



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104619692 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 13

(21) 申请号 201380041652. 3

(22) 申请日 2013. 06. 04

(30) 优先权数据

61/656888 2012. 06. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 02. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/044116 2013. 06. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/184681 EN 2013. 12. 12

(71) 申请人 阿拉贡药品公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 斯隆-凯特林癌症研究院

(72) 发明人 N. D. 史密斯 M. R. 赫伯特

O. 奥尔费里 A. 迪哈斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 孔青 梁谋

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61K 31/4184(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

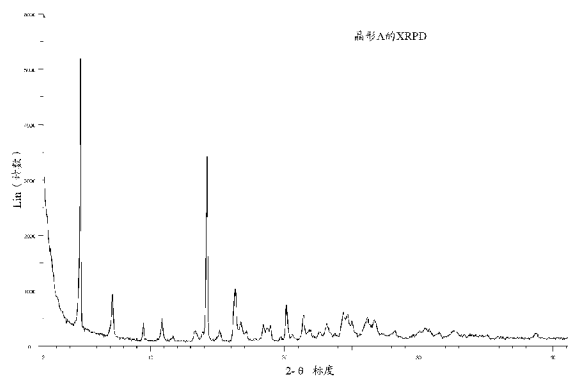
权利要求书7页 说明书36页 附图19页

(54) 发明名称

雄激素受体调节剂的晶形

(57) 摘要

本文描述了雄激素受体调节剂 4-[7-(6- 氰基-5- 三氟甲基吡啶-3-基)-8- 氧代-6- 硫代-5,7- 二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2- 氟代-N- 甲基苯甲酰胺的非晶形和晶形。本文还描述了适于施用给哺乳动物的包含所述雄激素受体调节剂的药物组合物,以及单独和与其他化合物结合使用所述雄激素受体调节剂治疗与雄激素受体活性相关联的疾病或病症的方法。



1. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 A, 其特征在于 :

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 1 中所示基本上相同 ;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $7.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰 ;

(c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下 :

晶系	斜方				
空间群	$P2(1)2(1)2$	a	$16.3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37.7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7.23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460.65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	$1.446\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

(d) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案 ;

(e) DSC 热谱图的吸热具有约 $108-120^\circ\text{C}$ 的起始温度并且在约 $133-135^\circ\text{C}$ 处具有峰 ;

(f) DSC 热谱图与图 19 中所示的 DSC 热谱图基本上类似 ;

(g) 观察到的水溶解度为约 0.01mg/mL ;

或

(h) 它们的组合。

2. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 1 中所示基本上相同。

3. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $7.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。

4. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下 :

晶系	斜方				
空间群	$P2(1)2(1)2$	a	$16.3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37.7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7.23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460.65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	$1.446\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

5. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

6. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形的 DSC 热谱图的吸热具有约 $108-120^\circ\text{C}$ 的起始温度并且在约 $133-135^\circ\text{C}$ 处具有峰。

7. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形的 DSC 热谱图与图 19 中所示的 DSC 热谱

图基本上类似。

8. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e)、特性 (f) 和特性 (g)。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形从乙醇、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷、丙酮、甲醇、硝基甲烷、水、THF- 水混合物或二氧杂环己烷- 水混合物获得。

10. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形从乙醇获得。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为溶剂化的。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为乙醇溶剂化物。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为水合物。

14. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为溶剂化水合物。

15. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基) -8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基] -2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 B, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 2 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $12.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

晶系	单斜				
空间群	$P2_1/c$	a	$17.7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12.9832(3)\text{\AA}$	β	$100.897(2)^\circ$
		c	$18.4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187.57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$				

(d) DSC 热谱图与图 11 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(e) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 11 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

(f) DSC 热谱图的吸热具有约 194°C 的起始温度;

(g) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

(h) 在 25°C 及 92% RH 下储存 12 天后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

(i) 观察到的水溶解度为约 0.004mg/mL ;

或

(j) 它们的组合。

16. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 2 中所示基本上相同。

17. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $12.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。

18. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

晶系	单斜				
空间群	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
D _c	1.515g·cm ⁻¹				

19. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形的 DSC 热谱图与图 11 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。

20. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形的热重分析 (TGA) 热谱图与图 11 中所示的热重分析热谱图基本上类似。

21. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形的 DSC 热谱图的吸热具有约 194℃的起始温度。

22. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形在 40℃和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

23. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形在 25℃及 92% RH 下储存 12 天后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

24. 根据权利要求 15 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e)、特性 (f)、特性 (g)、特性 (h) 和特性 (i)。

25. 根据权利要求 15-24 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形从水、乙酸乙酯、叔丁基甲基醚 (TBME)、甲苯、乙酸异丙酯或甲基乙基酮 (MEK) 获得。

26. 根据权利要求 15-25 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为非溶剂化的。

27. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 C, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 3 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $6.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $13.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) DSC 热谱图与图 12 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 12 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

(e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 118℃的起始温度且第二吸热具有约 193℃的起始温度;

(f) 在 40℃和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

或

(g) 它们的组合。

28. 根据权利要求 27 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e) 和特性 (f)。

29. 根据权利要求 27 或权利要求 28 所述的晶形, 其中所述晶形从异丙醇 (IPA)、苯甲醚或 IPA- 水混合物获得。

30. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为溶剂化的。

31. 根据权利要求 27-30 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为异丙醇溶剂化物。

32. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 D, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 4 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $6.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $13.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $24.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) DSC 热谱图与图 13 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 13 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

(e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 122°C 的起始温度且第二吸热具有约 192°C 的起始温度;

(f) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

或

(g) 它们的组合。

33. 根据权利要求 32 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e) 和特性 (f)。

34. 根据权利要求 32 或权利要求 33 所述的晶形, 其中所述晶形从叔丁基甲基醚 (TBME) 获得。

35. 根据权利要求 32-34 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为溶剂化的。

36. 根据权利要求 32-35 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为叔丁基甲基醚 (TBME) 溶剂化物。

37. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 E, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 5 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.5 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

晶系	斜方				
空间群	$P_{na}2_1$	a	$8.43080(10)\text{\AA}$	α	90°
		b	$17.1685(3)\text{\AA}$	β	90°
		c	$17.4276(3)\text{\AA}$	γ	90°
V	$2522.54(7)\text{\AA}^3$				
Z	4				
Dc	$1.463\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$				

(d) DSC 热谱图与图 14 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(e) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 14 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

(f) DSC 热谱图的吸热具有约 116°C 的起始温度;

或

(g) 它们的组合。

38. 根据权利要求 37 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e) 和特性 (f)。

39. 根据权利要求 37 或权利要求 38 所述的晶形, 其中所述晶形从二甲基亚砷获得。

40. 根据权利要求 37-39 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为溶剂化的。

41. 根据权利要求 37-40 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为二甲基亚砷溶剂化物。

42. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 F, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 6 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $6.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $21.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.5 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) DSC 热谱图与图 15 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 15 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

(e) DSC 热谱图的吸热具有约 113°C 的起始温度;

或

(f) 它们的组合。

43. 根据权利要求 42 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d) 和特性 (e)。

44. 根据权利要求 42 或权利要求 43 所述的晶形, 其中所述晶形从丙酮 / 水混合物获得。

45. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 G, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 7 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

晶系	单斜				
空间群	Cc	<i>a</i>	18.613(2)Å	α	90°
		<i>b</i>	16.9728(14)Å	β	$91.328(8)^\circ$
		<i>c</i>	7.8214(7)Å	γ	90°
<i>V</i>	2470.2(4)Å ³				
<i>Z</i>	4				
<i>Dc</i>	1.488g·cm ⁻¹				

(d) DSC 热谱图与图 16 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 101°C 的起始温度且第二吸热具有约 190°C 的起始温度;

(f) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

或

(g) 它们的组合。

46. 根据权利要求 45 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e) 和特性 (f)。

47. 根据权利要求 45 或权利要求 46 所述的晶形, 其中所述晶形从 2- 甲氧基乙醇获得。

48. 根据权利要求 45-47 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为溶剂化的。

49. 根据权利要求 45-48 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为 2- 甲氧基乙醇溶剂化物。

50. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 H, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 8 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $8.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

(c) DSC 热谱图与图 17 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

(d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 17 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

(e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 173°C 的起始温度且第二吸热具有约 193°C 的起始温度;

(f) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

或

(g) 它们的组合。

51. 根据权利要求 50 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a)、特性 (b)、特性 (c)、特性 (d)、特性 (e) 和特性 (f)。

52. 根据权利要求 50 或权利要求 51 所述的晶形, 其中所述晶形从乙酸乙酯获得。

53. 根据权利要求 50-52 中任一项所述的晶形, 其中所述晶形为非溶剂化的。

54. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 I, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 9 中所示基本上相同;

(b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

或

(c) 它们的组合。

55. 根据权利要求 54 所述的晶形, 其中所述晶形的特征在于具有特性 (a) 和特性 (b)。

56. 根据权利要求 54 或权利要求 55 所述的晶形, 其中所述晶形从二甲基亚砜获得。

57. 一种 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5, 7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 J, 其特征在于:

(a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 10 中所示基本上相同;

(b) X-射线粉末衍射(XRPD)图案在 $8.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

(c) DSC热谱图与图18中所示的DSC热谱图基本上类似；

(d) 热重分析(TGA)热谱图与图18中所示的热重分析热谱图基本上类似；

(e) DSC热谱图的第一吸热具有约 104°C 的起始温度且第二吸热具有约 193°C 的起始温度；

或

(f) 它们的组合。

58. 根据权利要求57所述的晶形，其中所述晶形的特征在于具有特性(a)、特性(b)、特性(c)、特性(d)和特性(e)。

59. 根据权利要求57或权利要求58所述的晶形，其中所述晶形从丙酮和水的混合物获得。

60. 根据权利要求57-59中任一项所述的晶形，其中所述晶形为溶剂化的。

61. 根据权利要求57-60中任一项所述的晶形，其中所述晶形为丙酮溶剂化物。

62. 一种药物组合物，包含根据权利要求1-61中任一项所述的晶形，以及选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的至少一种附加成分。

63. 根据权利要求62所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含晶形A。

64. 根据权利要求62所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含晶形B。

65. 根据权利要求62-64中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物是适于哺乳动物口服的形式。

66. 根据权利要求65所述的药物组合物，其中所述药物组合物是口服固体剂型。

67. 根据权利要求62-66中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含约0.5mg至约1000mg的结晶4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。

68. 根据权利要求62-67中任一项所述的药物组合物的用途，其用于治疗哺乳动物的前列腺癌。

69. 根据权利要求68所述的用途，其中所述前列腺癌是激素敏感性前列腺癌或激素难治性前列腺癌。

雄激素受体调节剂的晶形

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求 2012 年 6 月 7 日提交的名称为“CRYSTALLINE FORMS OF AN ANDROGEN RECEPTOR MODULATOR”的美国临时专利申请 61/656,888 的权益,该专利申请全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了雄激素受体调节剂 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的晶形、其药学上可接受的盐、溶剂化物以及药物组合物,及其在治疗或预防与雄激素受体活性相关联的疾病或病症的使用方法。

背景技术

[0004] 雄激素受体(“AR”)是配体激活型转录调控蛋白,其通过其与内源性雄激素的相互作用介导各种生物效应的诱导。内源性雄激素包括诸如睾酮和二氢睾酮的类固醇。睾酮在许多组织中通过酶 5 α -还原酶转化为二氢睾酮。

[0005] 诸如雄激素依赖性癌症、女性男性化和痤疮等等的多种疾病或病症与雄激素和雄激素受体的作用相关。减少雄激素与雄激素受体的效应和/或降低雄激素受体的浓度的化合物可用于治疗雄激素受体起作用的疾病或病症。

发明内容

[0006] 本文描述了 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺、或其药学上可接受的盐(包括所有药学上可接受的溶剂化物(包括水合物)、多晶型和非晶形相),及其使用方法。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺以及其药学上可接受的盐用于制造用以治疗或预防与雄激素受体活性相关联的疾病、障碍或病症的药物。

[0007] 本文描述了药物组合物,所述药物组合物包含 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐作为该药物组合物中的活性成分。

[0008] 在一个方面,本文描述了结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 A。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 B。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 C。在一些

实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 D。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 E。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 F。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 G。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 H。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 I。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 J。

[0009] 在一些实施例中,本文描述了 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是酸加成盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐为非晶形的。在一些实施例中,药学上可接受的盐为结晶的。

[0010] 在一些实施例中,本文描述了药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形,以及选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的至少一种附加成分。在一些实施例中,药物组合物包含 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 A。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 B。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 C。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 D。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 E。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 F。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 G。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 H。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 I。在一些实施例中,药物组合物包含晶形 J。在一些实施例中,药物组合物是适于哺乳动物口服的剂型。在一些实施例中,药物组合物是口服剂型。在一些实施例中,药物组合物是口服固体剂型。在一些实施例中,药物组合物是片剂、丸剂或胶囊剂的形式型。在一些实施例中,药物组合物是胶囊剂的剂型。在一些实施例中,药物组合物是立即释放型胶囊剂或肠溶包衣型胶囊剂的剂型。在一些实施例中,药物组合物是片剂的剂型。在一些实施例中,药物组合物是立即释放型片剂、肠溶包衣型片剂或持续释放型片剂的剂型。在一些实施例中,药物组合物是水分屏障包衣型片剂的剂型。在一些实施例中,药物组合物包含约 0.5mg 至约 1000mg 的结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施例中,药物组合物包含约 30mg 至约 300mg 的结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。

[0011] 还提供制品,所述制品包含在配备有高密度聚乙烯 (HDPE) 盖的高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中的多个单位剂量的本文所述口服固体剂型药物组合物。在一些实施例中,高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶还包括铝箔感应封口和硅胶干燥剂。

[0012] 还描述了治疗哺乳动物中的前列腺癌的方法,该方法包括向哺乳动物施用如本文所述的药物组合物。在一些实施例中,前列腺癌是激素敏感性前列腺癌或激素难治性前列腺癌。

[0013] 还提供了 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗或预防人类前列腺癌的药物。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。

[0014] 本文还描述了用于制备结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的方法。所公开的方法提供良好产率和高纯度的结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的制备。

[0015] 根据以下具体实施方式,本文所述方法和组合物的其它目标、特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解,具体实施方式和特定实例尽管指示具体的实施例,但其仅以举例说明方式给出,因为根据该具体实施方式,本发明的实质和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员将变得显而易见。

附图说明

- [0016] 图 1 示出晶形 A 的 XRPD。
- [0017] 图 2 示出晶形 B 的 XRPD。
- [0018] 图 3 示出晶形 C 的 XRPD。
- [0019] 图 4 示出晶形 D 的 XRPD。
- [0020] 图 5 示出晶形 E 的 XRPD。
- [0021] 图 6 示出晶形 F 的 XRPD。
- [0022] 图 7 示出晶形 G 的 XRPD。
- [0023] 图 8 示出晶形 H 的 XRPD。
- [0024] 图 9 示出晶形 I 的 XRPD。
- [0025] 图 10 示出晶形 J 的 XRPD。
- [0026] 图 11 示出晶形 B 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0027] 图 12 示出晶形 C 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0028] 图 13 示出晶形 D 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0029] 图 14 示出晶形 E 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0030] 图 15 示出晶形 F 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0031] 图 16 示出晶形 G 的 DSC 热谱图。
- [0032] 图 17 示出晶形 H 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0033] 图 18 示出晶形 J 的 TGA 和 DSC 热谱图。
- [0034] 图 19 示出晶形 A 的 DSC 热谱图。

具体实施方式

[0035] 雄激素受体 (AR) 是核受体超家族的成员。在此蛋白家族中, 仅已知五种脊椎动物类固醇受体, 并且其包括雄激素受体、雌激素受体、孕酮受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体。AR 是作为细胞内转录因子起作用的可溶性蛋白。AR 功能通过结合雄激素来调控, 该结合引发受体发生连续的构象变化, 这些构象变化影响受体-蛋白相互作用及受体-DNA 相互作用。

[0036] AR 主要在雄激素靶组织诸如前列腺、骨骼肌、肝脏及中枢神经系统 (CNS) 中表达, 且观察到其在前列腺、肾上腺及附睾中的表达水平较高。AR 可通过结合内源性雄激素激活, 所述内源性雄激素包括睾酮和 5α -二氢睾酮 (5α -DHT)。

[0037] 位于 Xq11-12 上的雄激素受体 (AR) 是 110kD 核受体, 其在由雄激素激活后介导调节前列腺上皮细胞生长和分化的靶基因的转录。与其它类固醇受体类似, 未结合的 AR 主要位于细胞质中且通过与配体结合域的相互作用而与热休克蛋白 (HSP) 的复合物缔合。在结合激动剂后, AR 经历一系列构象变化: 热休克蛋白与 AR 解离, 并且所转换的 AR 经历二聚化、磷酸化并易位至核, 该易位通过核定位信号介导。易位受体然后结合至雄激素应答元件 (ARE), 该雄激素应答元件的特征在于由三个随机核苷酸间隔开的六核苷酸半位点共有序列 5' -TGTTCT-3' 并且位于 AR 基因靶的启动子或增强子区域中。其它转录辅助调节子 (包括辅助激活因子和辅助抑制因子) 及转录机构的募集进一步确保 AR- 调控的基因表达的反式激活。所有这些过程均由配体结合域中配体诱导的构象变化引发。

[0038] AR 信令对雄性生殖器官 (包括前列腺) 的发育和维持至关重要, 这是因为具有功能缺失性 AR 突变的遗传雄性经工程化改造而具有 AR 缺陷的小鼠前列腺不发育或不发生前列腺癌。前列腺细胞对 AR 信令的此依赖性即使在肿瘤性转化时依然存在。去雄激素 (使用 GnRH 激动剂) 仍然是主要的前列腺癌治疗法。然而, 去雄激素通常只在有限持续时间内有效, 并且前列腺癌逐渐发展, 使得即使循环雄激素的水平较低, 也可恢复生长能力。去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的治疗选择有限, 已显示多西他赛和乙酸阿比特龙酯 (CYP17 抑制剂) 是可延长存活的药剂。有趣的是, 尽管少数 CRPC 确实避开对 AR 信令的需要, 但绝大多数 CRPC 虽然通常称为“雄激素非依赖性前列腺癌”或“激素难治性前列腺癌”却保持其对 AR 信令的谱系依赖性。

[0039] 在美国, 前列腺癌是男性第二最常见的癌死亡原因, 且大约每六个美国男性即有一个在其一生中会被诊断出患有该疾病。旨在根除肿瘤的治疗在 30% 的男性中不成功, 这些男性会发生复发性疾病, 该复发性疾病通常首先显现为血浆前列腺特异性抗原 (PSA) 升高, 随后扩展至远处的位点。假定前列腺癌细胞的增殖和存活依赖雄激素受体 (AR), 则可单独或与拮抗任何残余睾酮效应的抗雄激素 (例如比卡鲁胺) 组合利用阻断睾酮产生的药剂 (例如 GnRH 激动剂) 治疗这些男性。该方法是有效的, 如通过 PSA 的下降及可见肿瘤 (若存在) 的消退所证实; 然而, 此后是作为大多数患者最终所死于的“去势抵抗性”前列腺癌 (CRPC) 再生长。最近对 CRPC 的分子基础的研究已证明, CRPC 仍然依赖 AR 信令, 且获得性抗性的关键机制是 AR 蛋白水平有所提高 (Nat. Med, 2004, 10, 33-39)。在激素敏感性和去势抵抗性前列腺癌中具有活性的 AR 靶向药剂在治疗此致死性疾病方面大有前景。

[0040] 抗雄激素可用于治疗早期前列腺癌。然而, 前列腺癌通常在持续性雄激素剥夺或抗雄激素疗法存在下发展成该疾病有所进展的激素难治性状态。也已报道在经抗雄激素延长治疗后的抗雄激素撤除综合征的情况。抗雄激素戒断综合征通常在临床上观察到, 并且

按照停止抗雄激素疗法后所观察到的肿瘤消退或症状缓解来定义。导致受体杂乱的 AR 突变及这些抗雄激素表现激动剂活性的能力可至少部分地解释此现象。例如, 羟基氟他胺和比卡鲁胺分别在 T877A 和 W741L/W741C AR 突变体中充当 AR 激动剂。

