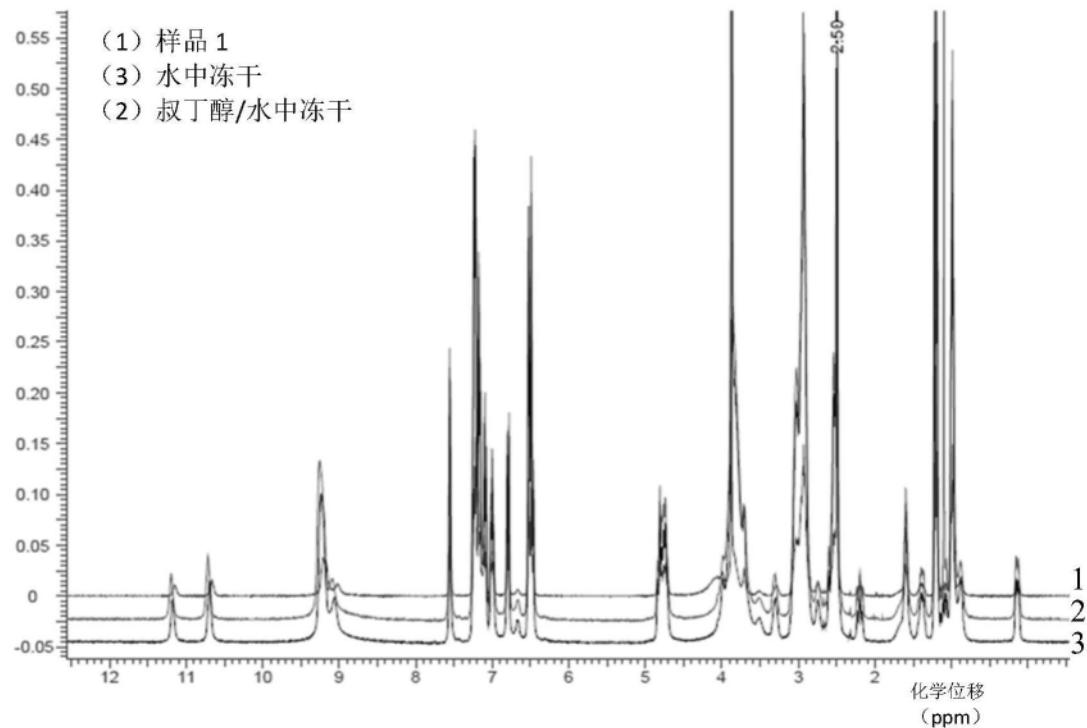


图15

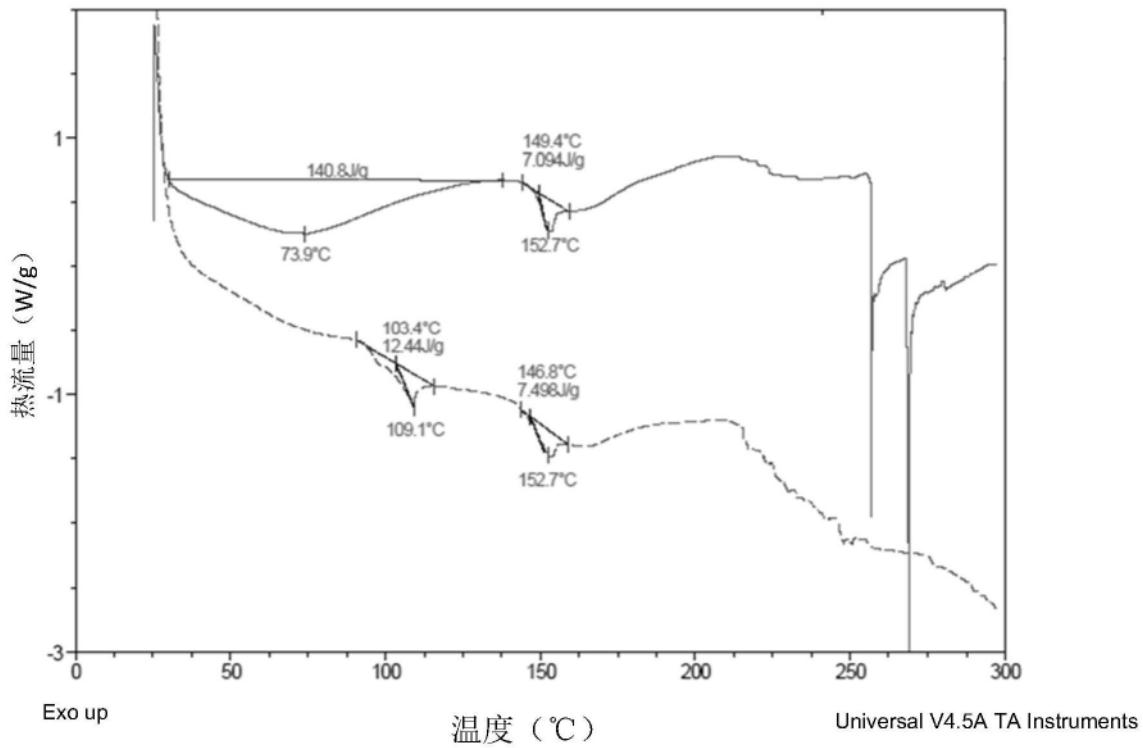


图16A

