



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118451082 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 06

(21) 申请号 202280069988.X

Z · 卡苏

(22) 申请日 2022.10.18

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

专利代理师 封新琴

63/257,073 2021.10.18 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 495/04 (2006.01)

2024.04.17

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 15/00 (2006.01)

PCT/EP2022/078989 2022.10.18

A61K 31/519 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/066941 EN 2023.04.27

(71) 申请人 住友制药瑞士有限公司

地址 瑞士巴塞尔

申请人 吉瑞工厂

(72) 发明人 P · I · 弗拉霍瓦 J · 尼尔森

M · T · 布兰德 A · 森特什

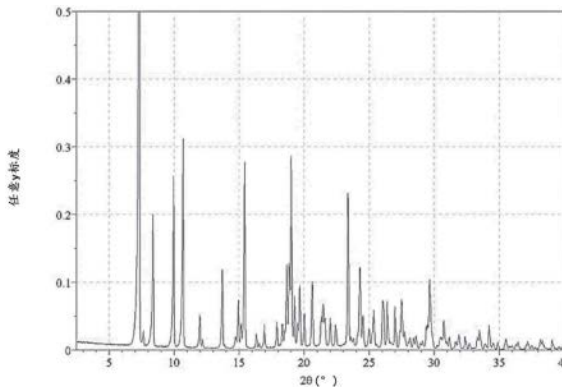
权利要求书2页 说明书29页 附图15页

(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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的结晶形式

(57) 摘要

本公开文本涉及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。本公开文本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括其施用的治疗方法和用途。



1. 一种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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的结晶形式,所述结晶形式表征为化合物1的形式XIV。

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X射线粉末衍射图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少三个峰。

3. 根据权利要求1或2所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少五个峰。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于与图1中所示的图基本上相同的X射线粉末衍射图。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于热重(TG)热谱图指示在约 49°C 与约 172°C 之间的约6.0%的连续重量损失。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于与图4中所示的图基本上相同的TG热谱图。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图包含在约 147°C 与约 150°C 之间的吸热峰。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于DSC热谱图包含在约 149°C 下的吸热峰。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于与图5中所示的图基本上相同的DSC热谱图。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰。

12. 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两种:

a) X射线粉末衍射图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;以及

c) 如通过DSC测量的在约 149°C 下的吸热峰。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式基本上不含四氢呋喃(THF)。

14. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-13中任一项所述的结晶形式。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其中所述组合物基本上不含(THF)。

16. 一种用于制备根据权利要求1-13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-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溶解在

二甲基甲酰胺 (DMF) 中以形成溶液;

b) 将步骤a) 的所述溶液添加至乙醇以形成第二溶液;

c) 搅拌所述第二溶液以产生悬浮液;以及

d) 从所述悬浮液分离出固体以得到化合物1的形式XIV。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中将所述第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间。

18. 根据权利要求16或17所述的方法, 其中将步骤b) 的所述第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间, 持续1天。

19. 根据权利要求16-18中任一项所述的方法, 其中步骤c) 的所述搅拌在约-10°C与-25°C之间进行。

20. 根据权利要求16-19中任一项所述的方法, 其中步骤d) 的所述分离是使用注射筒过滤来完成的。

21. 一种用于制备根据权利要求1-14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-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溶解在乙醇 (EtOH) 中以形成溶液;

b) 冷却步骤a) 的所述溶液;

c) 搅拌所述冷却溶液以产生悬浮液;以及

d) 从所述悬浮液分离出固体以得到化合物1的形式XIV。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中将步骤a) 的所述溶液冷却至约5°C与-10°C之间。

23. 根据权利要求21或22所述的方法, 其中步骤c) 的所述搅拌在约5°C与-10°C之间进行。

24. 根据权利要求21-23中任一项所述的方法, 其中步骤d) 的所述分离是使用过滤来完成的。

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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的结晶形式

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2021年10月18日提交的美国临时申请号63/257,073的权益,将其公开内容通过引用以其整体特此并入。

背景技术

[0002] 化合物1即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'-甲氧基脲是被批准用作治疗包括前列腺癌和经血过多以及与子宫平滑肌瘤相关的其他症状在内的各种疾病的药物制剂的促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂,并且正在开发用于治疗疼痛和与子宫内膜异位症相关的其他症状。化合物1也可以用于治疗其他疾病或障碍。参见例如,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、美国专利号10,449,191、美国专利号10,786,501和美国专利号11,033,551。

[0003] 化合物1和制备化合物1的方法描述于以下专利中: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、美国专利号9,758,528、美国专利号10,150,778、美国专利号10,464,945、美国专利号10,544,160、美国专利号11,053,257、美国专利申请号17/349,584、美国专利号10,350,170、国际专利申请号PCT/EP2021/064280、国际专利申请号W0 2021/069711和国际专利申请号W02021/069700。

[0004] 通过引用整体并入本文的美国专利号9,758,528描述了用于产生化合物1和某些合成中间体以及化合物1的如下两种结晶形式的方法: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。作为参考,如美国专利号9,758,528中详述的,化合物1的形式I的特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图具有7.4°、8.9°、9.9°、12.1°、16.6°、17.3°、22.2°、22.8°和27.4°2 θ 处的峰。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通过DSC测得在约237°C下显示出放热峰,并且通过TG测得在约245°C下降解。

[0005] 通过引用以其整体并入本文的国际专利公开号W0 2021/069711描述了用于产生化合物1的几种结晶形式的方法,所述结晶形式包括:第二无水形式(称为形式II);半水合物形式(称为形式III);甲苯溶剂化物(称为形式V);茴香醚溶剂化物(称为形式VI);异丙醇溶剂化物(称为形式VII);二噁烷溶剂化物(称为形式VIII); α,α,α -三氟甲苯溶剂化物(称为形式IX);三氟乙醇溶剂化物(称为形式X);DMF溶剂化物(称为形式XI);和丙酮溶剂化物(称为形式XII)。

[0006] 通过引用以其整体并入本文的国际专利公开号W0 2021/069700描述了用于产生化合物1的DMSO溶剂化物结晶形式(称为形式XIII)的方法。

发明内容

[0007] 本文公开了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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的一种结晶形式,所述结晶形式表征为化合物1的形式XIV。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于X射线粉末衍射图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于X射线粉末衍射图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少五个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于X射线粉末衍射图包含 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0008] 本文还公开了用于制备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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的结晶形式的方法。在一些实施方案中,用于制备此类结晶形式的方法可以包括将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'-甲氧基脲的结晶形式溶解在二甲基甲酰胺(DMF)中以形成溶液。所述方法还可以包括将所述溶液添加至乙醇以形成第二溶液。所述方法可以另外包括搅拌所述第二溶液以产生悬浮液。所述方法还可以包括从所述悬浮液分离出固体以提供化合物1的形式XIV。

[0009] 本文还公开了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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的结晶形式的药物组合物。

附图说明

[0010] 图1描绘了化合物1的形式XIV的粉末X射线衍射图。

[0011] 图2描绘并叠加了化合物1的形式XIV、化合物1的形式XI、化合物1的THF溶剂化物和化合物1的形式II的粉末X射线衍射图。

[0012] 图3A-图3C描绘并叠加了化合物1的形式XIV和化合物1的THF溶剂化物的粉末X射线衍射图。

[0013] 图4描绘了化合物1的形式XIV的热重分析,其显示出大约-6.036%的阶梯(step)。

[0014] 图5描绘了化合物1的形式XIV的差示扫描量热分析,其显示出约 142.33°C 的起始温度和约 149.24°C 的峰温度。

[0015] 图6A-图6D描绘了在二甲基亚砜- d_6 中的化合物1的形式XIV的 ^1H NMR光谱(600MHz)。图6A显示了表明在结晶形式中存在乙醇的完整NMR光谱。图6B-图6D是完整NMR光谱的放大区域。

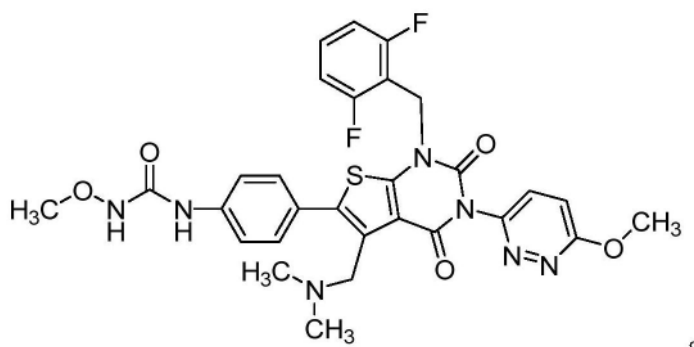
[0016] 图7A和图7B显示了化合物1的形式XIV的样品制剂的XRPD、TG和DSC分析。

[0017] 图8A和图8B显示了化合物1的形式XIV的样品制剂的XRPD、TG和DSC分析。

具体实施方式

[0018] 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-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(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、以及包括其施用的治疗方法和用途。化合物1的化学结构如下:



通用信息

[0019] 冠词“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”在本公开文本中用于指代一个/一种或多于一个/一种(即,至少一个/一种)所述冠词的语法宾语。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0020] 除非另外指示,否则术语“和/或”在本公开文本中用于意指“和”或“或”。

本公开文本的结晶形式

[0021] 形式XIV是化合物1的结晶乙醇溶剂化物。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非化学计量溶剂化物,如通道型溶剂化物。在一些实施方案中,合适的溶剂可以包括但不限于乙醇。

化合物1的形式XIV

[0022] 本公开文本提供了一种表征为化合物1的形式XIV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XIV是乙醇溶剂化物。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少两个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少三个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少四个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少五个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少六个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于与图1中示出的图基本上相同的XRPD图。

[0023] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 10.69° 和 $15.43^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 8.38° 、 10.69° 和 $15.43^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。在一些

实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 9.96° 、 10.69° 和 $15.43^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 10.69° 、 15.43° 和 $19.02^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 10.69° 、 15.43° 和 $23.36^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 和 $15.43^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 8.38° 、 10.69° 、 15.43° 和 $19.02^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 8.38° 、 10.69° 、 15.43° 和 $23.36^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 和 $19.02^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 和 $23.36^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含 7.31° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0024] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少两个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少四个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少五个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少六个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于XRPD图包含具有3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。

[0025] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有5.738 Å、8.269 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有5.738 Å、8.269 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有3.805 Å、5.738 Å、8.269 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图

包含具有3.805 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有3.805 Å、5.738 Å、8.269 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV展现出XRPD图包含具有5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV与美国专利号9,758,528中披露的化合物1的四氢呋喃(THF)溶剂化物是同构的。

[0026] 化合物1的形式XIV也可以使用热重法(TG)表征。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于TG热谱图指示在约49°C与约172°C之间的在约2.0%与约10.0%之间的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于TG热谱图指示在约49°C与约172°C的温度下在约3.0%与约9.0%之间的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于TG热谱图指示在约49°C与约172°C之间的在约4.0%与约8.0%之间的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于TG热谱图指示在约49°C与约172°C之间的在约5.0%与约7.0%之间的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于TG热谱图指示在约49°C与约172°C之间的在约5.5%与约6.5%之间的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于TG热谱图指示在约49°C与约172°C之间的约6.0%的连续重量损失。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于与图4中所示的图基本上相同的TG热谱图。

[0027] 化合物1的形式XIV也可以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XIV的特征在于在约140°C与约145°C之间开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于在约141°C与约143°C之间开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于在约141.5°C与约142.5°C之间开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于在约142°C下开始熔化。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图包含在约145°C与约155°C之间的吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图包含在约147°C与约151°C之间的吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图包含在约148°C与约150°C之间的吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图包含在约148.5°C与约149.5°C之间的吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于DSC热谱图包含在约149°C下的吸热峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于与图5中所示的图基本上相同的DSC热谱图。

[0028] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的至少两种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

- c) 如通过DSC测量的在约141°C与约143°C之间开始熔化;以及
- d) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0029] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的至少两种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36°2θ±0.2°2θ的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自

3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

- c) 如通过DSC测量的在约141°C与约143°C之间开始熔化;以及
- d) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0030] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的至少两种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36°2θ±0.2°2θ的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自

3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

- c) 如通过DSC测量的在约142°C下开始熔化;以及
- d) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0031] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的至少两种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36°2θ±0.2°2θ的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自

3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

- c) 如通过DSC测量的在约141°C与约143°C之间开始熔化;以及
- d) 如通过DSC测量的在约149°C之间的吸热峰。

[0032] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的至少两种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36°2θ±0.2°2θ的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自

3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

- c) 如通过DSC测量的在约142°C下开始熔化;以及
- d) 如通过DSC测量的在约149°C下的吸热峰。

[0033] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36°2θ±0.2°2θ的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自

3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至

少三个峰；

c) 如通过DSC测量的在约141°C与约143°C之间开始熔化；以及

d) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0034] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;以及

c) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0035] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;

c) 如通过DSC测量的在约141°C与约143°C之间开始熔化;以及

d) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0036] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;以及

c) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0037] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;

c) 如通过DSC测量的在约142°C下开始熔化;以及

d) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0038] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;以及

c) 如通过DSC测量的在约148°C与约150°C之间的吸热峰。

[0039] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

c) 如通过DSC测量的在约141°C与约143°C之间开始熔化;以及

d) 如通过DSC测量的在约149°C之间的吸热峰。

[0040] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的至少两个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;以及

c) 如通过DSC测量的在约149°C之间的吸热峰。

[0041] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;

c) 如通过DSC测量的在约142°C下开始熔化;以及

d) 如通过DSC测量的在约149°C下的吸热峰。

[0042] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于具有以下中的每一种:

a) XRPD图,其包含选自7.31°、8.38°、9.96°、10.69°、15.43°、19.02°和23.36° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的至少三个峰;

b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自3.805 Å、4.662 Å、5.738 Å、8.269 Å、8.874 Å、10.543 Å和12.083 Å的近似晶面间距值的至少三个峰;以及

c) 如通过DSC测量的在约149°C下的吸热峰。

[0043] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的单晶结构具有……

[0044] 在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIV含有按重量计约1%至约10%的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIV含有按重量计约5%至约7%的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIV含有按重量计约5.5%至约6.5%的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的化合物1的总重量,化合物1的形式XIV含有按重量计约6.0%的量的乙醇。

[0045] 在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的1mol化合物1,化合物1的形式XIV含有约0.1mol至约1.5mol的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的1mol化合物1,化合物1的形式XIV含有约0.5mol至约1.3mol的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的1mol化合物1,化合物1的形式XIV含有约0.7mol至约1.1mol的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的1mol化合物1,化合物1的形式XIV含有约0.8mol至约1.0mol的量的乙醇。在一些实施方案中,相对于以化合物1的形式XIV存在的1mol化合物1,化合物1的形式XIV含有约0.9mol的量的乙醇。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV的特征在于与图6A中所示的图基本上相同的在DMSO- d_6 中的 ^1H NMR光谱。