[0041] 在经由 AR 过表达而具有“去势抵抗性”的前列腺癌细胞的背景下, 已证明某些抗雄激素化合物(诸如比卡鲁胺)无拮抗剂活性, 而是具有适度的激动剂活性(Science, 2009May 8 ;324(5928) :787-790)。此激动剂活性有助于解释称为抗雄激素撤除综合征的临床观察, 因此约 30% 的对 AR 拮抗剂进展的男性在中断疗法时会经历血清 PSA 的降低(J Clin Oncol, 1993. 11(8) :第 1566-1572 页)。

[0042] 鉴于 AR 在前列腺癌发生和进展中具有核心作用, 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺可用于前列腺癌的治疗中。

[0043] AR 相关疾病或病症包括但不限于良性前列腺增生、多毛症、痤疮、前列腺的腺瘤及瘤形成、含有雄激素受体的良性或恶性肿瘤细胞、超多毛症、皮脂溢、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、雄激素源性脱发、性腺机能减退、骨质疏松症、精子形成的阻抑、性欲、恶病质、厌食症、雄激素补充年龄相关性降低的睾酮水平、前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、热潮红、肯尼迪氏病、肌肉萎缩及虚弱、皮肤萎缩、骨质流失、贫血、动脉硬化、心血管疾病、能量损失、健康丧失、2 型糖尿病及腹部脂肪堆积。

[0044] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是抑制 AR 核易位及 AR 结合至 DNA 中的雄激素应答元件的雄激素受体调节剂。重要地, 且与第一代抗雄激素比卡鲁胺相反, 其在过表达雄激素受体的前列腺癌细胞中不表现激动剂活性。其极适合作为整个前列腺癌疾病状态谱的单一或组合疗法。

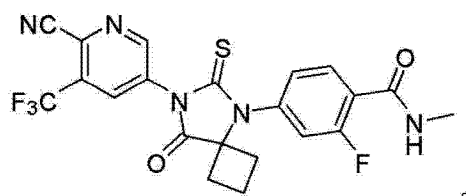
[0045] 在一些实施例中, 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺用于治疗哺乳动物的前列腺癌, 其中该哺乳动物未接受过化学疗法。

[0046] 在一些实施例中, 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺用于治疗哺乳动物的前列腺癌, 其中该哺乳动物正针对前列腺癌利用至少一种抗癌药剂进行治疗。在一个实施例中, 前列腺癌是激素难治性前列腺癌。在一个实施例中, 前列腺癌是比卡鲁胺抗性前列腺癌。

[0047] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺及其药学上可接受的盐

[0048] “4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺”是指具有以下结构的化合物:

[0049]



[0050] 可能存在多种 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,

7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的药学上可接受的盐,并且其包括通过使4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的游离碱与无机酸或有机酸反应而形成的酸加成盐。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的此类盐形式包括但不限于:盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、乙醇酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸盐、葡庚糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙戊酸盐等等。

[0051] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺用于本文所述的任何药物组合物或方法。

[0052] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的药学上可接受的盐用于本文所述的任何药物组合物或方法。

[0053] 术语“药学上可接受的盐”在提及4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺时是指4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的盐,其不会对施用该盐的哺乳动物造成显著刺激且基本上不会消除该化合物的生物活性和特性。

[0054] 应当理解,所提及的药学上可接受的盐包括溶剂加成形式(溶剂化物)。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且是在产物形成或与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇、甲基叔丁基醚、异丙醇、乙腈、庚烷等等一起分离的工艺期间形成。在一个方面,溶剂化物使用但不限于第3类溶剂来形成。溶剂的分类是在例如人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)的“*Impurities:Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3)*”(2005年11月)中进行定义。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。在一个实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的溶剂化物或其盐是在本文所述的工艺期间方便地制备或形成的。在其它实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺或其盐是以非溶剂化形式存在的。

[0055] 在其它实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐被制备成各种形式,包括但不限于非晶形相、研磨形式和纳米颗粒形式。

[0056] 非晶形4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺

[0057] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是非晶形的。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的非晶形相的XRPD图案显示其缺乏结晶度。

[0058] 晶形A

[0059] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形A。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形A的特征在于:

[0060] (a) X-射线粉末衍射(XRPD)图案与图1中所示基本上相同;

[0061] (b) X-射线粉末衍射(XRPD)图案在 $4.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $7.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

[0062] (c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

[0063]

晶系	斜方				
空间群	$P2(1)2(1)2$	a	16.3429(3)Å	α	90°
		b	37.7298(7)Å	β	90°
		c	7.23410(10)Å	γ	90°
V	4460.65(13)Å ³				
Z	8				
D _c	1.446g.cm ⁻¹				

[0064] (d) 在 40°C 和75% RH下储存至少一周后具有基本上相同的X-射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0065] (e) DSC热谱图的吸热具有约 $108-120^\circ\text{C}$ 的起始温度并且在约 $133-135^\circ\text{C}$ 处具有峰;

[0066] (f) DSC热谱图与图19中所示的DSC热谱图基本上类似;

[0067] (g) 观察到的水溶解度为约0.01mg/mL;

[0068] 或

[0069] (h) 它们的组合。

[0070] 在一些实施例中,晶形A的特征在于具有选自(a)至(g)的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者或所有七者。在一些实施例中,晶形A的特征在于具有特性(a)、特性(b)、特性(c)、特性(d)、特性(e)、特性(f)和特性(g)。在一些实施例中,晶形A的特征在于具有特性(a)、特性(b)、特性(c)、特性(d)、特性(g)或它们的组合。在一些实施例中,晶形A的特征在于具有选自(a)、(b)、(c)、(d)和(g)的特性中的至少两者、至少三者、至少四者或所有五者。在一些实施例中,晶形A的特征在于具有特性(a)、特性(b)、特性(c)、特性(d)和特性(g)。

[0071] 在一些实施例中,晶形A的特征在于X-射线粉末衍射(XRPD)图案与图1中所示基本上相同。在一些实施例中,晶形A的特征在于X-射线粉末衍射(XRPD)图

案 在 $4.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $7.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。在一些实施例中,晶形 A 的特征在于在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0072] 在一些实施例中,晶形 A 的特征在于在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

[0073]

晶系	斜方				
空间群	$P2(1)2(1)2$	a	$16.3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37.7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7.23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460.65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	$1.446\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

[0074] 在一些实施例中,晶形 A 的特征在于 DSC 热谱图的吸热具有约 $108-120^\circ\text{C}$ 的起始温度并且在约 $133-135^\circ\text{C}$ 处具有峰;

[0075] 在一些实施例中,晶形 A 的特征在于 DSC 热谱图与图 19 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。

[0076] 在一些实施例中,晶形 A 的特征在于观察到的水溶解度为约 0.01mg/mL 。

[0077] 在一些实施例中,晶形 A 从乙醇、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷、丙酮、甲醇、硝基甲烷、水、THF-水混合物或二噁烷-水混合物获得。在一些实施例中,晶形 A 从乙醇获得。在一些实施例中,晶形 A 为溶剂化的。在一些实施例中,晶形 A 为乙醇溶剂化物。在一些实施例中,晶形 A 为非溶剂化的。在一些实施例中,晶形 A 为水合物。在一些实施例中,晶形 A 为溶剂化水合物。

[0078] 晶形 B

[0079] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 B。晶形 B 为非溶剂化的。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 B 的特征在于:

[0080] (a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 2 中所示基本上相同;

[0081] (b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $12.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

[0082] (c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下:

[0083]

晶系	单斜				
空间群	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1.515g.cm ⁻¹				

[0084] (d) DSC 热谱图与图 11 中所示的 DSC 热谱图基本上类似；

[0085] (e) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 11 中所示的热重分析热谱图基本上类似；

[0086] (f) DSC 热谱图的吸热具有约 194°C 的起始温度；

[0087] (g) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0088] (h) 在 25°C 和 92% RH 下储存 12 天后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0089] (i) 观察到的水溶解度为约 0.004mg/mL；

[0090] 或

[0091] (j) 它们的组合。

[0092] 在一些实施例中，晶形 B 的特征在于具有选自 (a) 至 (i) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者、至少七者、至少八者或所有九者。

[0093] 在一些实施例中，晶形 B 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 2 中所示基本上相同。在一些实施例中，晶形 B 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $12.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。在一些实施例中，晶形 B 的特征在于在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中，晶形 B 的特征在于在 25°C 和 92% RH 下储存 12 天后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0094] 在一些实施例中，晶形 B 的特征在于在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下：

[0095]

晶系	单斜				
空间群	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1.515g.cm ⁻¹				

[0096] 在一些实施例中，晶形 B 的特征在于 DSC 热谱图与图 11 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 B 的特征在于热重分析 (TGA) 热谱图与图 11 中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 B 的特征在于 DSC 热谱图的吸热具有约 194°C 下的起始温度。

[0097] 在一些实施例中，晶形 B 的特征在于观察到的水溶解度为约 0.004mg/mL。

[0098] 在一些实施例中，晶形 B 从水、乙酸乙酯、叔丁基甲基醚 (TBME)、甲苯、乙酸异丙酯

或甲基乙基酮 (MEK) 获得。

[0099] 晶形 C

[0100] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 C。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 C 的特征在于:

[0101] (a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 3 中所示基本上相同;

[0102] (b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $6.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $13.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰;

[0103] (c) DSC 热谱图与图 12 中所示的 DSC 热谱图基本上类似;

[0104] (d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 12 中所示的热重分析热谱图基本上类似;

[0105] (e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 118°C 的起始温度且第二吸热具有约 193°C 的起始温度;

[0106] (f) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0107] 或

[0108] (g) 它们的组合。

[0109] 在一些实施例中,晶形 C 的特征在于具有选自 (a) 至 (f) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者或所有六者。

[0110] 在一些实施例中,晶形 C 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 3 中所示基本上相同。在一些实施例中,晶形 C 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $6.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $13.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。在一些实施例中,晶形 C 的特征在于在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0111] 在一些实施例中,晶形 C 的特征在于 DSC 热谱图与图 12 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中,晶形 C 的特征在于热重分析 (TGA) 热谱图与图 12 中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中,晶形 C 的特征在于 DSC 热谱图的第一吸热具有约 118°C 的起始温度且第二吸热具有约 193°C 的起始温度。

[0112] 在一些实施例中,晶形 C 从异丙醇 (IPA)、苯甲醚或 IPA-水混合物获得。在一些实施例中,晶形 C 为溶剂化的。在一些实施例中,晶形 C 为异丙醇溶剂化物。

[0113] 晶形 D

[0114] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 D。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 D 的特征在于:

[0115] (a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 4 中所示基本上相同；

[0116] (b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $6.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $13.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $24.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

[0117] (c) DSC 热谱图与图 13 中所示的 DSC 热谱图基本上类似；

[0118] (d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 13 中所示的热重分析热谱图基本上类似；

[0119] (e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 122°C 的起始温度且第二吸热具有约 192°C 的起始温度；

[0120] (f) 在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0121] 或

[0122] (g) 它们的组合。

[0123] 在一些实施例中，晶形 D 的特征在于具有选自 (a) 至 (f) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者或所有六者。

[0124] 在一些实施例中，晶形 D 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 4 中所示基本上相同。在一些实施例中，晶形 D 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $6.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $13.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $24.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。在一些实施例中，晶形 D 的特征在于在 40°C 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0125] 在一些实施例中，晶形 D 的特征在于 DSC 热谱图与图 13 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 D 的特征在于热重分析 (TGA) 热谱图与图 13 中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 D 的特征在于 DSC 热谱图的吸热具有约 122°C 的起始温度。在一些实施例中，晶形 D 的特征在于 DSC 热谱图的第一吸热具有约 122°C 的起始温度且第二吸热具有约 192°C 的起始温度。

[0126] 在一些实施例中，晶形 D 从叔丁基甲基醚 (TBME) 获得。在一些实施例中，晶形 D 为溶剂化的。在一些实施例中，晶形 D 为叔丁基甲基醚 (TBME) 溶剂化物。

[0127] 晶形 E

[0128] 在一些实施例中，4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中，4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 E。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 E 的特征在于：

[0129] (a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 5 中所示基本上相同；

[0130] (b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.5 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

[0131] (c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下：

[0132]

晶系	斜方				
空间群	$P_{na}2_1$	a	8.43080(10)Å	α	90°
		b	17.1685(3)Å	β	90°
		c	17.4276(3)Å	γ	90°
V	2522.54(7)Å ³				
Z	4				
Dc	1.463g.cm ⁻¹				

[0133] (d) DSC 热谱图与图 14 中所示的 DSC 热谱图基本上类似；

[0134] (e) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 14 中所示的热重分析热谱图基本上类似；

[0135] (f) DSC 热谱图的吸热具有约 116°C 的起始温度；

[0136] 或

[0137] (g) 它们的组合。

[0138] 在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于具有选自 (a) 至 (f) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者或所有六者。

[0139] 在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 5 中所示基本上相同。在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.5 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。

[0140] 在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下：

[0141]

晶系	斜方				
空间群	$P_{na}2_1$	a	8.43080(10)Å	α	90°
		b	17.1685(3)Å	β	90°
		c	17.4276(3)Å	γ	90°
V	2522.54(7)Å ³				
Z	4				
Dc	1.463g.cm ⁻¹				

[0142] 在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于 DSC 热谱图与图 14 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于热重分析 (TGA) 热谱图与图 14 中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中, 晶形 E 的特征在于 DSC 热谱图的吸热具有约 116°C 的起始温度。

[0143] 在一些实施例中, 晶形 E 从二甲基亚砷获得。在一些实施例中, 晶形 E 为溶剂化的。在一些实施例中, 晶形 E 为二甲基亚砷溶剂化物。

[0144] 晶形 F

[0145] 在一些实施例中, 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中, 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 F。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 F 的特征在于：

[0146] (a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 6 中所示基本上相同；

[0147] (b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $6.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $21.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.5 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

[0148] (c) DSC 热谱图与图 15 中所示的 DSC 热谱图基本上类似；

[0149] (d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 15 中所示的热重分析热谱图基本上类似；

[0150] (e) DSC 热谱图的吸热具有约 113°C 的起始温度；

[0151] 或

[0152] (f) 它们的组合。

[0153] 在一些实施例中，晶形 F 的特征在于具有选自 (a) 至 (e) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者或所有五者。

[0154] 在一些实施例中，晶形 F 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 6 中所示基本上相同。在一些实施例中，晶形 F 的特征在于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $4.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $6.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $21.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.5 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。

[0155] 在一些实施例中，晶形 F 的特征在于 DSC 热谱图与图 15 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 F 的特征在于热重分析 (TGA) 热谱图与图 15 中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 F 的特征在于 DSC 热谱图的吸热具有约 113°C 的起始温度。

[0156] 在一些实施例中，晶形 F 从丙酮 / 水混合物获得。

[0157] 晶形 G

[0158] 在一些实施例中，4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中，4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形 G。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形 G 的特征在于：

[0159] (a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 7 中所示基本上相同；

[0160] (b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

[0161] (c) 在 -173°C 下的晶胞参数基本上等于以下：

[0162]

晶系	单斜				
空间群	Cc	a	$18.613(2)\text{\AA}$	α	90°
		b	$16.9728(14)\text{\AA}$	β	$91.328(8)^\circ$
		c	$7.8214(7)\text{\AA}$	γ	90°
V	$2470.2(4)\text{\AA}^3$				
Z	4				
Dc	$1.488\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

[0163] (d) DSC 热谱图与图 16 中所示的 DSC 热谱图基本上类似；

[0164] (e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 101°C 的起始温度且第二吸热具有约 190°C 的起

始温度；

[0165] (f) 在 40℃ 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0166] 或

[0167] (g) 它们的组合。

[0168] 在一些实施例中，晶形 G 的特征在于具有选自 (a) 至 (f) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者或所有六者。

[0169] 在一些实施例中，晶形 G 的特征在于 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 7 中所示基本上相同。在一些实施例中，晶形 G 的特征在于 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.1 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $23.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。

[0170] 在一些实施例中，晶形 G 的特征在于在 -173℃ 下的晶胞参数基本上等于以下：

[0171]

晶系	单斜				
空间群	Cc	<i>a</i>	18.613(2)Å	α	90°
		<i>b</i>	16.9728(14)Å	β	91.328(8)°
		<i>c</i>	7.8214(7)Å	γ	90°
V	2470.2(4)Å ³				
Z	4				
Dc	1.488g·cm ⁻¹				

[0172] 在一些实施例中，晶形 G 的特征在于 DSC 热谱图与图 16 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 G 的特征在于 DSC 热谱图的吸热具有约 101℃ 的起始温度。在一些实施例中，晶形 G 的特征在于 DSC 热谱图的第一吸热具有约 101℃ 的起始温度且第二吸热具有约 190℃ 的起始温度。

[0173] 在一些实施例中，晶形 G 的特征在于在 40℃ 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0174] 在一些实施例中，晶形 G 从 2- 甲氧基乙醇获得。在一些实施例中，晶形 G 为溶剂化的。在一些实施例中，晶形 G 为 2- 甲氧基乙醇溶剂化物。

[0175] 晶形 H

[0176] 在一些实施例中，4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中，4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺是晶形 H。晶形 H 为非溶剂化的。4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 H 的特征在于：

[0177] (a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 8 中所示基本上相同；

[0178] (b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $8.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

[0179] (c) DSC 热谱图与图 17 中所示的 DSC 热谱图基本上类似；

[0180] (d) 热重分析 (TGA) 热谱图与图 17 中所示的热重分析热谱图基本上类似；

[0181] (e) DSC 热谱图的第一吸热具有约 173℃ 的起始温度且第二吸热具有约 193℃ 的起始温度；

[0182] (f) 在 40℃ 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0183] 或

[0184] (g) 它们的组合。

[0185] 在一些实施例中，晶形 H 的特征在于具有选自 (a) 至 (f) 的特性中的至少两者、至少三者、至少四者、至少五者或所有六者。

[0186] 在一些实施例中，晶形 H 的特征在于 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 8 中所示基本上相同。在一些实施例中，晶形 H 的特征在于 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $8.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。在一些实施例中，晶形 H 的特征在于在 40℃ 和 75% RH 下储存至少一周后具有基本上相同的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0187] 在一些实施例中，晶形 H 的特征在于 DSC 热谱图与图 17 中所示的 DSC 热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 H 的特征在于热重分析 (TGA) 热谱图与图 17 中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中，晶形 H 的特征在于 DSC 热谱图的第一吸热具有约 173℃ 的起始温度且第二吸热具有约 193℃ 的起始温度。

[0188] 在一些实施例中，晶形 H 从乙酸乙酯获得。

[0189] 晶形 I

[0190] 在一些实施例中，4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中，4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺是晶形 I。4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形 I 的特征在于：

[0191] (a) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 9 中所示基本上相同；

[0192] (b) X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰；

[0193] 或

[0194] (c) 它们的组合。

[0195] 在一些实施例中，晶形 I 的特征在于具有至少特性 (a) 和特性 (b)。

[0196] 在一些实施例中，晶形 I 的特征在于 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案与图 9 中所示基本上相同。在一些实施例中，晶形 I 的特征在于 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图案在 $7.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 处具有特征峰。

[0197] 在一些实施例中，晶形 I 从二甲基亚砷获得。

[0198] 晶形 J

[0199] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是结晶的。在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺是晶形J。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形J的特征在于:

[0200] (a)X-射线粉末衍射(XRPD)图案与图10中所示基本上相同;

[0201] (b)X-射线粉末衍射(XRPD)图案在 $8.6\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $19.3\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $20.8\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $24.3\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $27.6\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 处具有特征峰;

[0202] (c)DSC热谱图与图18中所示的DSC热谱图基本上类似;

[0203] (d)热重分析(TGA)热谱图与图18中所示的热重分析热谱图基本上类似;

[0204] (e)DSC热谱图的第一吸热具有约104℃的起始温度且第二吸热具有约193℃的起始温度;

[0205] 或

[0206] (f)它们的组合。

[0207] 在一些实施例中,晶形J的特征在于具有选自(a)至(e)的特性中的至少两者、至少三者、至少四者或所有至少五者。

[0208] 在一些实施例中,晶形J的特征在于X-射线粉末衍射(XRPD)图案与图10中所示基本上相同。在一些实施例中,晶形J的特征在于X-射线粉末衍射(XRPD)图案在 $8.6\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $19.3\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $20.8\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $24.3\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 、 $27.6\pm 0.1^{\circ} 2-\theta$ 处具有特征峰。

