

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101166736 B

(45) 授权公告日 2013.02.06

(21) 申请号 200680014221.8 *A61P 5/24* (2006.01)  
(22) 申请日 2006.04.25 *A61K 31/536* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *A61P 15/00* (2006.01)  
60/675,737 2005.04.28 US  
(85) PCT申请进入国家阶段日 (56) 对比文件  
2007.10.26 US 6436929 B1, 2002.08.20, 实施例 20.  
审查员 孙丽丽  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/US2006/015852 2006.04.25  
(87) PCT申请的公布数据  
W02006/116526 EN 2006.11.02  
(73) 专利权人 惠氏公司  
地址 美国新泽西州  
(72) 发明人 M·S·特斯科尼 M·S·库 Y·徐  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
司 72001  
代理人 关立新 黄可峻  
(51) Int. Cl.  
*C07D 413/04* (2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 9 页 附图 2 页

(54) 发明名称

他那普戈特的多晶型 II

(57) 摘要

提供他那普戈特多晶型 II、制备他那普戈特多晶型 II 的方法、包括他那普戈特多晶型 II 的药物组合物、微粒化的他那普戈特多晶型 II 及将晶型 II 转化成晶型 I 的方法。也提供避孕、激素替代治疗、刺激食物摄入和治疗或预防子宫的子宫肌瘤纤维瘤、良性前列腺肥大、良性和恶性肿瘤性疾病、功能异常性出血、子宫肌瘤、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征或癌和腺癌的方法,包括向哺乳动物受试者给药多晶型 II。

1. 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II, 所述多晶型 II 是通过从 (i) 二氯甲烷和戊烷; (ii) 乙腈和水; 或 (iii) 甲醇和水中重结晶 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 获得的, 所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 具有:

(i) X-射线衍射图, 所述 X-射线衍射图含有在  $2\theta$  的  $6.6^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $23.8^\circ$ 、 $26.3^\circ$  和  $29.1^\circ$  的峰; 和

(ii) 具有  $230^\circ\text{C}$  的吸热峰的差示扫描量热法热分析图; 其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

(a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图; 和

(b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

2. 制备 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 的方法, 所述方法包括从 (i) 二氯甲烷和戊烷; (ii) 乙腈和水; 或 (iii) 甲醇和水中重结晶 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I, 所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 具有:

(i) X-射线衍射图, 所述 X-射线衍射图含有在  $2\theta$  的  $6.6^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $23.8^\circ$ 、 $26.3^\circ$  和  $29.1^\circ$  的峰; 和

(ii) 具有  $230^\circ\text{C}$  的吸热峰的差示扫描量热法热分析图;

其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

(a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图; 和

(b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中将所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 从 (i) 重结晶, 并且所述方法包括步骤:

(a) 将 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 溶于二氯甲烷中;

(b) 加热步骤 (a) 的二氯甲烷溶液;

(c) 混合戊烷与步骤 (b) 的产物;

(d) 冷却步骤 (c) 的产物至  $20^\circ\text{C}$ ; 和

(e) 收集 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II。

4. 根据权利要求 2 的方法, 其中将所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 从 (ii) 重结晶, 并且所述方法包括步骤:

(a) 将 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡

咯-2-甲腈晶型 I 溶于乙腈中；

- (b) 加热步骤 (a) 的乙腈溶液；
- (c) 混合水与步骤 (b) 的产物；
- (d) 冷却步骤 (c) 的产物至室温；和

(e) 收集 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II。

5. 根据权利要求 2 的方法,其中将所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 从 (iii) 重结晶,并且所述方法包括步骤:

(a) 将 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 溶于甲醇中；

- (b) 加热步骤 (a) 的甲醇溶液；
- (c) 混合水与步骤 (b) 的产物；和

(d) 收集 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II。

6. 制备多晶型物 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 的方法,所述多晶型物 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 具有:

(i) X-射线衍射图,所述 X-射线衍射图含有在  $2\theta$  的  $6.6^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $23.8^\circ$ 、 $26.3^\circ$  和  $29.1^\circ$  的峰；和

(ii) 具有  $230^\circ\text{C}$  的吸热峰的差示扫描量热法热分析图；

所述方法包括加热 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II,其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图；和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中将所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 加热至  $219$  至  $226^\circ\text{C}$  的温度。

8. 根据权利要求 6 的方法,其中所述多晶型物 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 为从熔化的 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 重结晶得到。

9. 制备多晶型物 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 的方法,所述多晶型物 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 I 具有:

(i) X-射线衍射图,所述 X-射线衍射图含有在  $2\theta$  的  $6.6^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $23.8^\circ$ 、 $26.3^\circ$  和  $29.1^\circ$  的峰；和

(ii) 具有  $230^\circ\text{C}$  的吸热峰的差示扫描量热法热分析图；

所述方法包括混合 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁

嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 与丙酮和水,其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图;和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中丙酮与水的比例为 1 : 1。

11. 微粒化的 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 II,其具有小于 20  $\mu\text{m}$  的中值粒径;以及

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图;和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

12. 药物组合物,所述药物组合物包括 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 和药学可接受的载体,其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图;和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

13. 试剂盒,所述试剂盒包括 (i) 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II ;和 (ii) 载体,其适于给药至哺乳动物受试者,其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图;和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

14. 制备包括 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 的药物组合物的方法,所述方法包括混合 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 和一种或多种:

