



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118804748 A

(43) 申请公布日 2024.10.18

(21) 申请号 202280091311.6

(22) 申请日 2022.12.07

(30) 优先权数据

63/287,212 2021.12.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/081060 2022.12.07

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/107980 EN 2023.06.15

(71) 申请人 金耐特生物制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 史蒂芬·W·卡尔多

陶菲克·卡努尼

安德鲁·菲米斯特

贾亚钱德拉·P·雷迪

约翰·泰霍纳斯 夏巴汉·恰佩德

皮尔坦苏·潘迪

詹森·M·考克斯

罗伯特·卡尼亚

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 武晶晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

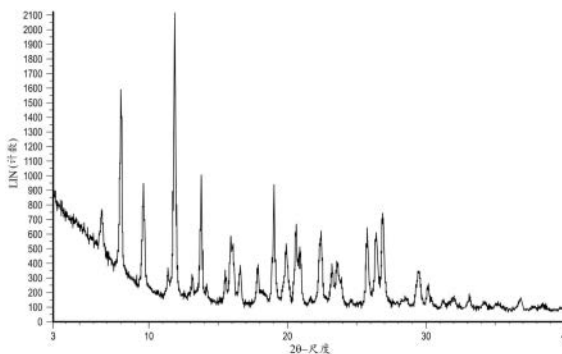
权利要求书12页 说明书52页 附图22页

(54) 发明名称

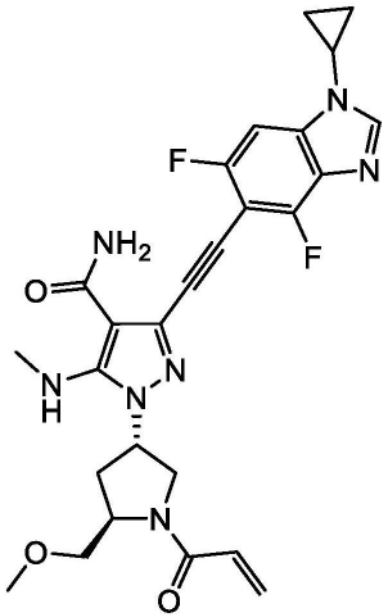
固态形式的FGFR抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及固态形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。此类固态形式可用于制备用于治疗疾病的药物组合物和剂型。



1. 一种固体形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,如下描绘为化合物1,



化合物 1。

2. 一种固体形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中所述固体形式是结晶。

3. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $11.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

4. 根据权利要求3所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 和 $13.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

5. 根据权利要求3或4中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

6. 根据权利要求3至5中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 和 $22.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

7. 根据权利要求3至6中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

8. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。

9. 根据权利要求8所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。

10. 根据权利要求9所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm$

0.3、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。

11. 根据权利要求10所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。

12. 根据权利要求11所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。

13. 根据权利要求12所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。

14. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图4中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

15. 根据权利要求3至14中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在 $193.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

16. 根据权利要求3至15中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图5中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

17. 根据权利要求3至16中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至 $200^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $1.1\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。

18. 根据权利要求3至17中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图5中所示的所述热重分析热谱图。

19. 根据权利要求3至18中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

20. 根据权利要求19所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

21. 根据权利要求3至20中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

22. 根据权利要求21所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

23. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

24. 根据权利要求23所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 和 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

25. 根据权利要求23或24中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

26. 根据权利要求23至25中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 和 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

27. 根据权利要求23至26中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 和 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

28. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。

29. 根据权利要求28所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。

30. 根据权利要求29所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。

31. 根据权利要求30所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。

32. 根据权利要求31所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。

33. 根据权利要求32所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。

34. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图2中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

35. 根据权利要求23至34中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在 $53.5^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 、 $106.5^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 和 $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

36. 根据权利要求23至35中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图3中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

37. 根据权利要求23至36中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至 $76^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $4.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。

38. 根据权利要求23至37中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图3中所示的所述热重分析热谱图。

39. 根据权利要求23至38中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

40. 根据权利要求39所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

41. 根据权利要求23至40中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

42. 根据权利要求41所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

43. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

44. 根据权利要求43所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 和 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

45. 根据权利要求43或44中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 和 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

46. 根据权利要求43至45中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

47. 根据权利要求43至46中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示在 2θ 值为 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

48. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。

49. 根据权利要求48所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。

50. 根据权利要求49所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。

51. 根据权利要求50所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。

52. 根据权利要求51所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。

53. 根据权利要求52所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。

54. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图7中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

55. 根据权利要求43至54中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在 $164.0^\circ\text{C} \pm 5.0$ 和 $190.6^\circ\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

56. 根据权利要求43至55中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图8中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

57. 根据权利要求43至56中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示在升至 $205^\circ\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $2.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。

58. 根据权利要求43至57中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图8中所示的所述热重分析热谱图。

59. 根据权利要求43至58中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

60. 根据权利要求59所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

61. 根据权利要求43至60中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

62. 根据权利要求61所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

63. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示在 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

64. 根据权利要求63所述的固体形式,其中所述固体形式显示在 2θ 值为 $10.2^\circ \pm 0.3$

和 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

65. 根据权利要求63或64中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

66. 根据权利要求63至65中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

67. 根据权利要求63至66中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

68. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。

69. 根据权利要求68所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。

70. 根据权利要求69所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。

71. 根据权利要求70所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。

72. 根据权利要求71所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。

73. 根据权利要求72所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。

74. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图9中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

75. 根据权利要求63至74中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在 $66.2^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 、 $106.4^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 和 $193.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

76. 根据权利要求63至75中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图10中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

77. 根据权利要求63至76中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至 $94^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $2.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。

78. 根据权利要求63至77中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图10中所示的所述热重分析热谱图。

79. 根据权利要求63至78中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

80. 根据权利要求79所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是 $5\% (w/w)$ 或更少。

81. 根据权利要求63至80中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。
82. 根据权利要求81所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。
83. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。
84. 根据权利要求83所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $10.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。
85. 根据权利要求83或84中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $6.4^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。
86. 根据权利要求83至85中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 和 $15.6^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。
87. 根据权利要求83至86中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $13.5^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。
88. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。
89. 根据权利要求88所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。
90. 根据权利要求89所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。
91. 根据权利要求90所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。
92. 根据权利要求91所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。
93. 根据权利要求92所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。
94. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图11中所示的所述X射线粉末衍射图谱。
95. 根据权利要求83至94中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在 $105.8^\circ\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。
96. 根据权利要求83至95中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图12中所示的所述差示扫描量热法热谱图。
97. 根据权利要求83至96中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至 $101^\circ\text{C} \pm 10.0$ 处的少于 $2.1\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。
98. 根据权利要求83至97中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图12

中所示的所述热重分析热谱图。

99. 根据权利要求83至98中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

100. 根据权利要求99所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

101. 根据权利要求83至100中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

102. 根据权利要求101所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

103. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $9.5^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

104. 根据权利要求103所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $5.2^\circ \pm 0.3$ 和 $23.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

105. 根据权利要求103或104中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 和 $19.5^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

106. 根据权利要求103至105中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

107. 根据权利要求103至106中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在 2θ 值为 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 和 $24.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

108. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。

109. 根据权利要求108所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。

110. 根据权利要求109所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。

111. 根据权利要求110所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。

112. 根据权利要求111所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。

113. 根据权利要求112所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、

19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3和26.8°±0.3的至少六个X射线粉末衍射反射。

114. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图13中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

115. 根据权利要求103至114中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在112.3°C±5.0和193.7°C±5.0处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

116. 根据权利要求103至115中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图14中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

117. 根据权利要求103至116中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至126°C±10.0处的小于4.3%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

118. 根据权利要求103至117中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图14中所示的所述热重分析热谱图。

119. 根据权利要求103至118中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

120. 根据权利要求119所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

121. 根据权利要求103至120中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

122. 根据权利要求121所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

123. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为5.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

124. 根据权利要求123所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为9.8°±0.3和23.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

125. 根据权利要求123或124中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为5.0°±0.3和15.2°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