[0209] 在一些实施例中,晶形J的特征在于DSC热谱图与图18中所示的DSC热谱图基本上类似。在一些实施例中,晶形J的特征在于热重分析(TGA)热谱图与图18中所示的热重分析热谱图基本上类似。在一些实施例中,晶形J的特征在于DSC热谱图的吸热具有约104℃的起始温度。在一些实施例中,晶形J的特征在于DSC热谱图的第一吸热具有约104℃的起始温度且第二吸热具有约193℃的起始温度。

[0210] 在一些实施例中,晶形J从丙酮和水的混合物获得。在一些实施例中,晶形J为溶剂化的。在一些实施例中,晶形J为丙酮溶剂化物。

[0211] 晶形的制备

[0212] 在一些实施例中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形按照实例中所概述的方式制备。应注意,溶剂、温度和本文所提出的其它反应条件可变化。

[0213] 合适的溶剂

[0214] 可施用给哺乳动物诸如人类的治疗剂必须通过以下监管指南来制备。此类政府监管的指南称为良好生产规范(GMP)。GMP指南概述了活性治疗剂的可接受污染水平,诸如例如,最终产品中残余溶剂的量。优选的溶剂是适用于GMP设施且符合工业安全考虑的溶剂。溶剂的分类是在例如人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)的“*Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3)*”(2005年11月)中进行定义。

[0215] 溶剂分为三类。第1类溶剂有毒且应避免。第2类溶剂是在制造治疗剂期间使用

受限的溶剂。第3类溶剂是具有低毒潜力且对人类健康有较低风险的溶剂。第3类溶剂的数据指示其在短时间或短期研究中毒性较低且在遗传毒性研究中为阴性。

[0216] 应避免的第1类溶剂包括：苯；四氯化碳；1,2-二氯乙烷；1,1-二氯乙烯；和1,1,1-三氯乙烷。

[0217] 第2类溶剂的例子是：乙腈、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧杂环己烷、2-乙氧基乙醇、乙烯乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯以及二甲苯。

[0218] 具有低毒性的第3类溶剂包括：乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚 (MTBE)、异丙苯、二甲亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯以及四氢呋喃。

[0219] 在一些实施例中，包含4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的组合物包含残余量的一种或多种有机溶剂。在一些实施例中，包含4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的组合物包含可检测量的一种或多种有机溶剂。在一些实施例中，包含4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的组合物包含残余量的第3类溶剂。在一些实施例中，有机溶剂是第3类溶剂。在一些实施例中，第3类溶剂选自：乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、二甲亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯以及四氢呋喃。在一些实施例中，第3类溶剂是乙醇。

[0220] 本文所述的方法和组合物包括使用4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形。此外，本文所述的4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的晶形可以非溶剂化形式以及用药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等溶剂化的形式存在。

[0221] 定义

[0222] 如本文所用，术语“药学上可接受的赋形剂”是指允许将活性药物成分 (API) 处理成适于施用给哺乳动物的形式的材料，诸如载体、稀释剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂等。在一个方面，哺乳动物是人类。药学上可接受的赋形剂是指基本上不会消除化合物 (即 API) 的期望生物活性或期望特性且相对无毒的材料，即，材料施用给个体而不会造成不期望的生物效应或不与组合物中所含有的任何组分以有害方式相互作用。

[0223] “活性药物成分”或 API 是指具有期望生物活性或期望特性的化合物。在一些实施例中，API 是4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施例中，API 是结晶4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施例中，API 的纯度大于90%、大于95%、大于96%、大于

97%、大于 98%、大于 98%或大于 99%。

[0224] 术语“药物组合物”是指 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基) -8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物与其它化学组分诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、赋形剂等混合物。药物组合物有利于将化合物施用给哺乳动物。

[0225] 如本文所用,药剂组合的施用包括以单一组合物或以一种或多种药剂与至少一种其它药剂分开施用的联合疗法施用所述药剂。

[0226] “可检测的量”是指可使用标准分析方法(例如离子色谱、质谱、NMR、HPLC、气相色谱、元素分析、IR 光谱、电感耦合等离子体原子发射光谱、USP<231> 方法 II 等等)(ICH 指导原则, Q2A Text on Validation of Analytical Procedures(1995 年 3 月)和 Q2B Validation of Analytical Procedures:Methodology(1996 年 11 月))测量的量。

[0227] 如本文所用,关于制剂、组合物或成分的术语“可接受”意指对所治疗受检者的一般健康无持续性有害效应。

[0228] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以将所治疗疾病或病症的一种或多种症状减轻到某一程度的所施用药剂的量。结果可为疾病的体征、症状或病因的减轻和 / 或缓解或生物系统的任何其它期望变化。例如,对于治疗用途的“有效量”是使疾病症状在临床上显著减轻所需的包含本文所公开化合物的组合物的量。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。可基于特定患者及疾病程度选择有效量。应当理解,“有效量”或“治疗有效量”因药物代谢、受检者的年龄、体重、总体状况、所治疗病症、所治疗病症的严重程度及处方医师的判断有别,而在受检者与受检者间有所变化。在一个实施例,任何个别情形下的适当“有效”量是使用诸如剂量递增研究的技术来确定。

[0229] 如本文所用,术语“增强”意指增加期望效应的效力或延长其持续时间。因此,就增强治疗剂的效应而言,术语“增强”是指增加其它治疗剂对系统的效应的效力或延长其持续时间的能力。如本文所用,“增强有效量”是指足以增强另一治疗剂在期望系统中的效应的量。

[0230] 术语“试剂盒”和“制造制品”用作同义词。

[0231] 如本文所用,术语“调节”意指直接或间接地与靶标相互作用以便改变靶标的活性,包括(仅以举例的方式)增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或扩展靶标的活性。

[0232] 如本文所用,术语“调节剂”是指直接或间接地与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂、AR 运输调节剂、AR DNA- 结合抑制剂的相互作用。在一些实施例中,调节剂是拮抗剂。在一些实施例中,调节剂是反向激动剂、拮抗剂、降解剂、AR 运输调节剂和 / 或 DNA 结合抑制剂。

[0233] 如本文所用,术语“拮抗剂”是指结合至核激素受体且随后降低激动剂诱导的核激素受体转录活性的小分子药剂。

[0234] 如本文所用,术语“激动剂”是指结合至核激素受体且随后在不存在已知激动剂的情况下增加核激素受体转录活性的小分子药剂。

[0235] 如本文所用,术语“反向激动剂”是指结合至核激素受体且随后在不存在已知激动剂的情况下降低存在的核激素受体转录活性的基础水平的小分子药剂。

[0236] 如本文所用,术语“降解剂”是指结合至核激素受体且随后降低所述受体的稳态蛋白水平的小分子药剂。

[0237] 如本文所用,术语“AR 运输调节剂”是指结合至核激素受体且随后改变受体的正常亚细胞位置从而干扰其功能及信令的小分子药剂。

[0238] 如本文所用,术语“DNA- 结合抑制剂”是指结合至核激素受体且随后防止 DNA 与受体结合从而干扰其功能及信令的小分子药剂。

[0239] 对于雄激素受体的“选择性的”意指相对于其它核受体而言化合物优先结合至雄激素受体。在一些实施例中,选择性雄激素受体调节剂优先结合至雄激素受体且显示极少(如果有的话)与其它核受体的亲和性。

[0240] 如本文所用,术语“癌症”是指往往以不受控方式增殖且在一些情况下转移(蔓延)的细胞的异常生长。

[0241] 术语“受检者”或“患者”涵盖哺乳动物。在一个方面,哺乳动物是人类。在另一方面,哺乳动物是非人类灵长类动物,诸如黑猩猩及其它类人猿和猴物种。在一个方面,哺乳动物是农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊或猪。在一个方面,哺乳动物是家畜,诸如兔、狗或猫。在一个方面,哺乳动物是实验室动物,包括啮齿类动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等等。

[0242] 如本文所用,术语“治疗”包括缓解、减弱或改善疾病或病症的至少一种症状、预防额外症状、抑制疾病或病症,例如,以预防和/或治疗的方式阻止疾病或病症发展、减轻疾病或病症、使疾病或病症消退、减轻由疾病或病症所引起的病症或使疾病或病症的症状终止。

[0243] 药物组合物 / 制剂

[0244] 药物组合物是以常规方式使用一种或多种生理上可接受的载体配制而成,这些载体包括有利于将活性化合物处理成药学上使用的制备物的赋形剂和辅剂。合适的技术、载体和赋形剂包括例如以下参考文献内可找到的那些:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa.:Mack Publishing Company,1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 这些文献全文以引用方式并入本文。

[0245] 在一些实施例中,结晶 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基) -8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基] -2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺被配制用于给哺乳动物口服施药。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基) -8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基] -2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺被配制成口服剂型。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基) -8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基] -2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺被配制成固体口服剂型。在一些实施例中,结晶 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基) -8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基] -2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺被配制成片剂、散剂、丸剂、胶囊剂等以供哺乳动物经口摄入。

[0246] 所设想的药物组合物提供治疗有效量的 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡

啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺,从而使得能够例如每日一次、每日两次、每日三次等施用。在一个方面,药物组合物提供有效量的4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺,从而使得能够每日一次给药。

[0247] 剂量含量

[0248] 在某些实施例中,药物组合物中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的量为约0.3mg至约1.5g/剂量、0.3mg至约1g/剂量、约1mg至约1g/剂量。

[0249] 在一个实施例中,药物组合物中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的量为约1mg/剂量、约5mg/剂量、约10mg/剂量、约15mg/剂量、约30mg/剂量、约45mg/剂量、约60mg/剂量、约100mg/剂量、约150mg/剂量、约200mg/剂量、约300mg/剂量、约400mg/剂量、约500mg/剂量、约600mg/剂量或约1000mg/剂量。在一些实施例中,药物组合物中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的量为约30mg/剂量。在一些其他实施例中,药物组合物中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的量为约60mg/剂量。

[0250] 一般来讲,成年人治疗所采用的剂量通常在0.01mg-5000mg/天的范围内。在一个方面,成年人治疗所采用的剂量为约1mg至约1000mg/天。在一些实施例中,成年人治疗所采用的剂量为约240mg/天。在一个实施例中,期望的剂量方便地以单一剂量或分开剂量同时(或在短时间段内)或以适当间隔提供,例如每天两次、三次、四次或更多次分剂量。

[0251] 在一个实施例中,适于4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的每日剂量为约0.01至约20mg/kg体重。在其它实施例中,剂型中活性成分的每日剂量或量低于或高于本文所指示的范围。

[0252] 给药方法和治疗方案

[0253] 在一个实施例中,施用包含本文所述4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的药物组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,将这些组合物以足以治愈或至少部分地阻止疾病或病症的至少一种症状的量施用给已患该疾病或病症的患者。在某些实施例中,对于此用途有效的量取决于疾病或病症的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况、体重及对药物的反应和/或治疗医师的判断。

[0254] 在预防性应用中,向易受特定疾病、障碍或病症的影响或以其它方式处于特定疾病、障碍或病症的风险中的患者施用含有本文所述4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的组合物。此量被定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中,准确量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者中时,对于此用途的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况及对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0255] 在某些实施例中,施用如本文所述的化合物、组合物或疗法包括长期施用。在某些

实施例中,长期施用包括施用达延长的时期(包括例如贯穿患者生命持续时间)以改善或以其它方式控制或限制患者疾病或病症的症状。在一些实施例中,长期施用包括每日施用。

[0256] 在一些实施例中,本文所述的化合物、组合物或疗法的施用是连续给予。在另选的实施例中,可将所施用药物的剂量暂时减少或暂时中止一段时间(即,“休药期”)。休药期的长度可在2天与1年之间变化,包括(仅以举例的方式)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天和365天。休药期期间的剂量降低为10%–100%,包括(仅以举例的方式)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0257] 在患者病症出现改善后,视需要施用维持剂量。随后,在具体实施例中,可根据症状将施用剂量或施用频率或二者降低到使改善的疾病、病症或病症得以保持的水平。然而,在某些实施例中,任一症状复发时,患者需要长期间歇治疗。

[0258] 对应于此量的给定药剂的量根据诸如以下的因素而变化:特定化合物、疾病病症及其严重程度、需要治疗的受检者或宿主的特性(例如,体重、性别),但也可根据该病例相关的特定情况来确定,包括例如所施用的具体药剂、施用途径、所治疗的病症及所治疗的受检者或宿主。

[0259] 组合治疗

[0260] 在某些情形下,适合与另一治疗剂组合施用4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺。

[0261] 在一个实施例中,本文所述的组合物和方法也可结合其它针对其抵抗所治疗病症的特定效用来选择的治疗剂使用。一般来讲,在本文所述的及在采用组合疗法的实施例中的组合物与其它药剂不必在同一药物组合物中施用,并且由于物理和化学特征不同而通过不同途径施用。在一个实施例中,根据既定方案进行初始施用,然后基于所观察到的效应来进一步改变剂量、施用方式和施用时间。

[0262] 在各种实施例中,将这些化合物并行(例如,同时、基本上同时或在同一治疗方案内)或依次施用,具体取决于疾病的性质、患者的病症及所用化合物的实际选择。在某些实施例中,基于对所治疗疾病和患者的病症的评价来确定治疗方案期间各治疗剂的施用顺序和施用重复次数。

[0263] 对于本文所述的组合疗法而言,共施用的化合物的剂量根据所用共药物的类型、所用具体药物、所治疗疾病或病症等而有所变化。

[0264] 此类组合的单独化合物是在独立或组合的药物制剂中依次或同时施用。在一个实施例中,单独化合物将在组合的药物制剂中同时施用。本领域技术人员应了解已知治疗剂的适当剂量。

[0265] 本文所提及的组合方便地提供以便以连同药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物的形式使用。

[0266] 试剂盒/制造制品

[0267] 本文还描述了试剂盒/制造制品以供在本文所述使用的治疗方法中使用。此类试剂盒包括任选地经间隔以容纳一个或多个剂量的4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺

的药物组合物的载体、包装或容器以用于本文所述的方法中。本文所提供的试剂盒含有包装材料。用于包装药物产品中的包装材料包括但不限于例如美国专利 No. 5, 323, 907 中所述的那些。药物包装材料的例子包括但不限于泡罩包装、瓶、管、袋、容器、瓶以及任何适于所选制剂及预期的施用和治疗方式的包装材料。设想了本文所提供的化合物和组合物的宽泛系列的制剂, 同样设想了针对将受益于利用 AR 拮抗剂治疗的任何疾病、障碍或病症的各种治疗。

[0268] 例如, 一种或多种容器包含任选地呈组合物形式或与本文所公开的另一种药剂组合的 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。此类试剂盒任选地包括与在本文所述方法中的使用有关的标识说明或标签或说明书。

[0269] 试剂盒通常包括列出内容物的标签和 / 或使用说明书以及具有使用说明的包装插页。通常还包括一套说明书。

[0270] 在一个实施例中, 标签在容器上或与该容器相联。在一个实施例中, 当构成标签的字母、数字或其它符号附着、模制或蚀刻到容器本身中时, 标签在容器上; 当还容纳容器的贮器或载体内存在标签 (例如, 作为包装插页) 时, 标签与容器相联。在一个实施例中, 标签用于指示各内容物是针对具体治疗应用而使用。标签还指示内容物诸如在本文所述的方法中的使用说明。

[0271] 在某些实施例中, 药物组合物在包装或分配器装置中提供, 该包装或分配器装置含有一个或多个含有本文所提供化合物的单位剂型。包装例如含有金属或塑料箔, 诸如泡罩包装。在一个实施例中, 该包装或分配器装置附带有施用说明书。在一个实施例中, 该包装或分配器还附带有与容器相联的监管药物制造、使用或销售的政府机构所规定形式的注意事项, 该注意事项反映该机构对于用于人类或兽医施用的药物形式的批准。例如, 该注意事项为美国食品药品监督管理局对于处方药物批准的标签或批准的产品插页。在一个实施例中, 还制备了配制在相容性药物载体中的含有本文所提供化合物的组合物, 将其置于适当容器中, 并贴上标签以便对所指示病症进行治疗。

[0272] 实例

[0273] 用于实践本文所公开方法的以下成分、制剂、工艺和工序与上文所述相对应。以下工序详细描述了包含 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物的制剂的示例性非限制性实施例, 以及这些制剂的药代动力学概况和药效动力学效应。仅以举例的方式, 任选地如美国专利申请 12/294, 881、美国专利申请 12/450, 423 所概述或如本文所概述来制备 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺。

[0274] 实例 1: 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺的晶形的制备

[0275] 晶形 A

[0276] 将 2 体积乙醇添加至非晶形 4-[7-(6- 氰基 -5- 三氟甲基吡啶 -3- 基)-8- 氧代 -6- 硫代 -5,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -5- 基]-2- 氟代 -N- 甲基苯甲酰胺 (180mg) 中。6 天后, 过滤材料。将样品在 35℃ 和大约 40 毫巴压力下置于烘箱中 1 小时。通过 TGA、DSC、GVS

和 ^1H NMR 分析显示所分离材料是乙醇溶剂化物。在强制条件下 (60°C 、 $< 20\text{mm Hg}$ 下持续 8 天), 晶形 A 失去乙醇, 该材料的 XRPD 图案保持相同。

[0277] 另选地, 将 THF (1 体积)、DCM (1 体积)、丙酮 (1 体积)、乙醇 (1 体积)、甲醇 (1 体积)、硝基甲烷 (1 体积)、水 (1 体积 + 声波处理)、THF-水混合物 (1 体积) 或二氧杂环己烷-水混合物 (1 体积) 添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料 (在视觉上, 此意指非晶形固体的软化, 称为塌缩 (collapse))。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。将未显示沉淀的样品上的盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后, 将这些样品置于熟化室中, 每 4 小时在室温与 50°C 之间切换其温度。分离固体材料。晶形 A (从甲醇获得) 的单晶 XRD 研究证实, 晶形 A 是无序、溶剂化的水合晶形, 因此代表一组同构溶剂化物。

[0278] 晶形 B

[0279] 将 10 体积的水添加至结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺 (晶形 A; 500mg) 中。所得混合物在 55°C 下搅拌 18 小时。将固体冷却至室温。过滤样品并使用 5 体积的水洗涤。将固体在烘箱中于 40°C 和大约 55 毫巴压力下干燥 24 小时。

[0280] 另选地, 将 5 体积的乙酸乙酯添加至非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺 (250mg) 中并将所得的溶液置于熟化室 (每 4 小时在室温与 50°C 之间切换) 中 5 天。不回收固体, 并添加一些添加物非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺直至出现一些沉淀为止。使溶液在室温下静置以允许溶液缓慢蒸发。6 天后, 过滤固体, 并将其在烘箱中于 35°C 和大约 40 毫巴下干燥 1 小时。

[0281] 在另一个实施例中, 将大约 10mg 的结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺 (晶形 A) 转移至 HPLC 小瓶中。通过将 TBME ($400\ \mu\text{L}$) 或甲苯 ($800\ \mu\text{L}$) 逐渐添加至材料中来制备溶液。每次在连续添加 $200\ \mu\text{L}$ 后, 在 50°C 下振摇小瓶以帮助溶解。在获得澄清溶液后, 使小瓶在室温下静置并用针刺穿隔膜以允许溶剂缓慢蒸发。2 周后, 从甲苯获得立方体状晶体并对其进行单晶 X-射线衍射 (SCXRD) (参见实例 4)。解析结晶结构且发现晶形为非溶剂化晶形 (晶形 B)。

[0282] 在另一个实施例中, 将甲苯 (2 体积)、乙酸异丙酯 (2 体积) 或 MEK (1 体积) 添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料 (在视觉上, 此意指非晶形固体的软化, 称为塌缩)。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。将未显示沉淀的样品上的盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后, 将这些样品置于熟化室中, 每 4 小时在室温与 50°C 之间切换其温度。分离固体材料。

[0283] 晶形 C

[0284] 将 4 体积的异丙醇添加至非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺 [3.4] 辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺 (160mg) 中。6 天

后,过滤材料。将样品在 35℃和大约 40 毫巴压力下置于烘箱中 1 小时。

[0285] 另选地,将苯甲醚(2 体积)、IPA(1 体积)或 IPA-水混合物(1 体积)添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料(在视觉上,此意指非晶形固体的软化,称为塌缩)。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。将未显示沉淀的样品上的盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后,将这些样品置于熟化室中,每 4 小时在室温与 50℃之间切换其温度。分离固体材料。

[0286] 晶形 D

[0287] 将 5 体积的 MTBE 添加至非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺(200mg)中并将所得溶液置于熟化室(每 4 小时在室温与 50℃之间切换)中 5 天。过滤所得固体,并将其在烘箱中于 35℃和大约 40 毫巴压力下干燥 1 小时。