- (i) 金属螯合剂;
- (ii) pH 调节剂;
- (iii) 表面活性剂;
- (iv) 至少一种填充剂;
- (v) 粘合剂;
- (vi) 崩解剂;和
- (vii) 润滑剂,

其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有:

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图;和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

15. 权利要求 1 的 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 或权利要求 11 的微粒化的 5-(4,4-二

甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 II 在制备用于避孕的药物中的应用。

16. 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 在制备用于激素替代治疗或刺激食物摄入或治疗或预防良性前列腺肥大、良性和恶性肿瘤性疾病、功能异常性出血、子宫内膜异位或多囊卵巢综合征的药物中的用途，

其中所述 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈的多晶型 II 具有：

- (a) 图 1 所示的 X-射线衍射峰图；和
- (b) 图 2 所示的差示扫描量热法热分析图。

17. 权利要求 16 的用途，其中所述良性和恶性肿瘤性疾病是癌、子宫肌层纤维瘤或子宫肌瘤。

18. 权利要求 17 的用途，其中所述癌是腺癌。

## 他那普戈特的多晶型 II

[0001] 发明背景

[0002] 如本文描述的提供新的他那普戈特 (tanaproget) 多晶型 II 和包含其的组合物。

[0003] 细胞内受体 (IR) 形成了一类结构上相关的基因调节物质, 被称为“配体依赖性转录因子”。类固醇受体家族是 IR 家族的一个亚类, 包括孕激素受体 (PR)、雌激素受体 (ER)、雄激素受体 (AR)、糖皮质激素受体 (GR) 和盐皮质激素受体 (MR)。

[0004] 对于 PR 而言, 天然激素或配体是类固醇黄体酮, 但也合成了化合物比如甲羟孕酮或左炔诺孕酮作为配体。一旦细胞周围的液体中存在配体, 配体就经由被动扩散穿过膜, 并与结合 IR 产生受体 / 配体复合物。该复合物结合细胞 DNA 中存在的特定基因启动子。一旦结合 DNA, 该复合物调节 mRNA 和由所述基因编码的蛋白质的产生。

[0005] 将结合 IR 并模拟天然激素作用的化合物称为激动剂, 而抑制所述激素作用的化合物称为拮抗剂。

[0006] 已知 PR 激动剂 (天然的和合成的) 在妇女健康中起重要作用。在计划生育组合物中, 典型地在 ER 激动剂的存在下使用 PR 激动剂, 可选地, 它们可以与 PR 拮抗剂一起使用。ER 激动剂用于治疗绝经症状, 但已经和子宫的增殖作用联系起来, 可导致子宫癌的危险增加。联合给药 PR 激动剂减少 / 解除了这种危险。

[0007] 他那普戈特, 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈, 为一种孕激素受体调节剂, 在避孕、激素替代治疗和治疗癌和腺癌、功能异常性出血、子宫肌瘤、子宫内膜异位和多囊卵巢综合征中有效。

[0008] 本领域需要的是另一种晶型的那那普戈特。

[0009] 发明概述

[0010] 在一个方面, 提供他那普戈特多晶型 II。

[0011] 在进一步的方法, 提供微粒化的他那普戈特多晶型 II。

[0012] 在另一个方面, 提供制备他那普戈特多晶型 II 的方法。

[0013] 在更进一步的方面, 提供包含他那普戈特多晶型 II 的药物组合物。

[0014] 在另一个方面, 提供制备他那普戈特多晶型 II 的试剂盒。

[0015] 在进一步的方面, 提供制备包含他那普戈特多晶型 II 的药物组合物的方法。

[0016] 在另一个方面, 提供从那那普戈特多晶型 II 制备他那普戈特多晶型 I 的方法。

[0017] 在进一步的方面, 提供使用他那普戈特多晶型 II 来避孕、激素替代治疗和刺激食物摄入的方法。

[0018] 在另一个方面, 提供使用他那普戈特多晶型 II 来避孕、激素替代治疗、刺激食物摄入和治疗或预防子宫的子宫肌层纤维瘤、良性前列腺肥大、良性和恶性肿瘤性疾病、功能异常性出血、子宫肌瘤、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征和垂体、子宫内膜、肾、卵巢、乳房、结肠和前列腺的癌和腺癌及其它激素依赖性肿瘤的方法。

[0019] 本发明的其它的方面和优点进一步描述在下述其优选的实施方案的详细说明中。

[0020] 附图说明

[0021] 图 1 提供了他那普戈特多晶型 II 的 X 射线衍射图。

[0022] 图 2 提供了他那普戈特多晶型 II 的差示扫描量热法热分析图 (differential scanning calorimetry thermogram)。

[0023] 发明详述

[0024] 描述了一种新的他那普戈特多晶型物, 本文表示为晶型 II。晶型 II 在他那普戈特晶型 I 的晶格结构方面和其化学性质方面与晶型 I 不同。

[0025] 如本文使用的“他那普戈特”或“晶型 I”指他那普戈特, 即 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈, 而不考虑粒径或纯度。可以根据在美国专利申请公布 No. US 2005-0272702A1 中列出的步骤纯化他那普戈特, 将其引入本文作为参考。

