

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 3 月 9 日 (09.03.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/030293 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) **A61P 15/00** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/115728

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 30 日 (30.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111001765.3 2021年8月30日 (30.08.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

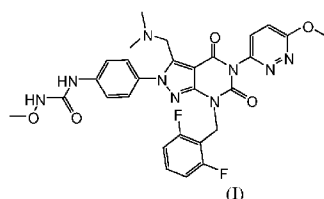
(72) 发明人: 董国梁(DONG, Guoliang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 陈亚(CHEN, Ya); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 张磊(ZHANG, Lei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 郭昌山(GUO, Changshan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟(DavidW.Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) Title: CRYSTALLIZATION PROCESS OF GnRH RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 发明名称: 一种GnRH受体拮抗剂的结晶工艺



(57) Abstract: Provided is a crystallization process of a GnRH receptor antagonist. Specifically, provided is a crystallization process of a crystal form of a compound of formula (I).

(57) 摘要: 提供了一种 GnRH 受体拮抗剂的结晶工艺。具体地, 提供了式(I)化合物的晶型的结晶工艺。

WO 2023/030293 A1

一种 GnRH 受体拮抗剂的结晶工艺

技术领域

本公开涉及 1-(4-(7-(2,6-二氟苄基)-3-((二甲氨基)甲基)-5-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二羰基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-3-甲氧基脲的晶型的结晶工艺。

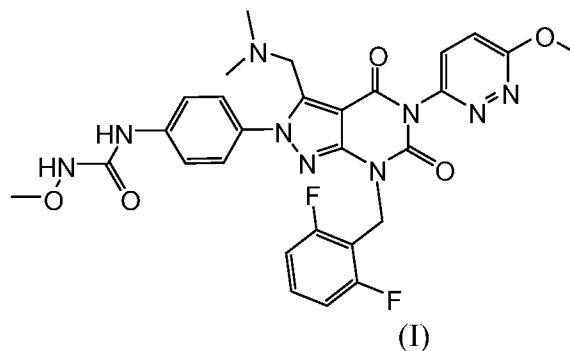
背景技术

促性腺激素释放激素(GnRH)也称黄体生成素释放激素(LHRH), 是内分泌生殖系统中的中枢调节因素。促性腺激素如黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)的分泌和释放, 调节卵巢和黄体的正常发育, 在下丘脑-垂体-性腺轴发挥重要作用。GnRH 受体通过与能够激活磷脂酰肌醇钙第二信使体系的 G 蛋白偶联发挥其调节作用, 而 LH 则调节性类固醇的产生, FSH 调节男性精子发生及女性卵泡的发育。

LH 和 FSH 被释放到循环中, 并与卵巢或睾丸的特异性细胞上受体相结合, 刺激类固醇的生成。性类固醇存在情况下, 疾病例如子宫内膜异位症、子宫肌瘤和前列腺癌等病情加重, 需给予长效肽类的 GnRH 受体激动剂和拮抗剂进行治疗控制。

GnRH 受体激动剂介导的间接抑制肿瘤机制是通过长期作用于下丘脑-垂体-性腺轴, 导致垂体促性腺激素(FSH, LH)降低, 从而减少性激素的分泌而间接抑制肿瘤细胞的生长。而 GnRH 受体拮抗剂则直接抑制垂体促性腺激素的释放, 进而抑制肿瘤细胞的生长。

WO2015062391A1 中提供了一种结构新型的高效低毒的 GnRH 受体拮抗剂, 具有优异的效果和作用, 能够有效治疗内分泌生殖系统疾病, 其化学名为 1-(4-(7-(2,6-二氟苄基)-3-((二甲氨基)甲基)-5-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二羰基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-3-甲氧基脲, 结构如下所示



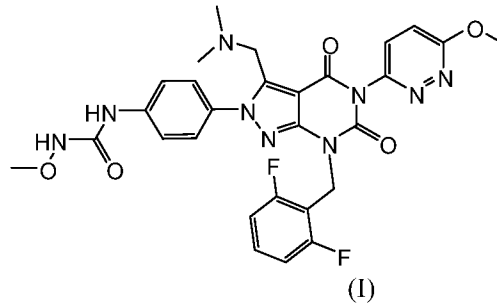
WO2019020102A1公开了式 (I) 所示化合物的制备方法。

WO2018086608A1 公开了式 (I) 所示化合物的 I 晶型以及制备方法, 其公开了 I 晶型的 X-射线粉末衍射图特征峰的角位置(2θ), 其中公开的制备 I 晶型的

方法可用于小量制备，但当用于车间生产时存在问题。

发明内容

- 5 本公开提供一种制备式(I)所示化合物的晶型的方法，所述方法包括式(I)所示化合物在有机溶剂 A 中溶解得到溶液 I，将溶剂 B 与溶液 I 混合，随后低温析晶的步骤，



在一些实施方案中，本公开有机溶剂 A 为酮类溶剂与水的混合溶剂。在一些实施方案中，本公开有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂。

- 10 在一些实施方案中，本公开溶剂 B 为水或酮类溶剂与水的混合溶剂。

在一些实施方案中，本公开溶剂 B 为水或丙酮与水的混合溶剂。

在一些实施方案中，本公开溶剂 B 为水。

在一些实施方案中，本公开溶剂 B 为丙酮与水的混合溶剂。

在一些实施方案中，本公开析晶的温度不高于 0℃

- 15 在一些实施方案中，本公开析晶的温度为 0℃~-40℃。

在一些实施方案中，本公开析晶的温度为 0℃、-1℃、-2℃、-3℃、-4℃、-5℃、-6℃、-7℃、-8℃、-9℃、-10℃、-11℃、-12℃、-13℃、-14℃、-15℃、-16℃、-17℃、-18℃、-19℃、-20℃、-21℃、-22℃、-23℃、-24℃、-25℃、-26℃、-27℃、-28℃、-29℃、-30℃、-31℃、-32℃、-33℃、-34℃、-35℃、-36℃、-37℃、-38℃、-39℃和-40℃。