126. 根据权利要求123至125中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为10.1°±0.3、13.6°±0.3和26.7°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

127. 根据权利要求123至126中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为9.1°±0.3、25.6°±0.3和27.2°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

128. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3和27.2°±0.3的至少一个X射线粉末衍射反射。

129. 根据权利要求128所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3和27.2°±0.3的至少两个X射线粉末衍射反射。

130. 根据权利要求129所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3和27.2°±0.3的至少三个X射线粉末衍射反射。

131. 根据权利要求130所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、

5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3和27.2°±0.3的至少四个X射线粉末衍射反射。

132. 根据权利要求131所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3和27.2°±0.3的至少五个X射线粉末衍射反射。

133. 根据权利要求132所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3和27.2°±0.3的至少六个X射线粉末衍射反射。

134. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图15中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

135. 根据权利要求123至134中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在120.8°C±5.0和195.1°C±5.0处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

136. 根据权利要求123至135中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图16中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

137. 根据权利要求123至136中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至119°C±10.0处的小于3.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

138. 根据权利要求123至137中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图16中所示的所述热重分析热谱图。

139. 根据权利要求123至138中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

140. 根据权利要求139所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

141. 根据权利要求103至140中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

142. 根据权利要求141所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

143. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为5.8°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

144. 根据权利要求143所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为5.2°±0.3和15.2°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

145. 根据权利要求143或144中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为5.0°±0.3和10.1°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

146. 根据权利要求143至145中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为8.4°±0.3、9.8°±0.3和23.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

147. 根据权利要求143至146中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为10.4°±0.3、14.2°±0.3和25.5°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

148. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少一个X射线粉末衍射反射。

149. 根据权利要求148所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、

5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少两个X射线粉末衍射反射。

150. 根据权利要求149所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少三个X射线粉末衍射反射。

151. 根据权利要求150所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少四个X射线粉末衍射反射。

152. 根据权利要求151所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少五个X射线粉末衍射反射。

153. 根据权利要求152所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少六个X射线粉末衍射反射。

154. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图17中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

155. 根据权利要求143至154中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在108.7°C±5.0和195.1°C±5.0处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

156. 根据权利要求143至155中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图18中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

157. 根据权利要求143至156中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在升至140°C±10.0处的小于7.4%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

158. 根据权利要求143至157中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图18中所示的所述热重分析热谱图。

159. 根据权利要求143至158中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

160. 根据权利要求159所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

161. 根据权利要求143至160中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

162. 根据权利要求161所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

163. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为12.3°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

164. 根据权利要求163所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为6.1°±0.3和13.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

165. 根据权利要求163或164中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为7.9°±0.3和10.5°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

166. 根据权利要求163至165中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出在2θ值为11.8°±0.3、25.0°±0.3和25.7°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

167. 根据权利要求163至166中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示在 2θ 值为 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 和 $25.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

168. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。

169. 根据权利要求168所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。

170. 根据权利要求169所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。

171. 根据权利要求170所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。

172. 根据权利要求171所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。

173. 根据权利要求172所述的固体形式,其中所述固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。

174. 根据权利要求2所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图19中所示的所述X射线粉末衍射图谱。

175. 根据权利要求163至174中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出包含在 $179.3^\circ\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。

176. 根据权利要求163至175中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图20中所示的所述差示扫描量热法热谱图。

177. 根据权利要求163至176中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示在升至 $245^\circ\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $2.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。

178. 根据权利要求163至177中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图20中所示的所述热重分析热谱图。

179. 根据权利要求163至178中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。

180. 根据权利要求179所述的固体形式,其中所述其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。

181. 根据权利要求163至180中任一项所述的固体形式,其中所述固体形式基本没有杂质。

182. 根据权利要求181所述的固体形式,其中所述杂质的量是2%或更少。

183. 根据权利要求1所述的固体形式,其中所述固体形式是无定形。

184. 根据权利要求183所述的固体形式,其中所述固体形式显示出如图1中所示的所述

X射线粉末衍射图谱。

185. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至184中任一项所述的固体形式以及药学上可接受的赋形剂。

186. 一种药物组合物,其包含根据权利要求3至22中任一项所描述的结晶形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,以及药学上可接受的赋形剂。

187. 一种药物组合物,其包含根据权利要求23至42中任一项所描述的结晶形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,以及药学上可接受的赋形剂。

188. 根据权利要求186或187所述的药物组合物,进一步包含崩解剂。

189. 一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用包含根据权利要求1至184中任一项所述的固体形式以及至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物。

190. 一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求1至184中任一项所述的固体形式。

191. 一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求186所述的组合物。

192. 一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求187所述的组合物。

193. 一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求3至22中任一项所描述的结晶形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

194. 一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求23至42中任一项所描述的结晶形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

固态形式的FGFR抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

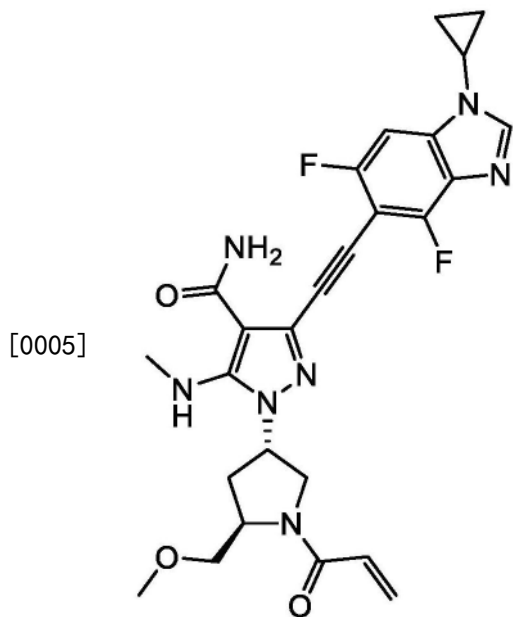
[0002] 本申请要求于2021年12月8日提交的美国专利申请号63/287,212的权益,该申请通过引用全文并入本文。

背景技术

[0003] 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 是受体酪氨酸激酶 (RTK) 的亚家族,其结合至成纤维细胞生长因子蛋白质家族的成员。成纤维细胞生长因子/FGF受体网络的失调经常发生在肿瘤中。因此,期望将靶向异常FGFR激酶活性的疗法用于治疗癌症和其它病症。一种FGFR激酶的此类调节剂是1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

发明内容

[0004] 本公开涉及固态形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,下文称为化合物1。化合物1的分子结构如下所示:



化合物 1

[0006] 1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0007] 本文公开了固体形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)。

[0008] 本文公开了固体形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

胺,其中该固体形式是结晶。

[0009] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $11.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 和 $13.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 和 $22.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图4中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在 $193.1^\circ\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图5中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至 $200^\circ\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $1.1\% \pm 0.5$ 的失重(weight loss),如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图5中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0010] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $8.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 和 $12.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $23.9^\circ \pm 0.3$ 和 $24.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 和 $21.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形

式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图7中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在 $164.0^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 和 $190.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图8中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至 $205^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $2.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图8中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0011] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中该固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。

0.3、17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图9中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在66.2°C±5.0、106.4°C±5.0和193.6°C±5.0处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图10中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至94°C±10.0处的小于2.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图10中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0012] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为5.1°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为10.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为6.4°±0.3和25.6°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为8.7°±0.3、11.9°±0.3和15.6°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为13.5°±0.3和25.8°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3和25.6°±0.3的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3和25.6°±0.3的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3和25.6°±0.3的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3和25.6°±0.3的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3和25.6°±0.3的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3和25.6°±0.3的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图11中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在105.8°C±5.0处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图12中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至101°C±10.0处的少于2.1%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图12中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0013] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为9.5°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为5.2°±0.3和23.7°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在2θ值为5.7°±0.3、10.2°±0.3和19.5°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 和 $24.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图13中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在 $112.3^\circ\text{C} \pm 5.0$ 和 $193.7^\circ\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图14中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至 $126^\circ\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $4.3\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图14中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0014] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $9.8^\circ \pm 0.3$ 和 $23.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 和 $15.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 和 $26.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$