[0026] 在另一个实施方案中, 他那普戈特晶型 I 为通过重结晶纯化的。期望地, 他那普戈特为从丙酮和水重结晶得到。更期望地, 将他那普戈特溶于丙酮中, 加热丙酮溶液, 将水加入到加热的丙酮溶液中, 冷却丙酮 / 水溶液以提供纯化的他那普戈特。该纯化特别地包括将粗他那普戈特溶于丙酮中, 并加热该溶液至约 45 至约 51°C。在使加热的溶液循环通过碳滤池至少约 4 小时后, 使用本领域技术人员已知的步骤浓缩滤过的溶液。期望地, 在向所述浓缩溶液中按一定速率加入水后, 所述速率不会冷却回流丙酮溶液, 将丙酮 / 水溶液冷却至约 -6 至 0°C。期望地, 按小于约 0.5°C / 分钟的速度冷却所述丙酮 / 水溶液。在将所述批料保持在降低的温度下至少约 3 小时后, 并使用过滤收集沉淀的纯化的他那普戈特。用水 / 丙酮混合物洗涤收集的固体, 期望地, 用 1 : 1 水 / 丙酮混合物洗涤所述固体两次。然后, 在低于 35°C 下干燥洗涤的纯化的他那普戈特约 4 小时。在低于约 50°C 进行进一步干燥, 以除去剩余的丙酮 / 水, 如通过分光镜方法测定。

[0027] “他那普戈特”或“晶型 I”也指其非微粒化的和微粒化的形式。典型地, 他那普戈特的微粉化是在氮气和常规微粒化技术下完成的, 例如, 例如将 Trost 或气流粉碎机施用于非微粒化的他那普戈特。在美国专利 No. 6, 436, 929 中描述了一种非微粒化的他那普戈特的制备方法, 在美国专利申请公布 No. US-2005-0272702-A1 中描述了另一种方法, 将其引入本文作为参考。期望地, 如在美国专利申请公布 No. US-2005-0272702-A1 中的描述制备非微粒化的他那普戈特。然而, 新的多晶型 II 不限于通过其制备非微粒化的他那普戈特的方法。

[0028] 制备的或使用的微粒化的他那普戈特典型地具有小于约 20  $\mu\text{m}$ , 期望地小于约 15  $\mu\text{m}$  的粒径。期望地, 90% 的颗粒小于或等于约 20  $\mu\text{m}$ , 50% 的小于或等于约 15  $\mu\text{m}$ , 更期望地, 小于约 10  $\mu\text{m}$ , 如通过 Malvern 方法测定, 其易于被本领域技术人员理解。更期望地, 大部分的颗粒小于或等于约 10  $\mu\text{m}$ 。

[0029] A. 晶型 II 的分光镜鉴定

[0030] 他那普戈特晶型 I 具有包括约 230°C 吸热峰的差示扫描量热法热分析图。而且, X 射线衍射 (XRD) 图包含在  $2\theta$  的约 6.6°、10.3°、14.4°、19.8°、23.8°、26.3° 和 29.1° 的峰。

[0031] 他那普戈特多晶型 II 的 XRD 图与晶型 I 的 XRD 图不同, 包括在  $2\theta$  的约 6.0°、8.3°、12.0°、21.4° 和 23.4° 的峰。参见图 1。晶型 II 的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图也不同于晶型 I 的 DSC 热分析图, 其具有约 219°C 的  $T_{\text{onset}}$ 。参见图 2。

[0032] B. 晶型 II 他那普戈特多晶型物的制备

[0033] 晶型 II 他那普戈特多晶型物典型地为通过从选择的溶剂系统中重结晶非微粒化的或微粒化的他那普戈特晶型 I 制备。在制备晶型 II 中所用的优选的溶剂体系包括,但不限于二氯甲烷和戊烷溶剂系统;乙腈和水溶剂系统;及甲醇和水溶剂系统。

[0034] (i) 二氯甲烷 / 戊烷溶剂系统

[0035] 在一个实施方案中,使用二氯甲烷 / 戊烷溶剂系统制备晶型 II。在该过程中,将晶型 I 溶于二氯甲烷中,任选地加热至约回流温度的温度。然后,任选地浓缩二氯甲烷溶液,并加入戊烷。可以将戊烷层压 (layer) 在二氯甲烷溶液上,并在其中混合,或直接混入二氯甲烷溶液中。从而,冷却所述二氯甲烷 / 戊烷溶液,期望地冷却至约 20°C。通过这样做,他那普戈特多晶型 II 从二氯甲烷 / 戊烷溶液中沉淀出,使用本领域已知的技术收集。然后,使用本领域已知的技术干燥收集晶型 II,包括使用减压和高温及其他技术。

[0036] (ii) 乙腈 / 水溶剂系统

[0037] 在另一个实施方案中,使用乙腈 / 水溶剂系统制备晶型 II。在该过程中,将晶型 I 溶于乙腈中,任选地加热至约回流温度的温度。然后,任选地浓缩乙腈溶液,并加入水。可以将水层压在乙腈溶液上,并在其中混合,或直接混入乙腈溶液。从而冷却乙腈 / 水溶液,期望地,冷却至室温或低于室温。通过这样做,他那普戈特多晶型 II 从乙腈 / 水溶液中沉淀出,使用本领域已知的技术收集。然后,使用本领域已知的技术干燥收集晶型 II,包括使用减压和高温及其他技术。