[0288] 另选地,将 MTBE(2 体积)添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料(在视觉上,此意指非晶形固体的软化,称为塌缩)。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。如果样品未显示沉淀,则将盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后,将该样品置于熟化室中,每 4 小时在室温与 50℃之间切换其温度。分离固体材料。

[0289] 晶形 E

[0290] 将 DMSO(1 体积)添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料(在视觉上,此意指非晶形固体的软化,称为塌缩)。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。如果样品未显示沉淀,则将盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后,将该样品置于熟化室中,每 4 小时在室温与 50℃之间切换其温度。分离固体材料。

[0291] 晶形 F

[0292] 将丙酮/水混合物(1 体积)添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料(在视觉上,此意指非晶形固体的软化,称为塌缩)。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。如果样品未显示沉淀,则将盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后,将该样品置于熟化室中,每 4 小时在室温与 50℃之间切换其温度。分离固体材料。

[0293] 在环境条件下,在 1 个月内,晶形 F 转换成晶形 A。

[0294] 晶形 G

[0295] 将 4 体积的 2-甲氧基乙醇添加至非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺(160mg)中。6 天后,过滤材料。将固体在 35℃和大约 40 毫巴压力下置于烘箱中 1 小时。

[0296] 另选地,将 2-甲氧基乙醇(1 体积)添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟

代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料（在视觉上，此意指非晶形固体的软化，称为塌缩）。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。如果样品未显示沉淀，则将盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后，将该样品置于熟化室中，每 4 小时在室温与 50℃ 之间切换其温度。分离固体材料。

[0297] 晶形 H

[0298] 将乙酸乙酯（2 体积）添加至大约 65mg 的非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中。添加最少量的溶剂以仅润湿该材料（在视觉上，此意指非晶形固体的软化，称为塌缩）。在环境条件下将样品置于螺旋盖小瓶中 3 天。如果样品未显示沉淀，则将盖松开以允许溶剂缓慢蒸发。1 天后，将这些样品置于熟化室中，每 4 小时在室温与 50℃ 之间切换其温度。分离固体材料。

[0299] 晶形 I

[0300] 将 2 体积的 DMSO 添加至非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺（150mg）中。6 天后，获得两堆材料，一者为黄色而另一者为白色。黄色材料为晶形 E 并且白色材料表现出新的 XRPD。白色材料被命名为晶形 I。

[0301] 晶形 J

[0302] 将 1.9 体积的丙酮和 0.1 体积的水添加至非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺（200mg）中。将盖松开并且在 6 天后，发现材料已完全干燥。所得材料被命名为晶形 J。

[0303] 实例 2：非晶形 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的制备

[0304] 将 10 体积二氯甲烷添加至结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺中，随后在 48℃ 下进行声波处理以提供澄清溶液。将所得溶液旋转蒸发 1 小时，从而使材料完全非晶形化（如通过 XRPD 分析所验证）。

[0305] 实例 3：X-射线粉末衍射（XRPD）

[0306] X-射线粉末衍射图案是在 Bruker AXS C2 GADDS 或 Bruker AXS D8Advance 衍射仪上收集。

[0307] Bruker AXS C2 GADDS

[0308] X-射线粉末衍射图案是在使用 Cu K α 辐射（40kV, 40mA）、自动化 XYZ 平台、自动定位样品的激光视频显微镜及 HiStar 二维区域检测器的 Bruker AXS C2GADDS 衍射仪上收集。X-射线光学器件由耦合有 0.3mm 的针孔准直器的单一 Göbel 多层镜组成。样品上光束发散度（即 X-射线束的有效大小）为大约 4mm。采用 $\theta - \theta$ 连续扫描模式，并且样品 - 检测器距离为 20cm，从而得到 3.2° - 29.7° 的有效 2 θ 范围。通常会将样品暴露于 X-射线束 120 秒。用于数据收集的软件是 WNT 4.1.16 的 GADDS，并且数据是使用 Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 或 v 13.0.0.2 分析并给出的。

[0309] 使用原样而未加研磨的粉末，将在环境条件下运行的样品制备为平板试样。在载玻片上轻轻按压大约 1-2mg 样品以获得平坦表面。

[0310] 将在非环境条件下运行的样品安装在利用导热化合物的硅晶片上。然后,将样品以大约 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 加热至适当温度,随后将其等温保持大约 1 分钟,之后开始数据收集。

[0311] Bruker AXS D8 Advance

[0312] X-射线粉末衍射图案是于 Bruker D8 衍射仪上使用 Cu K α 辐射 (40kV, 40mA)、 $\theta-2\theta$ 测角计以及 V4 发散度与接收狭缝、Ge 单色器及 Lynxeye 检测器来收集。该仪器使用经验证的刚玉标准品 (NIST 1976) 进行性能检查。用于数据收集的软件是 Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0, 并且数据是使用 Diffrac Plus EVA v 11, 0.0.2 或 v 13.0.0.2 分析并给出的。将样品作为使用粉末的平板试样在环境条件下运行。将大约 20mg 的样品轻轻塞入在经抛光、零背景 (510) 硅晶片上切出的腔体中。使样品在分析期间于其自身平面内旋转。数据收集的详情如下:

[0313] • 角度范围: 2 至 $42^{\circ} 2\theta$

[0314] • 步长: $0.05^{\circ} 2\theta$

[0315] • 收集时间: 0.5s. 步长⁻¹

[0316] 晶形 A

[0317] 晶形 A 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 1 中。特征峰包括 $4.8\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $7.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $14.2\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $16.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $20.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。

[0318] 晶形 B

[0319] 晶形 B 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 2 中。特征峰包括 $12.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $16.0\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $16.7\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $20.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $20.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。

[0320] 晶形 C

[0321] 晶形 C 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 3 中。特征峰包括 $4.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $6.9\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $9.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $10.6\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $13.8\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $26.4\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。

[0322] 晶形 D

[0323] 晶形 D 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 4 中。特征峰包括 $6.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $13.9\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $16.4\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $17.0\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $23.7\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $24.8\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。

[0324] 晶形 E

[0325] 晶形 E 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 5 中。特征峰包括 $7.2\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $11.8\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $16.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $20.5\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $23.0\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $25.2\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。可变温度 XRPD 显示晶形 E 至晶形 A 至晶形 B 的转换。

[0326] 晶形 F

[0327] 晶形 F 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 6 中。特征峰包括 $4.6\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $6.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $14.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $21.6\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $22.4\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $23.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $25.5\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。

[0328] 晶形 G

[0329] 晶形 G 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 7 中。特征峰包括 $7.0\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $10.3\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $14.1\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $15.2\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 、 $23.6\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 。

[0330] 晶形 H

[0331] 晶形 H 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 8 中。特征峰包括 $8.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $14.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $15.9 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $25.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $26.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 。

[0332] 晶形 I

[0333] 晶形 I 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 9 中。特征峰包括 $7.7 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $10.4 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $11.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 。

[0334] 晶形 J

[0335] 晶形 J 的 X-射线粉末衍射图案显示于图 10 中。特征峰包括 $8.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 。

[0336] 实例 4:单晶 X-射线衍射 (SCXRD)

[0337] 单晶 X-射线衍射数据是在配备有 Oxford Cryosystems Cryostream/Cobra 冷却装置的 Oxford Diffraction Supernova 双源、零价 Cu 的 Atlas CCD 衍射仪上收集。数据是使用 $\text{CuK}\alpha$ / $\text{MoK}\alpha$ 辐射来收集的。结构通常是使用 SHELXS 或 SHELXD 程序来解析并且利用作为 Bruker AXS SHELXTL 套件的一部分的 SHELXL 程序来细化。除非另有说明,否则连接至碳的氢原子是按几何图形放置的,并允许以跨骑各向同性位移参数进行细化。连接至杂原子的氢原子位于差值傅里叶合成中并且允许以各向同性位移参数进行自由细化。

[0338] 晶形 A

[0339] 晶形 A 的特征在于在大约 -173°C 的温度下的晶胞参数大约等于以下:

[0340] 表 1:晶形 A 的单晶结构

[0341]

分子式	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_1$				
分子量	485.5				
晶系	斜方				
空间群	$P2(1)2(1)2$	a	$16.3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37.7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7.23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460.65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1.446\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$				
μ	0.207mm^{-1}				
源, λ	Mo-K(α), $0.71073\text{\AA}$				
$F(000)$	2016				
T	$100(2)\text{K}$				
晶体	无色块状, $0.25 \times 0.2 \times 0.1\text{mm}$				
数据截断至	$0.80\text{\AA}$				
θ 最大值	26.37°				
完整度	99.4%				
反射	67442				
独特反射	9056				
R_{int}	0.0425				

[0342] 结构解析通过在 SCALE3ABSPACK 缩放算法中执行的直接方法、以加权 $w^{-1} =$

$\sigma^2(F_o^2) + (0.1070P)^2 + (6.5000P)$ (其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$) 对 F^2 进行的全矩阵最小二乘法细化、各向异性位移参数、经验性吸收修正使用球谐函数来获得。对于所有数据, 最终 $wR^2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]^{1/2} \} = 0.1814$, 基于 7570 次反射的 F 值, 常规 $R_1 = 0.0652$, 且 $F_o > 4\sigma(F_o)$, 对于所有数据和 642 个参数, $S = 1.005$ 。最终 Δ/σ (最大) 为 0.004, Δ/σ (平均) 为 0.000。最终差异图介于 +1.158 和 -0.443e Å⁻³ 之间。

[0343] 从晶形 A 的单晶数据获得的模拟 XRPD 与实验 XRPD 相匹配。

[0344] 单晶 XRD 分析证实, 晶形 A 是无序、溶剂化的水合晶形。由于晶形 A 是从不同溶剂获得的, 故可推断, 晶形 A 代表一组同构溶剂化物。

[0345] 晶形 B

[0346] 晶形 B 的特征在于在大约 -173°C 的温度下的晶胞参数大约等于以下:

[0347] 表 2: 晶形 B 的单晶结构

[0348]

分子式	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₅ O ₂ S				
分子量	477.44				
晶系	单斜				
空间群	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1.515g.cm ⁻¹				
μ	0.22mm ⁻¹				
源, λ	Mo-K(α), 0.71073Å				
$F(000)$	1952				
T	100(2)K				
晶体	无色棱晶, 0.23 × 0.20 × 0.05mm, 0.3 × 0.3 × 0.2mm				
数据截断至	0.80Å				
θ 最大值	26.37°				
完整度	99.6%				
反射	27616				
独特反射	8527				
Rint	0.0458				

[0349] 结构溶液通过在 SCALE3ABSPACK 缩放算法中执行的直接方法、以加权 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0425P)^2 + (0.0000P)$ (其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$) 对 F^2 进行的全矩阵最小二乘法细化、各向异性位移参数、经验性吸收修正使用球谐函数来获得。对于所有数据, 最终 $wR^2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]^{1/2} \} = 0.0941$, 基于 5767 次反射的 F 值, 常规 $R_1 = 0.0404$, 且 $F_o > 4\sigma(F_o)$, 对于所有数据和 613 个参数, $S = 1.005$ 。最终 Δ/σ (最大) 为 0.001, Δ/σ (平均) 为 0.000。最终差异图介于 +0.76 与 -0.603e Å⁻³ 之间。

[0350] 从晶形 B 的单晶数据获得的模拟 XRPD 与实验 XRPD 相匹配。

[0351] 单晶 XRD 分析证实, 晶形 B 为非溶剂化的。

[0352] 晶形 E

[0353] 晶形 E 的特征在于在大约 -173°C 的温度下的晶胞参数大约等于以下：

[0354] 表 3:晶形 E 的单晶结构

[0355]

分子式	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$
-----	--

[0356]

分子量	555.57				
晶系	斜方				
空间群	$P_{na}2_1$	a	8.43080(10) $\text{\AA}$	α	90°
		b	17.1685(3) $\text{\AA}$	β	90°
		c	17.4276(3) $\text{\AA}$	γ	90°
V	2522.54(7) $\text{\AA}^3$				
Z	4				
Dc	1.463 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				
μ	2.504 mm^{-1}				
源, λ	Cu K α , 1.54178 $\text{\AA}$				
$F(000)$	1144				
T	100(2)K				
晶体	无色棱晶, $0.23 \times 0.20 \times 0.05\text{mm}$, $0.3 \times 0.2 \times 0.07\text{mm}$				
数据截断至	0.80 $\text{\AA}$				
θ 最大值	74.48°				
完整度	99.6%				
反射	11318				
独特反射	4424				
Rint	0.019				

[0357] 结构解析通过在 SCALE3ABSPACK 缩放算法中执行的直接方法、以加权 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.1120P)^2 + (1.1000P)$ (其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$) 对 F^2 进行的全矩阵最小二乘法细化、各向异性位移参数、经验性吸收修正使用球谐函数来获得。对于所有数据, 最终 $wR^2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2} = 0.1442$, 基于 4257 次反射的 F 值, 常规 $R_1 = 0.0492$, 且 $F_o > 4\sigma(F_o)$, 对于所有数据和 342 个参数, $S = 1.01$ 。最终 Δ/σ (最大) 为 0.000, Δ/σ (平均) 为 0.000。最终差异图介于 +1.923 与 -0.527 $\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ 之间。

[0358] 从晶形 E 的单晶数据获得的模拟 XRPD 与实验 XRPD 相匹配。

[0359] 晶形 E 的单晶 XRD(SCXRD) 研究证实, 其为 1 : 1DMSO 溶剂化物。

[0360] 晶形 G

[0361] 晶形 G 的特征在于在大约 -173°C 的温度下的晶胞参数大约等于以下：

[0362] 表 4:晶形 G 的单晶结构

[0363]

分子式	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$				
分子量	553.53				
晶系	单斜				
空间群	Cc	a	18.613(2) $\text{\AA}$	α	90°
		b	16.9728(14) $\text{\AA}$	β	$91.328(8)^{\circ}$

[0364]

	<i>c</i>	7.8214(7)Å	γ	90°
V	2470.2(4)Å ³			
Z	4			
<i>D_c</i>	1.488g.cm ⁻¹			
μ	0.203mm ⁻¹			
源, λ	Mo-K(α), 0.71073Å			
<i>F</i> (000)	1144			
<i>T</i>	100(2)K			
晶体	无色棱晶, 0.23 × 0.20 × 0.05mm, 0.5 × 0.1 × 0.1mm			
数据截断至	0.80Å			
θ 最大值	26.37°			
完整度	99.6%			
反射	11648			
独特反射	4309			
<i>R_{int}</i>	0.0565			

[0365] 结构解析通过在 SCALE3ABSPACK 缩放算法中执行的直接方法、以加权 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0790P)^2 + (0.0000P)$ (其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$) 对 F^2 进行的全矩阵最小二乘法细化、各向异性位移参数、经验性吸收修正使用球谐函数来获得。对于所有数据, 最终 $wR^2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2} = 0.114$, 基于 3799 次反射的 F 值, 常规 $R_1 = 0.0442$, 且 $F_o > 4\sigma(F_o)$, 对于所有数据和 353 个参数, $S = 1.005$ 。最终 Δ/σ (最大) 为 0.000, Δ/σ (平均) 为 0.000。最终差异图介于 +0.502 与 -0.401e Å⁻³ 之间。

[0366] 从晶形 G 的单晶数据获得的模拟 XRPD 与实验 XRPD 相匹配。

[0367] 晶形 G 的单晶 XRD 研究 (SCXRD) 证实, 其为 1 : 1 2- 甲氧基乙醇溶剂化物。

[0368] 实例 5 : 差示扫描量热法 (DSC) 及热重分析 (TGA)

[0369] DSC 数据是在 TA Instruments Q2000 或 Mettler DSC 823e 上收集的。

[0370] 在一些情形下, DSC 数据是在配备有 50 位自动进样器的 TA Instruments Q2000 上收集的。使用蓝宝石进行热容量的校准, 并使用经验证的铟进行能量和温度的校准。通常将针孔型铝盘中的 0.5-3mg 各样品以 10°C . min⁻¹ 从 25°C 加热至 350°C。在样品上保持 50ml . min⁻¹ 的干燥氮吹扫。使用 2°C . min⁻¹ 的基本加热速率和 $\pm 0.2^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 的温度调节参数及 40 秒来实施温度调节型 DSC。仪器控制软件是 Q Series v2.8.0.392 的 Advantage 和 Thermal Advantage v4.8.3, 并且使用 Universal Analysis v4.3A 来分析数据。

[0371] 在其它情形下, DSC 数据是在配备有 34 位自动进样器的 Mettler DSC823e 上收集的。使用经验证的铟校准仪器的能量和温度。通常将针孔型铝盘中的 0.5-3mg 各样品以 10°C . min⁻¹ 从 25°C 加热至 350°C。在样品上保持 50ml . min⁻¹ 的氮吹扫。仪器控制和数据分析软件是 STARe v9.20。

[0372] TGA 数据是在 TA Instruments Q500 或 Mettler TGA/SDTA 851e 上收集的。

[0373] 在一些情形下, TGA 数据是在配备有 16 位自动进样器的 TA Instruments Q500TGA 上收集的。使用经验证的铝镍合金 (Alumel) 对仪器进行温度校准。通常, 将 5-30mg 各样品加载至预去皮的铂坩埚和铝 DSC 盘上, 并将其以 10°C . min⁻¹ 从环境温度加热至 350°C。在样品上保持 60ml . min⁻¹ 的氮吹扫。仪器控制软件是 Q Series v2.8.0.392 的 Advantage

和 Thermal Advantage v4.8.3。

[0374] 在其它情形下, TGA 数据是在配备有 34 位自动进样器的 Mettler TGA/SDTA 851e 上收集的。使用经验证的钢对仪器进行温度校准。通常, 将 5-30mg 各样品加载至预称重的铝坩埚上, 并将其以 $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 从环境温度加热至 350°C 。在样品上保持 $50\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 的氮吹扫。仪器控制和数据分析软件是 STARe v9.20。

[0375] 晶形 A

[0376] 单晶 XRD 分析证实, 晶形 A 是无序、溶剂化的水合晶形。乙醇溶剂化物的样品显示, 吸热的起始在约 $108-120^{\circ}\text{C}$ 下并且峰在约 $133-135^{\circ}\text{C}$ 下。代表性 DSC 热谱图示于图 19 中。在一些实施例中, 可变温度 XRPD 实验显示, 晶形 A 超过约 120°C 时变成非晶形, 随后在约 175°C 下重结晶成晶形 B, 其随后在约 194°C 下熔融。

[0377] 晶形 B

[0378] 晶形 B 的样品通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 11 中。TGA 显示, 超过分解温度时无重量损失, 并且 DSC 显示急剧熔融吸热, 且起始温度为约 194°C 。

[0379] 晶形 C

[0380] 晶形 C 的样品 (来自异丙醇) 通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 12 中。观察到起始温度为约 118°C 的吸热。还观察到起始温度为约 193°C 的小吸热。TGA 实验中观察到的重量损失与通过 VT-XRPD 得到的该晶形失去结晶性的温度范围相匹配, 从而表明晶形 C 不是非溶剂化的。通过 ^1H NMR 观察到 0.45 当量的异丙醇, 并且根据 TGA 中的重量损失计算得到 0.49 当量的异丙醇。从异丙醇获得的晶形 C 为异丙醇溶剂化物。

[0381] 晶形 D

[0382] 晶形 D 的样品通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 13 中。观察到起始温度为约 122°C 的吸热。还观察到起始温度为约 192°C 的较小第二吸热。

[0383] TGA 实验中观察到的重量损失与通过 VT-XRPD 得到的该晶形失去结晶性的温度范围相匹配, 从而表明晶形 D 不是非溶剂化的。通过 ^1H NMR 观察到 0.26 当量的 MTBE, 并且根据 TGA 中的重量损失计算得到 0.26 当量的 MTBE。从 MTBE 获得的晶形 D 为 MTBE 溶剂化物。

[0384] 晶形 E

[0385] 晶形 E 的样品通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 14 中。观察到起始温度为约 116°C 的主要吸热。还观察到起始温度为约 140°C 的相对较小的吸热。在 DSC 盘中以 $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$ 加热时, 观察到 140°C 的吸热。VT-XRPD 显示晶形 E 至晶形 A 至晶形 B 的转换。