[0046] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV基本上不含THF。如本文所用,“基本上不含THF”是指使用如本领域技术人员所熟悉的常规表征技术无法检测到的THF的量。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV具有小于约720ppm、小于约500ppm、小于约300ppm、小于约250ppm或小于约50ppm THF。

[0047] 在一些实施方案中,本文公开的化合物I的形式XIV的特征可以在于具有表1中所列的主要峰的XRPD图。所有峰列表均为角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

表1: 化合物1的形式XIV的主要XRPD峰		
$2\theta (^\circ) \pm 0.2^\circ 2\theta$	晶面间距 (Å)	相对强度 (%)
7.31	12.083 ± 0.330	100
8.38	10.543 ± 0.251	21
9.96	8.874 ± 0.178	27
10.69	8.269 ± 0.154	32
15.43	5.738 ± 0.074	29
19.02	4.662 ± 0.049	30
23.36	3.805 ± 0.032	24

[0048] 在一些实施方案中,本文公开的化合物I的形式XIV的特征可以在于具有表2中所列的观察到的峰的XRPD图。所有峰列表均为角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。应理解,并非所有的峰都可以被观察到,这是因为它们的低相对强度所致。在本文公开的化合物I的形式XIV的一些实施方案中,化合物1的形式XIV具有表2中列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个峰。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV具有表2中列出的超过15个峰。

表2: 化合物1的形式XIV的观察到的XRPD峰

2θ (°) ±0.2° 2θ	晶面间距 (Å)	相对强度 (%)
7.31	12.083 ± 0.330	100
7.65	11.547 ± 0.301	4
8.38	10.543 ± 0.251	21
9.96	8.874 ± 0.178	27
10.69	8.269 ± 0.154	32
11.98	7.382 ± 0.123	6
12.19	7.255 ± 0.119	2
13.71	6.454 ± 0.094	13
14.74	6.005 ± 0.081	3
14.95	5.921 ± 0.079	8
15.16	5.840 ± 0.077	5
15.43	5.738 ± 0.074	29
16.33	5.424 ± 0.066	3
16.56	5.349 ± 0.064	2
16.95	5.227 ± 0.061	5
17.91	4.949 ± 0.055	5
18.33	4.836 ± 0.052	5
18.50	4.792 ± 0.051	4
18.67	4.749 ± 0.050	13
18.86	4.701 ± 0.049	13
19.02	4.662 ± 0.049	30
19.26	4.605 ± 0.047	9
19.51	4.546 ± 0.046	5
19.67	4.510 ± 0.045	11
20.02	4.432 ± 0.044	6
20.62	4.304 ± 0.041	11
21.33	4.162 ± 0.039	6
21.46	4.137 ± 0.038	8
21.58	4.115 ± 0.038	6
22.00	4.037 ± 0.036	5
22.42	3.962 ± 0.035	4
23.36	3.805 ± 0.032	24
23.58	3.770 ± 0.032	3
23.77	3.740 ± 0.031	3
24.28	3.663 ± 0.030	13
24.52	3.628 ± 0.029	6
24.98	3.562 ± 0.028	4
25.33	3.513 ± 0.027	7
26.05	3.418 ± 0.026	8
26.38	3.376 ± 0.025	8
26.99	3.301 ± 0.024	7
27.36	3.257 ± 0.023	4
27.49	3.242 ± 0.023	8
27.70	3.218 ± 0.023	4
28.00	3.184 ± 0.022	2
28.13	3.170 ± 0.022	3

表2: 化合物1的形式XIV的观察到的XRPD峰

2θ (°) ±0.2° 2θ	晶面间距 (Å)	相对强度 (%)
28.41	3.139 ± 0.022	3
28.59	3.120 ± 0.021	3
28.93	3.083 ± 0.021	2
29.10	3.066 ± 0.021	2
29.39	3.037 ± 0.020	4
29.48	3.028 ± 0.020	5
29.64	3.012 ± 0.020	11

本公开文本的结晶形式的制备

[0049] 化合物1的形式XIV可以在化合物1的形式I的合成或产生期间使用。化合物1的形式I和制备化合物1的形式I的方法描述于美国专利号9,758,528中,将其通过引用以其整体特此并入,特别是关于合成和结晶方法。在结晶之前制备化合物1的方法描述于以下专利中: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、美国专利号9,758,528、美国专利号10,150,778、美国专利号10,464,945、美国专利号10,544,160、美国专利号11,053,257、美国专利申请号17/349,584、美国专利号10,350,170、国际专利申请号PCT/EP2021/064280、国际专利申请号W0 2021/069711和国际专利申请号W0 2021/069700,将这些专利通过引用以其整体特此并入。

[0050] 在一些实施方案中,化合物1的形式I可以通过使用化合物1的形式XIV来制备。

[0051] 本公开文本提供了一种用于制备化合物1的形式XIV的方法。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV可以由化合物1的另一种形式来制备。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV可以由化合物1的结晶形式来制备。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV可以由以下中的一种或多种来制备:化合物1的形式I、化合物1的THF溶剂化物形式、化合物1的形式II、化合物1的形式III、化合物1的形式V、化合物1的形式VI、化合物1的形式VII、化合物1的形式VIII、化合物1的形式IX、化合物1的形式X、化合物1的形式XI、化合物1的形式XII和化合物1的形式XIII。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV可以由化合物1的形式I和化合物1的THF溶剂化物形式中的一种或多种来制备。

[0052] 在一些实施方案中,化合物1的形式XIV可以由化合物1的形式I来制备。在一些实施方案中,制备化合物1的形式XIV的方法包括将化合物1的形式I溶解在可与乙醇混溶的极性溶剂中以得到溶液。在一些实施方案中,极性溶剂是二甲基甲酰胺(DMF)。在一些实施方案中,化合物1的形式I在DMF中的溶解是在室温下进行的。

[0053] 在一些实施方案中,制备化合物1的形式XIV的方法包括将化合物1的形式I的溶液添加至乙醇以形成第二溶液。在一些实施方案中,第二溶液的乙醇/极性溶剂体积比在约85/15与约99/1v/v之间。在一些实施方案中,第二溶液的乙醇/极性溶剂体积比在约88/12与约98/2v/v之间。在一些实施方案中,第二溶液的乙醇/极性溶剂体积比在约90/10与约96/4v/v之间。在一些实施方案中,第二溶液的乙醇/极性溶剂体积比在约92/8与约94/6v/v之间。在一些实施方案中,第二溶液的乙醇/极性溶剂体积比是约93/7v/v。

[0054] 在一些实施方案中,制备化合物1的形式XIV的方法包括搅拌第二溶液以产生悬浮液。在一些实施方案中,制备化合物1的形式XIV的方法从悬浮液分离出固体以提供化合物I的形式XIV。在一些实施方案中,在搅拌之前和/或期间冷却第二溶液。

[0055] 在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液在室温下保持。在一些实施方案中,在搅拌之前冷却第二溶液。在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液冷却至约0°C与-25°C之间。在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液冷却至约0°C与-25°C之间;0°C与-20°C之间;0°C与-15°C之间;0°C与-10°C之间;0°C与-5°C之间;-5°C与-25°C之间;-5°C与-20°C之间;-5°C与-15°C之间;-5°C与-10°C之间;-10°C与-25°C之间;-10°C与-20°C之间;-10°C与-15°C之间;-15°C与-25°C之间;-15°C与-20°C之间;或-20°C与-25°C之间。在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间,持续约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天或约3天。在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间,持续约1天。

[0056] 在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液搅拌约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天或约3天。在一些实施方案中,在室温下搅拌第二溶液。在一些实施方案中,在搅拌期间冷却第二溶液。在一些实施方案中,在搅拌期间将第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间。在一些实施方案中,在搅拌期间将第二溶液冷却至约0°C与-25°C之间;0°C与-20°C之间;0°C与-15°C之间;0°C与-10°C之间;0°C与-5°C之间;-5°C与-25°C之间;-5°C与-20°C之间;-5°C与-15°C之间;-5°C与-10°C之间;-10°C与-25°C之间;-10°C与-20°C之间;-10°C与-15°C之间;-15°C与-25°C之间;-15°C与-20°C之间;或-20°C与-25°C之间。在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间的温度,持续约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天或约3天,然后在约-10°C与-25°C之间的温度下搅拌约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天或约3天。在一些实施方案中,在搅拌之前将第二溶液冷却至约-10°C与-25°C之间的温度,持续约1天,然后在约-10°C与-25°C之间的温度下搅拌约1天。

[0057] 在一些实施方案中,可以通过过滤来分离出固体。在一些实施方案中,可以通过注射筒过滤或真空过滤来分离出固体。在一些实施方案中,可以通过注射筒过滤来分离出固体。在一些实施方案中,可以通过冷注射筒过滤来分离出固体。在一些实施方案中,过滤在约0°C与-25°C之间的温度下进行。

[0058] 在一些实施方案中,制备化合物1的形式XIV的方法包括将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'-甲氧基脲的结晶形式溶解在乙醇(EtOH)中以形成溶液。在一些实施方案中,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'-甲氧基脲的结晶形式在室温下溶解在EtOH中。在一些实施方案中,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'-甲氧基脲的结晶形式在回流温度下溶解在EtOH中。在一些实施方案中,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'-甲氧基脲的结晶形式在约0°C与回流温度之间或在约25°C与回流温度之间的温度下溶解在EtOH中。在一些实施方案中,EtOH不含其他溶剂。

[0059] 在一些实施方案中,将在EtOH中的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'-甲氧基脲的结晶形式在约0°C与回流温度之间或在约25°C与回流温度之间的温度下溶解在EtOH中。在一些实施方案中,EtOH不含其他溶剂。

基)-N'-甲氧基脲的溶液冷却。在一些实施方案中,将溶液冷却至约5°C与-10°C之间。在一些实施方案中,将溶液冷却至约5°C与-5°C之间;5°C与0°C之间;0°C和-10°C之间;0°C与-5°C之间;或-5°C与-10°C之间。在一些实施方案中,将溶液冷却至约5°C、4°C、3°C、2°C、1°C、0°C、-1°C、-2°C、-3°C、-4°C、-5°C、-6°C、-7°C、-8°C、-9°C和-10°C。在一些实施方案中,将溶液经约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时或超过约1小时冷却。

[0060] 在一些实施方案中,将在EtOH中的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'-甲氧基脲的冷却溶液搅拌以产生悬浮液。在一些实施方案中,将冷却溶液搅拌约1、约2、约3、约4、约5、约6小时或超过约6小时。

[0061] 在一些实施方案中,从悬浮液分离出固体以提供化合物1的形式XIV。在一些实施方案中,通过过滤(例如,真空过滤)从悬浮液分离出固体。在一些实施方案中,将来自悬浮液的固体进一步干燥。在一些实施方案中,将固体在约40°C下干燥。在一些实施方案中,将固体在约40°C下在真空中干燥。在一些实施方案中,将固体在惰性气体(例如,氮气)流下干燥。在一些实施方案中,化合物1的形式XIV不含其他溶剂。

药物组合物

[0062] 所公开的化合物1的结晶形式XIV可以单独使用,但如果施用于受试者,一般将以药物组合物的形式施用,在所述药物组合物中化合物1的形式XIV与药学上可接受的载体缔合。用于选择和制备合适的药物组合物的常规程序描述于例如通过引用以其整体并入本文的“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs,”M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中。

[0063] 如本公开文本中所用,术语“载体”可以涵盖载体、赋形剂和稀释剂,并且可以指在将药物制剂(如本公开文本的结晶形式)从受试者身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一个器官或部分中涉及的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。载体应基于相容性和所需剂型的释放分布特性来选择。示例性的载体材料可以包括例如粘合剂、助悬剂、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。

[0064] 在一些实施方案中,本公开文本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,本公开文本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,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1的形式XIV。在其他实施方案中,本公开文本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的药物组合物可以包含化合物1的形式I和化合物1的形式XIV。

[0065] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1的形式XIV和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1的形式I和形式XIV以及药学上可接受的载体。

[0066] 取决于施用模式,药物组合物将包含约0.05wt%至约99wt%(按重量计的百分比)、更特别地约0.05wt%至约80wt%、还更特别地约0.10wt%至约70wt%、甚至更特别地约0.10wt%至约50wt%的一种或多种所公开的结晶形式,所有按重量计的百分数均基于总

的组合物。在一些实施方案中,将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,将药物组合物作为阴道栓剂施用。

[0067] 本公开文本的药物组合物可以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例子包括糖如乳糖、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淀粉乙醇酸钠;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;粉状黄芪胶;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;海藻酸;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;释放剂;包衣剂;甜味剂、调味剂和增香剂;防腐剂和抗氧化剂。

[0068] 本文提供了基本上不含THF的药物组合物。

治疗方法和用途

[0069] 本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的一种或多种本文所述的结晶形式或者包含所述一种或多种结晶形式的一种或多种药物组合物,从而治疗有需要的受试者的障碍。

[0070] 在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。激素依赖性病症可以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、经血过多和与这些病症相关的症状。此类症状可以包括贫血、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。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。可使用化合物1治疗的另外的障碍描述于以下专利中: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、美国专利号10,449,191、美国专利号10,786,501和美国专利号11,033,551,将这些专利通过引用以其整体并入本文。

[0071] 在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是前列腺癌。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是子宫癌。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是乳腺癌。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是卵巢癌。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是子宫平滑肌瘤。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的经血过多。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是子宫内膜异位症。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是与子宫内膜异位症相关的疼痛。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是子宫腺肌病。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,激素依赖性病症是经血过多。

[0072] “患者”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物的例子可以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、狗和猫;以及啮齿动物如大鼠、小鼠和豚鼠。在一些实施方案中,患者或受试者是人。

[0073] 当与本公开文本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”可以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。该结果可以是障碍的体征、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”可以是提供障碍的临床显著减小所需的包含一种或多种如本文所公开的结晶形式的一种或多种药物组合物的量。任何个体情况下的适当“有效量”可以由本领域普通技术人员使用常规实验确定。

[0074] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”或其同源词意在指示延迟障碍的发展;和/或降低将要或预期会发生的此类症状的严重程度。因此,这些术语可以包括改善现有的障碍症状;预防另外的症状;改善或预防症状的根本原因;抑制障碍,例如,阻止障碍的发展;缓解障碍;导致障碍的消退;缓解由障碍引起的症状;或者终止或减轻障碍的症状。

[0075] 如本公开文本中所用,术语“施用(administered/administration/administering)”可以指将一种或多种本公开文本的结晶形式或药物组合物直接施用于受试者。