[0038] (iii) 甲醇 / 水溶剂系统

[0039] 在进一步的实施方案中,使用甲醇 / 水溶剂系统制备晶型 II。在该过程中,将晶型 I 溶于甲醇中,任选地加热至约回流温度的温度。然后,任选地浓缩甲醇溶液,并加入水。可以将水层压在甲醇溶液上,并在其中混合,或直接混入甲醇溶液中。从而冷却甲醇 / 水溶液,期望地,冷却至室温或低于室温。通过这样做,他那普戈特多晶型 II 从甲醇 / 水溶液中沉淀出,使用本领域已知的技术收集。然后,使用本领域已知的技术干燥收集晶型 II,包括使用减压和高温及其他技术。

[0040] C. 微粒化的他那普戈特晶型 II

[0041] 典型地,他那普戈特晶型 II 可以在氮气和常规微粒化技术下完成,例如,例如如上讨论的将 Trost 或气流粉碎机施用于微粒化的他那普戈特。

[0042] 微粒化的他那普戈特晶型 II 典型地具有小于约 20  $\mu\text{m}$ , 期望地小于约 15  $\mu\text{m}$ , 更期望地小于约 10  $\mu\text{m}$  的平均粒径。特别地,90%的颗粒小于或等于约 20  $\mu\text{m}$ , 50%的小于或等于约 15  $\mu\text{m}$ , 如通过 Malvern 方法测定,其易于被本领域技术人员理解。

[0043] 在一个实施方案中,提供微粒化的 5-(4,4-二甲基-2-硫代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈晶型 II,其具有小于约 20  $\mu\text{m}$  的粒径。

[0044] D. 包含晶型 II 他那普戈特多晶型物的组合物

[0045] 也提供包含单独的那那普戈特多晶型 II 或与晶型 I 组合的组合物,典型地为药物组合物。所述组合物典型地包含药学可接受的载体,但也可以包含其它适宜的组分。典型地,另外的组分是惰性的并且不影响组合物所需组分的功能。因此,所述组合物可以进一步包括其它助剂、糖浆剂、酞剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、成粒剂、崩解剂、软化剂、金属螯合剂、pH 调节剂、表面活性剂、填充剂、崩解剂及其组合等。

[0046] 助剂可以包括,但不限于调味剂、着色剂、防腐剂 and 附加的抗氧化剂,其可以包括维

生素 E、抗坏血酸、丁羟甲苯 (BHT) 和丁羟茴醚 (BHA)。

[0047] 粘合剂可以包括,但不限于聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶的纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮, PVP)、明胶、阿拉伯胶(gum arabic)和阿卡胶(acacia)、聚乙二醇、淀粉、糖比如蔗糖、高岭土、葡萄糖和乳糖、胆固醇、西黄蓍胶、硬脂酸、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、十八醇十六醇混合物、鲸蜡醇、鲸蜡基酯蜡、葡萄糖结合剂、糊精、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇和明胶等。在一个实施方案中,所述粘合剂为聚维酮。

[0048] 润滑剂可以包括轻质无水硅酸、滑石、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠等。在一个实施方案中,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0049] 成粒剂可以包括,但不限于二氧化硅、淀粉、碳酸钙、果胶、交聚维酮和聚乙烯吡咯烷酮(polyplasdone)等。

[0050] 崩解剂(Disintegrating agents 或 disintegrants)可以包括淀粉、羧甲基纤维素、取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙、柠檬酸钙、淀粉羟乙酸钠、预胶化淀粉或交聚维酮等。

[0051] 软化剂可以包括,但不限于硬脂醇、奶油、鲸蜡醇、油醇、月桂酸异丙酯、聚乙二醇、橄榄油、凡士林、棕榈酸、油酸和肉豆蔻酸肉豆蔻酯。

[0052] 表面活性剂可以包括聚山梨酯、脱水山梨醇酯、泊洛沙姆或十二烷基硫酸钠。在一个实施方案中,所述表面活性剂十二烷基硫酸钠。

[0053] 金属螯合剂可以包括生理学可接受的螯合剂,包括乙二胺四乙酸、苹果酸或富马酸。在一个实施方案中,所述金属螯合剂为乙二胺四乙酸。

[0054] 可以使用 pH 调节剂来调节包含他那普戈特的溶液的 pH 至约 4 至约 6。在一个实施方案中,调节包含他那普戈特的溶液的 pH 至 pH 为约 4.6。pH 调节剂可以包括生理学可接受的试剂,包括柠檬酸、抗坏血酸、富马酸或苹果酸及其盐。在一个实施方案中,所述 pH 调节剂为柠檬酸。

[0055] 在所述组合物中可使用的另外的填充剂包括甘露醇、磷酸钙、预胶化淀粉或蔗糖。

[0056] E. 使用晶型 II 他那普戈特多晶型物的方法

[0057] 本发明进一步提供向患者递送他那普戈特多晶型 II 的方法,其中所述方法包括给药晶型 II。

[0058] 需要的晶型 II 的剂量可根据现有症状的严重性和受治疗的特定患者而改变。治疗可以用小于最佳剂量的小剂量的晶型 II 开始。此后,增加剂量直到达到在此条件下的最佳效果。准确剂量将由给药医师根据经验针对受治疗的个体受试者确定。通常,最期望地,晶型 II 以通常将获得有效的结果而没有引起任何不能接受的不良或有害副作用的浓度给药。例如,晶型 II 的有效量通常为例如约 0.05mg 至约 1mg、约 0.05mg 至约 0.3mg、约 0.05mg、约 0.075mg、约 0.1mg、约 0.15mg、约 0.2mg 或约 0.3mg。