的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图15中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在 $120.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 和 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图16中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至 $119^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $3.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图16中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0015] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 和 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 和 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图17中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在 $108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 和 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图18中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$

处的小于 $7.4\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图18中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0016] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中该固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $12.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 和 $13.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 和 $10.5^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出在 2θ 值为 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 和 $25.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出选自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,固体形式显示出如图19中所示的X射线粉末衍射图谱。在一些实施方案中,固体形式显示出包含在 $179.3^\circ\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出如图20中所示的差示扫描量热法热谱图。在一些实施方案中,固体形式显示出在升至 $245^\circ\text{C} \pm 10.0$ 处的小于 $2.9\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,固体形式显示出如图20中所示的热重分析热谱图。在一些实施方案中,固体形式基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,固体形式基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是2%或更少。

[0017] 本文公开了固体结晶形式的化合物1,其中该固体形式是无定形。在一些实施方案中,固体形式显示出如图1中所示的X射线粉末衍射图谱。

[0018] 本文公开了一种药物组合物,其包含本文所提供的固体形式中的任一种固体形式以及药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物进一步包含崩解剂。

[0019] 本文公开了一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向该患者施用包含本文所提供的固体形式中的任一种固体形式以及至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0020] 本文公开了一种治疗在有需要的患者中的癌症的方法,其包括向该患者施用本文所提供的固体形式中的任一种固体形式。

附图说明

[0021] 本发明的特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下阐述利用到本发明原理的说明性实施方案的详细描述以及附图,将获得对本发明特征的更好理解,在附图中:

[0022] 图1示出了无定形化合物1的X射线衍射图谱;

[0023] 图2示出了结晶形式I的化合物1的X射线衍射图谱;

[0024] 图3示出了形式I的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0025] 图4示出了结晶形式II的化合物1的X射线衍射图谱;

[0026] 图5示出了形式II的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0027] 图6示出了结晶形式II的化合物1的动态蒸汽吸附等温线图和质量图;

[0028] 图7示出了结晶形式III的化合物1的X射线衍射图谱;

[0029] 图8示出了形式III的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0030] 图9示出了结晶形式IV的化合物1的X射线衍射图谱;

[0031] 图10示出了形式IV的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0032] 图11示出了结晶形式V的化合物1的X射线衍射图谱;

[0033] 图12示出了形式V的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0034] 图13示出了结晶形式VI的化合物1的X射线衍射图谱;

[0035] 图14示出了形式VI的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0036] 图15示出了结晶形式VII的化合物1的X射线衍射图谱;

[0037] 图16示出了形式VII的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0038] 图17示出了结晶形式VIII的化合物1的X射线衍射图谱;

[0039] 图18示出了形式VIII的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0040] 图19示出了结晶形式IX的化合物1的X射线衍射图谱;

[0041] 图20示出了形式IX的化合物1的差示扫描量热法和热重分析;

[0042] 图21示出了用于所选固态形式的化合物1的转化图;以及

[0043] 图22示出了用于具有固体形式的化合物1的药物制剂的示例性片剂制造过程。

具体实施方式

[0044] 本文提供了化合物1的十种固态形式。固态形式的化合物1被鉴定为无定形形式和被指定为形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII和形式IX的九种结晶形式。在一些实施方案中,本文公开了包含固态形式的化合物1的药物组合物。在一些实施方案中,本文公开了包含无定形形式、形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII、形式IX或其任何组合的药物组合物。

[0045] 九种晶体形式被鉴定,将其分配为形式I-形式IX,包括一种一水合物(形式I)四种无水物(形式II、形式III、形式V和形式IX)、一种半水合物(形式IV)和三种溶剂化物(形式VI、形式VII和形式VIII)。这些形式的表征数据呈现在表15中。相互转化研究表明,形式II在非水性溶剂中是最稳定的形式并且对于RT在 $a_w \leq 0.35$ 处以及对于 50°C 在 $a_w \leq 0.55$ 处是

物理稳定的。形式I对于50°C在 $aw \geq 0.75$ 处以及对于RT在 $aw \geq 0.55$ 处相比于其它形式也显示出更优异的稳定性。在通过DSC加热期间,在去溶剂化和再结晶之后,三种溶剂化物(形式VI、形式VII和形式VIII)转化为形式II。图21中示出了不同形式的转化图。通过DVS、溶解度测试和稳定性测试对形式II进行评估。DVS结果表明其是轻微吸湿的,在90%RH处吸水率为0.47%。溶解度结果显示出其在SGF中具有最高的溶解度(0.8mg/mL)并在水中具有低溶解度(约3 μ g/mL)。在24h,在FeSSIF中的溶解度是在FaSSIF中的溶解度的约三十倍高。形式II在RT/92.5%RH经历2天是物理稳定的,在40°C/75%RH经历6天是物理稳定和化学稳定的。在60°C经历3天和7天,纯度降低约0.3%,主要由于在RRT 0.9、0.91和1.07处杂质增加。

[0046] 定义

[0047] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的本领域技术人员通常理解的含义相同的含义。本文所提及的所有专利和出版物均通过引用并入。

[0048] 除非上下文另有明确规定,否则如说明书和权利要求书中所使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数引用。

[0049] 术语“水合物”和“溶剂化物”意为描述包括一定量的水或溶剂的结晶化合物1形式,如通过来源于差示扫描量热法(DSC)实验、热重分析(TGA)实验、X射线衍射实验和/或用于产生固体结晶形式的程序的数据所支持。在一些实施方案中,溶剂化物结晶形式或水合物结晶形式包含样品总重量的至少1.5%、1.75%、2.0%、2.5%、3.0%、4.0%、5.0%、6.0%、7.0%、8.0%、9.0%、10.0%、15.0%或20.0%作为水、溶剂或其组合,如通过TGA测定的。在一些实施方案中,溶剂化物结晶形式或水合物结晶形式显示出在用于产生结晶形式的水或溶剂的沸点的30°C之前或30°C内的至少一个DSC吸热起始。例如,水合物结晶形式可以具有在108°C处的DSC吸热起始与位于124°C处的吸热峰。

[0050] 被称为“溶剂化物”或“水合物”的结晶固体形式并不意在为限制性的。例如,溶剂化物或水合物可以包括结晶固体形式中的水和溶剂的组合。

[0051] 术语“类型”、“形式”和“图谱”意在可互换使用,并且意指具有本文所描述的特性的特定结晶材料。例如,“结晶类型A”、“结晶形式A”和“XRPD图谱A”是指相同的结晶物质。罗马数字和整数也意在是可互换的,例如“形式1”和“形式I”是等同的。

[0052] 当提及数字或数值范围时,术语“约”意为所提及的数字或数值范围是实验变异性内(或统计实验误差内)的近似值,并且因此在一些情况下,该数字或数值范围将在所陈述的数字或数值范围的1%和15%之间变化。

[0053] 本文所使用的术语“基本相似”是指这样的分析谱,诸如XRPD图谱、DSC热谱图或TGA热谱图,其很大程度上在峰位置和峰强度两者上均类似于参考谱。

[0054] 化合物和固态形式的表征

[0055] 在一个实施方案中,本发明提供了固态形式的化合物1。在一个实施方案中,结晶形式由通过X射线粉末衍射(XRPD)衍射图确定的晶格间平面间隔表征。衍射图通常由绘制峰强度与峰位置(即,以度计的衍射角度 2θ (两个 θ))关系的图表来表示。可以根据峰位置及其相对强度选择给定化合物的特征峰,以将化合物和晶体结构区别于其它化合物和晶体结构。峰表提供相应的d-间距以帮助跨X射线辐射源的(例如铜和钼)的 2θ 测量结果的转化。无定形固态形式也通过XRPD表征。无定形固态形式显示出缺乏晶格间平面间隔。