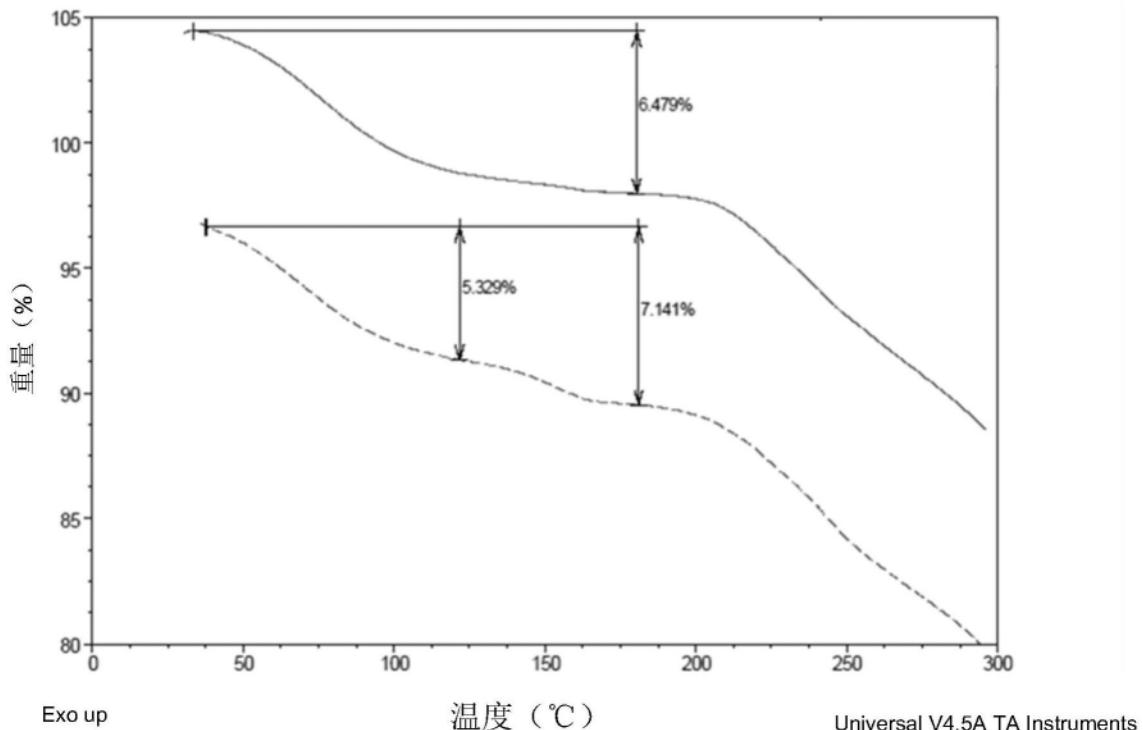


图16B

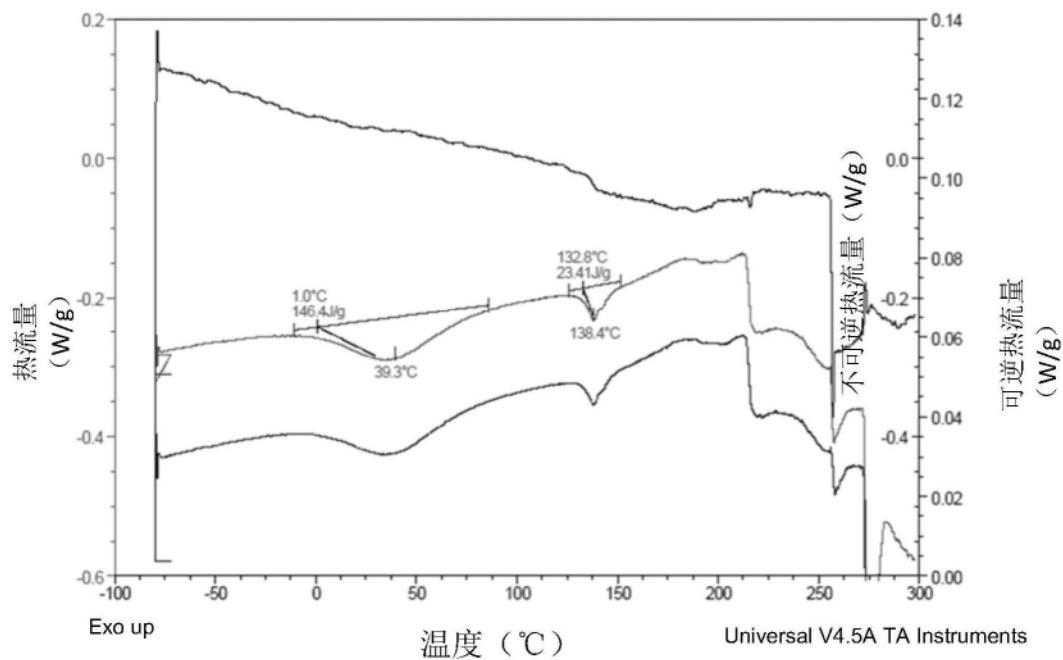


图16C