[0076] 本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的化合物1的形式XIV,从而治疗有需要的受试者的障碍。本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的化合物1的形式I和形式XIV的混合物,从而治疗有需要的受试者的障碍。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0077] 本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的一种或多种本公开文本的药物组合物,从而治疗有需要的受试者的障碍。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的包含一种或多种本文公开的结晶形式的一种或多种药物组合物,从而治疗有需要的受试者的障碍。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的包含化合物1的形式XIV的一种或多种药物组合物,从而治疗有需要的受试者的障碍。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种治疗障碍的方法,其包括施用有效量的包含化合物1的形式I和形式XIV的混合物的一种或多种药物组合物,从而治疗有需要的受试者的障碍。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0078] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的结晶形式或一种或多种本公开文本的药物组合物,其用于治疗有需要的受试者的障碍。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XIV。在一些实施方案中,所述一种或多种结晶形式是化合物1的形式I和形式XIV的混合物。在一些实施方案中,本公开文本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,本公开文本的一种或多种药物组合物包含化合物1的形式XIV。在一些实施方案中,本公开文本的一种或多种药物组合物包含化合物1的形式I和形式XIV的混合物。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0079] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的结晶形式用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物1的形式XIV用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物1的形式I和形式XIV的混合物用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0080] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的药物组合物用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含一种或多种本文公开的结晶形式的一种或多种药物组合物用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含化合物1的形式XIV的一种或多种药物组合物用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含化合物1的形式I和形式XIV的混合物的一种或多种药物组合物用于治疗有需要的受试者的障碍的用途。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0081] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的结晶形式在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物1的形式XIV在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物1的形式I和形式XIV的混合物在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0082] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的药物组合物在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含一种或多种本文公开的结晶形式的一种或多种药物组合物在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含化合物1的形式XIV的一种或多种药物组合物在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含化合物1的形式I和形式XIV的混合物的一种或多种药物组合物在制造用于治疗障碍的药物中的用途。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0083] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的结晶形式作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物1的形式XIV作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物1的形式I和形式XIV的混合物作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0084] 本公开文本提供了一种或多种本公开文本的药物组合物作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含一种或多种本文公开的结晶形式的一种或多种药物组合物作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含化合物1的形式XIV的一种或多种药物组合物作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,本公开文本提供了包含化合物1的形式I和形式XIV的混合物的一种或多种药物组合物作为用于治疗障碍的药物的用途。在一些实施方案中,障碍是激素依赖性病症。

[0085] 在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,仅一种本公开文本的药物组合物用于所述方法或用途中。在本公开文本的方法和用途的一些实施方案中,仅一种本公开文本的结晶形式用于所述方法或用途中。

[0086] 对于本文提及的治疗用途,施用的剂量当然将随着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障碍而变化。例如,如果被吸入,则本公开文本的一种或多种结晶形式的日剂量可以在约0.05微克/公斤体重($\mu\text{g/kg}$)至约100微克/公斤体重($\mu\text{g/kg}$)的范围内。可替代地,如果将所述一种或多种结晶形式或药物组合物口服施用,则本公开文本的一种或多种结晶形式的日剂量可以在约0.01微克/公斤体重($\mu\text{g/kg}$)至约100毫克/公斤体重(mg/kg)的范围内。

[0087] 然而,应理解,本公开文本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,包括所治疗的障碍和障碍的严重程度;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;以及医学领域中熟知的类似因素。本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开具对于治疗、对抗或阻止障碍的进展所需的治疗有效量的一种或多种本文公开的结晶形式或药物组合物。

组合疗法

[0088] 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以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以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以在同一配制品中施用,或在分开的配制品中同时、按顺序或通过单独的治疗组分的分开给药来施用。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以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以受益于不同化合物、结晶形式或药物组合物的组合作用。

[0089] 在一些实施方案中,一种或多种本公开文本的结晶形式或药物组合物与一种或多种本公开文本的其他结晶形式或药物组合物组合用于本公开文本的方法或用途中。在某些这样的实施方案中,与一种或多种本公开文本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障碍的方法中。

[0090] 在一些实施方案中,一种或多种本公开文本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,一种或多种本公开文本的结晶形式或药物组合物与孕激素组合使用。在一些实施方案中,一种或多种本公开文本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孕激素组合使用。在一些实施方案中,孕激素是醋酸炔诺酮。

[0091] 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文本的方法和用途中的药物组合物和药物。本公开文本还提供了这样的组合在治疗一种或多种本文所列障碍中的用途。

[0092] 在本公开文本的一些实施方案中,将一种或多种本公开文本的结晶形式或药物组合物以亚治疗剂量施用,其中亚治疗剂量是如果单独施用将不足以治疗本文所列障碍中之一的剂量。

试剂盒

[0093] 在一些实施方案中,本公开文本还提供了一种药物包装或试剂盒,其包含一个或多个填充有至少一种本公开文本的结晶形式或药物组合物的容器。任选地,这样的—个或多个容器可以伴随由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注意事项,所述注意事项反映(a)机构对制造、使用或销售以用于人施用的批准,(b)使用说明书,或两者。

[0094] 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,本公开文本涵盖此类结晶形式、药物组合物、方法和用途(单独地或组合地使用)的特征与针对本节中所述的各种试剂盒描述的特征的任何组合。

[0095] 尽管类似于或等同于本文描述的那些的方法和材料可以用于本公开文本的实施或试验中,但本文描述了说明性的方法和材料。本公开文本的其他特征、目的和优点将根据描述和权利要求而变得清楚。在说明书和所附权利要求中,除非上下文另有明确规定,否则单数形式也包括复数。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有如本公开文本所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。将本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用以其整体并入本文。

[0096] 本文所述的每个实施方案都可以单独进行,或者与任何一个或多个其他实施方案组合进行。

列举的实施方案

[0097] 实施方案I-1.一种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'-甲氧基脲的乙醇溶剂化物的结晶形式,所述结晶形式表征为化合物1的形式XIV。

[0098] 实施方案I-2.根据实施方案I-1所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰。

[0099] 实施方案I-3.根据实施方案I-1或I-2所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少五个峰。

[0100] 实施方案I-4.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0101] 实施方案I-5.根据实施方案I-1至I-4中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于与图1中所示的图基本上相同的X射线粉末衍射图。

[0102] 实施方案I-6.根据实施方案I-1至I-5中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于热重(TG)热谱图指示在约 49°C 与约 172°C 之间的约6.0%的连续重量损失。

[0103] 实施方案I-7.根据实施方案I-1至I-6中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于与图4中所示的图基本上相同的TG热谱图。

[0104] 实施方案I-8.根据实施方案I-1至I-7中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图包含在约 147°C 与约 150°C 之间的吸热峰。

[0105] 实施方案I-9.根据实施方案I-1至I-8中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于DSC热谱图包含在约 149°C 下的吸热峰。

[0106] 实施方案I-10.根据实施方案I-1至I-19中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于与图5中所示的图基本上相同的DSC热谱图。

[0107] 实施方案I-11.根据实施方案I-1至I-10中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图包含具有选自

$3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的

至少三个峰。

[0108] 实施方案I-12.根据实施方案I-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两种:(a) X射线粉末衍射图,其包含选自 7.31° 、 8.38° 、 9.96° 、 10.69° 、 15.43° 、 19.02° 和 $23.36^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰;(b) X射线粉末衍射图,其包含具有选自 $3.805 \text{ \AA}$ 、 $4.662 \text{ \AA}$ 、 $5.738 \text{ \AA}$ 、 $8.269 \text{ \AA}$ 、 $8.874 \text{ \AA}$ 、 $10.543 \text{ \AA}$ 和 $12.083 \text{ \AA}$ 的近似晶面间距值的至少三个峰;以及(c) 如通过DSC测量的在约 149°C 下的吸热峰。

[0109] 实施方案I-13.根据实施方案I-1至I-12中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式基本上不含四氢呋喃(THF)。

[0110] 实施方案I-14.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的结晶形式。

[0111] 实施方案I-15.根据实施方案I-14所述的药物组合物,其中所述组合物基本上不含(THF)。

[0112] 实施方案I-16.一种用于制备根据实施方案I-1至I-13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-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溶解在二甲基甲酰胺(DMF)中以形成溶液;(b) 将步骤a)的溶液添加至乙醇以形成第二溶液;(c) 搅拌第二溶液以产生悬浮液;以及(d) 从悬浮液分离出固体以得到化合物I的形式XIV。

[0113] 实施方案I-17.根据实施方案I-16所述的方法,其中将第二溶液冷却至约 -10°C 与 -25°C 之间。

[0114] 实施方案I-18.根据实施方案I-16或I-17所述的方法,其中将步骤(b)的所述第二溶液冷却至约 -10°C 与 -25°C 之间,持续1天。

[0115] 实施方案I-19.根据实施方案I-16至I-18中任一项所述的方法,其中步骤(c)的所述搅拌在约 -10°C 与 -25°C 之间进行。

[0116] 实施方案I-20.根据实施方案I-16至I-19中任一项所述的方法,其中步骤(d)的所述分离使用注射筒过滤来完成。

[0117] 实施方案I-21.一种用于制备根据实施方案I-1至I-14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-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溶解在乙醇(EtOH)中以形成溶液;(b) 冷却步骤(a)的所述溶液;(c) 搅拌所述冷却溶液以产生悬浮液;以及(d) 从所述悬浮液分离出固体以得到化合物I的形式XIV。

[0118] 实施方案I-22.根据实施方案I-21所述的方法,其中将步骤(a)的所述溶液冷却至约 5°C 与 -10°C 之间。

[0119] 实施方案I-23.根据实施方案I-21或I-22所述的方法,其中步骤(c)的所述搅拌在约 5°C 与 -10°C 之间进行。

[0120] 实施方案I-24.根据实施方案I-21至I-23中任一项所述的方法,其中步骤(d)的所述分离使用过滤来完成。

[0121] 实施方案II-22.一种治疗有需要的受试者的障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的结晶形式。

[0122] 实施方案II-23.一种治疗有需要的受试者的障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据实施方案I-14或I-15所述的药物组合物。

[0123] 实施方案II-24.根据实施方案II-22至II-23所述的方法,其中所述障碍是激素依赖性病症。

[0124] 实施方案II-25.根据实施方案II-24所述的方法,其中所述激素依赖性病症是性激素依赖性癌症、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、子宫腺肌病或经血过多。

[0125] 实施方案II-26.根据实施方案II-24或II-25所述的方法,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0126] 实施方案II-27.根据实施方案II-24至II-26中任一项所述的方法,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌。

[0127] 实施方案II-28.根据实施方案II-24至II-26中任一项所述的方法,其中所述激素依赖性病症是子宫癌。

[0128] 实施方案II-29.根据实施方案II-24至II-26中任一项所述的方法,其中所述激素依赖性病症是乳腺癌。

[0129] 实施方案II-30.根据实施方案II-24至II-26中任一项所述的方法,其中所述激素依赖性病症是卵巢癌。

[0130] 实施方案II-31.根据实施方案II-24所述的方法,其中所述激素依赖性病症是子宫平滑肌瘤。

[0131] 实施方案II-32.根据实施方案II-24所述的方法,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的经血过多。

[0132] 实施方案II-33.根据实施方案II-24所述的方法,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0133] 实施方案II-35.根据实施方案II-24或II-25所述的方法,其中所述激素依赖性病症是子宫内膜异位症。

[0134] 实施方案II-36.根据实施方案II-24或II-25所述的方法,其中所述激素依赖性病症是子宫腺肌病。

[0135] 实施方案II-37.根据实施方案II-24或II-25所述的方法,其中所述激素依赖性病症是经血过多。

[0136] 实施方案II-38.根据实施方案II-22至II-37中任一项所述的方法,所述方法包括向所述受试者施用雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[0137] 实施方案II-39.根据实施方案II-22至II-38中任一项所述的方法,所述方法包括向所述受试者施用孕激素。

[0138] 实施方案II-40.根据实施方案II-22至II-37中任一项所述的方法,所述方法包括向所述受试者施用雌二醇或相应量的雌二醇等效物和孕激素。

[0139] 实施方案II-41.根据实施方案II-39或II-40所述的方法,其中所述孕激素是醋酸炔诺酮。

[0140] 实施方案II-42.根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的结晶形式,所述结晶形

式用于治疗有需要的受试者的障碍。

[0141] 实施方案II-43.根据实施方案II-42所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述障碍是激素依赖性病症。

[0142] 实施方案II-44.根据实施方案II-43所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是性激素依赖性癌症、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、子宫腺肌病或经血过多。

[0143] 实施方案II-45.根据实施方案II-42至II-44中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0144] 实施方案II-46.根据实施方案II-43至II-45中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌。

[0145] 实施方案II-47.根据实施方案II-43至II-45中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是子宫癌。

[0146] 实施方案II-48.根据实施方案II-43至II-45中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是乳腺癌。

[0147] 实施方案II-49.根据实施方案II-43至II-45中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是卵巢癌。

[0148] 实施方案II-50.根据实施方案II-43所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是子宫平滑肌瘤。

[0149] 实施方案II-51.根据实施方案II-43所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的经血过多。

[0150] 实施方案II-52.根据实施方案II-43所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0151] 实施方案II-53.根据实施方案II-43或II-44所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是子宫内膜异位症。

[0152] 实施方案II-54.根据实施方案II-43或II-44所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是子宫腺肌病。

[0153] 实施方案II-55.根据实施方案II-43或II-44所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述激素依赖性病症是经血过多。

[0154] 实施方案II-56.根据实施方案II-42至II-55中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中用于所述用途的所述结晶形式与雌二醇或相应量的雌二醇等效物组合使用。

[0155] 实施方案II-57.根据实施方案II-42至II-55中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中用于所述用途的所述一种或多种结晶形式与孕激素组合使用。

[0156] 实施方案II-58.根据实施方案II-42至II-55中任一项所述的用于所述用途的结晶形式,其中用于所述用途的所述一种或多种结晶形式与雌二醇或相应量的雌二醇等效物和孕激素组合使用。

[0157] 实施方案II-59.根据实施方案II-57或II-58所述的用于所述用途的结晶形式,其中所述孕激素是醋酸炔诺酮。

[0158] 实施方案II-60.根据实施方案II-15或II-16所述的药物组合物,所述药物组合物用于治疗有需要的受试者的障碍。

[0159] 实施方案II-61.根据实施方案II-60所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述障碍是激素依赖性病症。

[0160] 实施方案II-62.根据实施方案II-61所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是性激素依赖性癌症、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、子宫腺肌病或经血过多。

[0161] 实施方案II-63.根据实施方案II-61或II-62所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0162] 实施方案II-64.根据实施方案II-61至II-63中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌。

[0163] 实施方案II-65.根据实施方案II-61至II-63中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是子宫癌。

[0164] 实施方案II-66.根据实施方案II-61至II-63中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是乳腺癌。

[0165] 实施方案II-67.根据实施方案II-61至II-63中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是卵巢癌。

[0166] 实施方案II-68.根据实施方案II-61所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是子宫平滑肌瘤。

[0167] 实施方案II-69.根据实施方案II-61所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的经血过多。

[0168] 实施方案II-70.根据实施方案II-61所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0169] 实施方案II-71.根据实施方案II-61或II-62所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是子宫内膜异位症。

[0170] 实施方案II-72.根据实施方案II-61或II-62所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是子宫腺肌病。

[0171] 实施方案II-73.根据实施方案II-61或II-62所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述激素依赖性病症是经血过多。