- 20 在一些实施方案中，本公开析晶的温度为-10℃~-20℃。

在一些实施方案中，本公开析晶的温度为-10℃。

在一些实施方案中，本公开制备式(I)所示化合物的晶型的方法，包括以下步骤：

- 25 1) 将式(I)所示化合物在有机溶剂 A 中溶解得到溶液 I，所述有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂；
2) 向溶液 I 中加入溶剂 B，所述溶剂 B 为水或丙酮与水的混合溶剂；
3) 低温析晶，分离晶态物质即可得目标 I 晶型，所述析晶温度不高于 0℃。

- 30 在一些实施方案中，本公开式(I)所示化合物在有机溶剂 A 中溶解的方式为加热溶解。

在一些实施方案中，本公开式 (I) 所示化合物在有机溶剂 A 中加热溶解加热所至的温度为 60-90℃。

在一些实施方案中，本公开式 (I) 所示化合物在有机溶剂 A 中加热溶解加热所至的温度为 60℃、61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、67℃、68℃、
5 69℃、70℃、71℃、72℃、73℃、74℃、75℃、76℃、77℃、68℃、79℃、80℃、
81℃、82℃、83℃、84℃、85℃、86℃、87℃、88℃、89℃和 90℃。

在一些实施方案中，本公开式 (I) 所示化合物在有机溶剂 A 中加热溶解加热所至的温度为 80℃。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其进一步包括热过滤的步骤。

10 在一些实施方案中，本公开所述的方法，其进一步包括搅拌的步骤。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中搅拌步骤的方式为机械搅拌。

在一些实施方案中，本公开制备式(I)所示化合物的 I 晶型的方法，包括以下步骤：

1) 将式 (I) 所示化合物在有机溶剂 A 中加热搅拌溶解，所述有机溶剂 A
15 为丙酮与水的混合溶剂；

2) 加入溶剂 B，所述溶剂 B 为水或丙酮与水的混合溶剂；

3) 低温搅拌析晶，分离晶态物质即可得目标 I 晶型，析晶温度不高于 0℃。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中所述的有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂，两者体积比为 3:1~30:1。

20 在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中所述的有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂，两者体积比为 3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、
12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、
25:1、26:1、27:1、28:1、29:1 和 30:1。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中有机溶剂 A 为丙酮与水的混
25 合溶剂，两者体积比为 9:1~15:1。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂，两者体积比为 9:1。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 为丙酮与水的混合溶剂，两者体积比为 1:30-1:1。

30 在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 为丙酮与水的混合溶剂，两者体积比为 1:30、1:29、1:28、1:27、1:26、1:25、1:24、1:23、1:22、1:21、
1:20、1:19、1:18、1:17、1:16、1:15、1:14、1:13、1:12、1:11、1:10、1:9、1:8、
1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2 和 1:1。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 为丙酮与水的混合溶
35 剂，两者体积比为 1:15-1:9。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 为丙酮与水的混合溶

剂，两者体积比为 1:9。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 与式(I)化合物的体积质量比为 5mL/g ~50 mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 与式(I)化合物的体积质量比为 5mL/g、6mL/g、7mL/g、8mL/g、9mL/g、10mL/g、11mL/g、12mL/g、13mL/g、14mL/g、15mL/g、16mL/g、17mL/g、18mL/g、19mL/g、20mL/g、21mL/g、22mL/g、23mL/g、24mL/g、25mL/g、26mL/g、27mL/g、28mL/g、29mL/g、30mL/g、31mL/g、32mL/g、33mL/g、34mL/g、35mL/g、36mL/g、37mL/g、38mL/g、39mL/g、40mL/g、41mL/g、42mL/g、43mL/g、44mL/g、45mL/g、46mL/g、47mL/g、48mL/g、49mL/g 和 50mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 与式(I)化合物的体积质量比为 10mL/g ~30 mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中溶剂 B 与式(I)化合物的体积质量比为 20 mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中有机溶剂 A 与式 (I) 所示化合物的体积质量比为 10mL/g-60mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中所述的有机溶剂 A 与式 (I) 所示化合物的体积质量比为 10mL/g、11mL/g、12mL/g、13mL/g、14mL/g、15mL/g、16mL/g、17mL/g、18mL/g、19mL/g、20mL/g、21mL/g、22mL/g、23mL/g、24mL/g、25mL/g、26mL/g、27mL/g、28mL/g、29mL/g、30mL/g、31mL/g、32mL/g、33mL/g、34mL/g、35mL/g、36mL/g、37mL/g、38mL/g、39mL/g、40mL/g、41mL/g、42mL/g、43mL/g、44mL/g、45mL/g、46mL/g、47mL/g、48mL/g、49mL/g、50mL/g、51mL/g、52mL/g、53mL/g、54mL/g、55mL/g、56mL/g、57mL/g、58mL/g、59mL/g 和 60mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中有机溶剂 A 与式 (I) 所示化合物的体积质量比为 20mL/g-40mL/g。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中有机溶剂 A 与式 (I) 所示化合物的体积质量比为 30mL/g。

进一步地，本公开所述的方法还包括分离晶态物质的步骤。在一些实施方案中，所述分离晶态物质的步骤包括过滤、洗涤和干燥。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中析晶得到的晶型的 X 射线粉末衍射图基本不含有一个或多个的峰值在 $5.91 \pm 0.2^\circ$ 2θ 的特征峰。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中分离晶态物质的步骤中洗涤所用的溶剂为水或丙酮。

在一些实施方案中，本公开所述的方法，其中分离晶态物质的步骤中洗涤所用的溶剂为水。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式的式(I)所示化合物，

具体形式包括但不限于：无定形、任意晶型等。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料为式(I)所示化合物的无定形形式。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料为式(I)所示化合物的 I 晶型形式。