[0386] 晶形 F

[0387] 晶形 F 的样品通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 15 中。观察到起始温度为约 113°C 的主要吸热。还观察到起始温度为约 193°C 的相对较小的吸热。

[0388] 晶形 G

[0389] 晶形 G 的样品通过 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 16 中。观察到起始温度为约 101°C 的主要吸热。还观察到起始温度为约 190°C 的相对较小的吸热。

[0390] 晶形 H

[0391] 晶形 H 的样品通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 17 中。TGA 热谱图显示低于分解温度时并无重量损失。DSC 热谱图显示起始温度为 173°C 的急剧熔融吸热以及起始温度为 193°C 的相对较小的吸热。基于这些观察和 ^1H NMR 光谱 (即未观察到显著量的溶

剂), 晶形 H 为非溶剂化的。

[0392] 晶形 J

[0393] 晶形 J 的样品通过 TGA 和 DSC 来分析, 并且热谱图示于图 18 中。观察到起始温度为约 104°C 的吸热。还观察到起始温度为约 193°C 的吸热。TGA 实验中观察到的重量损失与通过 VT-XRPD 得到的晶形 J 失去结晶性的温度范围相匹配, 从而表明晶形 J 不是非溶剂化的。通过 ^1H NMR 观察到 0.45 当量的丙酮, 并且根据 TGA 中的重量损失计算得到 0.46 当量的丙酮。从丙酮 / 水混合物获得的晶形 J 为丙酮溶剂化物。

[0394] 实例 6 : 重量分析蒸汽吸附 (GVS)

[0395] 吸附等温线是使用由 SMS 分析套件软件控制的 SMS DVS Intrinsic 水分吸附分析仪获得。通过仪器控制器将样品温度保持在 25°C 下。通过混合干燥氮流与湿氮流 (总流速为 $200\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$) 来控制湿度。通过定位于样品附近的经校准 Rotronic 探针来测量相对湿度 (动态范围为 1.0–100% RH)。通过微量天平 (精度为 $\pm 0.005\text{mg}$) 不断监测随 % RH 变化的样品重量变化 (质量松弛)。

[0396] 通常, 将 5–20mg 的样品在环境条件下置于去皮的不锈钢网篮中。样品是在 40% RH 和 25°C (典型室内条件) 下加载和卸载的。如下文所概述 (2 次扫描得到 1 个完整周期) 执行水分吸附等温线。标准等温线是在 25°C 下在 0.5–90% RH 范围内以 10% RH 间隔执行。

[0397] 表 5 : SMS DVS Intrinsic 实验的方法参数

[0398]

参数	值
吸附 – 扫描 1	40–90
解吸 / 吸附 – 扫描 2	90–0, 0–40
间隔 (% RH)	10
扫描数	4
流速 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	200
温度 (°C)	25
稳定性 ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)	0.2
吸附时间 (小时)	超出 6 小时

[0399] 完成等温线后回收样品并通过 XRPD 进行再分析。

[0400] 晶形 A

[0401] 晶形 A 溶剂化物在 40°C 和 75% RH 下稳定至少一周。

[0402] 晶形 B

[0403] 晶形 B 在 25°C 下的 GVS 等温线显示, 晶形 B 在 90% RH 下吸收的水小于 0.2%; 因此, 晶形 B 不吸湿。未观察到材料在 GVS 分析后的 XRPD 图案有所变化, 这表明晶形 B 在 GVS

条件下稳定。

[0404] 未观察到晶形 B 在 25℃ 和 92% RH 下储存 12 天之前和之后的 XRPD 图案有所不同, 这表明晶形 B 在这些条件下稳定。

[0405] 晶形 B 在 40℃ 和 75% RH 下稳定至少一周。

[0406] 晶形 C

[0407] 晶形 C 在 40℃ 和 75% RH 下稳定至少一周。

[0408] 晶形 D

[0409] 晶形 D 在 40℃ 和 75% RH 下稳定至少一周。

[0410] 晶形 E

[0411] 在 GVS 条件下, 晶形 E 转换成晶形 A。

[0412] 将晶形 E 的样品涂抹于载玻片上, 然后将其置于保持在 92% RH/25℃ 下的盒中。在这些条件下一周后, 晶形 E 转换成晶形 A 和少量的晶形 B。

[0413] 在 40℃ 和 75% RH 下在一周内, 晶形 E 转换成晶形 A。

[0414] 晶形 F

[0415] 在 40℃ 和 75% RH 下在一周内, 晶形 F 转换成晶形 A。

[0416] 晶形 G

[0417] 晶形 G 在 40℃ 和 75% RH 下稳定至少一周。

[0418] 晶形 H

[0419] 晶形 H 在 40℃ 和 75% RH 下稳定至少一周。

[0420] 晶形 I

[0421] 将晶形 I 的样品涂抹于载玻片上, 然后将其置于保持在 92% RH/25℃ 下的盒中。在这些条件下一周后, 晶形 I 转换成晶形 B。

[0422] 晶形 J

[0423] 将晶形 J 的样品涂抹于载玻片上, 然后将其置于保持在 92% RH/25℃ 下的盒中。在这些条件下一周后, 晶形 J 转换成晶形 B。

[0424] 实例 7: 通过卡尔·费休滴定 (KF) 测定水

[0425] 各样品的水含量是使用 Hydranal Coulomat AG 试剂和氩吹扫在 Mettler Toledo DL39 电量计上测量的。将称取的固体样品引入铂 TGA 盘上的器皿中, 该器皿连接至螺纹血清塞 (subaseal) 以避免水进入。每次滴定使用大约 10mg 的样品, 并进行双重测定。

[0426] 在一些实施例中, 观察到晶形 A 的水含量为 2.5% (w/w)。

[0427] 在一些实施例中, 观察到晶形 C 的水含量为 0.4% (w/w)。

[0428] 在一些实施例中, 观察到晶形 D 的水含量为 0.3% (w/w)。

[0429] 在一些实施例中, 观察到晶形 J 的水含量为 0.3% (w/w)。

[0430] 实例 8: 热力学水溶解度

[0431] 水溶解度是通过将足够的化合物悬浮于水中以得到最大终浓度 $\geq 20\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的母体游离形式的化合物来测定。将悬浮液在 25℃ 下平衡 24 小时, 然后测量 pH。然后, 除非另有说明, 否则通过玻璃纤维 C 过滤器将悬浮液过滤到 96 孔板中。然后, 将滤液稀释 101 倍。通过 HPLC 参考 DMSO 中的大约 $0.1\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的标准溶液进行定量。进样不同体积的标准溶液、经稀释及未经稀释的样品溶液。使用通过在与标准进样的主峰相同的保留时间处发现

的峰的积分所确定的峰面积来计算溶解度。

[0432] 表 6 :用于溶解度测量的 HPLC 方法参数

[0433]

方法的类型:	利用梯度洗脱的反相		
柱:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 μ m 50 $\times$ 4.6mm		
柱温 (°C):	25		
标准进样(μ l):	1、2、3、5、7、10		
测试进样(μ l):	1、2、3、10、20、50		
检测:	260、80		
波长、带宽(nm):			
流速(ml.min ⁻¹):	2		
相 A:	水中的 0.1% TFA		
相 B:	乙腈中的 0.085% TFA		
时间表:	时间 (分钟)	相 A%	相 B%
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

[0434] 在配备有二极管阵列检测器的 Agilent HP1100 系列系统上且使用 ChemStation 软件 vB. 02. 01-SR1 来实施分析。

[0435] 表 7 :溶解度结果

[0436]

晶形	水溶解度 (mg/mL)
A	001
B	0.004

[0437] 实例 9 :化学纯度测定

[0438] 纯度分析是通过 HPLC 在配备有二极管阵列检测器的 Agilent HP1100 系列系统上且使用 ChemStation 软件 vB. 02. 01-SR1 来实施。

[0439] 表 8 :用于化学纯度测定的 HPLC 方法参数

[0440]

样品制备:	乙腈: 水 1:1 中的 0.5mg/ml (除非另有说明)		
柱:	Supelco Ascentis Express C18, 100 × 4.6mm, 2.7μm		
柱温 (°C):	25		
进样(μl):	5 (除非另有说明)		
检测:	255、90		
波长、带宽(nm):			
流速(ml.min ⁻¹):	2.0		
相 A:	水中的 0.1% TFA		
相 B:	乙腈中的 0.085% TFA		
时间表:	时间 (分钟)	相 A%	相 B%
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

[0441] 发现 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的样品纯度大于 95%。在一些实施例中,发现 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的样品纯度大于 95%、纯度大于 96%、纯度大于 97%、纯度大于 98%或纯度大于 99%。

[0442] 实例 10:药物组合物

[0443] 胶囊制剂

[0444] 在一个实施例中,利用以下成分来制备结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的胶囊制剂以便施用给人类:

[0445] 表 9:胶囊制剂的组分

[0446]

组分	功能	数量/ 4号胶囊	数量/ 1号胶囊
结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺	活性的	5 至 100mg	50 至 500mg
羟丙甲纤维素, USP	胶囊壳	1 个胶囊	1 个胶囊

[0447] 制备胶囊中的结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺的方法如下:称取所需量的结晶 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟代-N-甲基苯甲酰胺,将其添加至适当大小的胶囊中,并封闭胶囊。

[0448] 在一些实施例中,将胶囊在 25°C 下储存多达 48 小时。

[0449] 本文所述的实例和实施例是示例性的,并且本领域技术人员所建议的各种修改或变更应包括在本公开内。如本领域技术人员应了解,上述实例中列出的具体组分可被替换