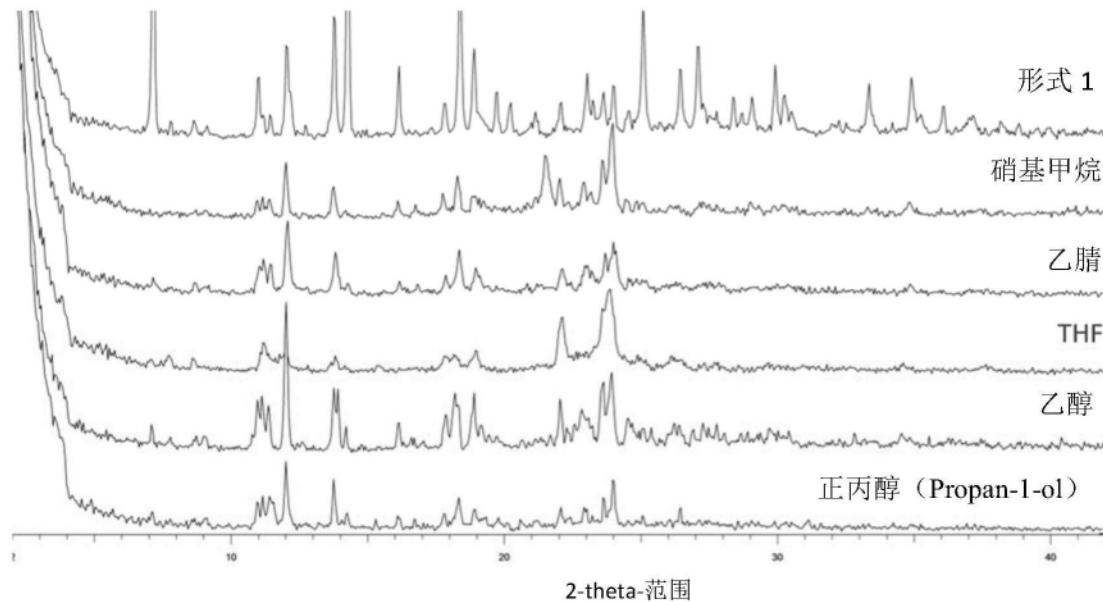


图17A

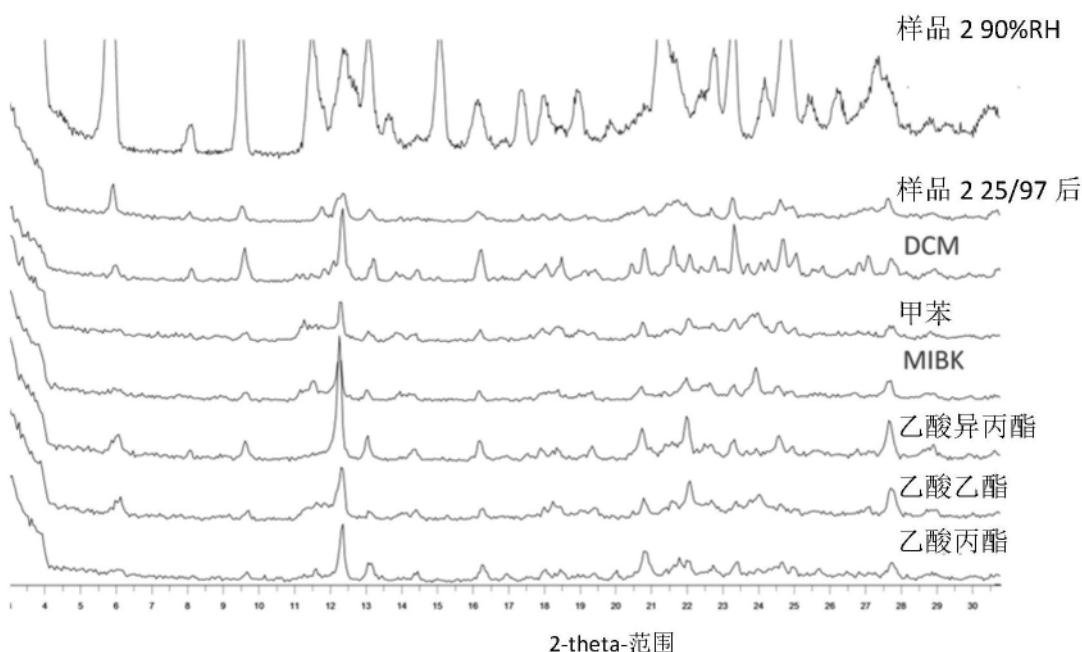


图17B