[0059] 因此,晶型 II 用于避孕和激素替代治疗。晶型 II 也可用于避孕和治疗和/或预防子宫的子宫肌层纤维瘤、良性前列腺肥大、良性和恶性肿瘤性疾病、功能异常性出血、子宫肌瘤、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征和垂体、子宫内膜、肾、卵巢、乳房、结肠和前列腺的

癌和腺癌及其它激素依赖性肿瘤。晶型 II 的另外的用途包括刺激食物摄入。

[0060] 使用药理学有效量的晶型 II 可以将他那普戈特多晶型 II 制剂成适于期望的递送途径的任何形式。例如,晶型 II 可以通过比如口服、皮肤、透皮、支气管内、鼻内、静脉内、肌内、皮下、非肠道、腹膜内、鼻内、阴道、直肠、舌下、颅内、硬膜外、气管内的途径或通过缓释释放途径递送。期望地,递送为口服递送。

[0061] 例如,可以将晶型 II 制剂成用于口服给药的这样的剂型,如片剂、胶囊、微胶囊、可分散性粉剂、颗粒剂或混悬剂、糖浆剂和酞剂等,所述混悬剂包含例如从约 0.05 至 5% 的悬浮剂,所述糖浆剂包含例如从约 10 至 50% 的糖,所述酞剂包含例如从约 20 至 50% 的乙醇。从制备和给药容易的观点来看,优选的药物组合物是固体组合物,特别是片剂和硬填充的或液体填充的胶囊。

[0062] 晶型 II 也可以通过肠胃外或腹膜内给药。晶型 II 的溶液或混悬剂可以在适宜地与表面活性剂比如羟丙基纤维素混合的水中制备。分散液也可以在甘油、液体、聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。在常规储存和使用条件下,这些制剂包含预防微生物生长的防腐剂。典型地,这样的无菌可注射的溶液或混悬剂包含在等渗介质中的从约 0.05 至 5% 的悬浮剂。这样的药物制剂可包含例如从约 25 至约 90% 的活性成分与载体,更通常在约 5% 至 60% 重量之间。

[0063] 在另一个实施方案中,晶型 II 为以无菌可注射的溶液、混悬剂、分散液和粉针剂的形式静脉内、肌内注射、皮下、肠胃外和腹膜内递送,所述形式为能使注射器易于退出 (exit) 的流体。这样的可注射的组合物在制备和储存条件下为无菌的、稳定的,并且没有微生物比如细菌和真菌的污染作用。

[0064] 所述载体可以是溶剂或分散介质,包含,例如水、乙醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、油及其混合物。期望地,所述液体载体为水。在一个实施方案中,所述油为植物油。任选地,所述液体载体包含悬浮剂。在另一个实施方案中,所述液体载体为等渗的介质,包含 0.05 至约 5% 的悬浮剂。

[0065] 在进一步的实施方案中,晶型 II 为以常规栓剂形式直肠递送。

[0066] 在另一个实施方案中,晶型 II 为以常规栓剂、乳膏剂、凝胶、环或涂层的宫内避孕器 (IUD) 的形式阴道递送。

[0067] 在另一个实施方案中,晶型 II 为以气雾剂的形式鼻内或支气管内递送。

[0068] 在进一步的实施方案中,晶型 II 为透皮递送或通过使用包含晶型 II 和任选的载体的透皮贴剂缓释释放,所述载体对晶型 II 是惰性的,对皮肤是无毒的,并允许递送晶型 II 用于全身性吸收进入血流。这样的载体可以是乳膏剂、软膏剂、糊剂、凝胶剂或密闭装置。乳膏剂和软膏剂可以是粘性液体或半固体乳剂。糊剂包括分散在石油或亲水性石油中的吸附粉末。而且,可以使用多种密闭装置以将晶型 II 释放到血流中,其包括覆盖包含活性药剂的储库或包含活性药剂的基质的半透膜。

[0069] 为了避免患者每日服用药物的需要,使用缓释递送装置可能是期望的。本文使用的术语“缓释递送”指延迟活性剂,即他那普戈特多晶型 II 的释放,直到其分布到递送环境后,然后在更晚的时间缓释释放所述药剂。许多缓释递送装置是本领域已知的,包括水凝胶(美国专利 Nos. 5, 266, 325 ;4, 959, 217 ;5, 292, 515)、渗透泵美国专利 Nos. 4, 295, 987 和 5, 273, 752 和欧洲专利 No. 314, 206 等);疏水性膜物质,比如甲基丙烯酸乙酯 (EMA)

和乙烯基乙酸乙烯酯 (EVA) ;生物可吸收的聚合物系统 (国际专利公布 No. WO 98/44964 和美国专利 Nos. 5, 756, 127 和 5, 854, 388) ;及其它生物可吸收的植入装置,包括例如聚酯、聚酞或乳酸 / 乙醇酸共聚物 (美国专利 No. 5, 817, 343)。对于在这样的缓释递送装置中的使用,可以如本文描述的制剂晶型 II。参见美国专利 Nos. 3, 845, 770 ;3, 916, 899 ;3, 536, 809 ;3, 598, 123 和 4, 008, 719。