5 本公开另一方面提供了一种式(I)所示化合物的 I 晶型，其可根据本公开所述的方法制备得到。

本公开另一方面提供了一种药物组合物，其由根据本公开所述的方法制备得到的式(I)所示化合物的 I 晶型制备获得。

10 本公开另一方面提供了一种药物组合物的制备方法，其包括根据本公开所述的方法制备得到的式(I)所示化合物的 I 晶型和和药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本公开另一方面提供了一种药物组合物的制备方法，其包括根据本公开所述的方法制备得到式(I)所示化合物的 I 晶型和和药学上可接受的添加剂混合的步骤，制备得到的药物组合物的 X 射线粉末衍射图显示具有或不具有一个或多个的峰值在 $10.97 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的特征峰。

15 发明详述

在本公开的说明书和权利要求书中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本公开，下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外，当本公开所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时，以本公开所提供的术语的定义和解释为准。

20 本公开所述的“酮类溶剂”是指羰基(-C(O)-)与两个烃基相连的化合物，根据分子中烃基的不同，酮可分为脂肪酮、脂环酮、芳香酮、饱和酮和不饱和酮，具体实例包括但不限于：丙酮、甲基丁酮或甲基异丁酮。

本公开所述的“混合溶剂”是指一种或多种不同种类的有机溶剂按照一定比例混合而成的溶剂，或有机溶剂与水按照一定比例混合而成的溶剂。

本公开中所述干燥温度一般为 $25^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ ，优选 $40^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ ，可以常压干燥，也可以减压干燥。

30 本公开所述的“X-射线粉末衍射图谱或 XRPD”是指根据布拉格公式 $2d \sin \theta = n\lambda$ (式中， λ 为 X 射线的波长， $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ ，衍射的级数 n 为任何正整数，一般取一级衍射峰， $n=1$)，当 X 射线以掠角 θ (入射角的余角，又称为布拉格角) 入射到晶体或部分晶体样品的某一具有 d 点阵平面间距的原子面上时，就能满足布拉格方程，从而测得了这组 X 射线粉末衍射图。

35 本公开中所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本公开还涉及，包括式(I)所示的化合物的 I 晶型，以及任选的一种或多种

药用的赋形剂的药物组合物。所述药物组合物可以制成药学上可接受的任一剂型。例如，本公开的 I 晶型或药物制剂可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂（包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液）、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

5 本公开中所述的“基本不含有”指峰的丰度低于 5%，优选峰的丰度低于 1%。

本公开中所述的“赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

10 发明的有益效果

与现有技术相比，本公开的技术方案具有以下优点：

本公开提供一种可用于车间生产 1-(4-(7-(2,6-二氟苄基)-3-((二甲氨基)甲基)-5-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二羰基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)-3-甲氧基脲(如式(I)所示)的 I 晶型的制备工艺，该工艺在大规模生产过程中重

15 现性好，解决了现有制备方法中的重现性差的问题，具有预料不到的效果。

附图说明

图 1 为式(I)化合物的 I 晶型的 XRPD 图谱；

图 2 为式(I)化合物的 I 晶型的 DSC 图谱；

20 图 3 为式(I)化合物的 E 晶型的 XRPD 图谱；

图 4 为式(I)化合物的 E 晶型和 I 晶型的混晶的 XRPD 图谱。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本公开，本公开的实施例仅用于说明本公开

25 的技术方案，并非限定本公开的实质和范围。

以下实施例中式(I)化合物参照 WO2015062391A1 中的方法合成得到。

实施例 1

1g 式 (I) 所示化合物，30mlACE/H₂O(9:1)从室温加热至 70℃，溶清，热过滤，将滤液移至-10℃冷阱中，缓慢加水 20ml。继续磁力搅拌至有大量固体析出，

30 过滤，用水洗涤滤饼，放于烘箱干燥。得到式 (I) 所示化合物 0.86g，收率 86%，所得产品经 X-射线粉末衍射图谱和 DSC 图谱确认为 WO2018086608 中公开的 I 晶型，其中 I 晶型的 XRPD 图谱见图 1，其特征峰位置如表 1，DSC 图谱见图 2。

表 1 I 晶型的 XRPD 谱图的特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
峰 1	5.08	17.387	40.7

峰 2	5.43	16.252	69.6
峰 3	9.02	9.794	34.7
峰 4	9.67	9.136	30.9
峰 5	10.18	8.685	18.9
峰 6	10.97	8.059	100.0
峰 7	13.26	6.673	11.6
峰 8	13.67	6.471	10.3
峰 9	14.09	6.281	22.5
峰 10	14.79	5.987	12.1
峰 11	16.50	5.367	6.9
峰 12	19.45	4.561	14.3
峰 13	20.15	4.404	28.0
峰 14	22.06	4.026	26.6
峰 15	25.58	3.480	12.6

实施例 2

1g 式 (I) 所示化合物, 30mlACE/H₂O(9:1)从室温加热至 70℃, 溶清, 热过滤, 将滤液移至-10℃冷阱中, 缓慢加 20mlACE/H₂O(1:9)。继续磁力搅拌至有大量固体析出, 过滤, 用水洗涤滤饼, 放于烘箱干燥, 得到式 (I) 所示化合物 0.7g, 收率 70%, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 I 晶型。

实施例 3

20g 式 (I) 所示化合物, 600mlACE/H₂O(9:1)放于预加热至 80℃油浴锅中, 磁力搅拌至溶清, 热过滤, 将滤液移至-10℃冷阱中, 机械搅拌, 缓慢加 400ml ACE/H₂O (1:9)。继续机械搅拌至大量固体析出, 过滤, 用水洗涤滤饼, 放于烘箱干燥, 得到式 (I) 所示化合物 17.5g, 收率 87.5%, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 I 晶型。