[0172] 实施方案II-74.根据实施方案II-60至II-73中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中用于所述用途的所述药物组合物与雌二醇或相应量的雌二醇等效物组合使用。

[0173] 实施方案II-75.根据实施方案II-60至II-73中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中用于所述用途的所述药物组合物与孕激素组合使用。

[0174] 实施方案II-76.根据实施方案II-60至II-73中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中用于所述用途的所述药物组合物与雌二醇或相应量的雌二醇等效物和孕激素组合使用。

[0175] 实施方案II-77.根据实施方案II-75或II-76所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述孕激素是醋酸炔诺酮。

[0176] 实施方案II-78.根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的结晶形式在制造用于治疗障碍的药物中的用途。

[0177] 实施方案II-79.根据实施方案I-14或I-15所述的药物组合物在制造用于治疗障碍的药物中的用途。

[0178] 实施方案II-80.根据实施方案II-1至II-13中任一项所述的结晶形式作为用于治疗障碍的药物的用途。

[0179] 实施方案II-81.根据实施方案II-14或I-15所述的药物组合物作为用于治疗障碍的药物的用途。

[0180] 实施方案II-82.根据实施方案II-78至II-81中任一项所述的用途,其中所述障碍是激素依赖性病症。

[0181] 实施方案II-83.根据实施方案II-82所述的用途,其中所述激素依赖性病症是性激素依赖性癌症、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、子宫腺肌病或经血过多。

[0182] 实施方案II-84.根据实施方案II-82或II-83所述的用途,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌、子宫癌、乳腺癌或卵巢癌。

[0183] 实施方案II-85.根据实施方案II-82至II-84中任一项所述的用途,其中所述激素依赖性病症是前列腺癌。

[0184] 实施方案II-86.根据实施方案II-82至II-84中任一项所述的用途,其中所述激素依赖性病症是子宫癌。

[0185] 实施方案II-87.根据实施方案II-82至II-84中任一项所述的用途,其中所述激素依赖性病症是乳腺癌。

[0186] 实施方案II-88.根据实施方案II-82至II-84中任一项所述的用途,其中所述激素依赖性病症是卵巢癌。

[0187] 实施方案II-89.根据实施方案II-82至II-83所述的用途,其中所述激素依赖性病症是子宫平滑肌瘤。

[0188] 实施方案II-90.根据实施方案II-82所述的用途,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的经血过多。

[0189] 实施方案II-91.根据实施方案II-82所述的用途,其中所述激素依赖性病症是与子宫平滑肌瘤相关的疼痛或其他症状。

[0190] 实施方案II-92.根据实施方案II-82或II-83所述的用途,其中所述激素依赖性病症是子宫内膜异位症。

[0191] 实施方案II-93.根据实施方案II-82或II-83所述的用途,其中所述激素依赖性病症是子宫腺肌病。

[0192] 实施方案II-94.根据实施方案II-82或II-83所述的用途,其中所述激素依赖性病症是经血过多。

[0193] 实施方案II-95.根据实施方案II-81至II-94中任一项所述的用途,所述用途包括

使用雌二醇或相应量的雌二醇等效物治疗所述障碍。

[0194] 实施方案II-96.根据实施方案II-81至II-94中任一项所述的用途,所述用途包括使用孕激素治疗所述障碍。

[0195] 实施方案II-97.根据实施方案II-81至II-94中任一项所述的用途,所述用途包括使用雌二醇或相应量的雌二醇等效物和孕激素治疗所述障碍。

[0196] 实施方案II-98.根据实施方案II-96或II-97所述的用途,其中所述孕激素是醋酸炔诺酮。

实施例

实施例的一般方法

X射线粉末衍射 (XRPD)

[0197] X射线粉末衍射图是用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪利用由使用Optix长细焦源产生的Cu辐射的入射光束来收集的。使用椭圆分级多层镜来将Cu K α X射线通过样本并聚焦到检测器上。在分析之前,分析硅样本(NIST SRM 640f)以验证Si 111峰位置与NIST证实的位置一致。将样品的样本夹在3 μ m厚的膜之间并以透射几何法分析。使用光束遮挡器、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。使用位于距样本240mm处的扫描位置敏感检测器(X' Celerator)和Data Collector软件5.5版来收集衍射图。根据用于收集数据的仪器和/或固有峰分辨率,使用舍入算法将每个峰舍入到最接近的0.1°或0.01°2 θ 。使用专有软件(TRIADS™ v2.1)来确定附图和表格中的峰沿x轴的位置(°2 θ)。基于USP对X射线粉末衍射的可变性的讨论(美国药典,USP 42-NF 37至S1,<941>,Characterization of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-Ray Powder Diffraction (XRPD),2019年8月1日正式发布)中概述的建议,给出的峰位置可变性在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 内。对于晶面间距列表,用于计算晶面间距的波长是1.5405929Å,即Cu-K α 1波长(Phys.Rev.A56(6) 4554-4568(1997))。

[0198] 实施例2的XRPD分析是使用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪,利用使用Empyrean Cu LFF HR长细焦源产生的Cu辐射的入射光束进行的。将样品的样本夹在6 μ m厚的Mylar®膜之间并以透射几何法分析。对于晶面间距列表,用于计算晶面间距的波长是Cu-K α 1波长1.5405980Å。

差示扫描量热仪 (DSC)

[0199] 使用Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析仪进行DSC分析。用铟、锡和锌调整温度和焓。然后用铟验证调整,并用草酸钙验证平衡。将样品置于已测出皮重的开放铝盘中。测定样品的重量,然后将盘密封,将盖子穿孔,然后将其插入熔炉中。在氮气下加热熔炉,并以10°C/min的速度从25°C到350°C收集数据。

[0200] 使用TA Instruments Discovery DSC 2500仪器进行实施例2的DSC分析。用铟和锡标准品进行温度和焓校准。将样品放置在开放铝盘中,并准确记录重量。然后将盘插入DSC仪器的自动进样器托盘中,将盘从托盘放置到样品平台。将称重的、空的铝样品盘放置在参考平台上。将DSC池在50ml/min氮气流下加热,并以10°C/min从30°C到260°C收集数据热重法(TG)

[0201] 使用Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析仪进行TG分析。用铟、锡和锌调整温度和焓。

然后用铟验证调整,并用草酸钙验证平衡。将样品置于已测出皮重的开放铝盘中。测定样品的重量,然后将盘密封,将盖子穿孔,然后将其插入熔炉中。在氮气下加热熔炉,并以10°C/min的速度从25°C到350°C收集数据。

[0202] 使用TA Instruments Discovery TGA 5500仪器进行实施例2的TG分析。使用铝和镍居里温度标准品进行温度校准。将样品放置在开放铂样品盘中。然后将盘插入TG仪器的自动进样器托盘中,将盘从托盘放置在天平的样品垂吊线上。将一个空的铂样品盘放置在天平的参考铂垂吊线上。在25ml/min氮气流量下加热熔炉,并以10°C/min从环境温度到260°C收集数据。

质子核磁共振 (^1H NMR)

[0203] ^1H NMR光谱是用Avance 600MHz NMR光谱仪获得的。通过将约5-10mg的待表征材料溶解在二甲基亚砜- d_6 ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) 中来制备样品。针对内部四甲基硅烷 (TMS) 参考校准光谱。

化合物1的形式XIV的制备和表征

化合物1的形式XIV

[0204] 本公开文本提供了用于制备化合物1的形式XIV的方法。

[0205] 实施例1:将化合物1的形式I (118.6mg) 在环境温度下溶解在DMF (0.4mL) 中。将溶液通过0.2 μm 尼龙过滤器过滤到含有EtOH (5mL) 的小瓶中。不搅拌所得的溶液并将其在冰箱中放置一天。然后将所得的澄清溶液在-10°C与-25°C之间搅拌一天,以提供浆料。通过使用冷注射筒和过滤器的注射筒过滤,冷分离出固体,以得到化合物1的形式XIV。这些条件总结在下表3中。

[0206] 比较实施例1-4:未得到化合物1的形式XIV的几个比较实施例的条件总结在下表3中。

表3：示例性条件			
实施例编号	开始的化合物1的形式	条件	得到的化合物1的形式
实施例1	形式I	1. 将形式I溶解在DMF中以得到溶液。 2. 将溶液添加到EtOH (EtOH/DMF比率 = 93/7 v/v) 以得到澄清溶液。 3. 将澄清溶液放置在冰箱中。不搅拌澄清溶液，持续1天。 4. 然后将溶液在冰箱中搅拌1天以产生沉淀物。 5. 冷过滤以分离出固体形式XIV。	形式XIV
比较实施例1	形式I	1. 将形式I悬浮于65°C下的EtOH中并搅拌。形式I保持未溶解。 2. 将悬浮液过滤以得到澄清溶液。 3. 将溶液以3°C/h缓慢冷却至室温。尝试在65°C下用THF溶剂化物引晶 (seed)，但晶种显现为溶解。 4. 将溶液冷却至室温。 5. 然后将溶液用化合物1的THF溶剂化物引晶。晶种得到保持。 6. 在室温下搅拌4天。	形式I
比较实施例2	形式I	1. 将形式I溶解在DMF中。 2. 将溶液添加至EtOH。EtOH/DMF比率：88/12 v/v。得到澄清溶液。 3. 将溶液在室温下搅拌2小时。	形式I
比较实施例3	THF溶剂化物	1. 将化合物1的THF溶剂化物添加到40°C下的EtOH中，持续1小时。 2. 固体显现为部分溶解，然后沉淀。 3. 将浆料在室温下搅拌3小时。 4. 将溶剂从固体倒出，并添加新鲜乙醇。 5. 将所得的浆料在室温下搅拌4天。 6. 将固体通过过滤收集并且用乙醇洗涤。	形式I
比较实施例4	THF溶剂化物	1. 将化合物1的THF溶剂化物添加至EtOH。 2. 将所得的浆料在室温下搅拌3天。 3. 对固体进行湿分析。	形式I

化合物1的形式XIV的XRPD表征

[0207] 如上文详述的那样收集本文公开的化合物1的结晶形式XIV的XRPD数据。化合物1的形式XIV的XRPD图详述于图1中。表1中列出了该XRPD图中存在的主要峰，并且表2中列出了该XRPD图中存在的观察到的峰。所有峰列表均为角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。XRPD图被成功地指数化，并且暂定的晶胞参数在下面的表4中提供。XRPD图的指数化表明材料主要或仅作为单晶相存在。XRPD图显示化合物1的形式XIV与美国专利号9,758,528中披露的化合物1的四氢呋喃(THF)溶剂化物是同构的。在图2中显示并比较了化合物1的形式XIV、化合物1的形式XI、化合物1的THF溶剂化物和化合物1的形式II的XRPD图。在图3A-图3C中显示并比较了化合物1的形式XIV和化合物1的四氢呋喃(THF)溶剂化物的XRPD图。

表4: 化合物1的形式XIV的晶胞参数	
Bravais类型	原始型单斜
a [Å]	12.388
b [Å]	23.093
c [Å]	12.153
α [°]	90
β [°]	102.98
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	3387.6
手性含量?	*未说明
消光符号 (Extinction Symbol)	P 1 2 ₁ /c 1
空间群 (多个)	P2 ₁ /c (14)

化合物1的形式XIV的热分析 (DSC和TG)

[0208] 如上文详述的那样收集本文公开的化合物1的形式XIV的DSC和TG数据。化合物1的形式XIV的TG热谱图描绘于图4中。化合物1的形式XIV的DSC热谱图描绘于图5中。化合物1的形式XIV的DSC和TG中的热事件汇编于下表5中。TG热谱图指示,从49°C到171°C重量损失为6.0%,这对应于0.9mol乙醇。在DSC热谱图中观察到起始温度为142°C的吸热。

表5: 化合物1的形式XIV的DSC和TG热事件	
DSC	149.24°C下的吸热 (起始温度142.3°C)
TG	49°C-171°C下重量损失为6.0% (对应于0.9 mol EtOH)

化合物1的形式XIV的¹H NMR表征

[0209] 化合物1的形式XIV的¹H NMR光谱描绘于图6A-图6D中。光谱与化合物1的结构一致,并且表明存在痕量的DMF和1.15mol EtOH(相对于1mol化合物1)。

实施例2:化合物1的形式XIV的另外的制备和表征

[0210] 实施例2:通过将化合物1的形式I (1.0g) 在回流温度下溶解在无水乙醇 (78ml) 中来另外制备化合物1的形式XIV。将溶液通过0.1μm尼龙过滤器过滤到100ml EasyMax反应器中,并经约30分钟将澄清溶液冷却至0°C。将所得的浆料搅拌3小时,并过滤固体。将获得的湿晶体在40°C下、在真空 (500毫巴) 中、在氮气流下干燥30分钟,得到0.325g化合物1的形式XIV。将样品通过XRPD (图7A)、TG-MS (图7B)、DSC (图7C) 和NMR来表征。XRPD分析示于表6中。

表6:化合物1的形式XIV的XRPD数据

位置 [°2θ]	晶面间距 [Å]	高度 [cts]	面积 [cts*°2θ]	左FWHM [°2θ]	相对强度 [%]
7.2975	12.11412	38729.21	1954.84	0.0512	100.00
7.6466	11.56180	1023.82	51.68	0.0512	2.64

位置 [°2 θ]	晶面间距 [Å]	高度 [cts]	面积 [cts*°2 θ]	左FWHM [°2 θ]	相对强度 [%]
8.3749	10.55799	9260.94	584.30	0.0640	23.91
9.9680	8.87386	10440.10	526.96	0.0512	26.96
10.6917	8.27476	12919.18	815.11	0.0640	33.36
11.9840	7.38518	1988.02	100.34	0.0512	5.13
13.7168	6.45588	4595.42	289.94	0.0640	11.87
14.9463	5.92749	3448.80	217.60	0.0640	8.90
15.1404	5.85193	1649.94	83.28	0.0512	4.26
15.4361	5.74047	12750.96	965.40	0.0768	32.92
16.3301	5.42817	1070.67	108.08	0.1023	2.76
16.9643	5.22666	1422.40	107.69	0.0768	3.67
17.9249	4.94864	1603.37	121.39	0.0768	4.14
18.3076	4.84606	1537.65	97.02	0.0640	3.97
18.6639	4.75436	4743.15	299.26	0.0640	12.25
18.8564	4.70625	5007.05	315.91	0.0640	12.93
19.0329	4.66300	12242.25	926.89	0.0768	31.61
19.2637	4.60765	2944.49	185.78	0.0640	7.60
19.4901	4.55462	1415.16	89.29	0.0640	3.65
19.6628	4.51502	3790.78	287.01	0.0768	9.79
20.0370	4.43155	1820.30	137.82	0.0768	4.70
20.6503	4.30129	3679.31	417.85	0.1151	9.50
21.2891	4.17364	1559.42	118.07	0.0768	4.03
21.4666	4.13954	2470.74	187.06	0.0768	6.38
21.6203	4.11046	1379.90	104.48	0.0768	3.56
21.9939	4.04147	1376.90	139.00	0.1023	3.56
22.4001	3.96909	1260.90	95.46	0.0768	3.26
23.3847	3.80415	9984.74	1007.95	0.1023	25.78
23.7870	3.74072	411.78	41.57	0.1023	1.06
24.3253	3.65914	4189.02	475.74	0.1151	10.82
24.5518	3.62589	1724.33	130.55	0.0768	4.45
25.0160	3.55966	898.69	113.40	0.1279	2.32
25.3525	3.51318	2435.58	122.94	0.0512	6.29
26.0325	3.42293	2997.50	378.25	0.1279	7.74
26.3885	3.37756	2497.07	157.55	0.0640	6.45
26.9861	3.30409	2252.75	142.13	0.0640	5.82
27.4831	3.24546	2789.73	211.22	0.0768	7.20
27.7520	3.21463	791.67	79.92	0.1023	2.04
28.1447	3.17066	464.45	70.33	0.1535	1.20
29.0490	3.07398	146.10	29.50	0.2047	0.38
29.6603	3.01201	4468.46	338.32	0.0768	11.54
30.4595	2.93477	691.46	104.70	0.1535	1.79
30.7530	2.90743	1550.15	97.80	0.0640	4.00
31.1859	2.86805	573.91	57.94	0.1023	1.48
31.9192	2.80382	737.15	93.02	0.1279	1.90
32.3962	2.76362	711.65	53.88	0.0768	1.84
32.7290	2.73627	233.66	23.59	0.1023	0.60
33.4871	2.67604	902.59	159.45	0.1791	2.33
34.2221	2.62024	1278.96	80.69	0.0640	3.30
34.9177	2.56961	279.04	28.17	0.1023	0.72