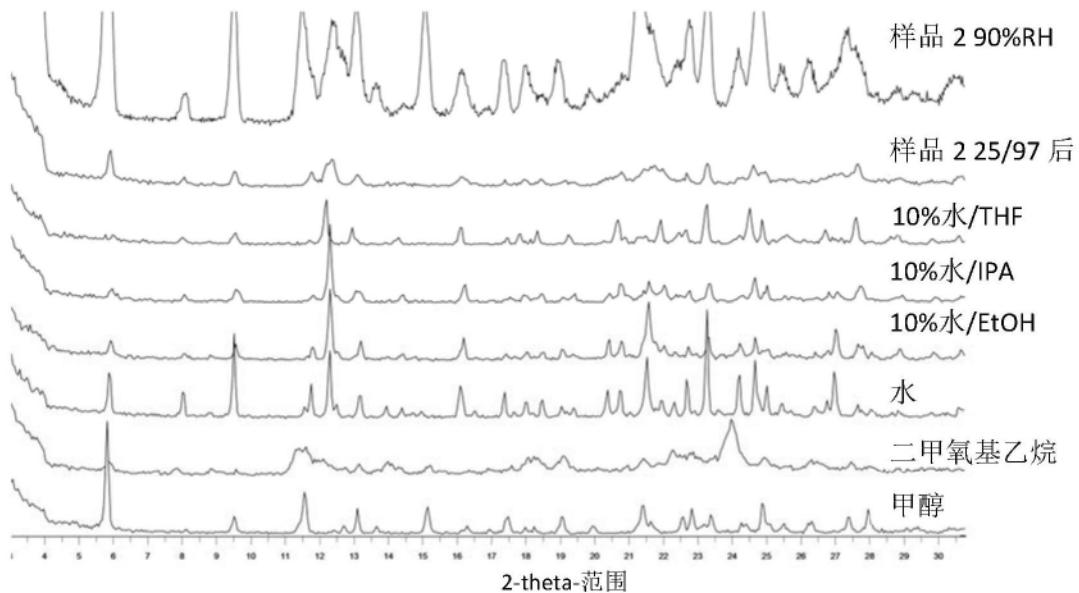


图17C

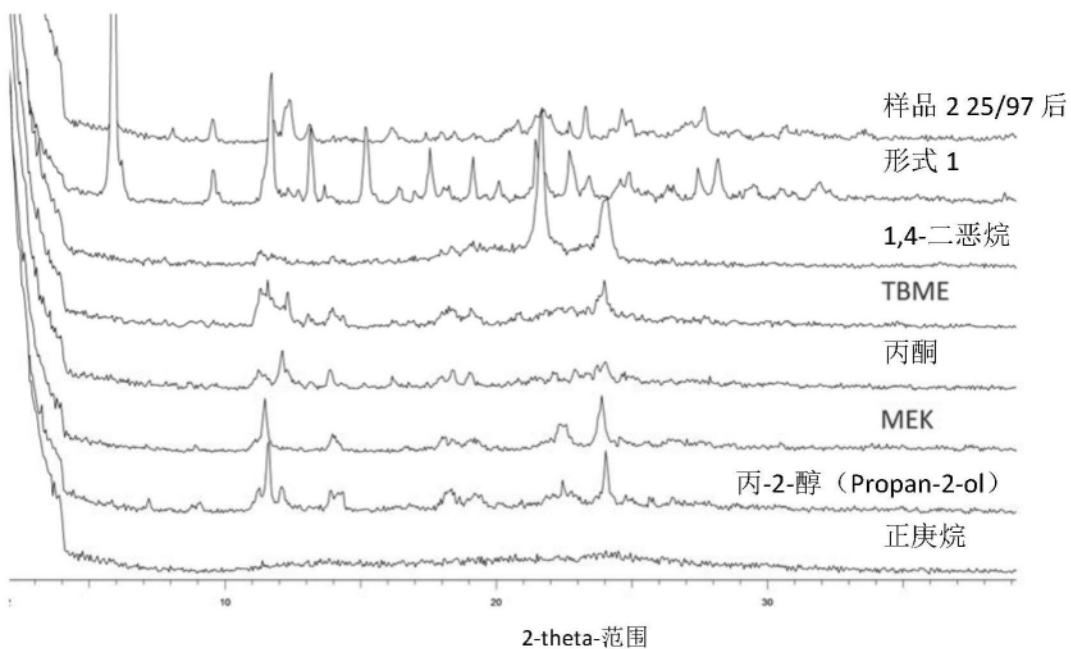


图17D

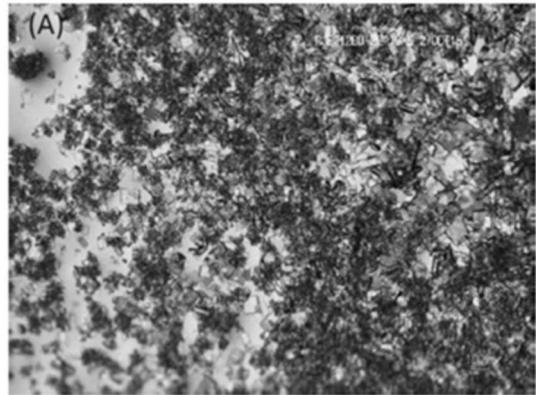