实施例 4

7.7g 式 (I) 所示化合物, 230mlACE/H₂O(9:1)放于预加热至 80℃油浴锅中, 磁力搅拌至溶清, 热过滤, 将滤液移至-10℃冷阱中, 机械搅拌, 缓慢加 170ml H₂O。继续机械搅拌至有大量固体析出, 过滤, 用水洗涤滤饼, 放于烘箱干燥, 得到式 (I) 所示化合物 6.3g, 收率 82%, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 I 晶型。

实施例 5

100g 式 (I) 所示化合物, 3000ml ACE/H₂O(9:1) 放于预加热至 80℃ 的水浴锅中, 机械搅拌至溶清, 热过滤, 将滤液移至预降温至 -10℃ 的 20L 反应釜中, 缓慢加 1700ml ACE/H₂O (1:9) 溶液。继续搅拌至大量固体析出, 过滤, 用水洗涤滤饼, 放于烘箱干燥, 得到式 (I) 所示化合物 84.1g, 收率 84%, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 I 晶型。

实施例 6

1000g 式 (I) 所示化合物, 30L ACE/H₂O(9:1) 放于预加热至 80℃ 的 50L 反应釜中, 机械搅拌至溶清, 热过滤, 将滤液移至预降温至 -10℃ 的 100L 反应釜中, 缓慢加 20L ACE/H₂O (1:9) 溶液。继续搅拌至大量固体析出, 甩滤, 用水洗涤滤饼, 放于烘箱干燥, 得到式 (I) 所示化合物 0.8Kg, 收率 80%, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 I 晶型。

实施例 7

2.5Kg 式 (I) 所示化合物, 75L ACE/H₂O(9:1) 放于预加热至 80℃ 的 100L 反应釜中, 机械搅拌至溶清, 压滤, 将滤液移至预降温至 -10℃ 的 200L 反应釜中, 缓慢加 50L ACE/H₂O (1:9) 溶液。继续搅拌至大量固体析出, 甩滤, 用水洗涤滤饼, 放于烘箱干燥, 得到式 (I) 所示化合物 2.06Kg, 收率 82.4%, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 I 晶型。

实施例 8

取 1g 式 (I) 所示化合物于 100ml 烧瓶中, 加入 30ml ACE/H₂O(9:1) 溶剂, 加热至 70℃ 溶清, 热过滤, 滴加入 12ml 水, 放于室温下搅拌至大量固体析出, 过滤, 滤饼放于烘箱干燥, 得到 0.7g 样品, 所得产品经 X-射线粉末衍射图谱确认为 CN202110363035.1 中保护的晶型 E, XRPD 谱图如图 3, 其特征峰位置如表 2 所示。

表 2 E 晶型的 XRPD 谱图的特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
峰 1	5.52	16.007	100.0
峰 2	5.91	14.945	49.3
峰 3	9.64	9.169	18.5
峰 4	10.43	8.473	9.7
峰 5	14.77	5.995	5.2
峰 6	16.51	5.364	6.8
峰 7	16.99	5.214	6.7

峰 8	17.74	4.996	5.8
峰 9	18.18	4.876	5.8
峰 10	18.86	4.700	12.0
峰 11	19.34	4.586	6.0
峰 12	20.96	4.234	6.6
峰 13	22.32	3.980	10.1
峰 14	22.56	3.938	7.9
峰 15	25.01	3.558	9.6

实施例 9

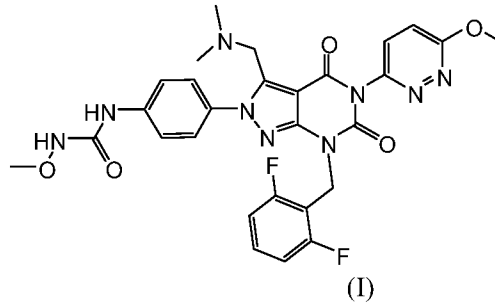
- 5 取 0.5g 式 (I) 所示化合物于 100ml 烧瓶中, 加入 15ml ACE/H₂O (9:1) 溶剂, 加热至 70℃, 溶清, 热过滤, 滤液澄清, 移至 -10℃ 析晶。磁力搅拌至大量固体析出后过滤, 滤饼放于烘箱干燥, 经检测确定为晶型 E+晶型 I 的混晶, XRPD 谱图如图 4。

实施例 10

- 10 向 100L 反应釜中加入 45L ACE/H₂O (5:1) 溶剂, 加入式 (I) 所示化合物 3Kg, 开动搅拌, 加热至回流, 自然冷却至室温, 继续搅拌 3h, 过滤。65±3℃ 鼓风干燥 10 小时, 得固体 1.7kg, 经 X-射线粉末衍射图谱检测确定为晶型 E+晶型 I 的混晶。

权利要求书:

1. 一种制备式(I)所示化合物晶型的方法, 所述方法包括式(I)所示化合物在有机溶剂 A 中溶解得到溶液 I, 将溶剂 B 与溶液 I 混合, 随后低温析晶的步骤,



5

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中有机溶剂 A 为酮类溶剂与水的混合溶剂, 优选为丙酮与水的混合溶剂。

10 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中溶剂 B 为水或酮类溶剂与水的混合溶剂。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法, 其中溶剂 B 为水。

15 5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法, 其中溶剂 B 为丙酮与水的混合溶剂。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的方法, 其中析晶的温度不高于 0℃, 优选 0℃~40℃, 更优选-10℃~-20℃。

20

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的方法, 所述方法包括以下步骤:

1) 将式 (I) 所示化合物在有机溶剂 A 中溶解得到溶液 I, 所述有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂;

2) 向溶液 I 中加入溶剂 B, 所述溶剂 B 为水或丙酮与水的混合溶剂;

25 3) 低温析晶, 分离晶态物质即可得目标 I 晶型, 所述析晶的温度不高于 0℃。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法, 其中式 (I) 所示化合物在有机溶剂 A 中溶解的方式为加热溶解, 优选地, 加热溶解加热所至的温度为 30 60-90℃。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其进一步包括热过滤的步骤。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的方法，其中进一步包括搅拌的步骤；
优选为机械搅拌。