[0211] 通过将化合物1的形式I (1.0g) 在回流温度下溶解在无水乙醇 (130ml) 中来另外制备化合物1的形式XIV。将澄清溶液经约30分钟冷却至0℃。将所得的浆料搅拌3小时,并过滤固体。将获得的湿晶体在40℃下、在真空 (500毫巴) 中、在氮气流下干燥30分钟,得到0.533g 化合物1的形式XIV。将样品通过XRPD (图8A)、TG和DSC (图8B, TG热谱图指示从60℃至155℃重量损失为约6.5%,这对应于0.94mol乙醇,并且在147.2℃下观察到在DSC上的吸热峰) 和

NMR (光谱与化合物1的结构一致,并且表明相对于1mol化合物1存在0.98mol EtOH) 来表征。XRPD分析示于表7中。

表7:化合物1的形式XIV的XRPD数据

位置 [°2θ]	晶面间距 [Å]	高度 [cts]	面积 [cts*°2θ]	左FWHM [°2θ]	相对强度 [%]
7.2965	12.11570	22166.78	1118.86	0.0512	100.00
7.6384	11.57418	533.86	40.42	0.0768	2.41
8.3724	10.56103	5316.05	335.41	0.0640	23.98
9.9691	8.87287	6130.01	309.41	0.0512	27.65
10.6904	8.27574	7655.62	483.02	0.0640	34.54
11.9786	7.38853	1085.28	54.78	0.0512	4.90
13.7124	6.45795	2654.96	167.51	0.0640	11.98
14.9508	5.92572	2021.46	127.54	0.0640	9.12
15.1455	5.84995	850.19	53.64	0.0640	3.84
15.4355	5.74068	7531.33	570.21	0.0768	33.98
16.3239	5.43021	696.87	52.76	0.0768	3.14
16.6419	5.32717	746.88	37.70	0.0512	3.37
16.9640	5.22673	864.54	54.55	0.0640	3.90
17.9280	4.94782	935.28	59.01	0.0640	4.22
18.3006	4.84790	832.84	52.55	0.0640	3.76
18.6628	4.75463	2790.11	176.04	0.0640	12.59
18.8602	4.70530	2844.75	179.48	0.0640	12.83
19.0315	4.66334	7348.98	556.41	0.0768	33.15
19.2566	4.60933	1737.16	109.60	0.0640	7.84
19.4894	4.55479	776.57	39.20	0.0512	3.50
19.6620	4.51519	2110.40	159.78	0.0768	9.52
20.0357	4.43181	1072.58	81.21	0.0768	4.84
20.6451	4.30236	2170.44	191.72	0.0895	9.79
21.3106	4.16948	959.33	72.63	0.0768	4.33
21.4712	4.13867	1486.61	93.80	0.0640	6.71
21.6127	4.11187	750.80	37.90	0.0512	3.39
21.9987	4.04060	859.04	54.20	0.0640	3.88
22.3933	3.97028	738.67	37.28	0.0512	3.33
23.3886	3.80353	6156.16	466.09	0.0768	27.77
23.7884	3.74050	245.64	24.80	0.1023	1.11
24.3286	3.65866	2655.48	268.07	0.1023	11.98
24.5478	3.62648	1067.27	67.34	0.0640	4.81
25.0153	3.55975	601.85	30.38	0.0512	2.72
25.3511	3.51336	1531.09	77.28	0.0512	6.91
26.0089	3.42598	1640.10	186.26	0.1151	7.40
26.3837	3.37815	1639.16	82.74	0.0512	7.39
26.9898	3.30365	1421.20	71.73	0.0512	6.41
27.4830	3.24549	1768.13	111.56	0.0640	7.98
27.7417	3.21580	479.81	48.44	0.1023	2.16
28.1716	3.16770	267.13	20.23	0.0768	1.21
28.4321	3.13927	253.79	19.22	0.0768	1.14
28.6345	3.11753	286.50	21.69	0.0768	1.29
29.0512	3.07375	89.48	13.55	0.1535	0.40
29.3843	3.03966	650.52	32.83	0.0512	2.93
29.6654	3.01150	2868.01	144.76	0.0512	12.94
30.4666	2.93411	359.19	36.26	0.1023	1.62
30.7600	2.90678	984.25	49.68	0.0512	4.44
31.1770	2.86885	335.69	16.94	0.0512	1.51
31.9086	2.80473	443.89	22.41	0.0512	2.00
32.3941	2.76379	429.38	43.35	0.1023	1.94