[0070] 期望地,将晶型 II 形成用于递送至患者的适宜的剂量单位。适宜的 剂量单位包括口服剂量单位,比如直接压制片、胶囊、散剂、混悬剂、微胶囊、可分散性粉剂、颗粒剂、混悬剂、糖浆剂、酞剂和气雾剂。期望地,将所述晶型 II 压成片剂,将其任选地加入到胶囊中,或者将所述晶型 II 直接加入到胶囊中。也可以制剂晶型 II 用于其它适宜的途径递送。使用本文描述的方法和本领域技术人员已知的那些易于制备这些剂量单位。

[0071] 包含他那普戈特晶型 II 的固体形式,包括片剂、胶囊形片剂和胶囊可以通过干混合他那普戈特与如上所述的组分形成。在一个实施方案中,使用的胶囊包括羟丙基甲基纤维素、羟丙甲基纤维素胶囊或硬壳明胶胶囊。包含他那普戈特的片剂或胶囊形片剂为任选地膜包衣的。适宜的膜包衣是本领域技术人员已知的那些。例如,所述膜包衣可以选自聚合物比如羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇及其组合。

[0072] 晶型 II 的药学有效量可以根据递送的组合物的其他组分、递送方式、受治疗的病症的严重性、患者的年龄和体重及组合物中使用的任意其它活性成分而改变。可以调节剂量方案以提供最佳治疗反应。可以每日递送某些独立的剂量,例如,每天递送独立的剂量 2 至 4 次,或者可以递送单次剂量。然而,所述剂量可以按比例减小或增加,如根据治疗情况的紧急性指示而定。在一个实施方案中,所述递送以每日、每周或每月为基础。在另一个实施方案中,所述递送为每日递送。然而,可以根据周期性递送来降低或提高日剂量。

[0073] 预期当晶型 II 用于避孕或激素替代治疗时,它可以与一种或多种其它的孕激素受体激动剂、雌激素受体激动剂、孕激素受体拮抗剂和选择性雌激素受体调节剂等联合给药。

[0074] 当用于治疗肿瘤性疾病、癌和腺癌时,晶型 II 可以与一种或多种化疗剂联合给药,其可易于由本领域技术人员选择。

#### [0075] F. 包含他那普戈特多晶型 II 的试剂盒

[0076] 也提供包含他那普戈特多晶型 II 的试剂盒或包装。试剂盒可以包括晶型 II 或与晶型 I 的组合和适于向如上讨论的哺乳动物受试者给药的载体。典型地,将所述片剂或胶囊包装在泡罩包装中,期望地包装在 Ultrix™ 2000 泡罩包装中。

[0077] 将包含晶型 II 的试剂盒或包装设计成用于本文描述的方案。期望 地,将这些试剂盒设计成用于每日口服递送 21 天、28 天、30 天或 31 天周期等,或者更期望地用于每日一次口服递送。当连续递送晶型 II 时,包装或试剂盒可以包括在每片中的晶型 II。当周期性间断递送晶型 II 时,包装或试剂盒可以用于不递送晶型 II 的那些天的安慰剂。

[0078] 另外的组分可以与晶型 II 共同给药,其包括妊娠前药物、雌激素和选择性雌激素受体调节剂。

[0079] 所述试剂盒被设计成标明所述周期中每天服用的单次口服制剂或口服制剂的组合,期望地,其包括在规定的每天服用的口服片剂,更期望地,口服片剂将包含标明的联合日剂量的每种。

[0080] 在一个实施方案中,试剂盒可以包括经 21 天、28 天、30 天或 31 天周期的单阶段日剂量的晶型 II。可选地,试剂盒可以包括在 28 天、30 天或 31 天周期的第一个 21 天内单阶段日剂量的晶型 II。试剂盒也可以包括在 30 天或 31 天周期的第一个 28 天的单阶段日剂量的晶型 II。

[0081] 在进一步的实施方案,试剂盒可以包括在 21 天、28 天、30 天或 31 天周期的单混合阶段日剂量的晶型 II 和妊娠前药物。可选地,试剂盒可以包括在 28 天、30 天或 31 天周期的第一个 21 天的单混合阶段日剂量的晶型 II 和妊娠前药物。试剂盒也可以包括在 30 天或 31 天周期的第一个 28 天的单混合阶段日剂量的晶型 II 和妊娠前药物。

[0082] 在另一个实施方案中,28 天试剂盒可以包括 14 至 28 天剂量单位的晶型 II 的第一阶段;从 1 至 11 每天剂量单位的妊娠前药物的第二阶段;和,任选地,用于周期剩余天的口服和药学可接受的安慰剂的第三阶段。

[0083] 在进一步的实施方案中,28 天试剂盒可以包括从 14 至 21 日剂量单位的晶型 II 的第一相;从 1 至 11 日剂量单位的妊娠前药物的第二相;和,任选地,用于周期剩余天的口服和药学可接受的安慰剂的第三相。

[0084] 在另一个实施方案中,28 天试剂盒可以包括 18 至 21 日剂量单位的晶型 II 的第一相;从 1 至 7 日剂量单位的妊娠前药物的第二相;和,任选地,用于 28 天周期的其余 0 至 9 天每天的口服和药学可接受的安慰剂的第三相。

[0085] 在进一步的实施方案中,28 天试剂盒可以包括从 21 日剂量单位的晶型 II 的第一相;从 22-24 天的 3 日剂量单位的妊娠前药物的第二阶段;和,任选地,用于 25 至 28 天的 4 日单位的口服和药学可接受的安慰剂 的第三阶段。