[0056] 本领域技术人员认识到,对于同一化合物的给定结晶形式,X射线衍射(XRD)峰位置和/或强度的测量结果将在误差容限内变化。 2θ 度的值允许适当的误差容限。通常,误差容限由“ \pm ”表示。例如,“ $8.716^\circ \pm 0.3$ ”的 2θ 度指示从 $8.716^\circ + 0.3$ (即 9.016°)至 $8.716^\circ - 0.3$ (即 8.416°)的范围。根据样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人为操作变化、以及收集温度,本领域技术人员认识到,XRD的误差容限可以为 ± 0.5 ; ± 0.4 ; ± 0.3 ; ± 0.2 ; ± 0.1 ; ± 0.05 ;或更小。用于XRD分析的方法和设备的额外的细节在实施例部分中描述。

[0057] 在一个实施方案中,通过差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)表征结晶形式。DSC热谱图通常通过图表来表示,该图表绘制以瓦特/克(“W/g”)为单位的归一化热流与以摄氏度的所测量样品温度的关系。通常针对外推的起始和结束(开端(outset))温度、峰值温度和熔化热而评估DSC热谱图。DSC热谱图的单个最大值常被用作特征峰,以将一种结晶形式区别于另一种结晶形式。TGA热谱图通常通过图表来表示,该图表绘制失重百分比(%)与以摄氏度的所测量样品温度的关系。在本文所公开的图中,DSC和TGA热谱图已经被绘制为共享一个X轴(温度),但具有不同的Y轴,即分别对应于TGA和DSC测量结果的重量%和热流。

[0058] 本领域技术人员认识到,对于同一化合物的给定结晶形式,DSC和TGA热谱图的测量结果将在误差容限内变化。以摄氏度表示的单个最大值的值允许有适当的误差容限。通常,误差容限由“ \pm ”表示。例如,“ $53.1^\circ\text{C} \pm 10.0$ ”的单个最大值指示从 $53.1^\circ\text{C} + 10.0$ (即 63.1°C)至约 $53.1^\circ\text{C} - 10.0$ (即 43.1°C)的范围。根据样品制备技术、结晶条件、应用于仪器的校准技术、人为操作变化等,本领域技术人员认识到,对于本文所描述的任何粉末衍射反射而言,单个最大值的适当误差容限可以为 ± 10.0 ; ± 7.5 ; ± 5.0 ; ± 2.5 ; ± 2 ; ± 1.5 ; ± 1 ; ± 0.5 ;或更小。

[0059] 用于DSC和TGA热谱图分析的方法和设备的额外的细节在实施例部分中描述。结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0060] 本文提供了结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0061] 本文提供了结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式I通过显示出在 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $10.1^\circ \pm 0.3$ 和 $17.1^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 和 $16.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $12.1^\circ \pm 0.3$ 和 $15.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

[0062] 本文提供了结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式I通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$

的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式I通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式I通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式I通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式I通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式I通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0063] 本文提供了显示出如图2中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0064] 表1. 结晶固态形式的形式I的X射线粉末衍射图的峰列表。

	角度	d 值	相对强度
[0065]	5.015°	17.60533 Å	100.0%
	6.372°	13.85906 Å	2.0%
	7.866°	11.23075 Å	1.6%

[0066]

角度	d 值	相对强度
8.267 °	10.68709 Å	3.3%
8.516 °	10.37495 Å	10.9%
9.349 °	9.45255 Å	6.3%
10.087 °	8.76175 Å	22.8%
10.838 °	8.15650 Å	3.1%
12.107 °	7.30470 Å	7.1%
12.318 °	7.17967 Å	2.3%
12.707 °	6.96072 Å	1.1%
12.945 °	6.83316 Å	4.7%
13.244 °	6.67991 Å	1.0%
13.680 °	6.46771 Å	1.4%
14.291 °	6.19248 Å	0.3%
14.912 °	5.93602 Å	0.5%
15.184 °	5.83054 Å	3.7%
15.683 °	5.64595 Å	2.3%
16.326 °	5.42510 Å	3.8%
17.142 °	5.16865 Å	9.0%
17.665 °	5.01667 Å	1.7%
18.192 °	4.87246 Å	1.2%
18.824 °	4.71038 Å	0.7%
19.407 °	4.57026 Å	1.0%
19.972 °	4.44210 Å	2.1%
20.310 °	4.36905 Å	0.6%
20.587 °	4.31088 Å	0.8%
21.041 °	4.21875 Å	2.0%

[0067]

角度	d 值	相对强度
21.371 °	4.15441 Å	1.2%
21.828 °	4.06843 Å	3.1%
22.332 °	3.97767 Å	0.7%
22.966 °	3.86927 Å	0.4%
23.232 °	3.82561 Å	0.6%
23.961 °	3.71090 Å	0.9%
24.476 °	3.63389 Å	1.2%
24.784 °	3.58955 Å	6.5%
25.055 °	3.55124 Å	1.5%
25.793 °	3.45133 Å	7.9%
26.268 °	3.38999 Å	2.5%
26.752 °	3.32978 Å	2.3%
27.830 °	3.20311 Å	0.3%
28.373 °	3.14308 Å	1.5%
28.598 °	3.11889 Å	1.3%
29.237 °	3.05213 Å	1.1%
29.425 °	3.03309 Å	1.3%
30.141 °	2.96257 Å	0.3%
30.598 °	2.91940 Å	0.5%
30.983 °	2.88394 Å	1.3%
31.764 °	2.81487 Å	0.4%
32.447 °	2.75713 Å	0.2%
33.013 °	2.71113 Å	0.7%
34.275 °	2.61417 Å	0.3%
34.753 °	2.57925 Å	0.2%

角度	d 值	相对强度
35.576 °	2.52148 Å	0.4%
35.977 °	2.49428 Å	0.9%
[0068] 36.563 °	2.45566 Å	0.2%
36.933 °	2.43188 Å	0.4%
37.235 °	2.41285 Å	0.3%
38.884 °	2.31425 Å	1.1%
39.761 °	2.26518 Å	0.2%

[0069] 本文提供了显示出如图3中所示的TGA图谱的结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至76°C±10.0处的小于约4.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至76°C±10.0处的小于约3.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至76°C±10.0处的至少约2.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0070] 本文提供了结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图3中所示的在53.5°C±10.0、106.5°C±5.0和193.7°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在106.5°C±5.0处的吸热峰来表征。

[0071] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式I基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0072] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式I基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0073] 本文提供了结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-

基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0074] 本文提供了结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式II通过显示出在 2θ 值为 $11.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 和 $13.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 和 $22.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

[0075] 本文提供了结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式I通过选自 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式I通过选自 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式II通过选自 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式II通过选自 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式II通过选自 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式II通过选自 2θ 值为 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.3^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0076] 本文提供了显示出如图4中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0077] 表2. 结晶固态形式的形式II的X射线粉末衍射图的峰列表。

[0078]

角度	d 值	相对强度
6.465 °	13.66052 Å	12.0%
7.852 °	11.25009 Å	62.0%
9.484 °	9.31796 Å	36.5%
11.272 °	7.84321 Å	10.2%
11.750 °	7.52549 Å	100.0%
13.024 °	6.79233 Å	7.8%
13.664 °	6.47532 Å	44.3%
14.050 °	6.29832 Å	4.6%
15.419 °	5.74191 Å	11.1%
15.864 °	5.58185 Å	16.6%

[0079]

角度	d 值	相对强度
16.491 °	5.37118 Å	13.9%
17.771 °	4.98694 Å	13.0%
18.929 °	4.68442 Å	43.5%
19.803 °	4.47975 Å	19.6%
20.541 °	4.32026 Å	26.9%
20.797 °	4.26785 Å	20.8%
21.565 °	4.11742 Å	2.1%
22.327 °	3.97857 Å	26.7%
23.128 °	3.84263 Å	15.1%
23.508 °	3.78130 Å	14.4%
23.764 °	3.74115 Å	7.8%
24.514 °	3.62836 Å	2.0%
25.681 °	3.46615 Å	26.9%
26.315 °	3.38397 Å	25.7%
26.785 °	3.32566 Å	33.1%
29.403 °	3.03523 Å	11.2%
30.062 °	2.97021 Å	7.5%
31.189 °	2.86544 Å	3.2%
31.946 °	2.79921 Å	5.0%
33.078 °	2.70599 Å	5.9%
34.144 °	2.62389 Å	1.7%
36.746 °	2.44383 Å	4.5%