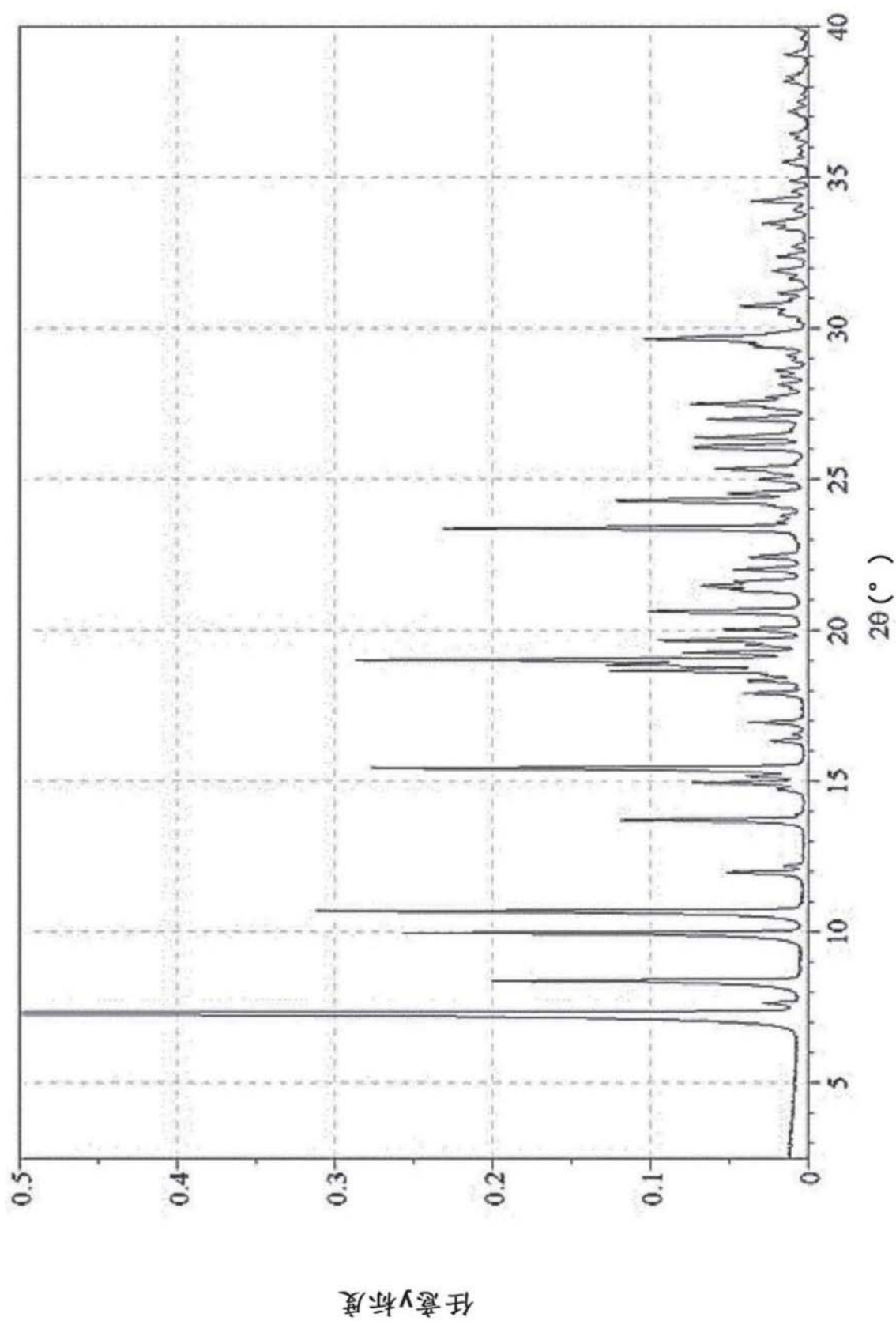


图1

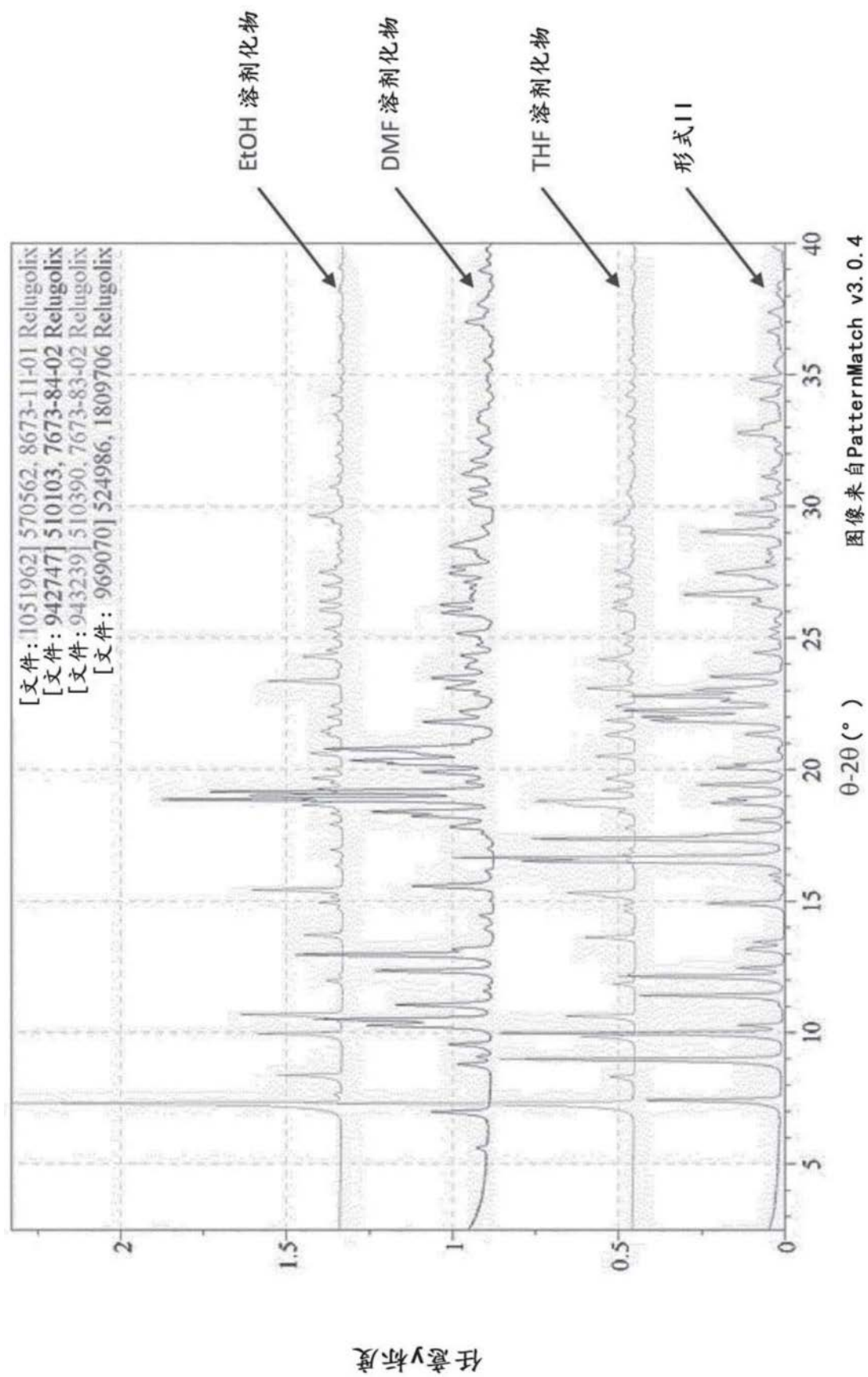


图2

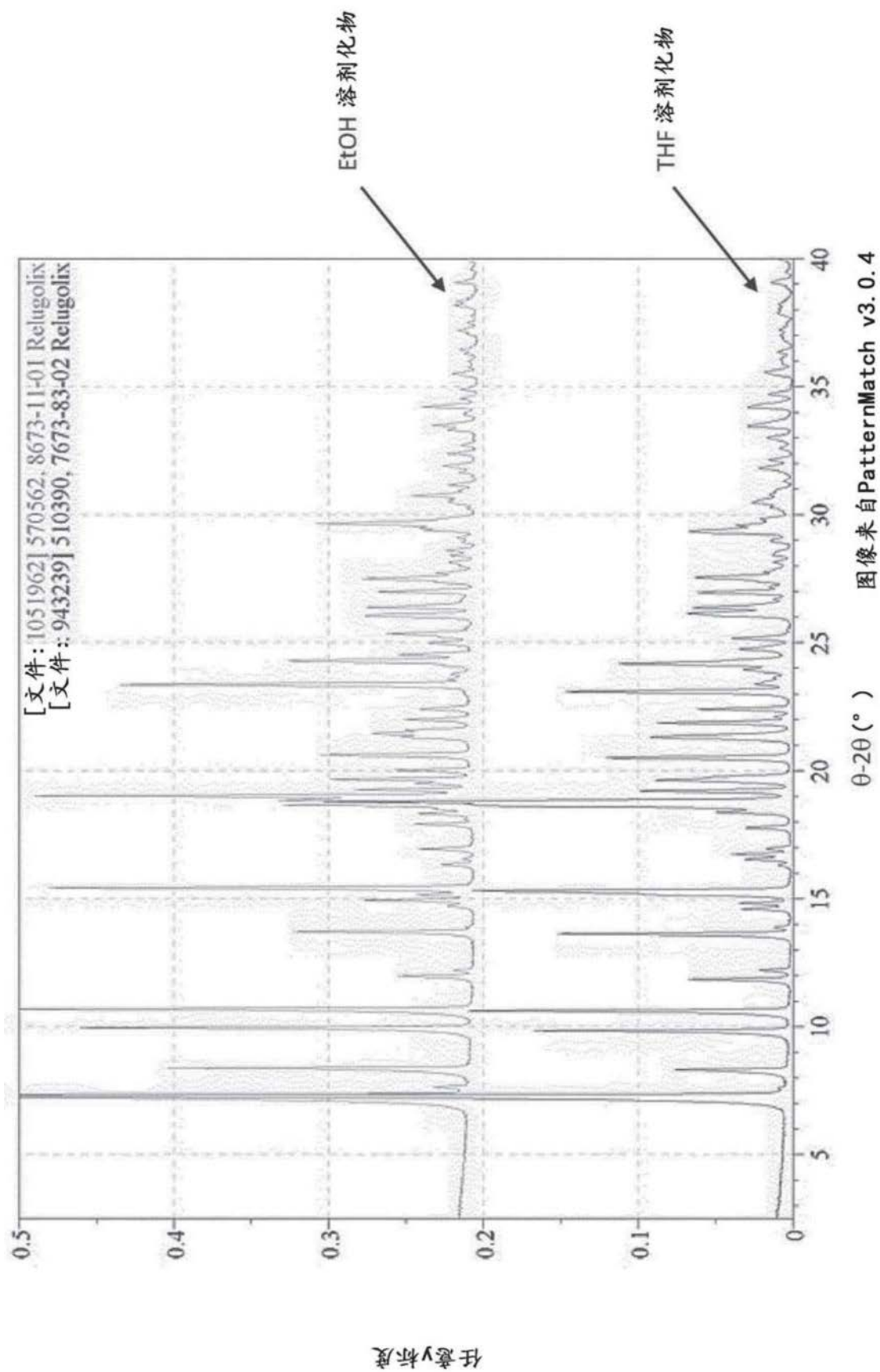


图3A

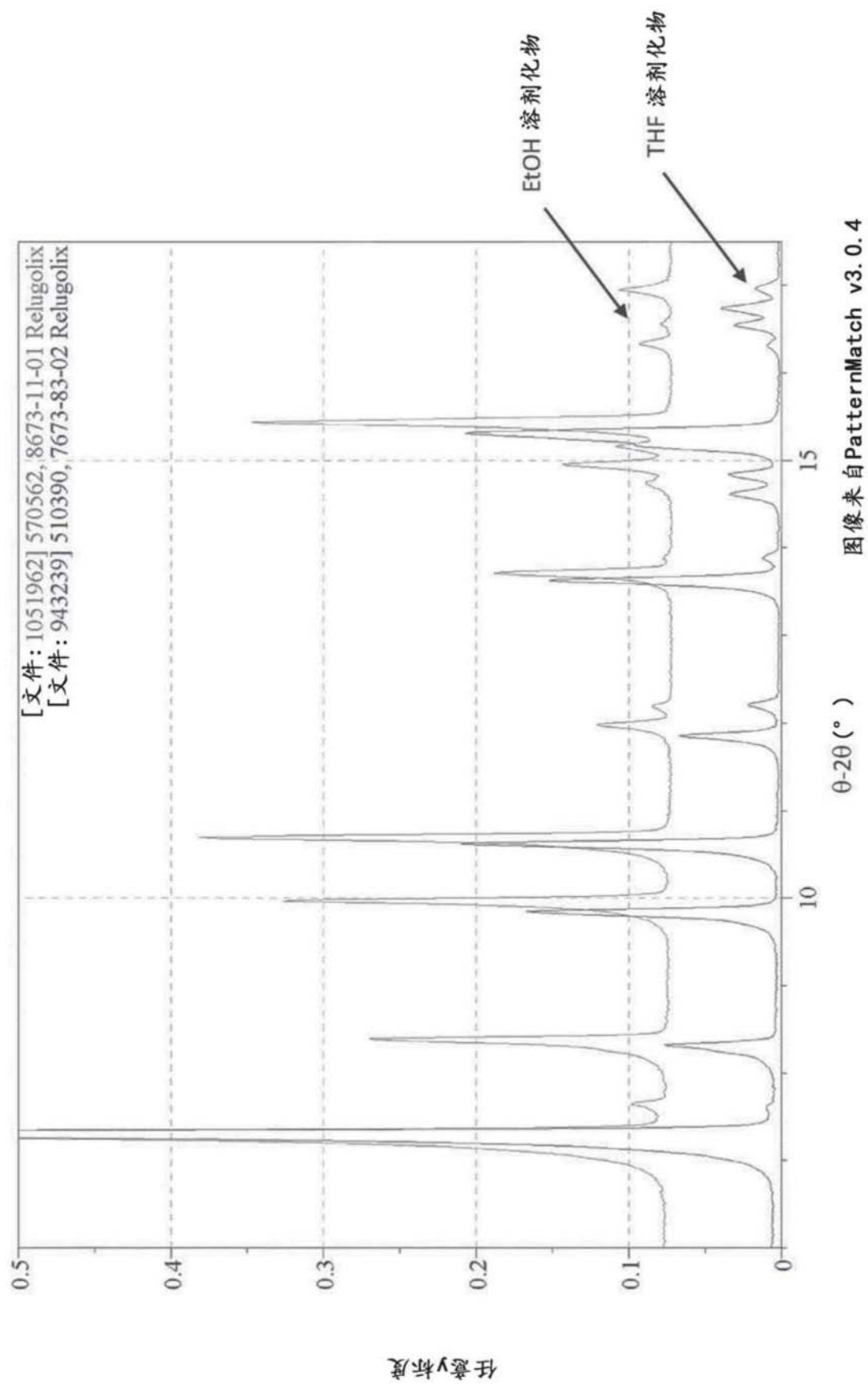


图3B

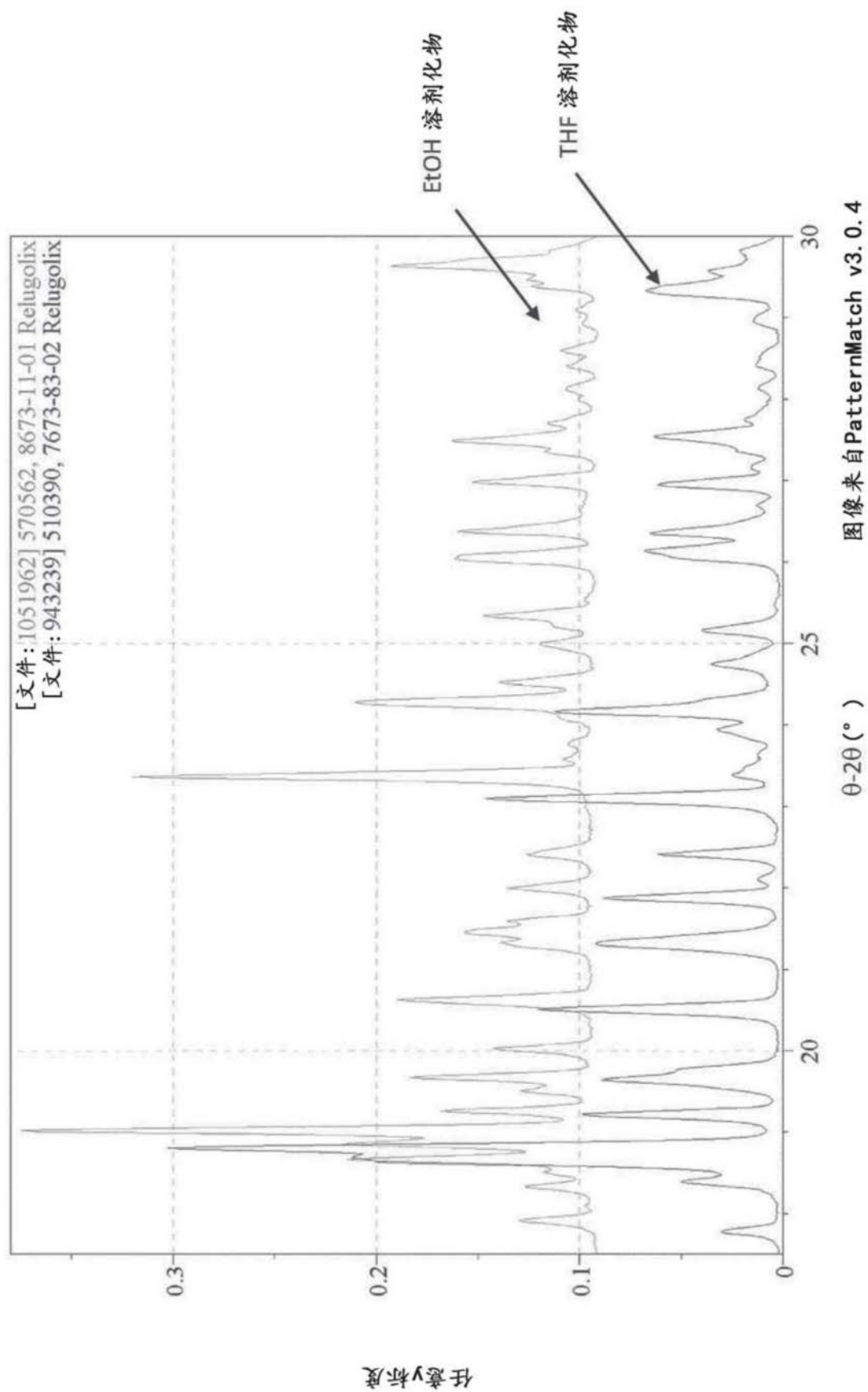


图3C