为其它功能相当的组分,例如,稀释剂、粘合剂、润滑剂、填充剂等。

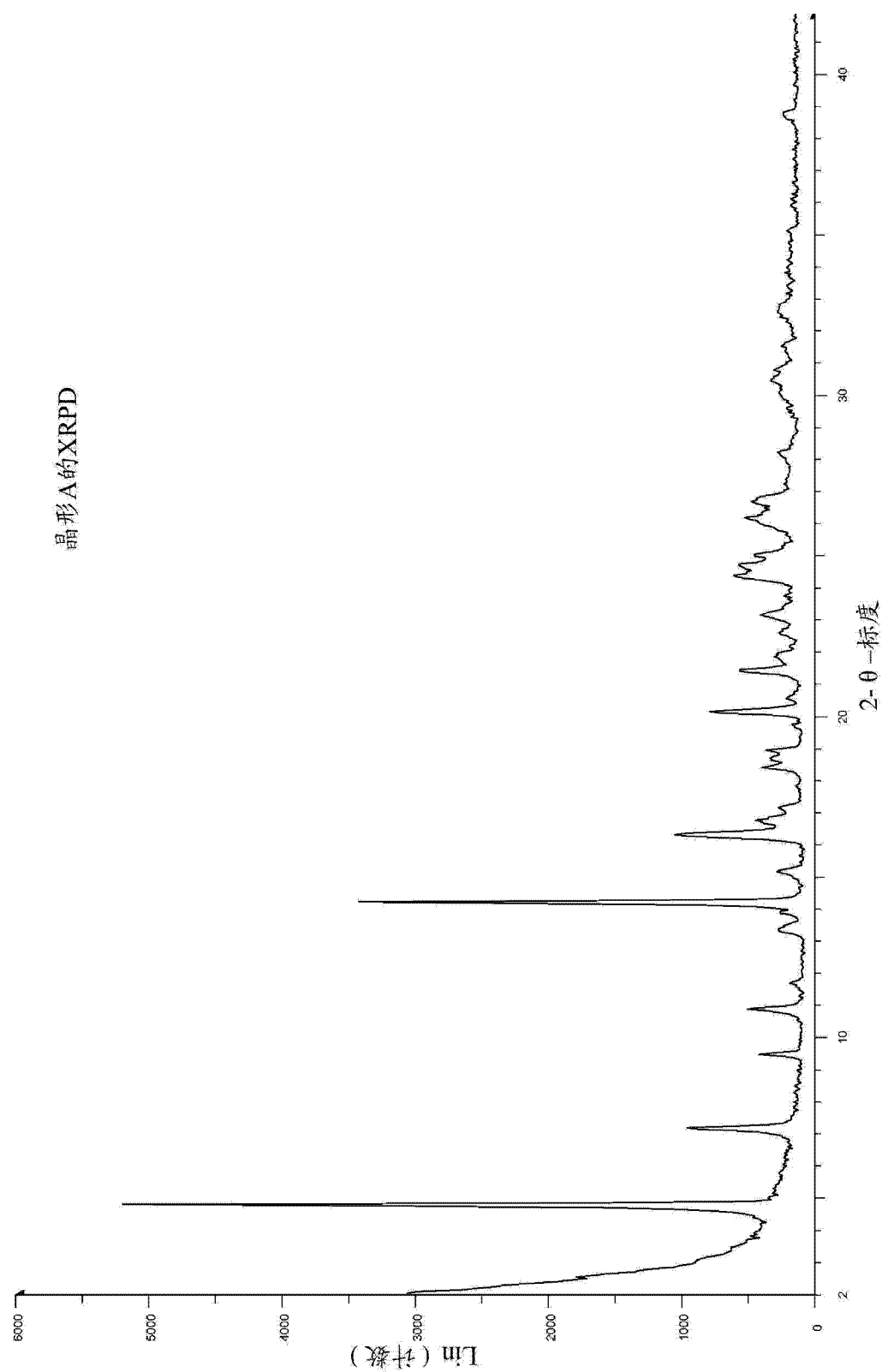


图 1

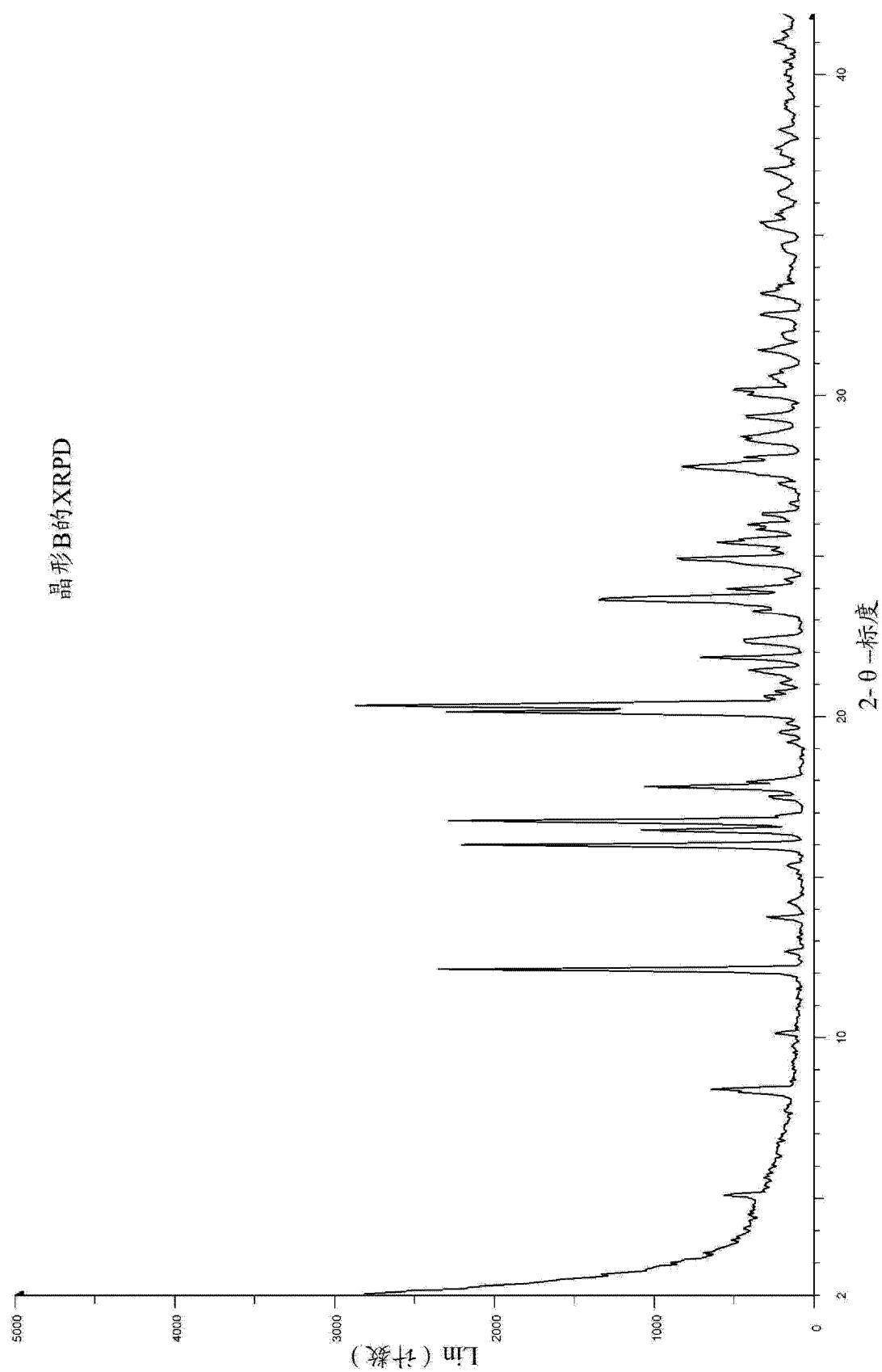


图 2

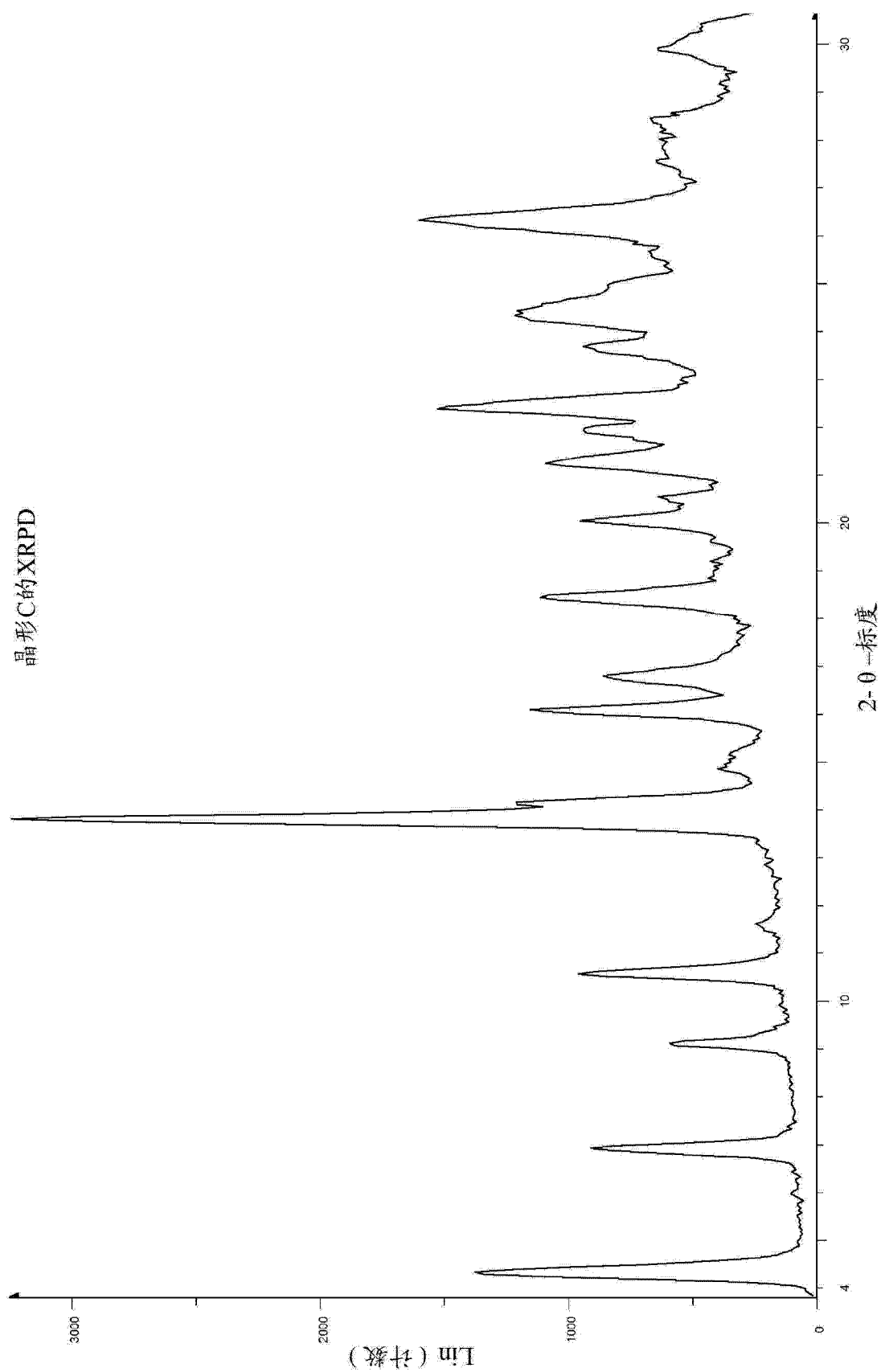


图 3

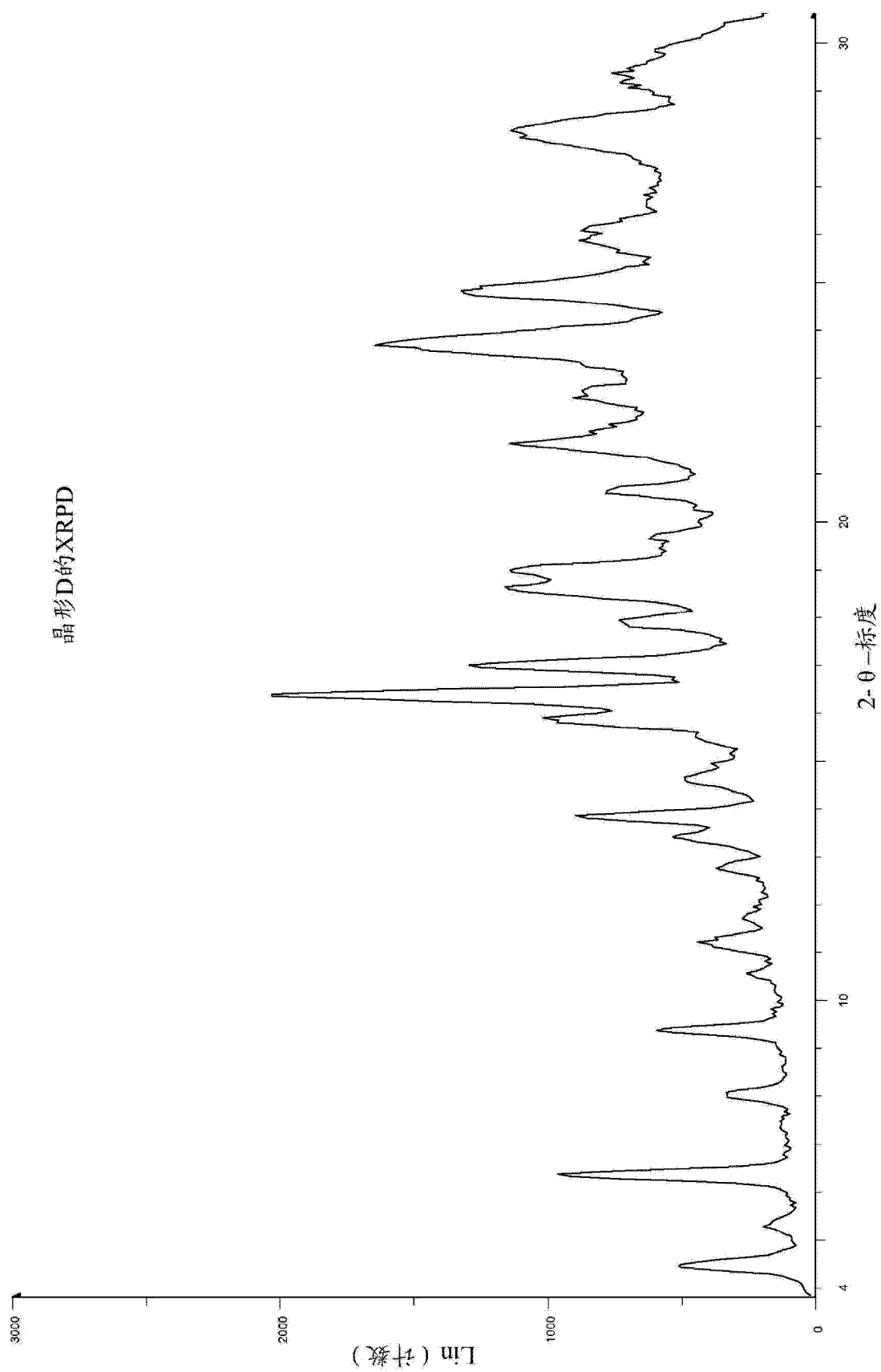


图 4

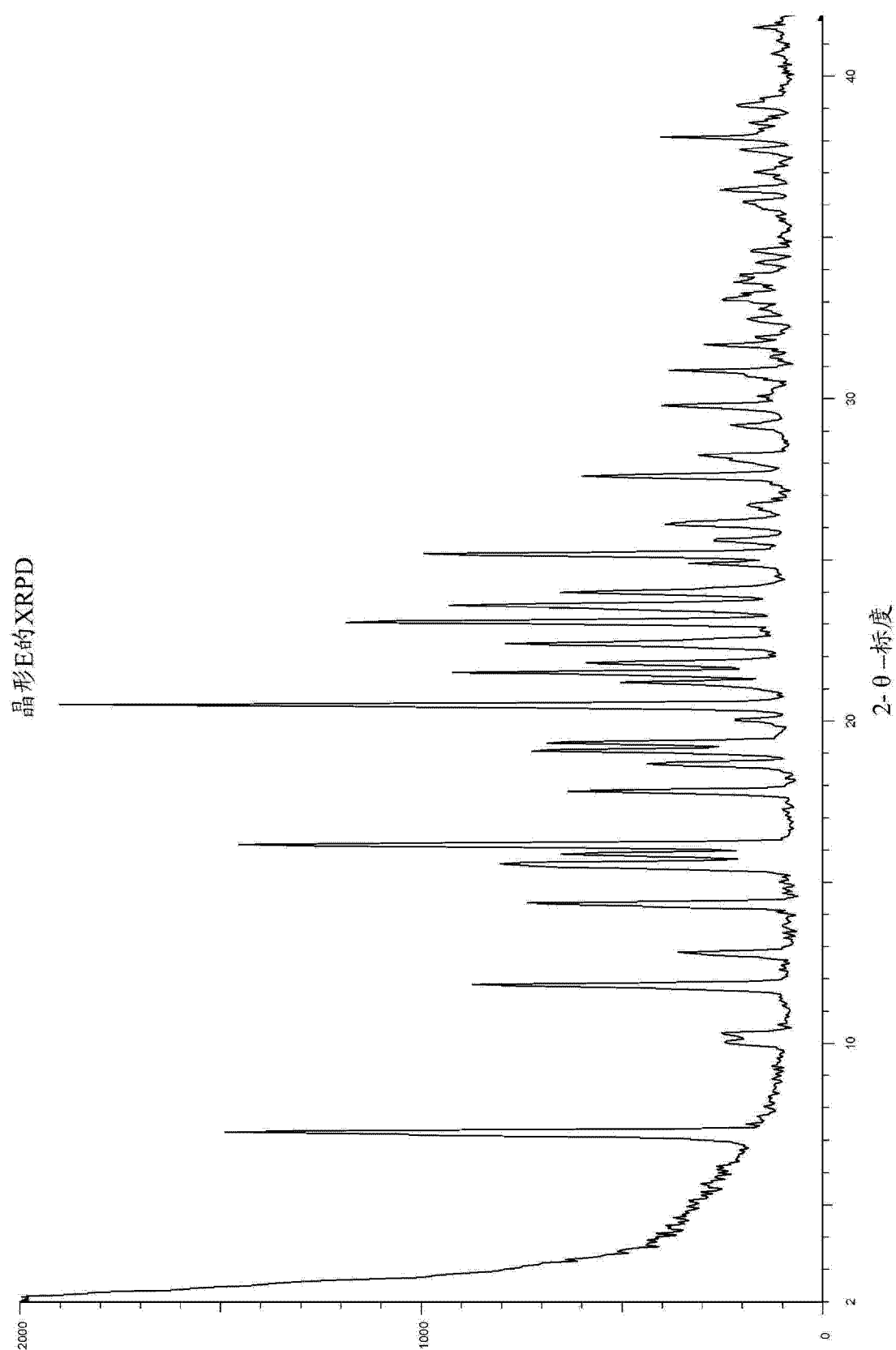


图 5

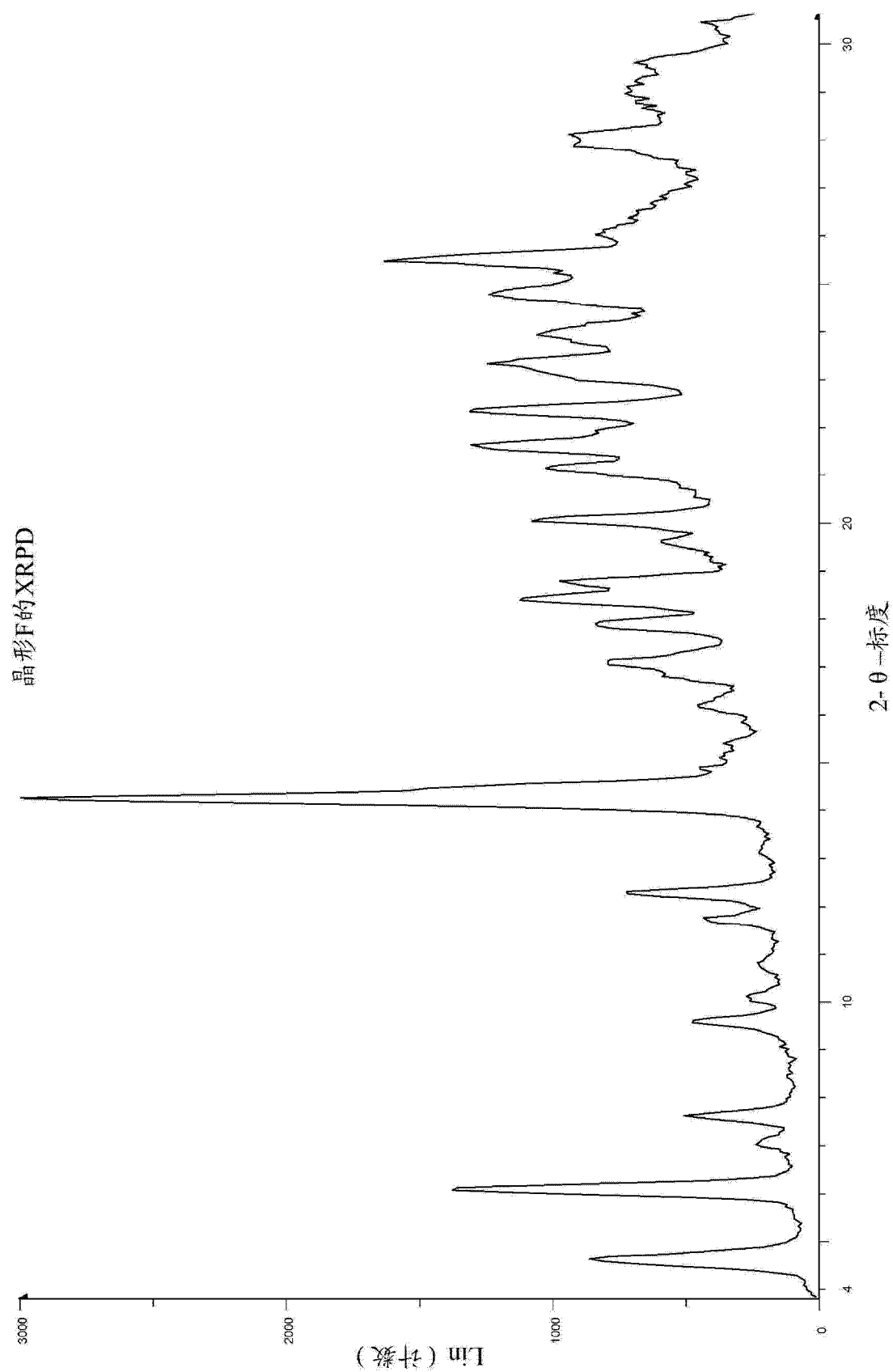