[0080] 本文提供了显示出如图5中所示的TGA图谱的结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔

基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至200°C ±10.0处的小于0.1% ±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至200°C ±10.0处的小于1.1% ±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0081] 本文提供了结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图5中所示的在193.1°C ±5.0处的吸热峰来表征。

[0082] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式II基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0083] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式II基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0084] 本文提供了结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0085] 本文提供了结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式III通过显示出在2θ值为8.7° ±0.3处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为5.0° ±0.3和12.8° ±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为23.9° ±0.3和24.3° ±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为11.5° ±0.3、20.3° ±0.3和21.2° ±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为11.6° ±0.3、15.9° ±0.3和25.8° ±0.3处的X射线粉末衍射反射。

[0086] 本文提供了结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式III通过选自2θ值为5.0° ±0.3、8.7° ±0.3、11.5° ±0.3、11.6° ±0.3、12.8° ±0.3、15.8° ±0.3、20.3° ±0.3、21.2° ±0.3、23.9° ±0.3、24.3° ±0.3和25.8° ±0.3的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式III通过选自2θ值为5.0° ±0.3、8.7° ±0.3、11.5° ±0.3、11.6° ±0.3、12.8° ±0.3、15.8° ±0.3、20.3° ±0.3、21.2° ±0.3、23.9° ±0.3、24.3° ±0.3和25.8° ±0.3的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式III通过选自2θ值为5.0° ±0.3、8.7° ±0.3、11.5° ±0.3、11.6° ±0.3、12.8° ±0.3、15.8° ±0.3、20.3° ±0.3、21.2° ±0.3、23.9° ±0.3、24.3° ±

0.3和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式III通过选自 2θ 值为 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式III通过选自 2θ 值为 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式III通过选自 2θ 值为 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 和 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0087] 本文提供了显示出如图7中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式III的1-((3S, 5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0088] 表3. 结晶固态形式的形式III的X射线粉末衍射图的峰列表。

[0089]

角度	d 值	相对强度
4.947 °	17.84963 Å	56.3%
5.148 °	17.15250 Å	15.6%
6.610 °	13.36200 Å	9.1%
7.753 °	11.39423 Å	19.3%
8.281 °	10.66901 Å	15.5%
8.692 °	10.16555 Å	100.0%
9.348 °	9.45269 Å	9.9%
9.812 °	9.00680 Å	9.7%
10.030 °	8.81180 Å	7.2%
11.474 °	7.70623 Å	31.0%
11.632 °	7.60126 Å	22.8%
12.010 °	7.36316 Å	6.2%
12.755 °	6.93471 Å	64.2%
13.537 °	6.53600 Å	11.7%
14.171 °	6.24466 Å	20.3%
14.709 °	6.01745 Å	12.0%
15.374 °	5.75889 Å	21.6%
15.843 °	5.58918 Å	23.0%
16.373 °	5.40942 Å	19.9%
17.450 °	5.07817 Å	9.7%
17.945 °	4.93913 Å	21.9%
18.542 °	4.78127 Å	8.3%

角度	d 值	相对强度
18.858 °	4.70186 Å	10.9%
18.835 °	4.70770 Å	9.8%
19.801 °	4.48011 Å	17.0%
20.320 °	4.36675 Å	24.7%
20.490 °	4.33109 Å	10.9%
20.684 °	4.29079 Å	8.8%
21.221 °	4.18346 Å	33.1%
22.205 °	4.00019 Å	5.5%
23.865 °	3.72561 Å	32.4%
24.306 °	3.65892 Å	40.7%
24.711 °	3.59998 Å	9.1%
25.143 °	3.53900 Å	4.9%
25.728 °	3.45990 Å	18.1%
26.309 °	3.38482 Å	9.0%
26.348 °	3.37980 Å	7.0%
26.686 °	3.33784 Å	11.7%
27.166 °	3.27988 Å	9.0%
27.516 °	3.23895 Å	6.1%
28.112 °	3.17164 Å	3.9%
28.658 °	3.11244 Å	4.4%
29.717 °	3.00395 Å	3.5%
30.595 °	2.91972 Å	4.1%

[0091] 本文提供了显示出如图8中所示的TGA图谱的结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙

炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示在升至205°C±10.0处的小于2.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示在升至205°C±10.0处的小于1.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示在升至205°C±10.0处的至少0.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0092] 本文提供了结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC如图8中所示的在164.0°C±5.0和190.6°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在190.6°C±5.0处的吸热峰来表征。

[0093] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式III基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0094] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式III基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0095] 本文提供了结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0096] 本文提供了结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式IV通过显示在2θ值为5.1°±0.3处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示在2θ值为10.2°±0.3和8.6°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示在2θ值为12.2°±0.3和17.3°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示在2θ值为6.4°±0.3、13.4°±0.3和15.3°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示在2θ值为15.8°±0.3和26.0°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

[0097] 本文提供了结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式IV通过选自2θ值为5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IV通过选自2θ值为5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、

17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IV通过选自2θ值为5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IV通过选自2θ值为5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IV通过选自2θ值为5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IV通过选自2θ值为5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3和26.0°±0.3的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0098] 本文提供了显示出如图9中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0099] 表4. 结晶固态形式的形式IV的X射线粉末衍射图的峰列表。

[0100]

角度	d 值	相对强度
5.063 °	17.43962 Å	100.0%
6.434 °	13.72583 Å	2.5%
7.935 °	11.13263 Å	0.4%
8.580 °	10.29804 Å	5.4%
9.413 °	9.38766 Å	1.8%
10.189 °	8.67505 Å	25.1%
10.938 °	8.08234 Å	2.0%
12.174 °	7.26460 Å	3.3%
12.520 °	7.06440 Å	0.4%
13.128 °	6.73853 Å	1.8%
13.355 °	6.62459 Å	2.6%
13.841 °	6.39315 Å	0.5%
15.315 °	5.78084 Å	2.4%
15.739 °	5.62617 Å	2.0%
16.491 °	5.37097 Å	0.9%
17.265 °	5.13216 Å	3.2%
17.887 °	4.95502 Å	0.7%
18.957 °	4.67754 Å	0.6%
19.608 °	4.52371 Å	0.8%
20.085 °	4.41743 Å	0.8%
21.312 °	4.16570 Å	0.4%
21.551 °	4.12009 Å	0.5%
21.963 °	4.04376 Å	1.1%

角度	d 值	相对强度
23.413 °	3.79652 Å	0.5%
25.265 °	3.52229 Å	1.7%
25.980 °	3.42683 Å	2.0%
26.474 °	3.36405 Å	0.6%
[0101] 26.876 °	3.31460 Å	0.8%
28.559 °	3.12298 Å	0.4%
29.503 °	3.02516 Å	0.3%
29.605 °	3.01500 Å	0.4%
31.105 °	2.87296 Å	0.2%
32.706 °	2.73588 Å	0.3%

[0102] 本文提供了显示出如图10中所示的TGA图谱的结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至94°C ± 10.0处的小于2.9% ± 0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至94°C ± 10.0处的小于1.9% ± 0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至94°C ± 10.0处的至少0.9% ± 0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0103] 本文提供了结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图10中所示的在66.2°C ± 5.0、106.4°C ± 5.0和193.6°C ± 5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在106.4°C ± 5.0处的吸热峰来表征。

[0104] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式IV基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0105] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式IV基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案

中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0106] 本文提供了结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0107] 本文提供了结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式V通过显示出在 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $10.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $6.4^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 和 $15.6^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $13.5^\circ \pm 0.3$ 和 $25.8^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