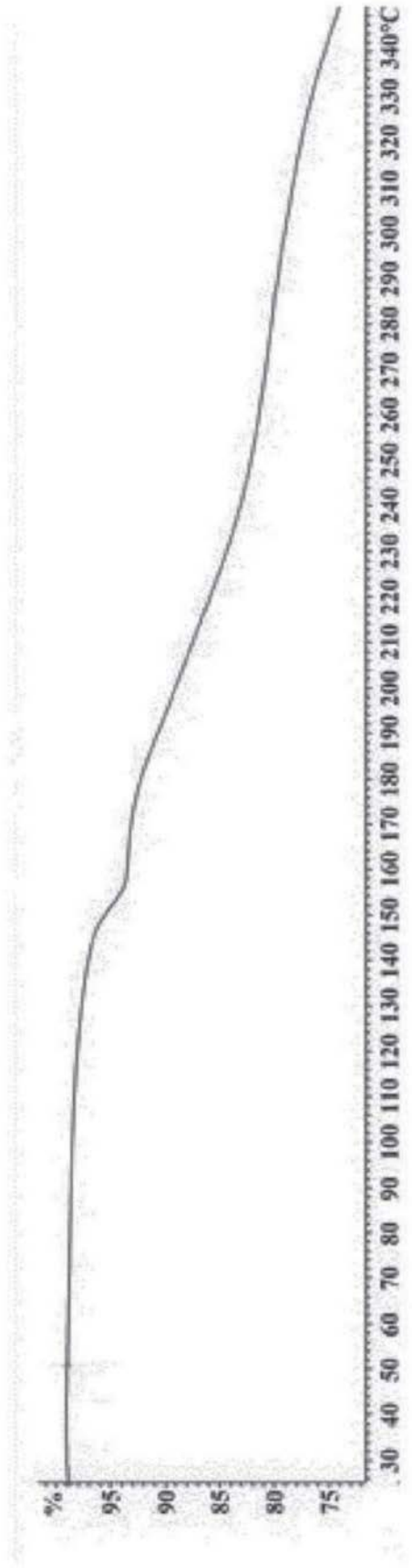


图4

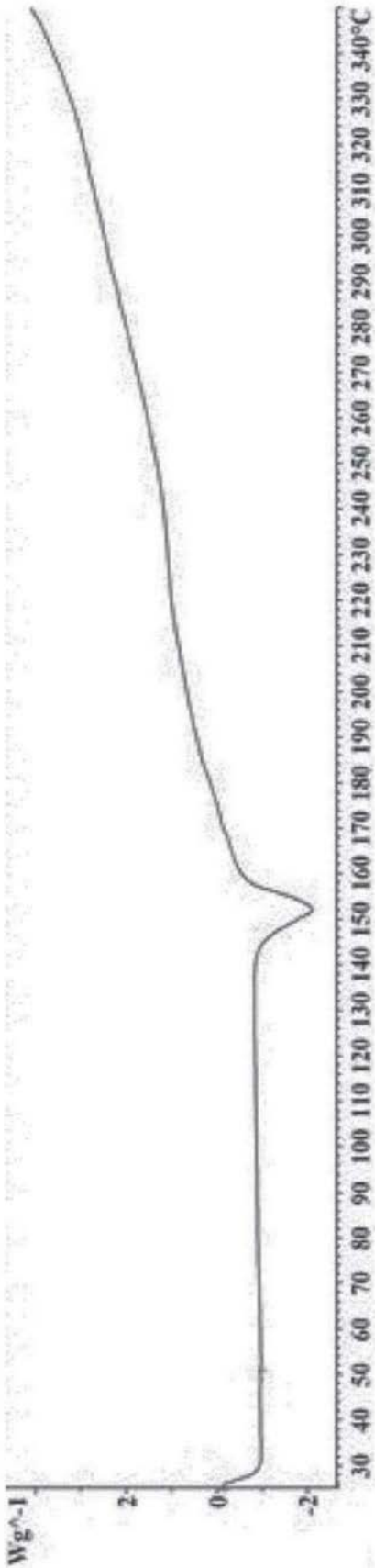


图5

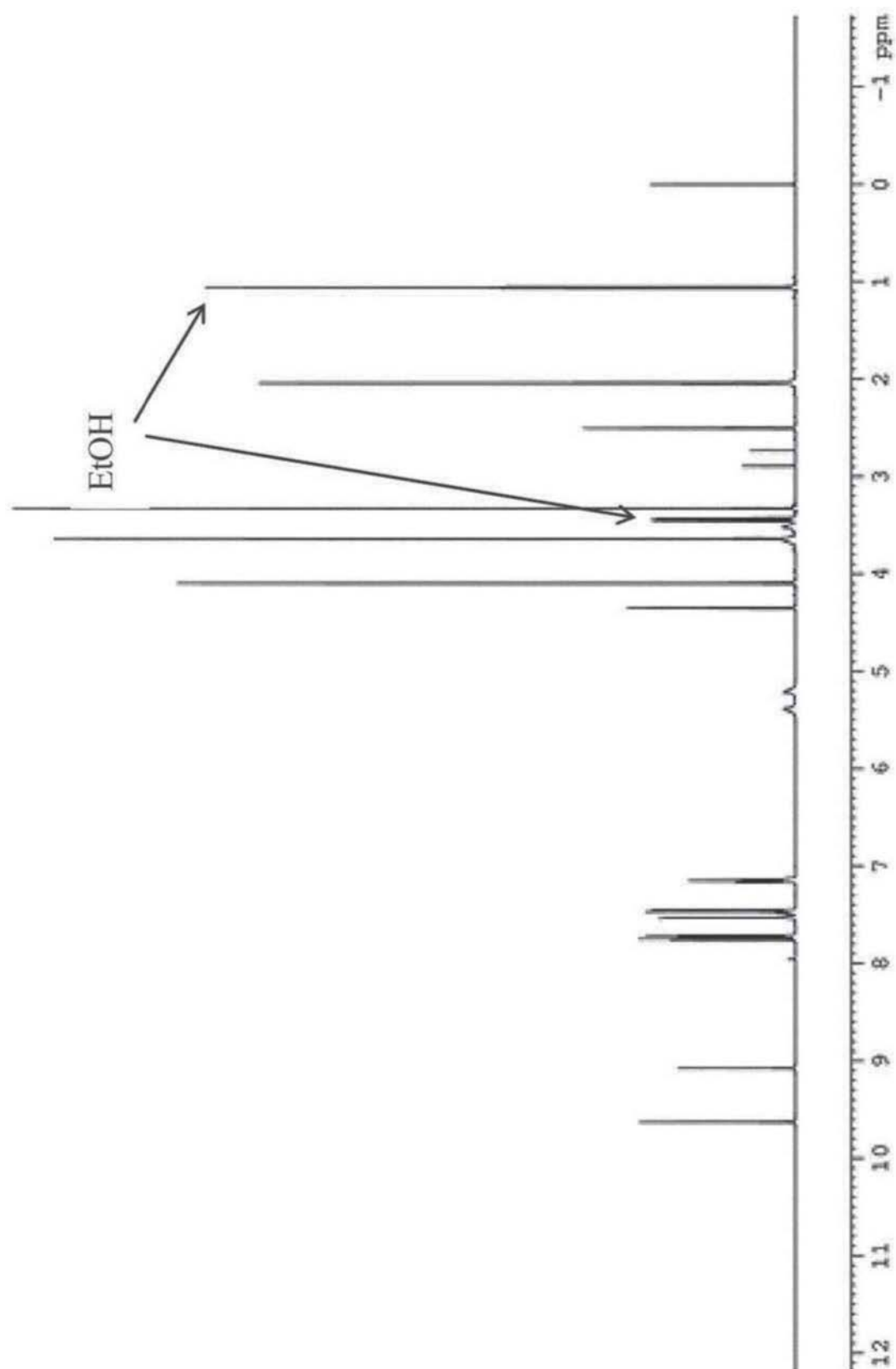


图6A

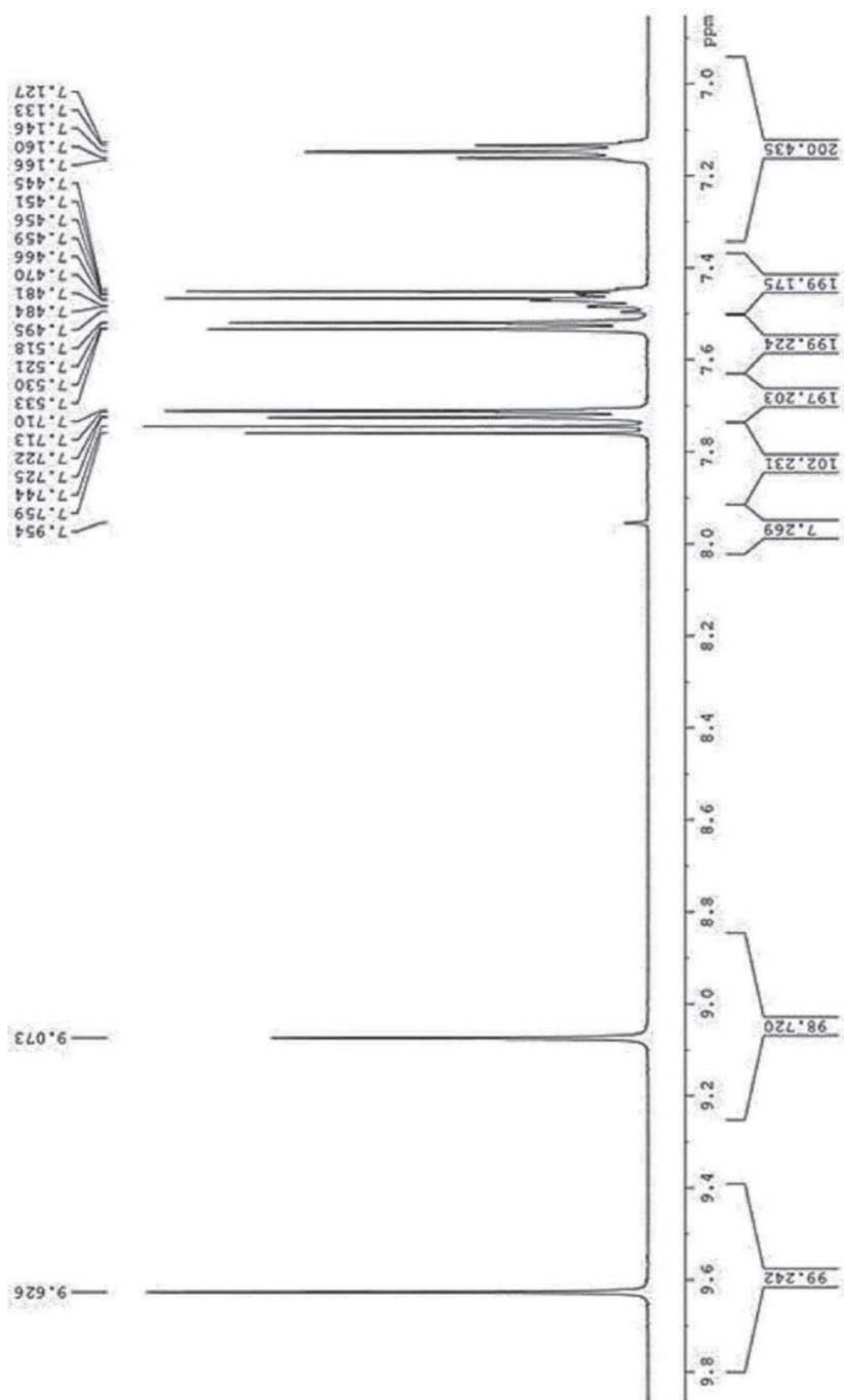


图6B

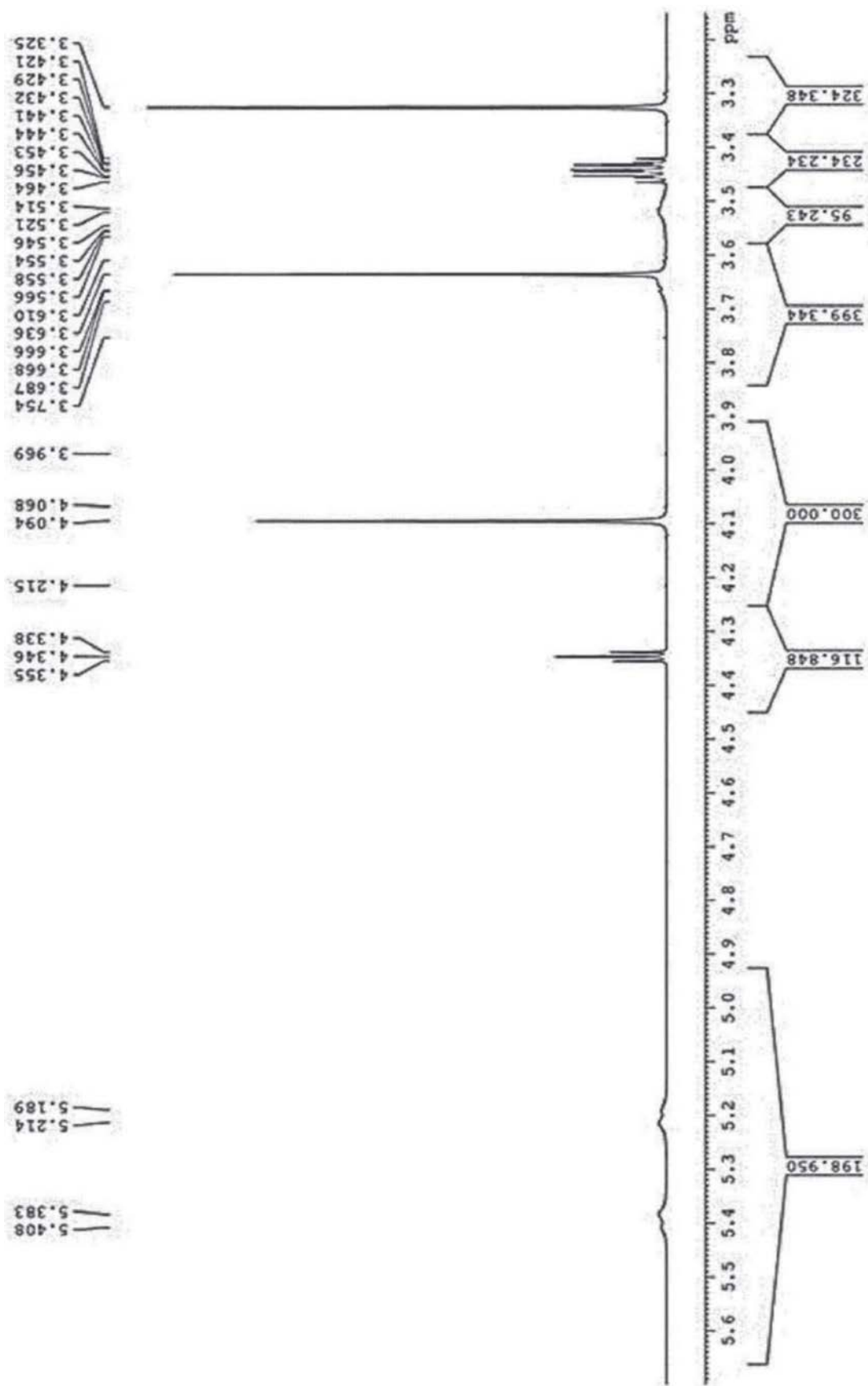


图6C