5

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的方法，其中有机溶剂 A 为丙酮与水的混合溶剂，两者体积比为 3:1~30:1，优选地，两者体积比为 9:1~15:1。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法，其中溶剂 B 为丙酮与水的
10 混合溶剂，两者体积比为 1:30-1:1，优选体积比为 1:15-1:9。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的方法，其中溶剂 B 与式(I)化合物的体积质量比为 5mL/g~50 mL/g，优选为 10mL/g~30 mL/g，更优选为 20 mL/g。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的方法，其中有机溶剂 A 与式 (I)
15 所示化合物的体积质量比为 10mL/g-60mL/g，优选为 20mL/g-40mL/g，更优选为 30mL/g。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的方法，其中分离晶态物质的步骤
20 包括过滤、洗涤和干燥。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的方法，其中析晶得到的晶型的 X
射线粉末衍射图基本不含有一个或多个的峰值在 $5.91 \pm 0.2^\circ$ 2θ 的特征峰。

17. 一种式(I)所示化合物的 I 晶型，其可根据权利要求 1 至 16 中任一项所
25 述的方法制备得到。

18. 一种药物组合物，其由权利要求 17 所述的化合物的 I 晶型制备获得。

19. 一种制备权利要求 18 所述的药物组合物的方法，包括权利要求 17 所述
30 的化合物的 I 晶型和药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