[0086] 在另一个实施方案中,28 天试剂盒可以包括从 14 至 21 日剂量单位的妊娠前药物的第一阶段,所述药物相当于约 35 至约 150  $\mu$ g 左炔诺孕酮的妊娠前活性;从 1 至 11 日剂量单位的晶型 II 的第二阶段;和,任选地,用于周期剩余天的口服和药学可接受的安慰剂的第三阶段,其中没有给药抗孕素、孕激素或雌激素。

[0087] 在另一个实施方案中,28 天试剂盒可以包括从 14 至 21 日剂量单位的妊娠前药物的第一阶段,所述药物相当于约 35 至约 100  $\mu$ g 左炔诺孕酮的妊娠前活性;从 1 至 11 日剂量单位的晶型 II 的第二阶段;和,任选地,用于周期剩余天的口服和药学可接受的安慰剂的第三阶段,其中没有给药抗孕素、孕激素或雌激素。

[0088] 期望地,在递送的各个特定阶段,晶型 II 的日剂量保持固定。进一步优选的是按描述的顺序递送所述的日剂量单位,第一阶段后依次为第二阶段和第三阶段。为了帮助促进每种方案的顺应性,优选的是所述试剂盒包含用于周期最后几天描述的安慰剂。

[0089] 许多包装或试剂盒是本领域已知在配药用于口服使用的药物中使用的。期望地,所述包装具有用于 28 天周期每天的指示,更期望地,所述包装为标记的泡罩包装、刻度盘配药包装(dial dispenser package)或瓶子。

[0090] 所述试剂盒可以进一步包含给药晶型 II 的说明。

[0091] G. 将晶型 II 他那普戈特多晶型物转化成晶型 I 的方法

[0092] 也提供从他那普戈特多晶型 II 制备他那普戈特多晶型 I 的方法。典型地,经由从溶剂系统或直接从晶型 II 而不使用溶剂结晶将晶型 II 转化成晶型 I。

[0093] 在一个实施方案中,通过缓和晶型 II 与丙酮和水将晶型 II 转化成晶型 I,期望地

丙酮与水的比例为 1 : 1。将晶型 II 与丙酮 / 水溶液混合一段时间, 该时间足够将晶型 II 转化成晶型 I。典型地, 晶型 II 至晶型 I 的转化以溶解晶型 II 和重结晶晶型 I 的形式出现。使用 XRD 和 DSC 可容易地检测该转化, 特别地, 通过监测晶型 II 峰的 DSC 吸热峰的出现。完全转化是通过晶型 II XRD 峰和 DSC 吸热峰不存在来证实。

[0094] 晶型 I 可以从丙酮 / 水溶剂中在约 1、2、3、4、5、6 或 6 天内沉淀。典型地, 晶型 I 从丙酮 / 水溶液约 1 周后沉淀, 使用本领域技术人员已知的技术收集。然而, 向晶型 I 的转化可以在少于 1 周或者甚至少于 1 天内完成, 取决于在转化期间使用的条件和在转化期间存在的任何环境因素。

[0095] 在另一个实施方案中, 将他那普戈特多晶型 II 转化成他那普戈特晶型 I 而没有使用溶剂。典型地, 首先将晶型 II 加热至其熔点, 典型地加热至约 219 至约 229°C, 更期望地加入至约 219 至约 216°C。使用多种技术实施加热, 包括但不限于高温显微术 (hot stage microscopy)。一旦晶型 II 熔化, 典型地将液体样品保持在约 219°C 至约 229°C 以促进晶型 I 他那普戈特多晶型物结晶。然后, 使用本领域技术人员已知的技术收集晶型 I。

[0096] 如果在 219°C 至 229°C 之间在可接受的一段时间内不出现向晶型 I 的结晶, 则慢慢地冷却样品至低于 219°C, 直到出现结晶。

[0097] 提供下述实施例用于阐述本发明, 但不限制其范围。本领域技术人员应当理解尽管在下述实施例中列出了特定的试剂和条件, 但可进行修饰, 其包括在本发明的精神和范围内。

#### [0098] 实施例

[0099] 实施例 1- 使用二氯甲烷 / 戊烷从那那普戈特晶型 I 制备他那普戈特晶型 II 多晶型物

[0100] 在 29°C 下, 将他那普戈特晶型 I 多晶型物 (6.8g) 溶于二氯甲烷 (100mL) 中。在将所述溶液冷却至 20°C 后, 向溶液中滴加戊烷 (150mL), 得到悬浮液。然后过滤悬浮液, 干燥滤饼, 得到他那普戈特晶型 II 多晶型物 (6.1g)。

[0101] 实施例 2- 使用乙腈 / 水从那那普戈特晶型 I 制备他那普戈特晶型 II 多晶型物

[0102] 将那那普戈特晶型 I 多晶型物 (73.9mg) 溶于在 55°C 的乙腈 (2mL) 中。然后, 向乙腈溶液中滴加水 (约 1mL)。将悬浮液保持在室温过夜, 然后, 保持在 4°C 2 天。离心样品, 回收并干燥结晶的那那普戈特晶型 II 多晶型物 (约 15mg)。

[0103] 实施例 3- 从那那普戈特晶型 II 制备他那普戈特晶型 I 多晶型物

[0104] 称重他那普戈特多晶型 II (117.5mg), 放入 4mL 闪烁瓶中。加入水 (1mL) 和丙酮 (1mL), 在室温下搅拌浆液 5 天。然后离心样品, 在室温下和在真空下干燥回收的固体 2 天, 得到他那普戈特多晶型 I。XRD 和 DSC 分析显示完全转化成晶型 I。