图 6

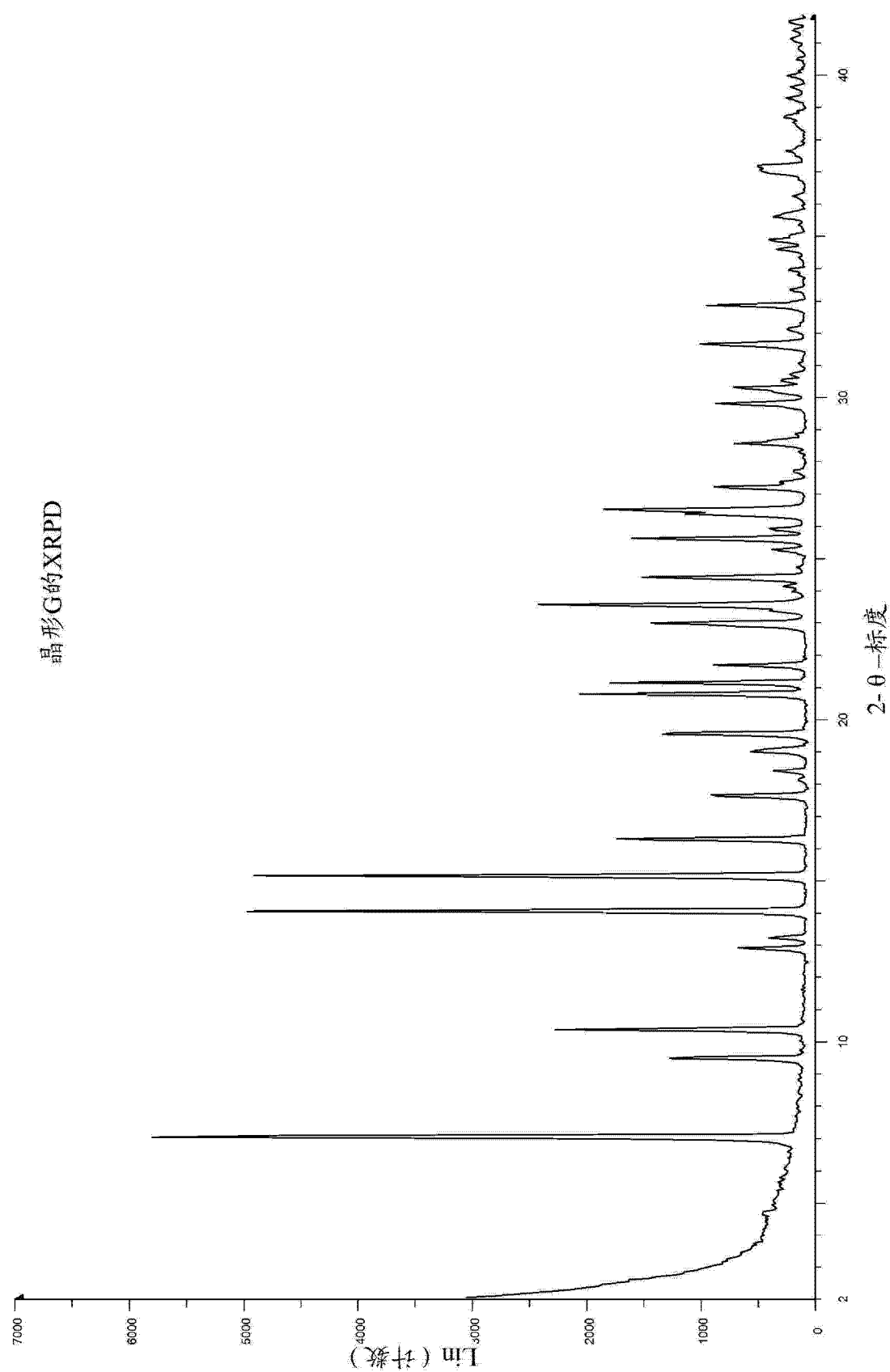


图 7

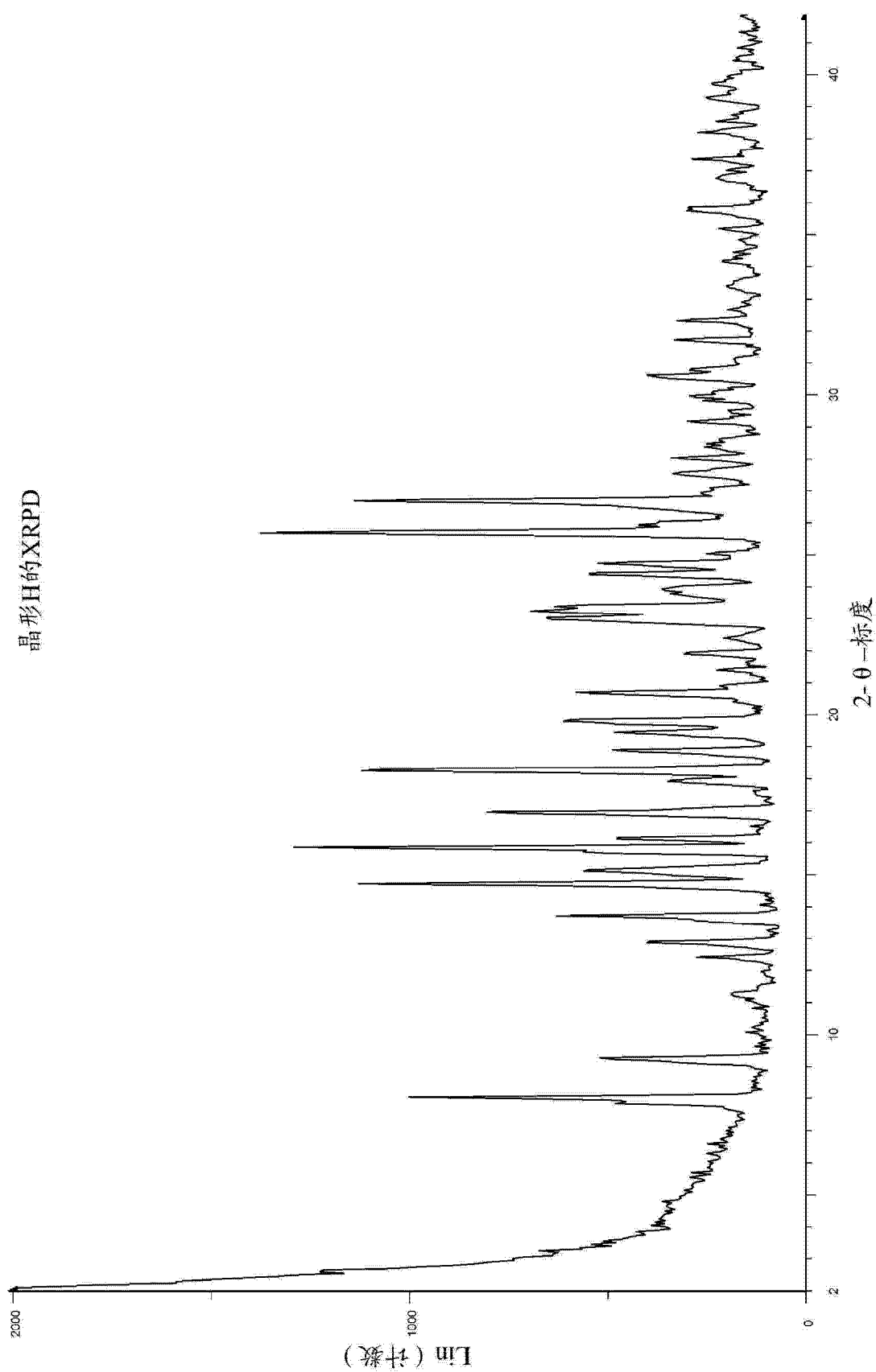


图 8

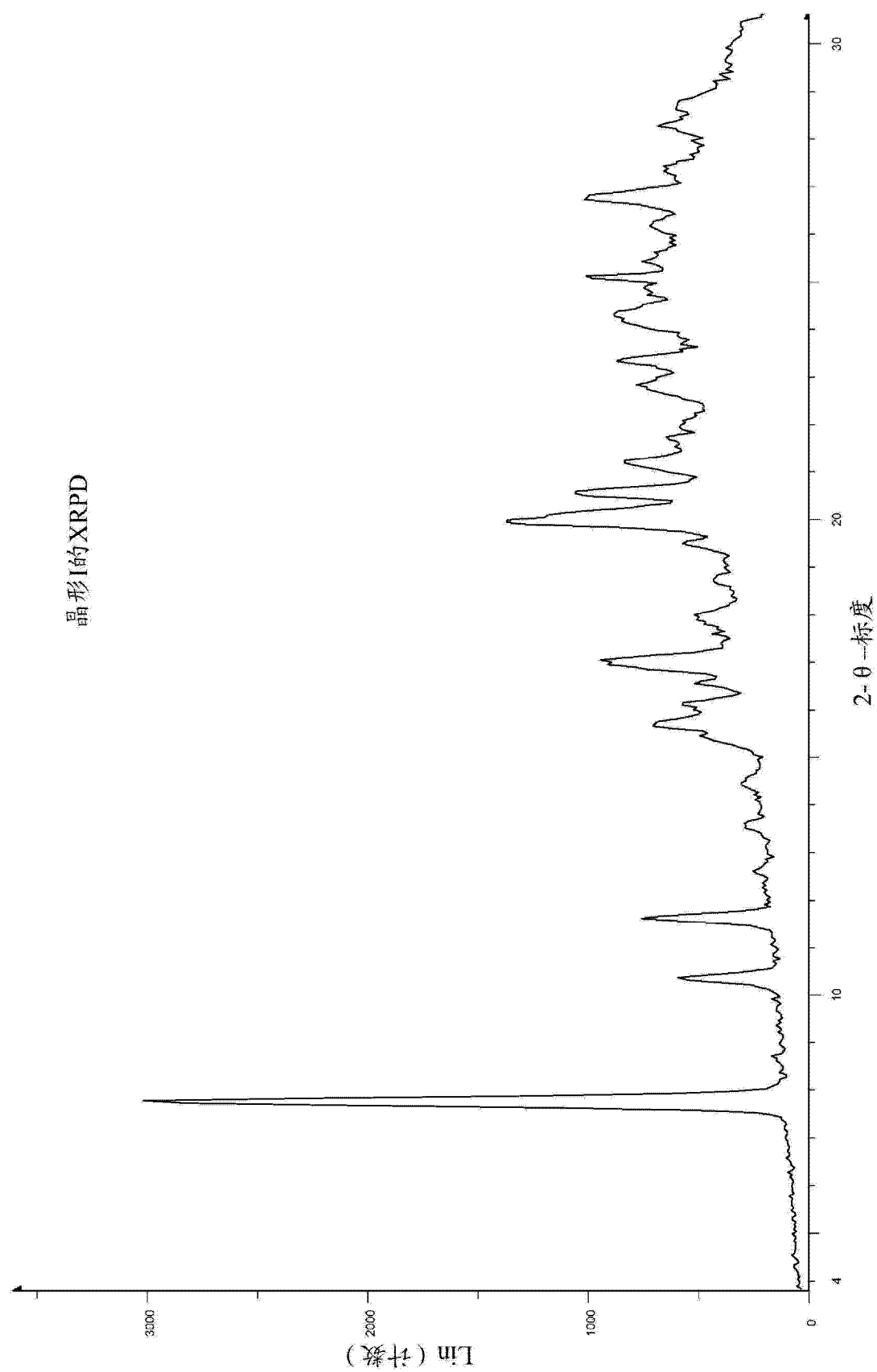


图 9

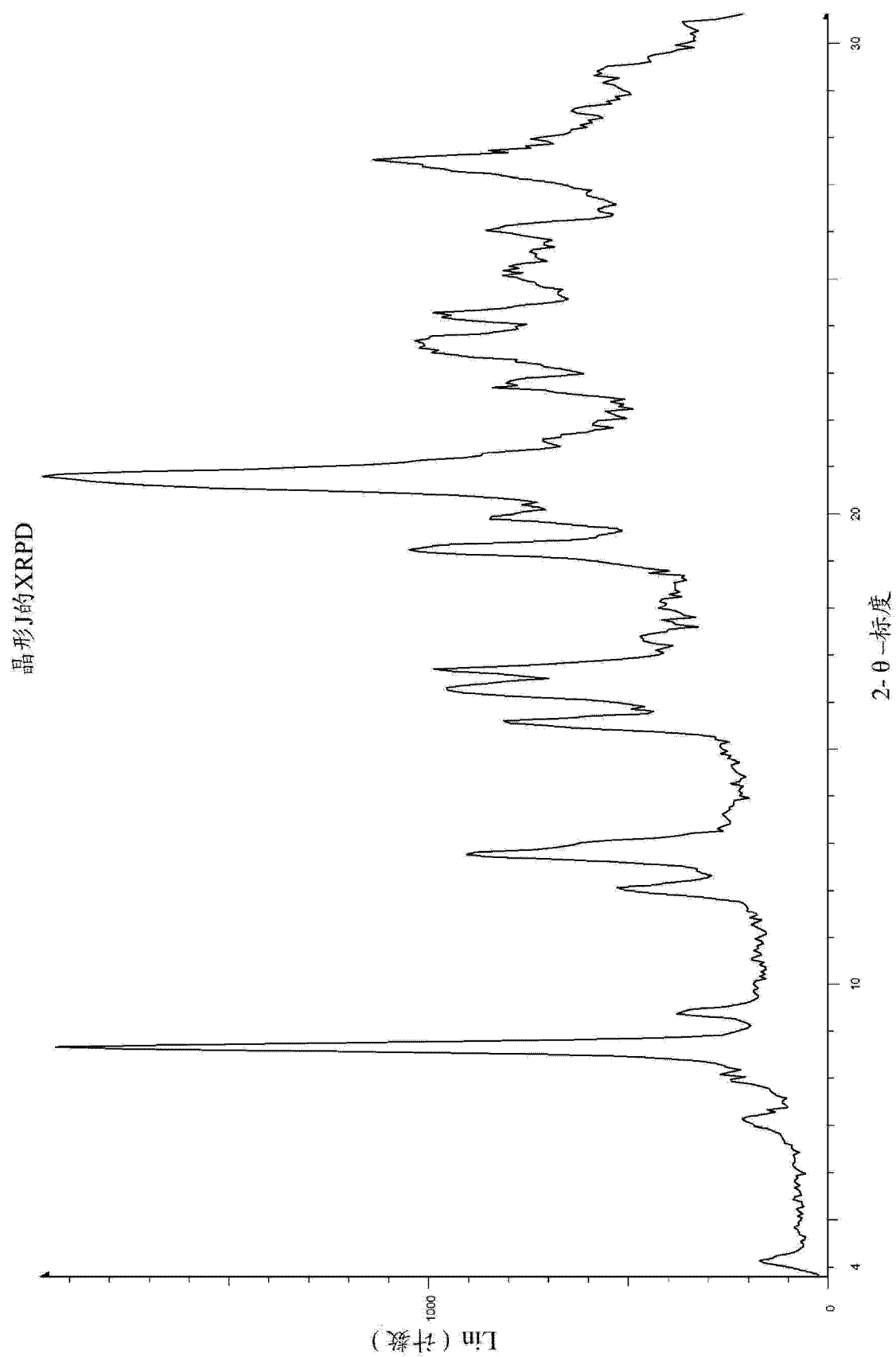


图 10

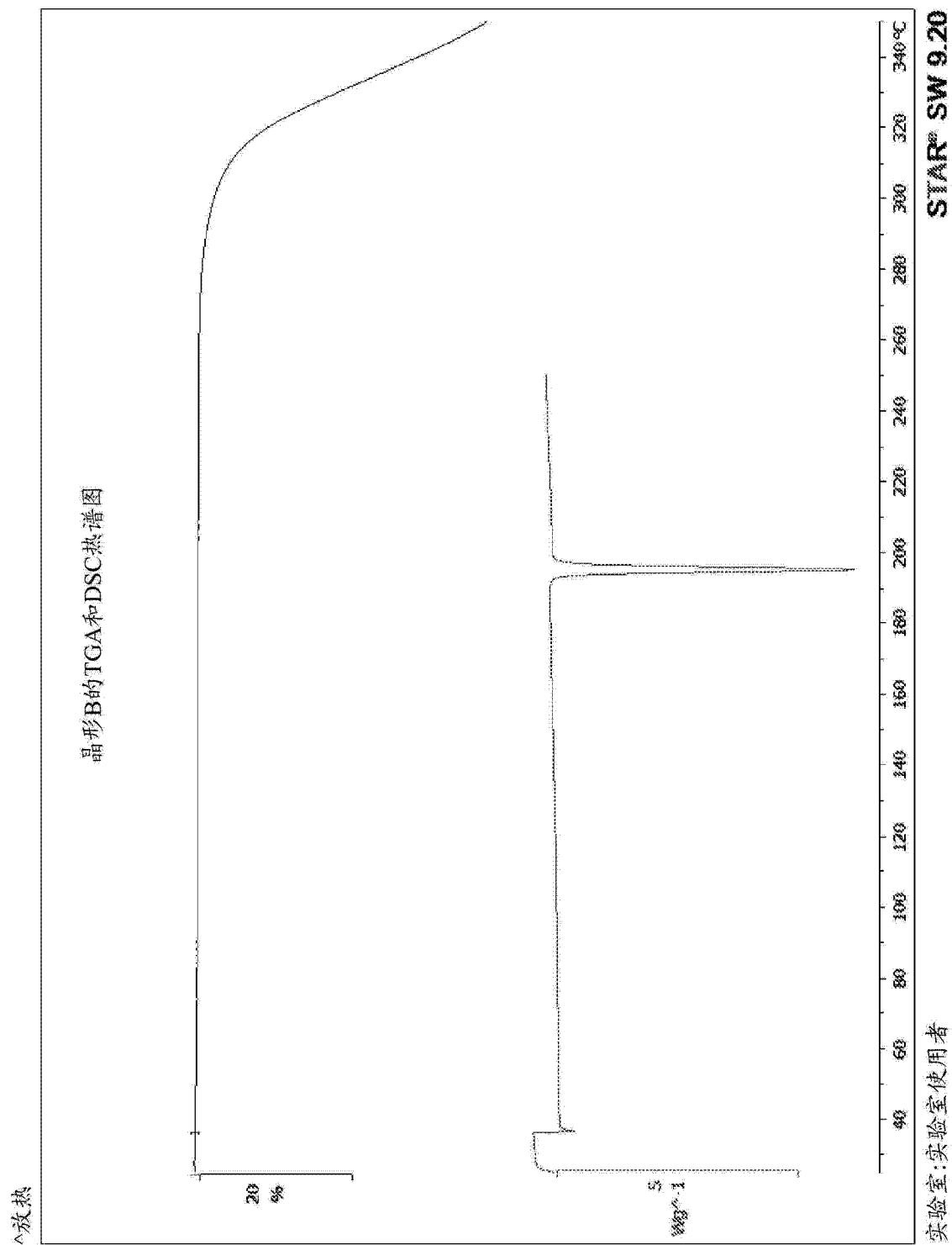


图 11

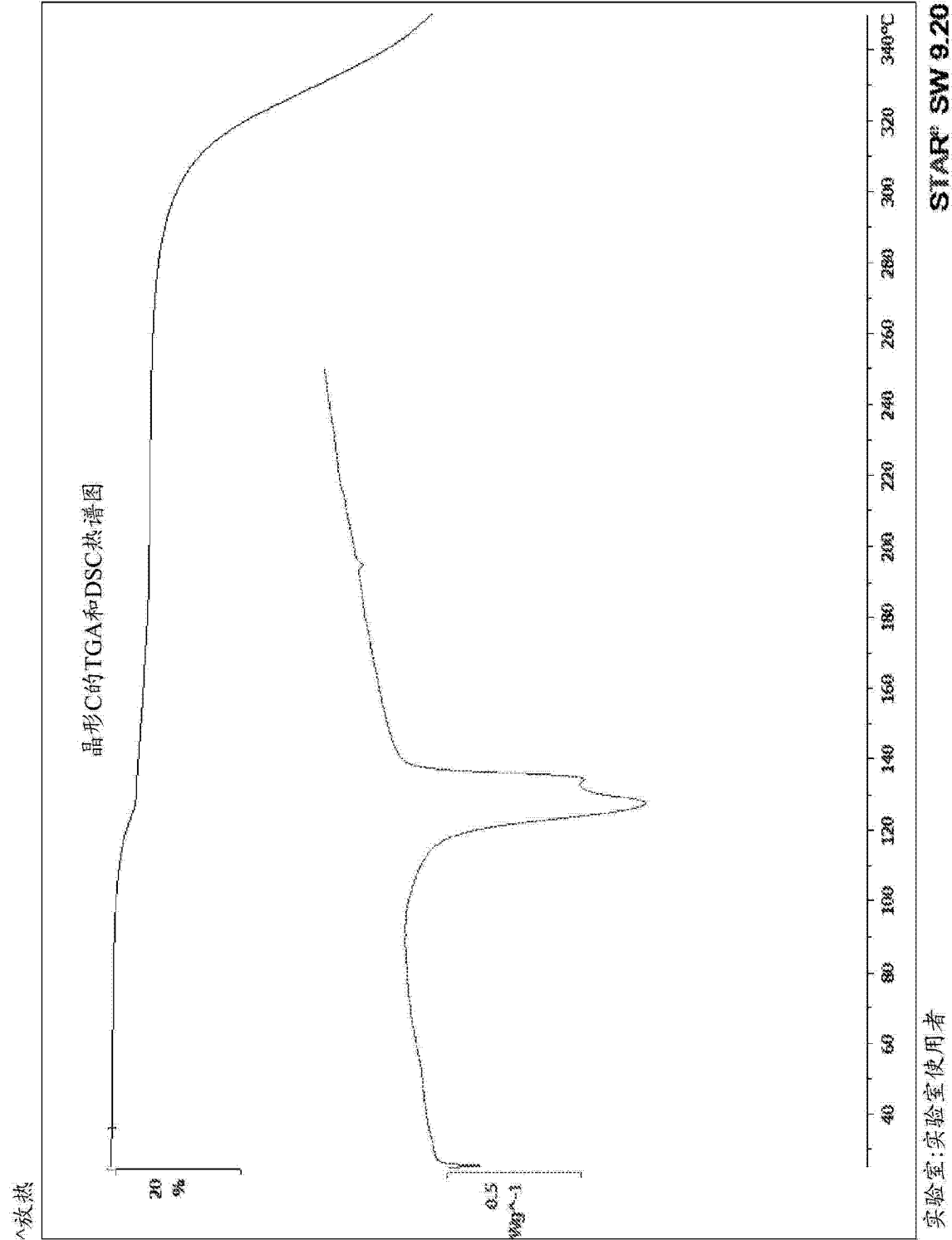


图 12

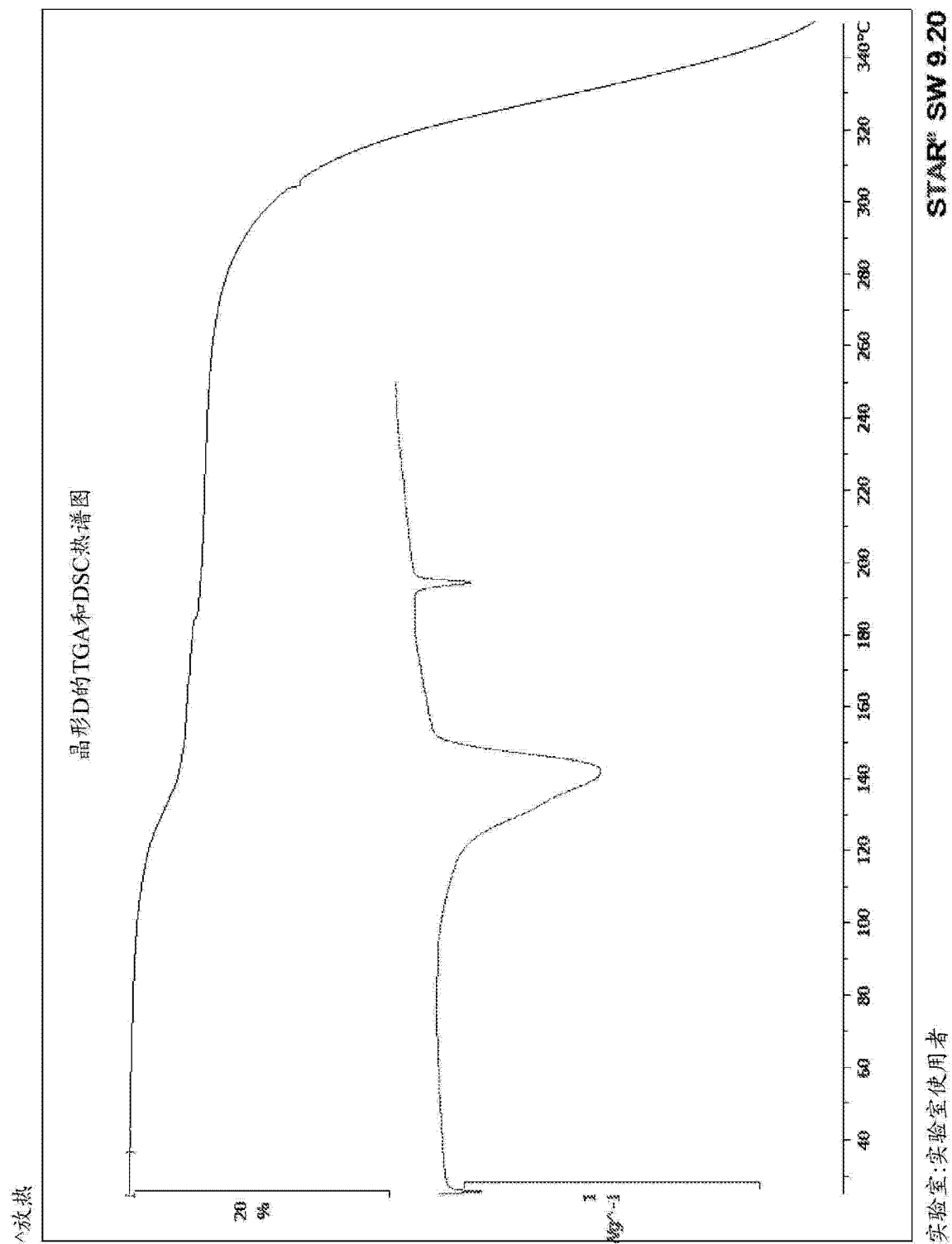