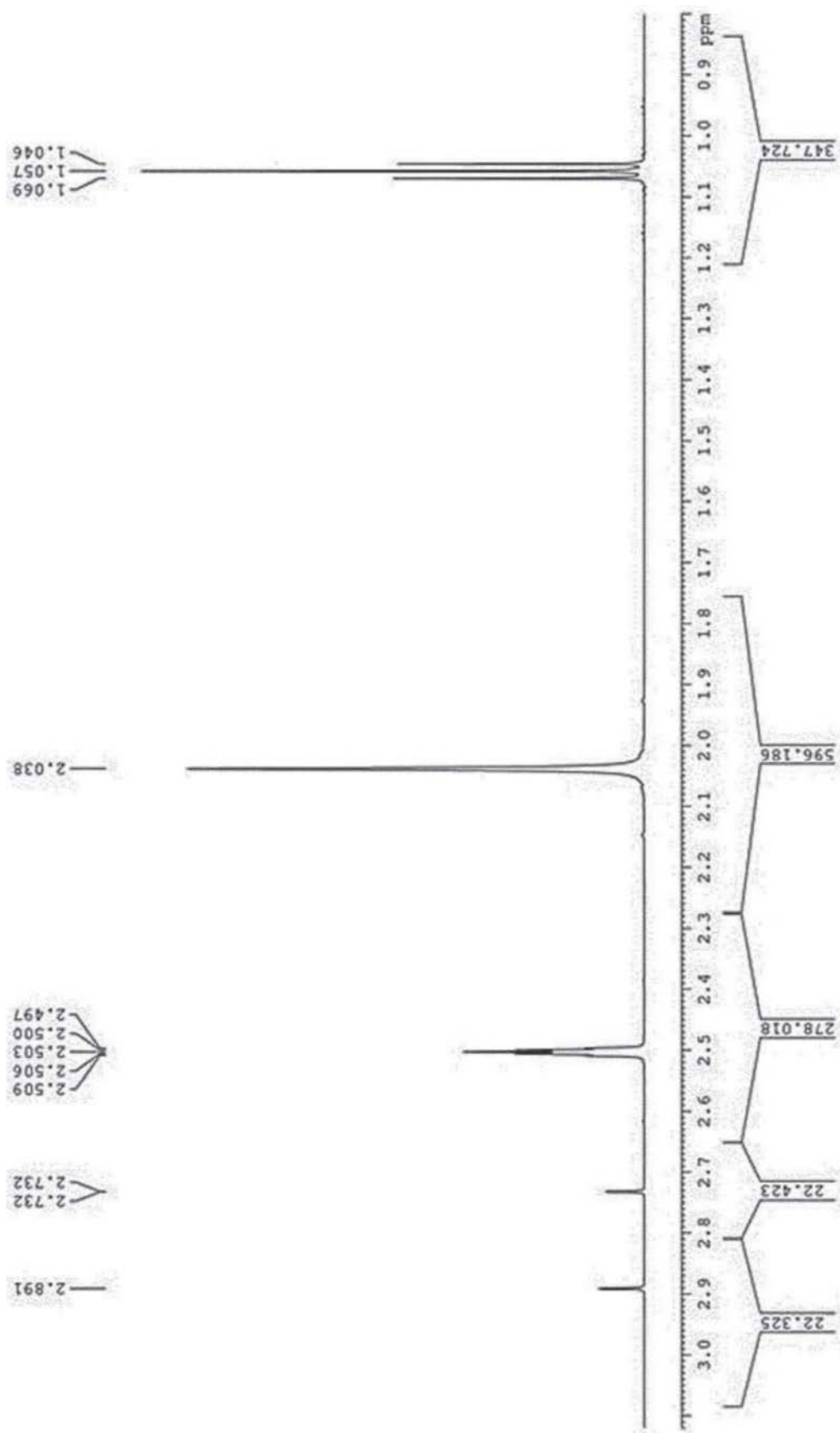


图6D

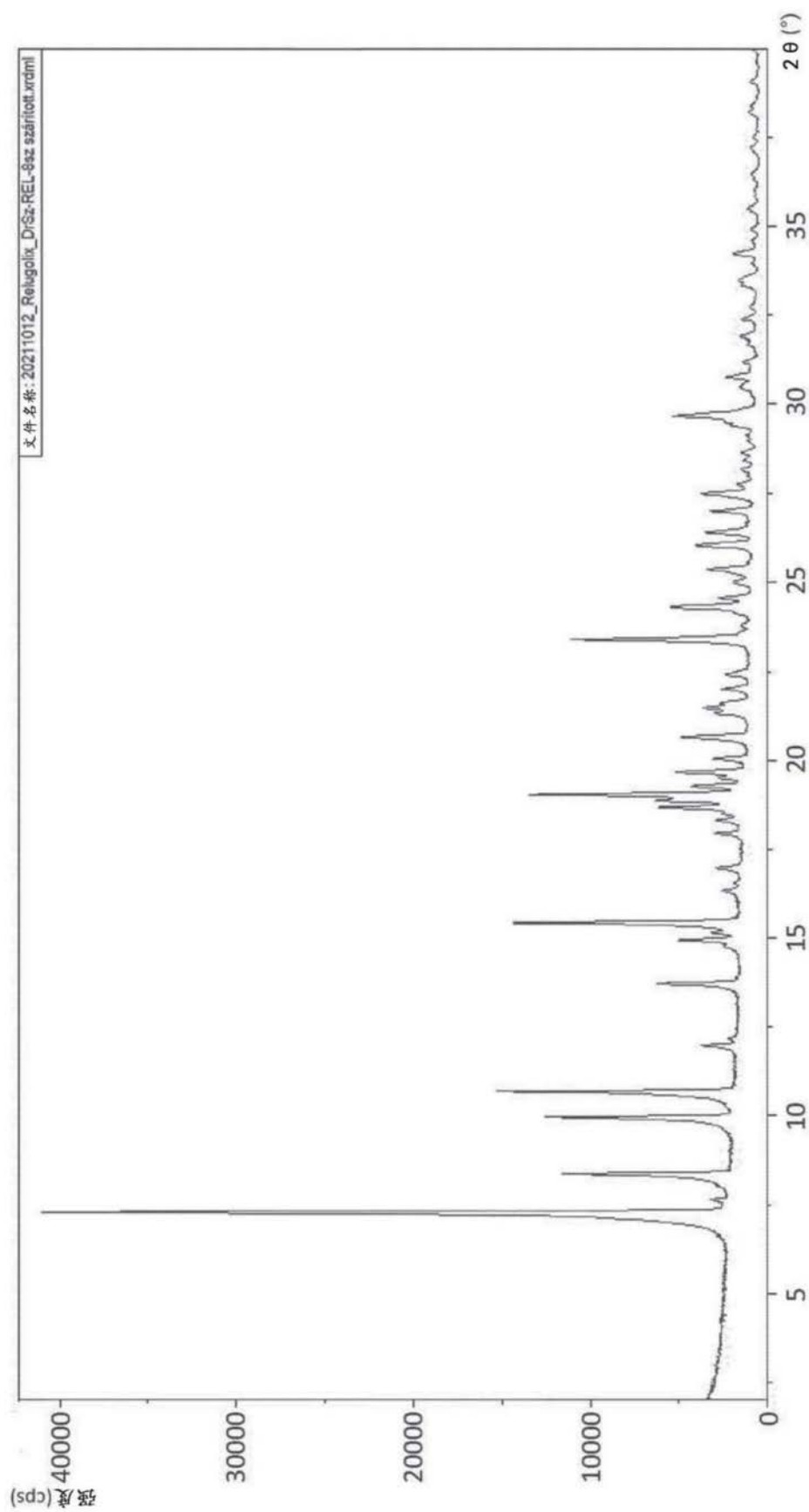


图7A

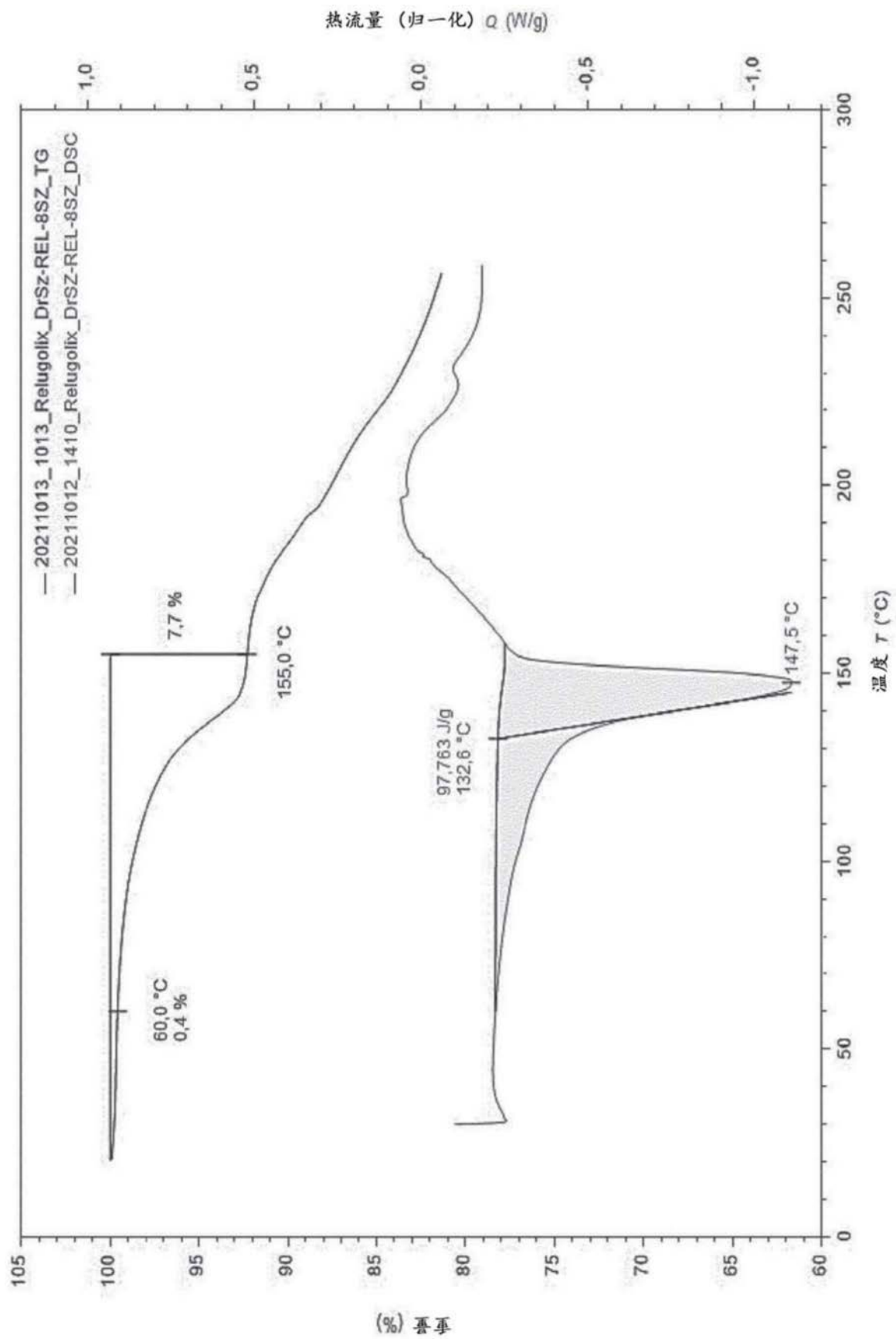


图7B

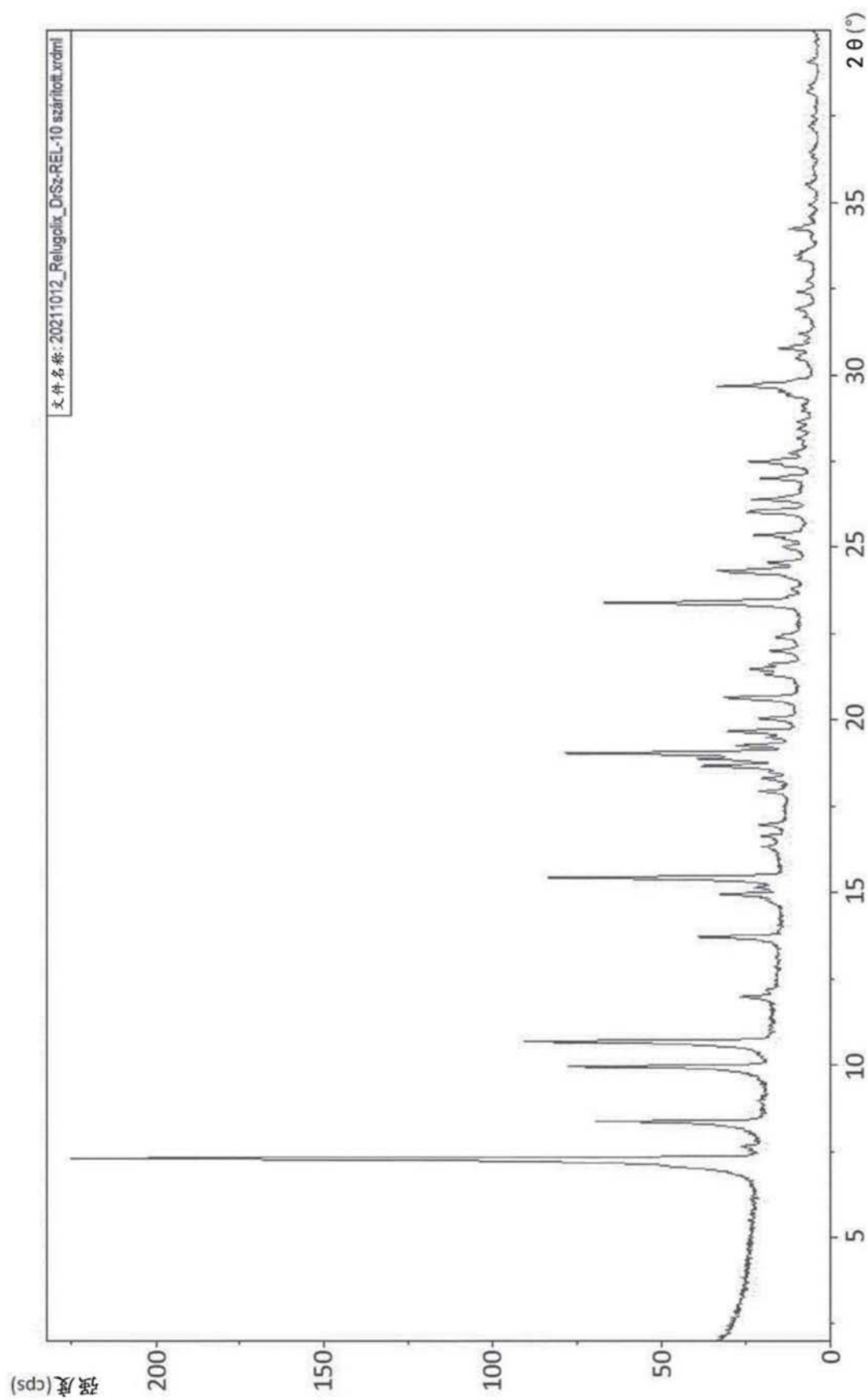


图8A

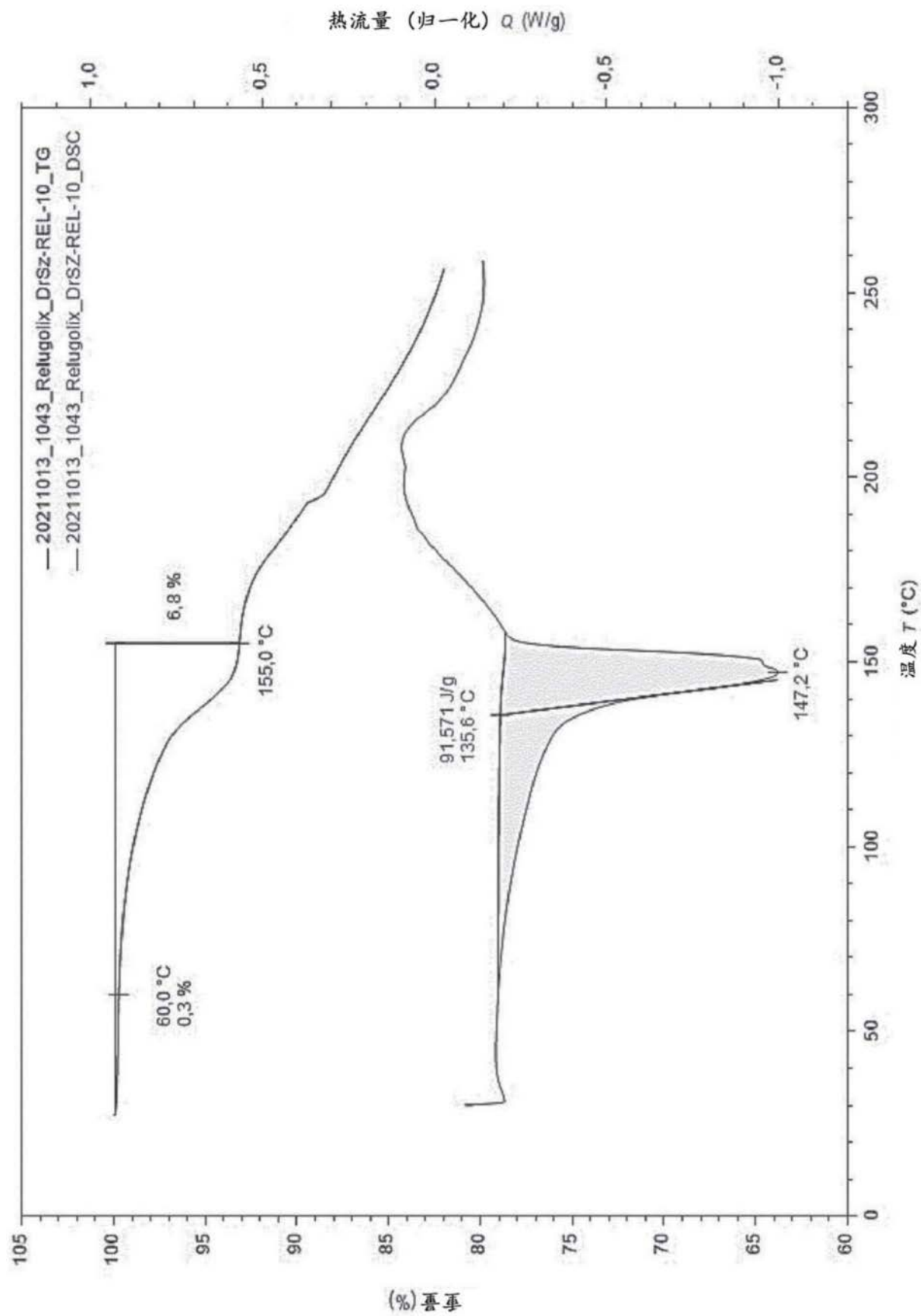


图8B