图18A

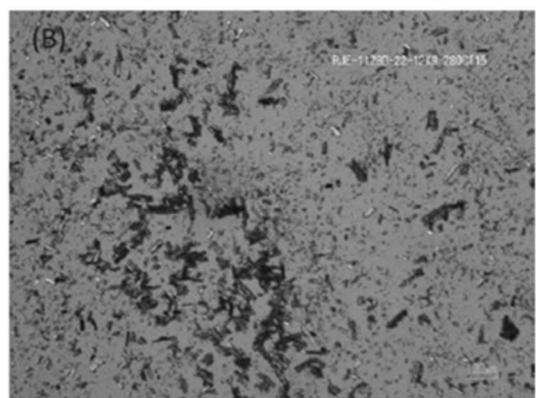


图18B

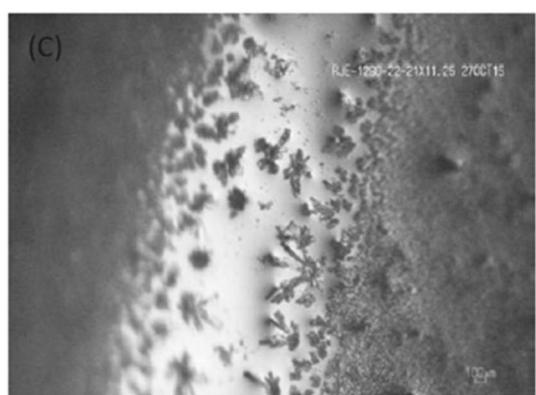