图 13

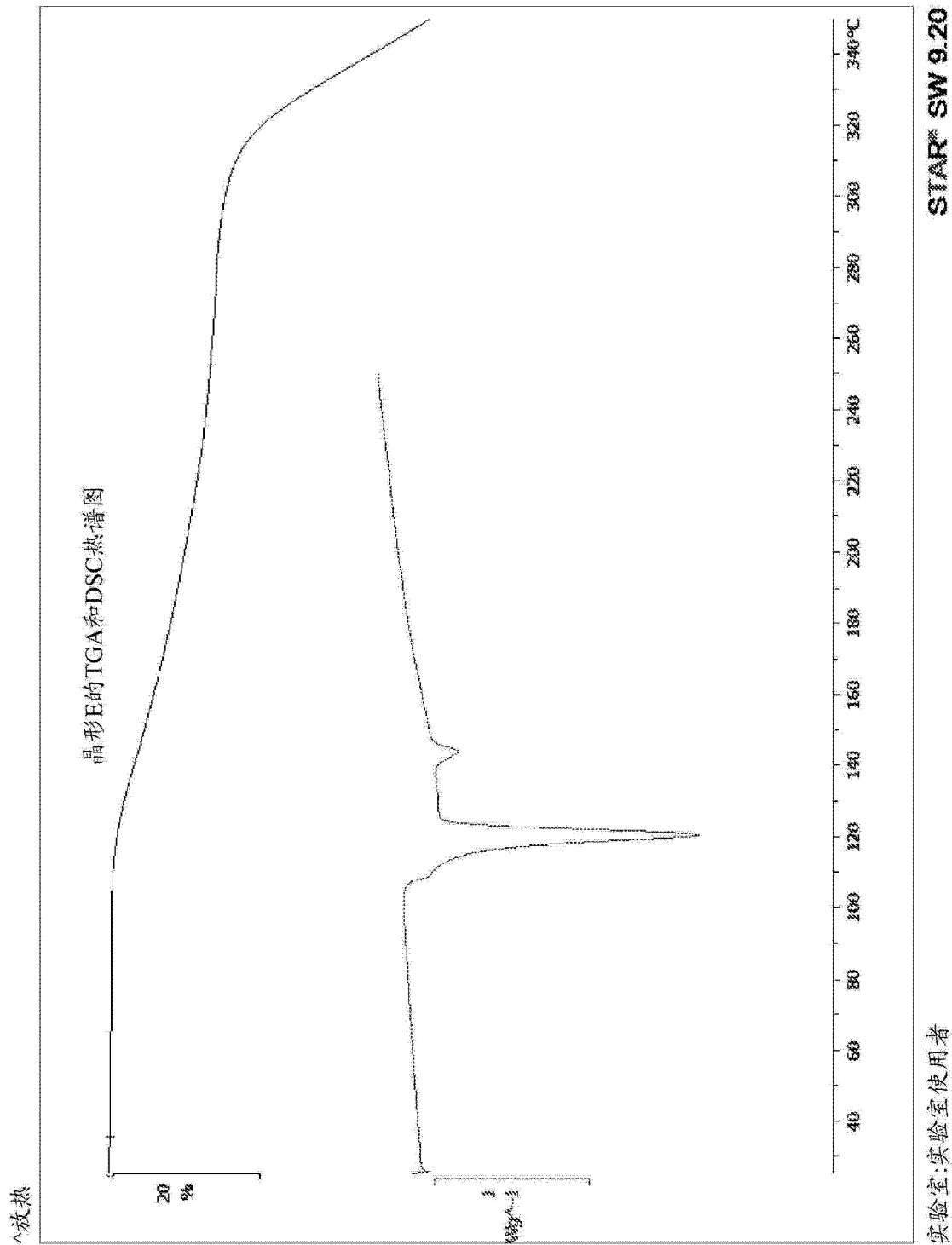


图 14

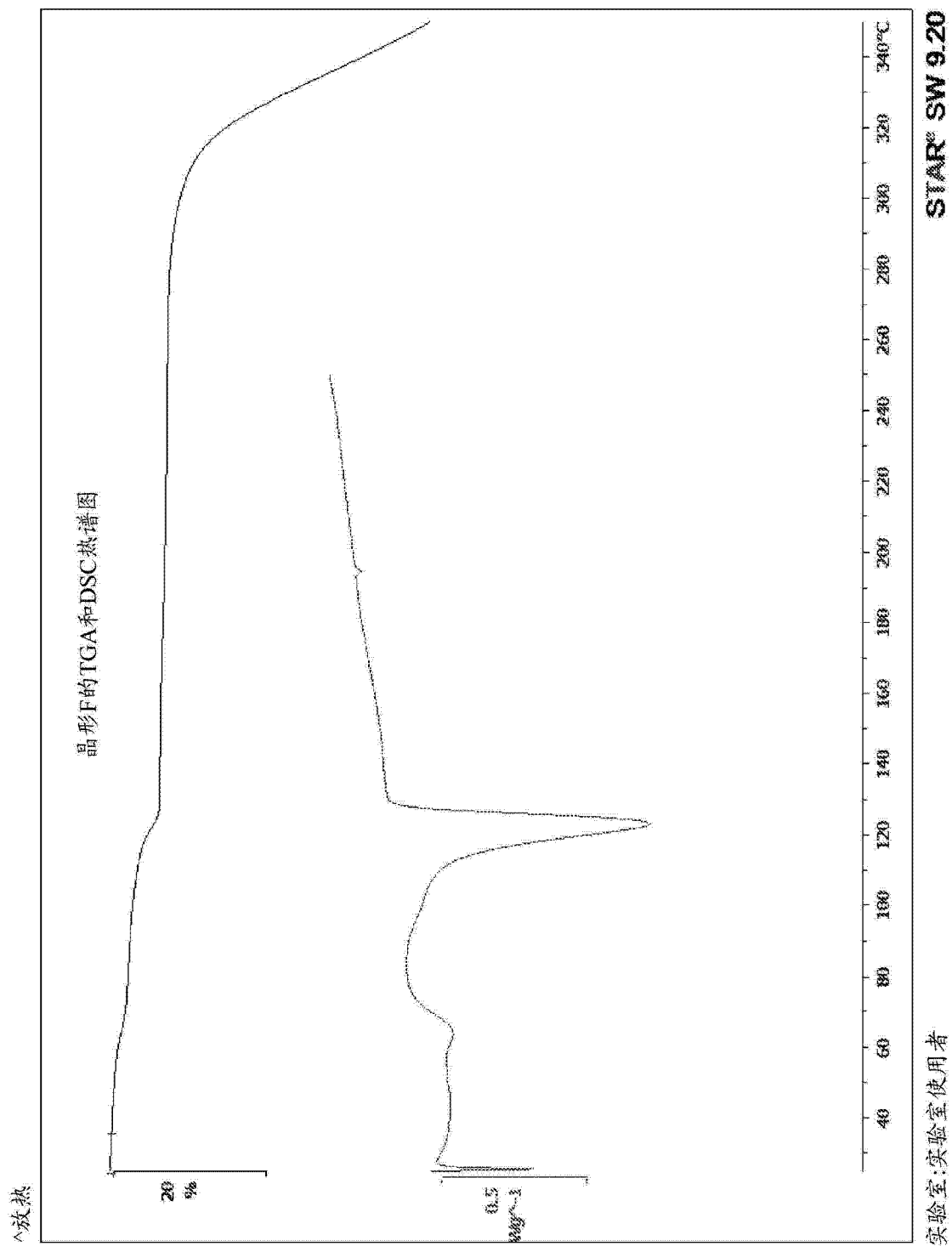


图 15

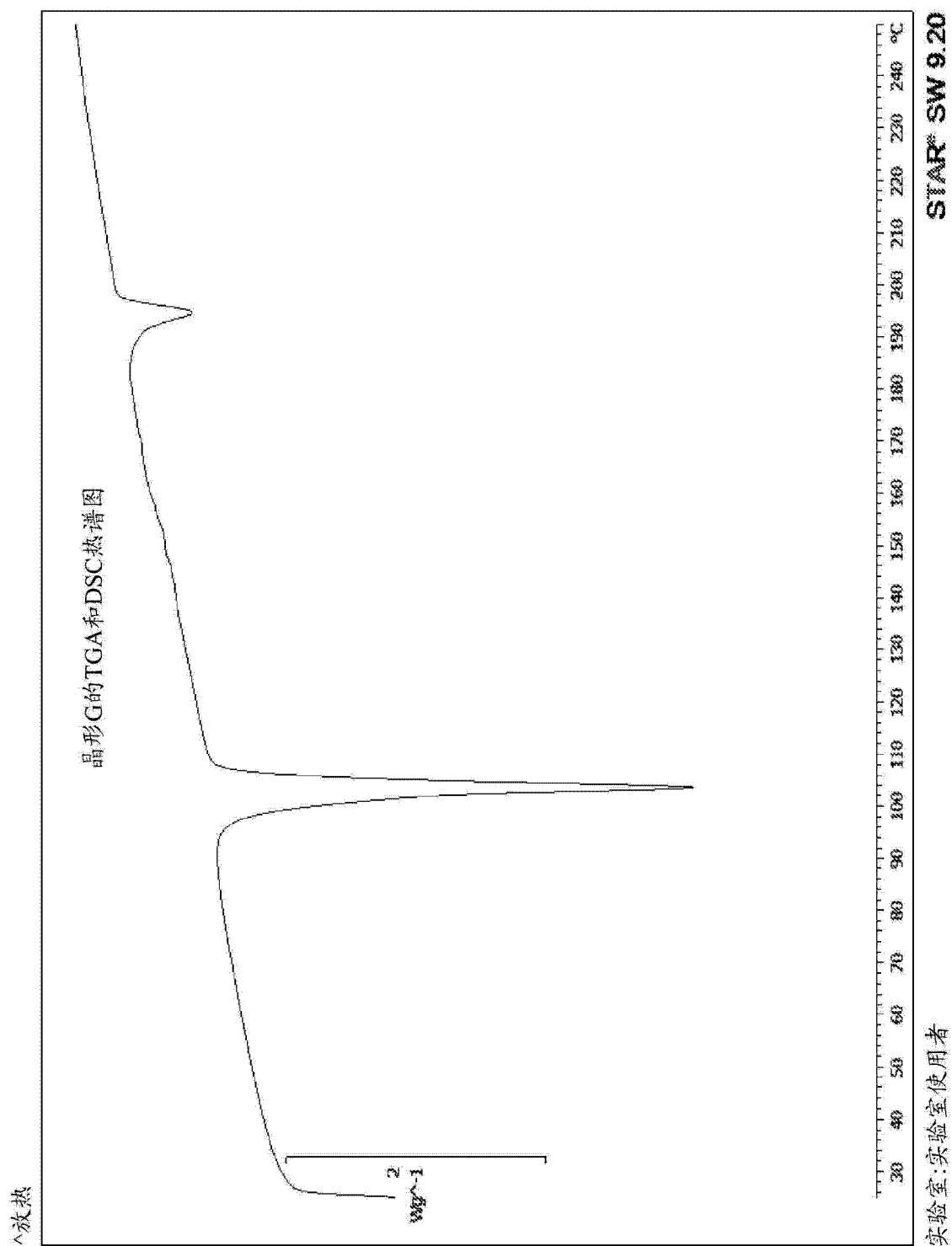


图 16

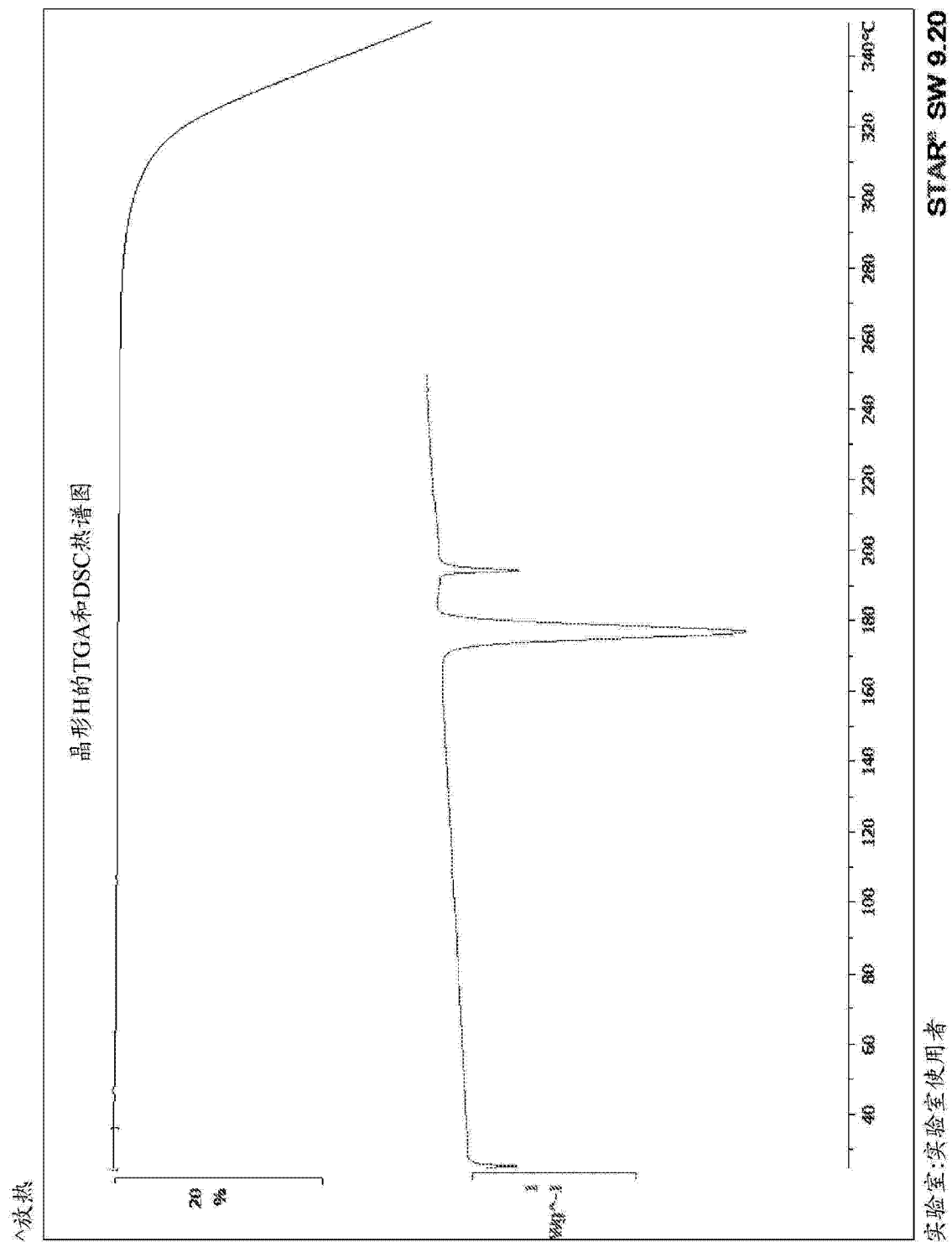


图 17

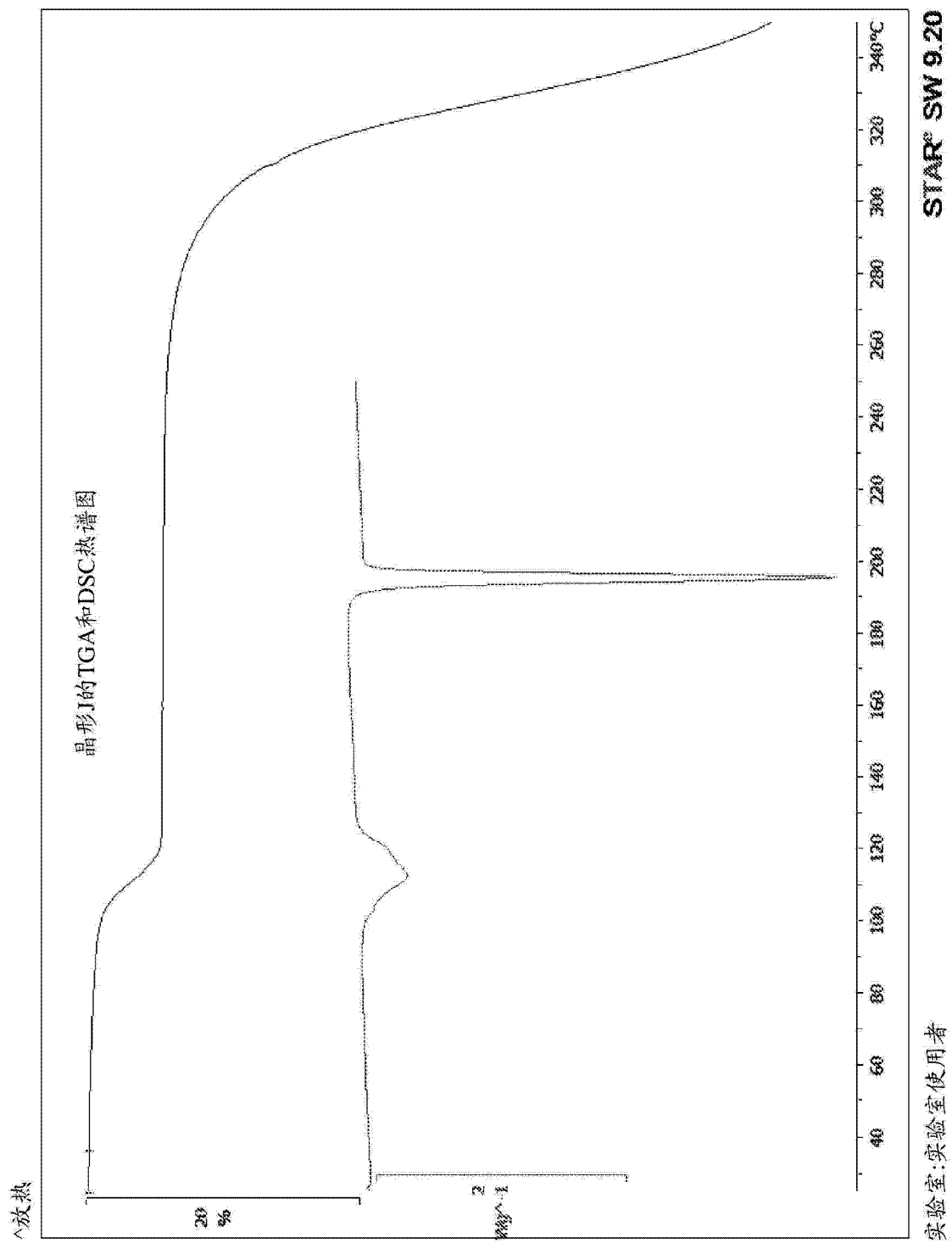


图 18

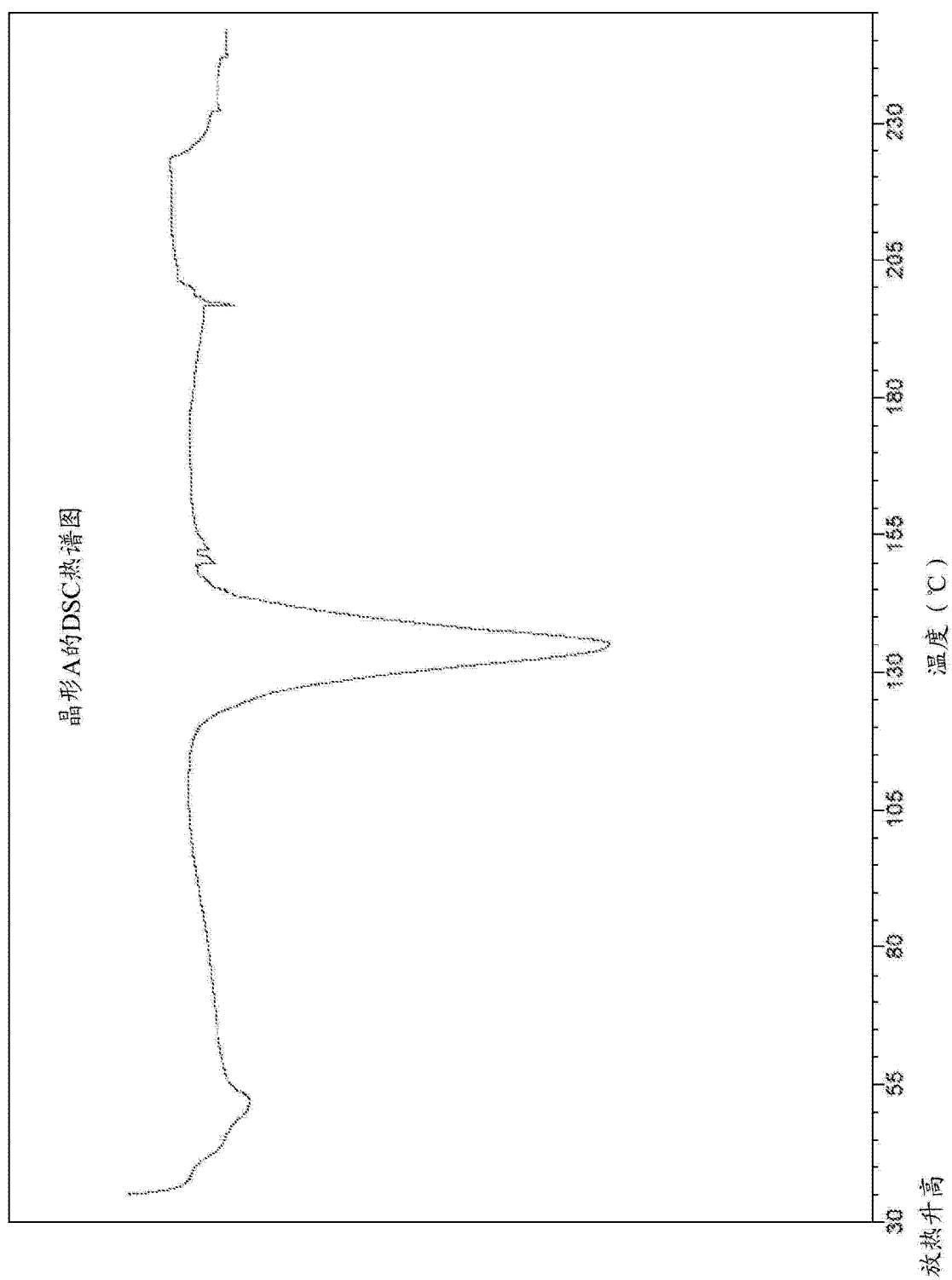


图 19