[0108] 本文提供了结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式V通过选自 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式V通过选自 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式V通过选自 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式V通过选自 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式V通过选自 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式V通过选自 2θ 值为 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 和 $25.6^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0109] 本文提供了显示出如图11中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0110] 表5. 结晶固态形式的形式V的X射线粉末衍射图的峰列表。

角度	d 值	相对强度
5.130 °	17.21082 Å	100.0%
6.422 °	13.75299 Å	8.9%
8.116 °	10.88471 Å	1.4%
8.659 °	10.20331 Å	5.2%
9.287 °	9.51492 Å	1.6%
10.362 °	8.52992 Å	34.8%
11.049 °	8.00161 Å	1.9%
11.878 °	7.44488 Å	6.9%

[0111]

角度	d 值	相对强度
12.854 °	6.88132 Å	0.9%
12.892 °	6.86141 Å	1.2%
13.528 °	6.54015 Å	6.1%
15.118 °	5.85576 Å	0.7%
15.582 °	5.68227 Å	4.3%
16.045 °	5.51928 Å	0.7%
17.433 °	5.08304 Å	2.8%
18.737 °	4.73211 Å	1.5%
25.773 °	3.45392 Å	4.4%
25.642 °	3.47125 Å	6.4%

[0112] 本文提供了显示出如图12中所示的TGA图谱的结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至101°C ± 10.0处的小于2.1% ± 0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至101°C ± 10.0处的小于1.1% ± 0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一

些实施方案中,结晶形式显示在升至 $101^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 处的至少 $0.6\% \pm 0.5$ 的失重,如通过热重分析所确定的。

[0113] 本文提供了结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图12中所示的在 $105.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 处的吸热峰来表征。

[0114] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式V基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0115] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式V基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0116] 本文提供了结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0117] 本文提供了结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式VI通过显示在 2θ 值为 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示在 2θ 值为 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示在 2θ 值为 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 和 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示在 2θ 值为 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示在 2θ 值为 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 和 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

[0118] 本文提供了结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式VI通过选自 2θ 值为 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VI通过选自 2θ 值为 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VI通过选自 2θ 值为 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 和 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 的至少三个X

射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VI通过选自 2θ 值为 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VI通过选自 2θ 值为 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VI通过选自 2θ 值为 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 和 $26.8^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0119] 本文提供了显示出如图13中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式VI的1-((3S, 5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0120] 表6. 结晶固态形式的形式VI的X射线粉末衍射图的峰列表。

角度	d 值	相对强度
5.118 °	17.25220 Å	96.8%
5.661 °	15.59764 Å	68.1%
[0121] 6.480 °	13.62986 Å	51.7%
7.426 °	11.89546 Å	25.9%
8.449 °	10.45656 Å	4.7%
9.473 °	9.32850 Å	100.0%
10.160 °	8.69938 Å	59.7%

[0122]

角度	d 值	相对强度
10.694 °	8.26621 Å	7.1%
10.936 °	8.08352 Å	5.4%
11.407 °	7.75083 Å	13.5%
11.966 °	7.39015 Å	4.7%
12.710 °	6.95911 Å	2.5%
13.249 °	6.67733 Å	9.6%
14.276 °	6.19910 Å	12.0%
14.949 °	5.92168 Å	18.6%
15.481 °	5.71904 Å	33.3%
17.018 °	5.20585 Å	5.8%
19.015 °	4.66351 Å	29.9%
19.528 °	4.54219 Å	60.5%
20.454 °	4.33846 Å	17.0%
21.145 °	4.19832 Å	3.7%
21.464 °	4.13670 Å	14.8%
22.078 °	4.02288 Å	10.9%
22.959 °	3.87056 Å	15.1%
23.673 °	3.75533 Å	81.8%
24.355 °	3.65178 Å	12.7%
24.678 °	3.60461 Å	29.6%
25.978 °	3.42711 Å	14.7%
26.218 °	3.39632 Å	12.4%
26.821 °	3.32138 Å	31.3%
27.309 °	3.26304 Å	3.4%
27.944 °	3.19029 Å	3.3%

角度	d 值	相对强度
28.794 °	3.09806 Å	12.3%
29.839 °	2.99193 Å	10.4%
30.119 °	2.96477 Å	7.5%
[0123] 31.038 °	2.87898 Å	4.0%
31.284 °	2.85696 Å	3.4%
31.919 °	2.80150 Å	4.2%
34.018 °	2.63328 Å	5.3%
36.369 °	2.46830 Å	2.9%
36.671 °	2.44865 Å	2.6%

[0124] 本文提供了显示出如图14中所示的TGA图谱的结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至126°C±10.0处的小于5.3%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至126°C±10.0处的小于4.3%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至126°C±10.0处的至少3.3%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0125] 本文提供了结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图14中所示的在112.3°C±5.0和193.7°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在193.7°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在151°C±5.0处的放热峰来表征。

[0126] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式VI基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0127] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式VI基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案

中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0128] 本文提供了结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0129] 本文提供了结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式VII通过显示出在 2θ 值为 $5.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $9.8^\circ \pm 0.3$ 和 $23.4^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 和 $15.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 和 $26.7^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在 2θ 值为 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

[0130] 本文提供了结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式VII通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VII通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VII通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VII通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VII通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VII通过选自 2θ 值为 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 和 $27.2^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0131] 本文提供了显示出如图15中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0132] 表7. 结晶固态形式的形式VII的X射线粉末衍射图的峰列表。

角度	d 值	相对强度
5.011 °	17.62041 Å	27.4%
5.411 °	16.32039 Å	100.0%
6.951 °	12.70685 Å	2.4%
8.517 °	10.37300 Å	4.2%
9.009 °	9.80757 Å	6.2%
9.770 °	9.04571 Å	30.4%
10.084 °	8.76462 Å	25.2%

[0133]

角度	d 值	相对强度
10.887 °	8.12038 Å	3.4%
13.598 °	6.50642 Å	12.0%
15.233 °	5.81186 Å	20.6%
18.127 °	4.89002 Å	4.2%
18.638 °	4.75703 Å	2.3%
19.521 °	4.54372 Å	2.8%
21.029 °	4.22119 Å	4.8%
23.404 °	3.79791 Å	26.8%
24.482 °	3.63307 Å	1.6%
25.589 °	3.47833 Å	9.6%
26.693 °	3.33700 Å	11.2%
27.204 °	3.27541 Å	5.3%
28.644 °	3.11397 Å	2.9%
30.906 °	2.89104 Å	3.6%
36.172 °	2.48132 Å	1.2%

[0134] 本文提供了显示出如图16中所示的TGA图谱的结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙

炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至119°C±10.0处的小于3.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至119°C±10.0处的小于2.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至119°C±10.0处的至少1.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0135] 本文提供了结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图16中所示的在120.8°C±5.0和195.1°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过195.1°C±5.0的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过163.3°C±5.0的放热峰来表征。

[0136] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式VII基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0137] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式VII基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0138] 本文提供了结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0139] 本文提供了结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式VIII通过显示出在2θ值为5.8°±0.3处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为5.2°±0.3和15.2°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为5.0°±0.3和10.1°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为8.4°±0.3、9.8°±0.3和23.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为10.4°±0.3、14.2°±0.3和25.5°±0.3处的X射线粉末衍射反射。

[0140] 本文提供了结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式VIII通过选自2θ值为5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VIII通过选自2θ值为

5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VIII通过选自2θ值为5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VIII通过选自2θ值为5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VIII通过选自2θ值为5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3和25.5°±0.3的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式VIII通过选自2θ值为5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3和25.5°±0.3的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0141] 本文提供了显示出如图17中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0142] 表8. 结晶固态形式的形式VIII的X射线粉末衍射图的峰列表。

角度	d 值	相对强度
4.980 °	17.72969 Å	57.8%
5.154 °	17.13212 Å	64.4%

[0144]