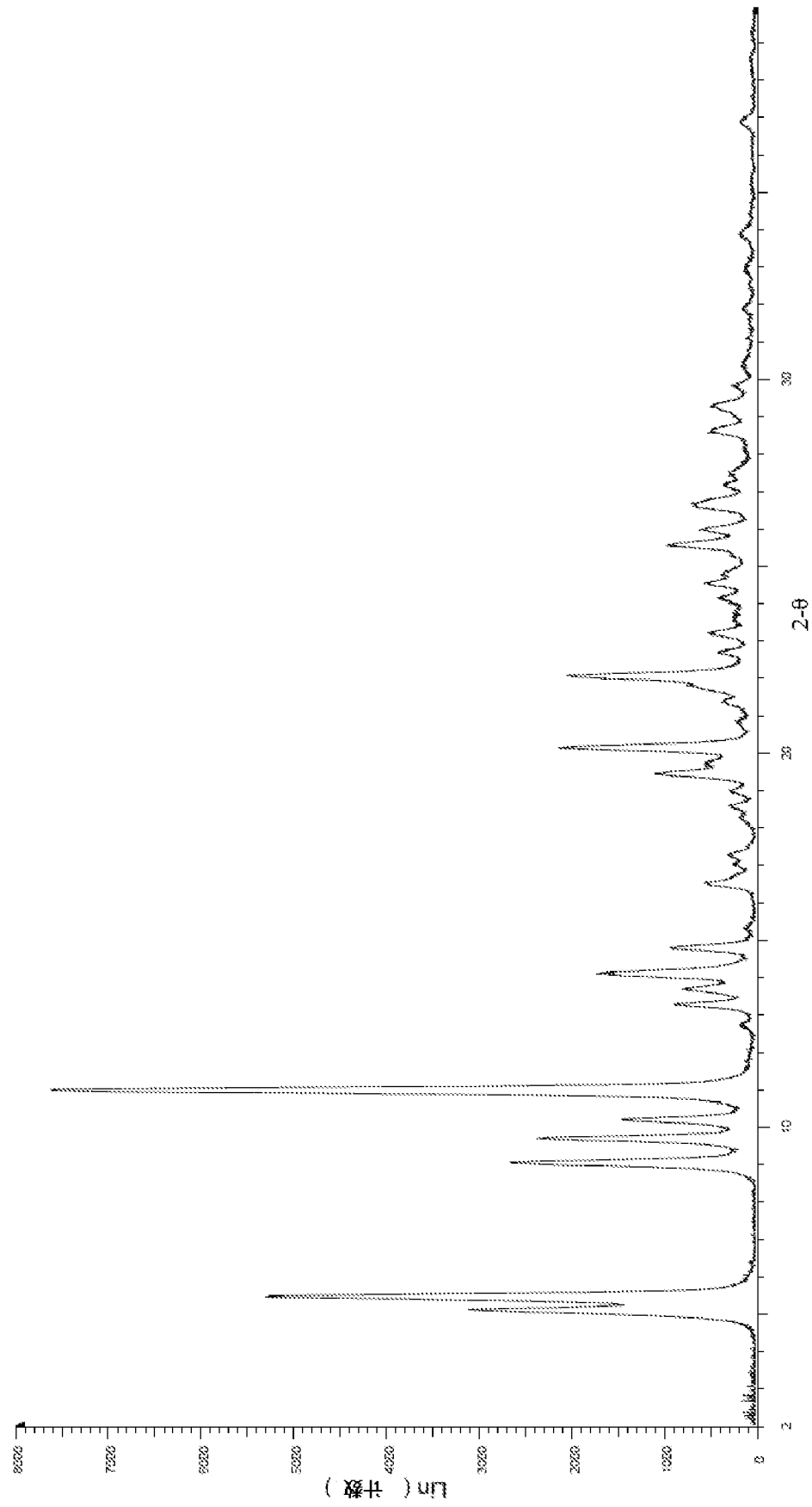


图 1

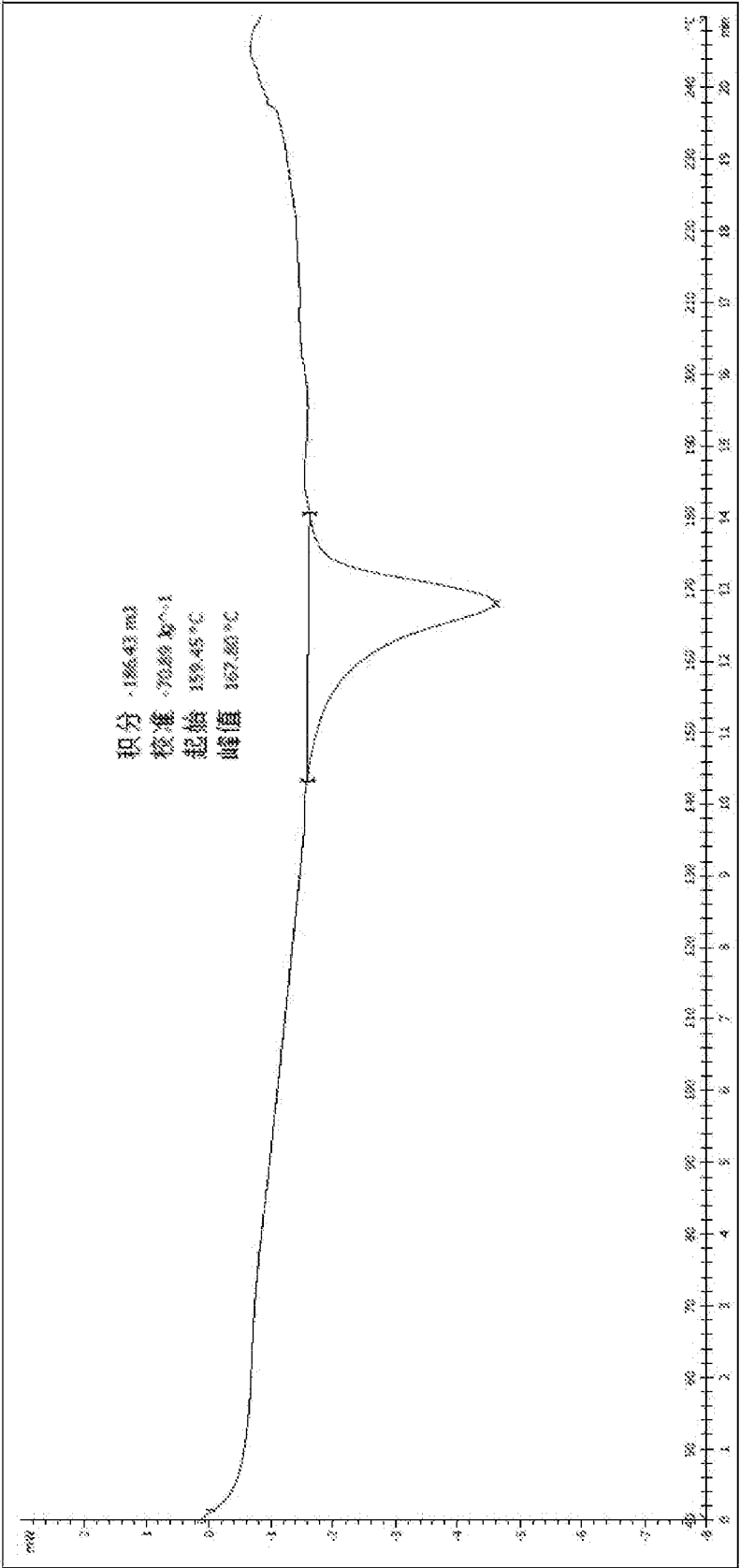


图 2

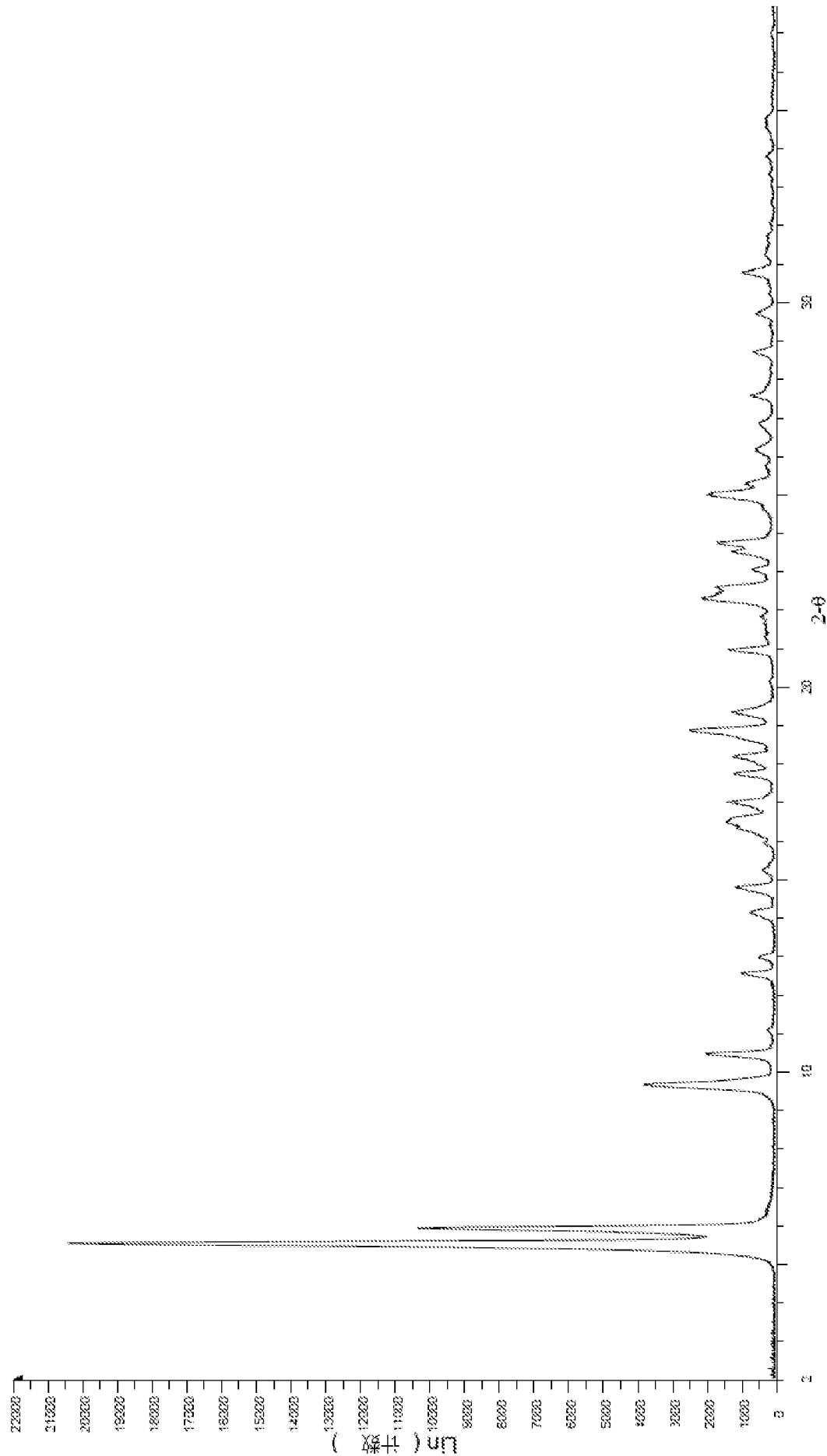


图 3

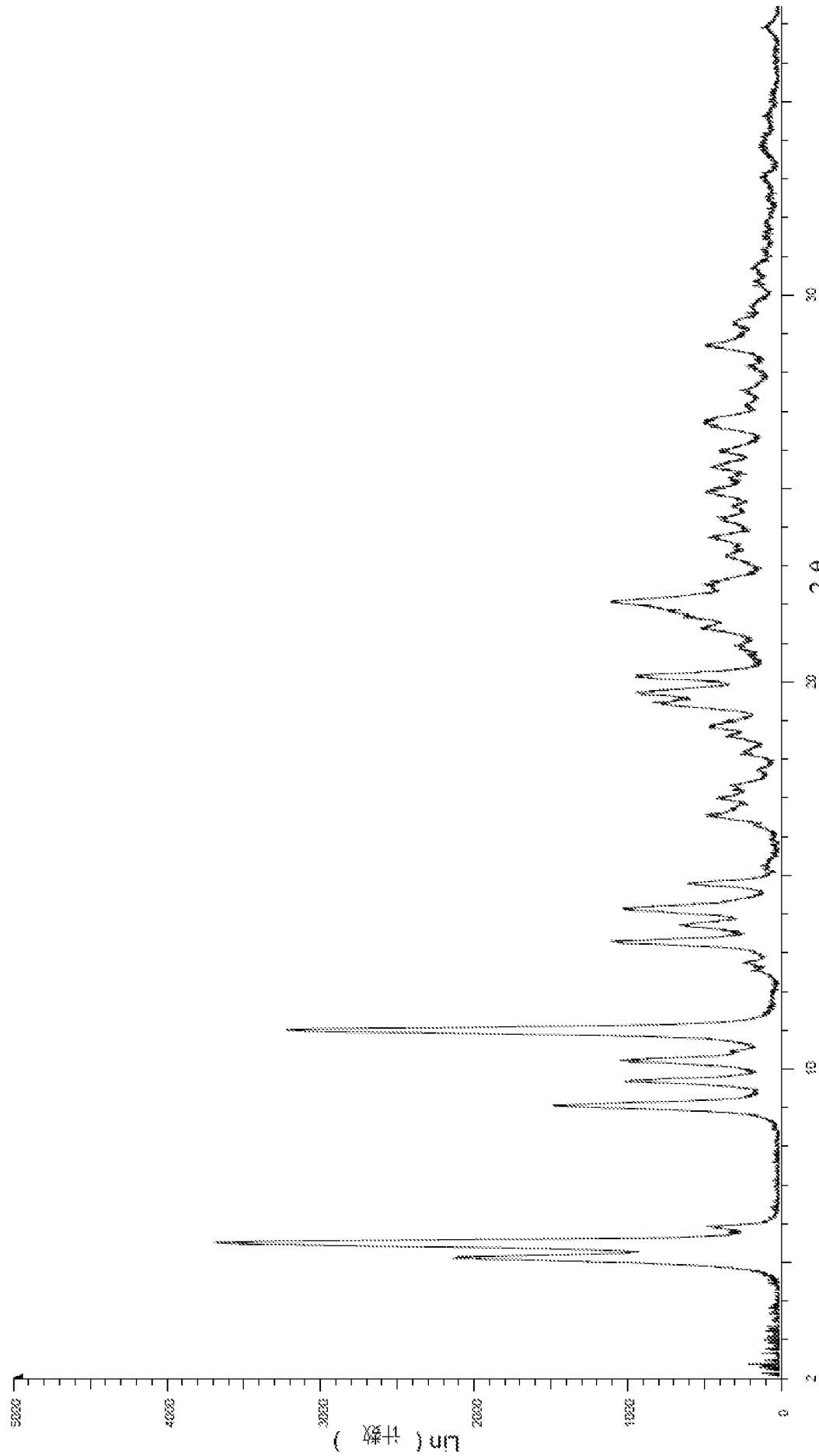


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, C07D, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CNPAT, CAPLUS (STN), REG (STN), MARPAT (STN), CNKI, 万方, WANFANG: 恒瑞, GnRH受体, 拮抗剂, 唑啉, 吡唑, 嘧啶, 二氟苄基, 甲氧基脲, 晶体, 晶型, 结晶, 析晶, receptor, antagonist, pyridazin+, pyrimidin+, pyrazolo+, crystal+, recrystal+, form?, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018086608 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 17 May 2018 (2018-05-17) embodiments 1-15, and claims 1 and 6	1-19
X	WO 2018082687 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 11 May 2018 (2018-05-11) claims 1-13	17-19
A	WO 2015062391 A1 (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 07 May 2015 (2015-05-07) embodiment 11, and claim 18	1-19
A	WO 2019020102 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 31 January 2019 (2019-01-31) embodiment 1	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 2022