图18C

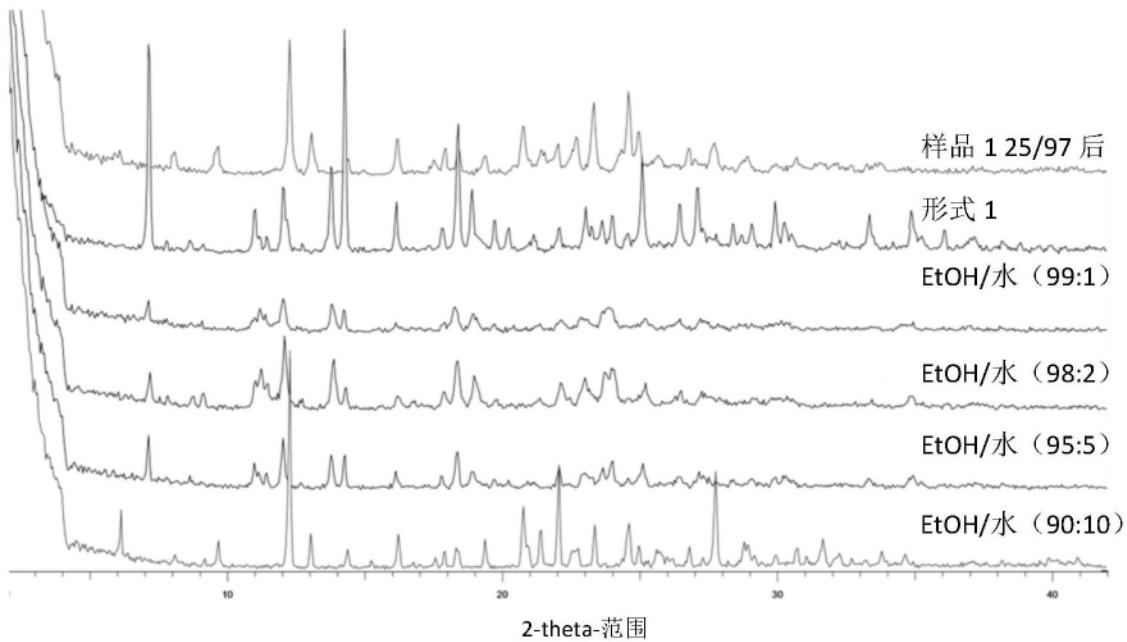


图19A

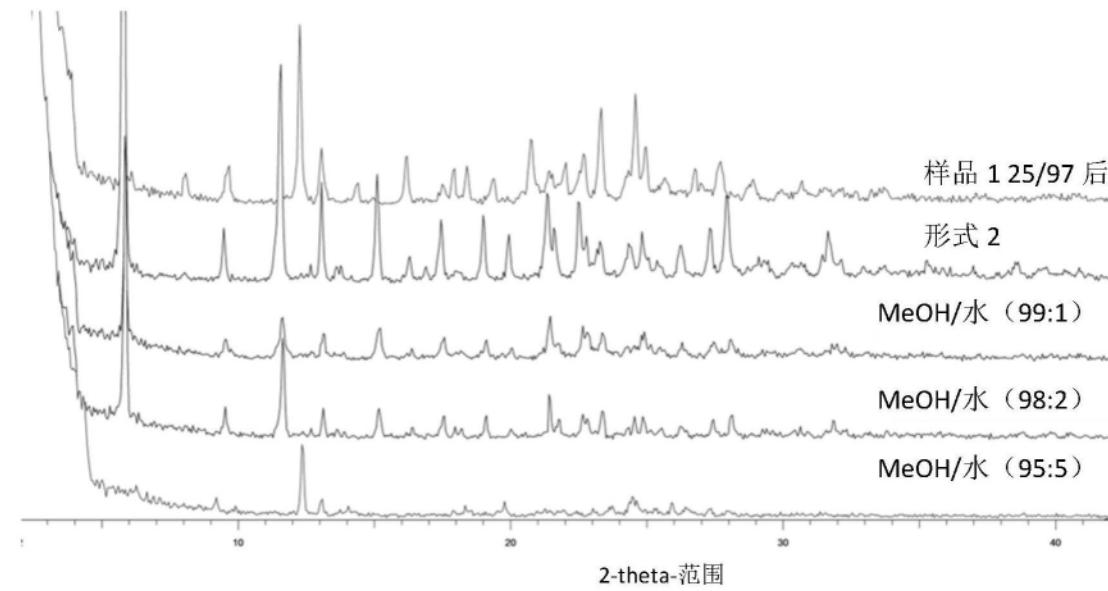