[0105] 实施例 4- 使用甲醇 / 水从那那普戈特晶型 I 制备他那普戈特晶型 II 多晶型物

[0106] 将那那普戈特晶型 I 多晶型物溶于甲醇中。然后, 向甲醇溶液中滴加水。将所述悬浮液保持在室温过夜, 然后在降低的温度 4°C 下保持 2 天。离心样品, 回收并干燥结晶的那那普戈特晶型 II 多晶型物。

[0107] 实施例 5- 使用加热从那那普戈特晶型 II 制备他那普戈特晶型 I 多晶型物

[0108] 将晶型 II 他那普戈特多晶型物的样品加热至约 219°C 至约 229°C 的温度, 直到全部样品都熔化。一旦形成液态, 将温度保持在约 219°C 至约 229°C 之间, 出现向晶型 I 他那

普戈特多晶型物的结晶。将所述样品任选地冷却至低于 219°C 以进一步结晶晶型 I 他那普戈特多晶型物。

[0109] 在此,将在本说明书中引用的所有出版物引入本文作为参考。虽然本发明已经参照特定优选的实施方案进行了描述,但是应当理解在不背离本发明的精神下可进行修饰。这样的修饰意味着落入附加权利要求的范围内。

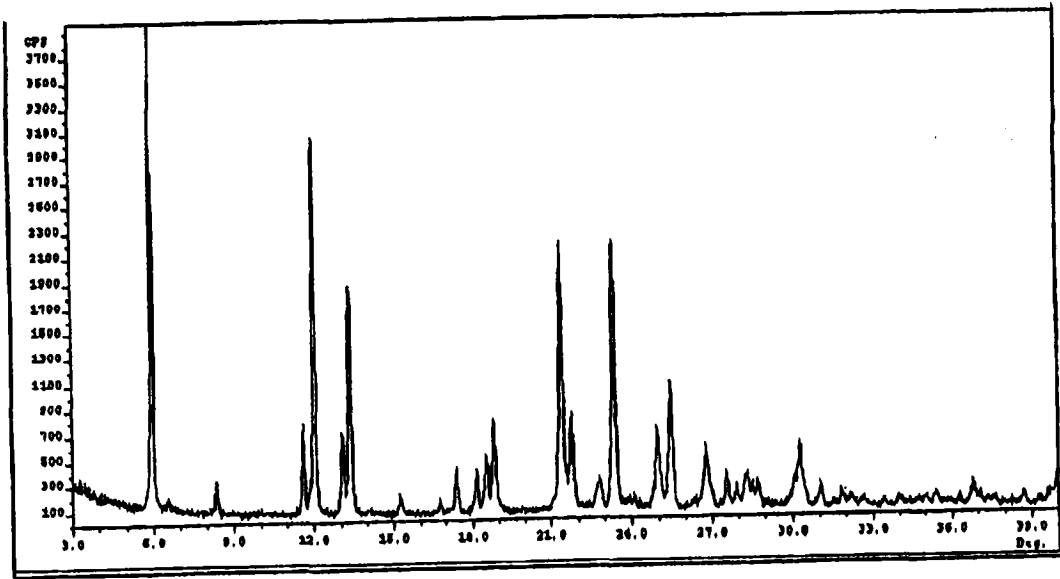


图 1

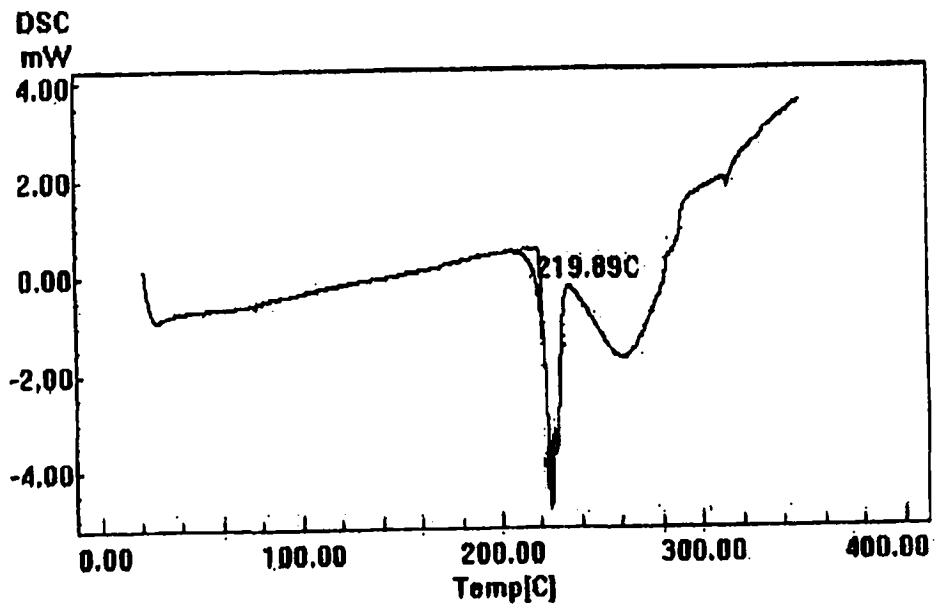


图 2