角度	d 值	相对强度
5.746 °	15.36778 Å	100.0%
8.418 °	10.49541 Å	31.3%
9.541 °	9.26238 Å	6.7%
9.790 °	9.02768 Å	38.3%
10.076 °	8.77188 Å	48.7%
10.392 °	8.50586 Å	22.2%
11.081 °	7.97852 Å	3.6%
11.620 °	7.60953 Å	10.0%
12.306 °	7.18670 Å	3.0%
12.933 °	6.83954 Å	21.1%
14.167 °	6.24659 Å	25.9%
15.192 °	5.82717 Å	60.9%
18.143 °	4.88550 Å	11.9%
18.629 °	4.75914 Å	6.5%
19.490 °	4.55090 Å	6.1%
20.989 °	4.22923 Å	4.1%
21.476 °	4.13425 Å	2.8%
22.311 °	3.98144 Å	3.4%
23.417 °	3.79584 Å	37.5%
24.364 °	3.65040 Å	7.4%
25.535 °	3.48561 Å	25.6%
26.685 °	3.33795 Å	10.4%
27.198 °	3.27612 Å	8.4%
28.648 °	3.11350 Å	3.3%
30.780 °	2.90253 Å	7.3%

[0145]	角度	d 值	相对强度
	36.087 °	2.48693 Å	1.8%

[0146] 本文提供了显示出如图18中所示的TGA图谱的结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至140°C±10.0处的小于7.4%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至140°C±10.0处的小于6.4%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至140°C±10.0处的至少5.4%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0147] 本文提供了结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图18中所示的在108.7°C±5.0和195.1°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在108.7°C±5.0或195.1°C±5.0处的吸热峰来表征。在一些实施方案中,DSC通过在169.2处的放热峰来表征。

[0148] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式VIII基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0149] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式VIII基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0150] 本文提供了结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0151] 本文提供了结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式IX通过显示出在2θ值为12.3°±0.3处的X射线粉末衍射反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为6.1°±0.3和13.4°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为7.9°±0.3和10.5°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为11.8°±0.3、25.0°±0.3和25.7°±0.3处的X射线粉末衍射反射。在一些实施方案中,结晶形式显示出在2θ值为18.6°

± 0.3 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 和 $25.2^\circ \pm 0.3$ 处的X射线粉末衍射反射。

[0152] 本文提供了结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中结晶形式IX通过选自 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少一个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IX通过选自 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少两个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IX通过选自 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少三个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IX通过选自 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少四个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IX通过选自 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少五个X射线衍射图谱反射来表征。在一些实施方案中,结晶形式IX通过选自 2θ 值为 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 和 $25.7^\circ \pm 0.3$ 的至少六个X射线衍射图谱反射来表征。

[0153] 本文提供了显示出如图19中所示的X射线粉末衍射图谱的结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0154] 表9. 结晶固态形式的形式IX的X射线粉末衍射图的峰列表。

[0155]

角度	d 值	相对强度
5.875 °	15.03174 Å	4.7%
6.101 °	14.47472 Å	62.2%
7.916 °	11.16015 Å	23.9%
10.031 °	8.81127 Å	2.8%
10.517 °	8.40485 Å	35.6%
11.801 °	7.49288 Å	19.3%
12.345 °	7.16409 Å	100.0%
13.352 °	6.62584 Å	37.5%
13.661 °	6.47673 Å	0.3%
15.448 °	5.73118 Å	4.8%
16.298 °	5.43422 Å	1.4%
17.798 °	4.97964 Å	2.5%
18.616 °	4.76243 Å	14.2%
19.323 °	4.58990 Å	5.3%
19.621 °	4.52084 Å	1.6%

[0156]

角度	d 值	相对强度
19.867 °	4.46542 Å	3.4%
20.275 °	4.37637 Å	0.6%
20.506 °	4.32765 Å	0.3%
20.949 °	4.23722 Å	0.5%
21.248 °	4.17815 Å	7.5%
21.542 °	4.12189 Å	3.5%
21.762 °	4.08071 Å	1.2%
22.362 °	3.97255 Å	7.0%
22.949 °	3.87216 Å	8.8%
23.328 °	3.81015 Å	0.9%
23.521 °	3.77926 Å	5.9%
23.824 °	3.73192 Å	0.2%
24.149 °	3.68236 Å	1.0%
24.604 °	3.61531 Å	1.6%
24.968 °	3.56338 Å	11.1%
25.176 °	3.53453 Å	8.9%
25.730 °	3.45958 Å	16.1%
26.681 °	3.33846 Å	4.0%
27.227 °	3.27267 Å	2.3%
27.703 °	3.21750 Å	0.5%
28.142 °	3.16833 Å	5.3%
28.640 °	3.11437 Å	1.8%
29.534 °	3.02207 Å	2.6%
29.993 °	2.97689 Å	0.7%
30.282 °	2.94911 Å	0.8%

[0157]

角度	d 值	相对强度
30.772 °	2.90325 Å	0.6%
31.307 °	2.85487 Å	0.3%
31.803 °	2.81146 Å	2.4%
32.096 °	2.78649 Å	0.9%
32.604 °	2.74424 Å	0.5%
33.412 °	2.67967 Å	2.9%
34.057 °	2.63036 Å	0.7%
34.602 °	2.59020 Å	0.6%
35.008 °	2.56108 Å	1.2%
35.761 °	2.50887 Å	0.3%
36.179 °	2.48085 Å	0.8%
37.367 °	2.40462 Å	1.0%
37.903 °	2.37187 Å	2.2%
39.081 °	2.30300 Å	0.7%

[0158] 本文提供了显示出如图20中所示的TGA图谱的结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至245°C±10.0处的小于2.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至245°C±10.0处的小于1.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。在一些实施方案中,结晶形式显示出在升至245°C±10.0处的至少0.9%±0.5的失重,如通过热重分析所确定的。

[0159] 本文提供了结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,其中DSC通过如图20中所示的在179.3°C±5.0处的吸热峰来表征。

[0160] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式IX基本没有其它结晶或无定形形式。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,其它结晶或无定形形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0161] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中结晶形式IX基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。无定形形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[0162] 在一些实施方案中,本发明提供了无定形固态的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,也称为化合物1。在一些实施方案中,无定形固态的化合物1显示出与图1中示出的X射线粉末衍射图谱基本相似的X射线粉末衍射图谱。

[0163] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中无定形固态的化合物1基本没有结晶形式。在一些实施方案中,结晶形式的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,结晶形式的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,结晶形式的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,结晶形式的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,结晶形式的量是1% (w/w) 或更少。

[0164] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中无定形固态的化合物1基本没有杂质。在一些实施方案中,杂质的量是20% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是15% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是10% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是2% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.5% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.1% (w/w) 或更少。在一些实施方案中,杂质的量是0.01% (w/w) 或更少。

[0165] 药物组合物

[0166] 在某些实施方案中,化合物1作为纯化学品施用。在其它实施方案中,将化合物1与基于所选择的施用途径和例如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) 中所描述的标准药学实践选择的药学上合适的或可接受的载剂(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理上合适的(或可接受的)赋形剂或生理上合适的(或可接受的)载剂)组合。

[0167] 本文提供了药物组合物,其包含化合物1的至少一种,以及一种或多种药学上可接受的载剂。如果载剂与组合物的其它成分相容并且对组合物的接受者(即对象或患者)无害,则载剂(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0168] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和化合物1。

[0169] 一个实施方案提供了制备药物组合物的方法,该方法包括将化合物1与药学上可接受的载剂混合。

[0170] 在某些实施方案中,化合物1基本是纯的,因为其含有少于约5%、或少于约1%、或少于约0.1%的其它有机小分子,诸如未反应的中间体或例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的合成副产物。

[0171] 合适的口服剂型例如包括片剂、丸剂、小袋,或者硬明胶或软明胶、甲基纤维素的胶囊或易溶解于消化道中的另一种合适的材料的胶囊。在一些实施方案中,使用合适的无毒固体载剂,其例如包括药物级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。)

[0172] 在一些实施方案中,制剂包含化合物1;药学上可接受的载剂;和崩解剂。在一些实施方案中,崩解剂选自天然淀粉、预胶化淀粉、淀粉钠、甲基结晶纤维素、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联的羧甲基纤维素钠、交联的羧甲基纤维素、交联的交联羧甲基纤维素、诸如羟基乙酸淀粉钠的交联淀粉、诸如交联聚维酮的交联聚合物、交联的聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、黏土或树胶。在一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0173] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和无定形形式的化合物1。