图19B

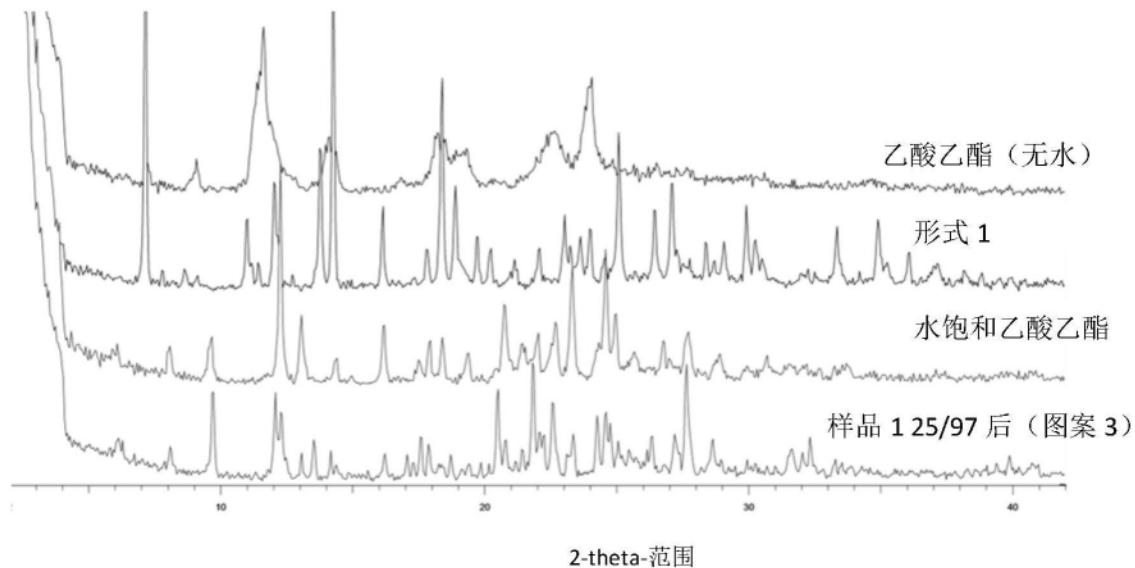


图19C

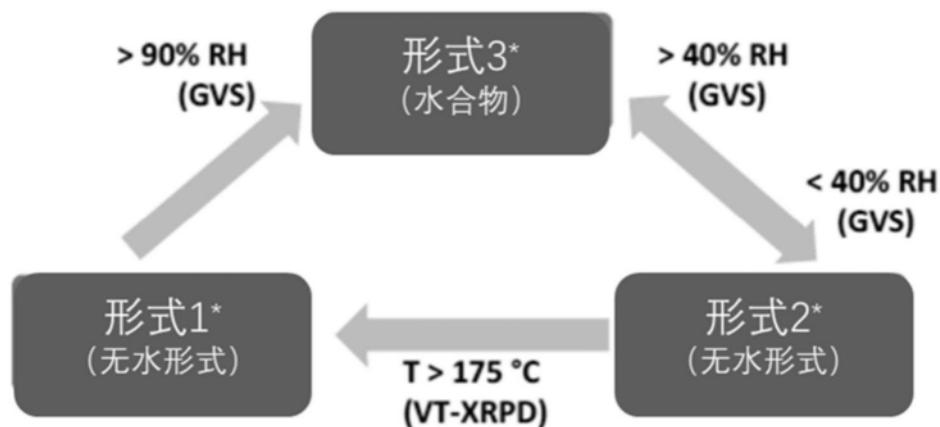


图20