Date of mailing of the international search report

29 November 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/115728

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018086608	A1	17 May 2018	HU	E055891	T2	28 January 2022
				ES	2887018	T3	21 December 2021
				BR	112019009455	A2	30 July 2019
				CA	3040026	A1	17 May 2018
				PT	3539545	T	06 September 2021
				PL	3539545	T3	10 January 2022
				DK	3539545	T3	27 September 2021
				HR	P20211379	T1	10 December 2021
				US	2019276455	A1	12 September 2019
				KR	20190080915	A	08 July 2019
				CN	108778282	A	09 November 2018
				EP	3539545	A1	18 September 2019
				JP	2019535712	A	12 December 2019
				TW	201817734	A	16 May 2018
				AU	2017357332	A1	09 May 2019
WO	2018082687	A1	11 May 2018	CN	108778280	A	09 November 2018
				TW	201817733	A	16 May 2018
WO	2015062391	A1	07 May 2015	RU	2016119135	A	04 December 2017
				BR	112016008799	A8	24 March 2020
				MX	2016005142	A	28 October 2016
				US	2018244679	A1	30 August 2018
				US	2016264578	A1	15 September 2016
				PL	3064498	T3	31 March 2020
				LT	3064498	T	10 October 2019
				CN	104884457	A	02 September 2015
				SI	3064498	T1	29 November 2019
				HU	E046314	T2	28 February 2020
				HR	P20191679	T1	13 December 2019
				JP	2016534989	A	10 November 2016
				ES	2747839	T3	11 March 2020
				EP	3064498	A1	07 September 2016
				RS	59457	B1	29 November 2019
				PT	3064498	T	14 October 2019
				TW	201536787	A	01 October 2015
				US	2019270748	A1	05 September 2019
				AU	2014344504	A1	12 May 2016
				DK	3064498	T3	07 October 2019
				CA	2927641	A1	07 May 2015
WO	2019020102	A1	31 January 2019	AU	2018305633	A1	30 January 2020
				EP	3660017	A1	03 June 2020
				TW	201910334	A	16 March 2019
				KR	20200035043	A	01 April 2020
				CN	109983017	A	05 July 2019
				UA	126345	C2	21 September 2022
				JP	2020528060	A	17 September 2020
				BR	112020000725	A2	14 July 2020
				RU	2741788	C1	28 January 2021
				US	2020140434	A1	07 May 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/115728

A. 主题的分类

A61K 31/519(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K, C07D, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, CNPAT, CAPLUS(STN), REG(STN), MARPAT(STN), CNKI, 万方: 恒瑞, GnRH受体, 拮抗剂, 哒嗪, 吡唑, 嘧啶, 二氟苄基, 甲氧基脲, 晶体, 晶型, 结晶, 析晶, receptor, antagonist, pyridazin+, pyrimidin+, pyrazolo+, crystal+, recrystal+, form?, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2018086608 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2018年5月17日 (2018 - 05 - 17) 实施例1-15, 权利要求1和6	1-19
X	WO 2018082687 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2018年5月11日 (2018 - 05 - 11) 权利要求1-13	17-19
A	WO 2015062391 A1 (上海恒瑞医药有限公司等) 2015年5月7日 (2015 - 05 - 07) 实施例11, 权利要求18	1-19
A	WO 2019020102 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2019年1月31日 (2019 - 01 - 31) 实施例1	1-19

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年11月11日

国际检索报告邮寄日期

2022年11月29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

王一婷

电话号码 86-(010)-53962245

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/115728

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018086608	A1	2018年5月17日	HU	E055891	T2	2022年1月28日
				ES	2887018	T3	2021年12月21日
				BR	112019009455	A2	2019年7月30日
				CA	3040026	A1	2018年5月17日
				PT	3539545	T	2021年9月6日
				PL	3539545	T3	2022年1月10日
				DK	3539545	T3	2021年9月27日
				HR	P20211379	T1	2021年12月10日
				US	2019276455	A1	2019年9月12日
				KR	20190080915	A	2019年7月8日
				CN	108778282	A	2018年11月9日
				EP	3539545	A1	2019年9月18日
				JP	2019535712	A	2019年12月12日
				TW	201817734	A	2018年5月16日
				AU	2017357332	A1	2019年5月9日
WO	2018082687	A1	2018年5月11日	CN	108778280	A	2018年11月9日
				TW	201817733	A	2018年5月16日
WO	2015062391	A1	2015年5月7日	RU	2016119135	A	2017年12月4日
				BR	112016008799	A8	2020年3月24日
				MX	2016005142	A	2016年10月28日
				US	2018244679	A1	2018年8月30日
				US	2016264578	A1	2016年9月15日
				PL	3064498	T3	2020年3月31日
				LT	3064498	T	2019年10月10日
				CN	104884457	A	2015年9月2日
				SI	3064498	T1	2019年11月29日
				HU	E046314	T2	2020年2月28日
				HR	P20191679	T1	2019年12月13日
				JP	2016534989	A	2016年11月10日
				ES	2747839	T3	2020年3月11日
				EP	3064498	A1	2016年9月7日
				RS	59457	B1	2019年11月29日
				PT	3064498	T	2019年10月14日
				TW	201536787	A	2015年10月1日
				US	2019270748	A1	2019年9月5日
				AU	2014344504	A1	2016年5月12日
				DK	3064498	T3	2019年10月7日
				CA	2927641	A1	2015年5月7日
WO	2019020102	A1	2019年1月31日	AU	2018305633	A1	2020年1月30日
				EP	3660017	A1	2020年6月3日
				TW	201910334	A	2019年3月16日
				KR	20200035043	A	2020年4月1日
				CN	109983017	A	2019年7月5日
				UA	126345	C2	2022年9月21日
				JP	2020528060	A	2020年9月17日
				BR	112020000725	A2	2020年7月14日
				RU	2741788	C1	2021年1月28日
				US	2020140434	A1	2020年5月7日