[0174] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式I的化合物1。

[0175] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式II的化合物1。

[0176] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式III的化合物1。

[0177] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式IV的化合物1。

[0178] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式V的化合物1。

[0179] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式VI的化合物1。

[0180] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式VII的化合物1。

[0181] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式VIII的化合物1。

[0182] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和结晶形式IX的化合物1。

[0183] 包含化合物1的组合物的剂量根据对象或患者(例如,人)的病况而不同。在一些实施方案中,此类因素包括一般健康状况、年龄和其它因素。

[0184] 将药物组合物以适用于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量以及合适的施用持续时间和施用频率将由患者的病况、患者疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式以及施用方法等因素确定。一般而言,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结局,诸如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总生存期,或症状严重性的减轻)的量提供组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。最佳剂量取决于患者的体重、重量或血容量。

[0185] 口服剂量通常范围为从约1.0mg至约1000mg,每天一至四次,或更多次。

[0186] 治疗方法

[0187] 一个实施方案提供了化合物1,用于在治疗人或动物体的方法中使用。

[0188] 一个实施方案提供了化合物1,用于在治疗癌症或肿瘤性疾病的方法中使用。

[0189] 一个实施方案提供了化合物1在制造用于治疗癌症或肿瘤性疾病的药物中的用途。

[0190] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0191] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用无定形形式的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含无定形形式的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0192] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式I的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式I的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0193] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式II的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式II的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0194] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式III的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式III的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0195] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式IV的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式IV的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0196] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式V的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式V的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0197] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式VI的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式VI的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0198] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式VI的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌

症的方法,包括向患者施用包含结晶形式VI的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0199] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式VII的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式VII的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0200] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式VIII的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式VIII的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0201] 在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用结晶形式IX的化合物1。在一些实施方案中,本文描述了治疗在有需要的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含结晶形式IX的化合物1和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0202] 本文提供了方法,其中药物组合物是口服施用的。本文提供了方法,其中药物组合物通过注射施用。

[0203] 根据本公开,其它实施方案和用途对于本领域技术人员来说将显而易见。以下实施例仅作为各种实施方案的说明提供,不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0204] 实施例

[0205] 本公开通过以下实施例被进一步说明,这些实施例不应被解释为以任何方式限制本发明。下文更详细地讨论了生成所示数据的实验程序。以说明性方式对本公开进行了描述,并且将被理解的是,所使用的术语旨在本质上是描述性的,而不是限制性的。

[0206] 一般实验、仪器和方法细节

[0207] PCT/US2020/057132的段落中描述了1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的一般合成。

[0208] X射线粉末衍射(XRPD)

[0209] 对于XRPD分析,使用了配备有LynxEye探测器的Bruker D8Advance X射线粉末衍射仪。所使用的XRPD参数列于表10中。

[0210] 表10. XRPD实验参数

	仪器	Bruker, D8 Advance
	辐射	Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)
	探测器	LynxEye
	扫描角度	3-40° (2 θ)
[0211]	扫描步	0.02° (2 θ)
	扫描速度	0.2 s/步
	管电压/电流	40 kV/40 mA
	发散狭缝	0.6 mm
	旋转	开启
	样品架	零背景样品盘

[0212] 差示扫描量热法 (DSC)

[0213] DSC使用Discovery DSC 250(TA Instruments,US) 进行。将样品放入铝针孔密封盘中,并准确记录重量。将样品以10°C/min的速率从25°C加热至最终温度。所使用的DSC参数列于表11中。

[0214] 表11.DSC实验参数

[0215]	仪器	TA.Discovery DSC 250
	样品盘	铝,有针孔
	温度范围	25-300°C
	加热速率	10°C/min
	吹扫气体	N2
	流量	50mL/min

[0216] 热重分析 (TGA)

[0217] TGA是在Discovery TGA 55(TA Instruments,US) 上进行的。将样品放入开放的配衡铝盘中,自动称重,然后插入到TGA炉中。将样品以10°C/min的速率从环境温度加热至最终温度。所使用的TGA参数列于表12中。

[0218] 表12.TGA实验参数

	仪器	TA, Discovery TGA 55
	样品盘	铝, 开放
	温度范围	RT-300 °C
[0219]	加热速率	10 °C/min
	吹扫气体	N2
	流量	平衡室: 40 mL/min
		样品室: 25 mL/min

[0220] 动态蒸汽吸附 (DVS)

[0221] 水分吸附/解吸数据是在DVS Intrinsic PLUS (SMS,UK) 上收集的。将样品放入配衡样品室中并自动称重。将样品在40°C/0%RH干燥,直到dm/dt小于0.002%并将其冷却至25°C。所使用的DVS参数列于表13中。

[0222] 表13.DVS实验参数

	仪器	SMS, DVS Intrinsic PLUS
	dm/dt	0.002%/min
	干燥/测量温度	40 °C/25 °C
	周期	全周期
	保存数据速率	5 s
[0223]	总流量	200 ccm
	实验后总流量	200 ccm
	每步最短时间	30 min
	每步最长时间	120 min
	方法	吸附: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90
		解吸: 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0

[0224] 偏振光光学显微术 (PLM)

[0225] 使用偏振光显微镜ECLIPSE LV100POL (Nikon, JPN) 进行光学显微术。将少量样品放在载玻片上,用或不用浸油,并用盖玻片将其覆盖。通过显微镜观察样品。

[0226] 质子核磁共振 (1H-NMR)

[0227] 在Bruker 400MHz仪器上采集¹H-NMR谱。除非另有说明,在DMSO-d₆溶剂中制备样品。使用MestReNova分析数据。高效液相色谱 (HPLC) 方法

[0228] 用Agilent HPLC 1260系列仪器进行HPLC分析。用于溶解度测试和稳定性测试的HPLC方法列于表14中。

[0229] 表14.HPLC实验参数

仪器	Agilent 1260 系列		
柱	Ascentis Express C18, 4.6*100 mm, 2.7 μm		
柱温	40 °C		
流动相	A: H ₂ O中的0.1% TFA B: ACN中的0.1% TFA		
流量	1.0 mL/min		
注射量	4 μL		
[0230] 探测器&波长	DAD; 225 nm		
运行时间	12 min		
后时间(Post time)	3 min		
稀释剂	ACN/水(1:1)		
梯度	时间 (min)	%A	%B
	0.0	80	20
	6.0	30	70
	8.0	0	100

[0231] 实施例1: 结晶形式I的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0232] 形式I最初鉴定自在50°C的水中的浆料实验,并且随后获得自在水中的滴溶剂研磨和在水性系统(包括MeOH/水、EtOH/水、丙酮/水、ACN/水和THF/水)中的反溶剂沉淀。通过TGA观察到归因于水的3.87%的失重,并且通过DSC观察到归因于脱水的RT-76°C的吸热峰。1mol水的理论水含量是3.3%,表明形式I是一水合物。DSC还显示出脱水之后在104°C和194

°C处的两个熔融峰,其分别对应于形式V和形式II的熔融。

[0233] 实施例2:结晶形式II的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0234] 形式II获得自在许多溶剂(包括在RT的MEK和IPAC,以及在50°C的MTBE、MEK、甲苯、IPA、EA)中的浆料实验。形式II还通过在THF/正庚烷或丙酮/MTBE中的反溶剂沉淀,以及缓慢冷却结晶形式EA来制备。通过TGA观察到无失重并且DSC显示出由于熔融的在191°C处的吸热峰。因此,形式II是无水物。DVS结果示出形式II是轻微吸湿的,在90%RH处吸水率为0.47%,并且在DVS测试之后晶体形式保持不变。

[0235] 实施例3:结晶形式III的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0236] 形式III获得自在50°C的正庚烷中的浆料实验。形式III是具有155°C的熔点和吸湿性的无水物。通过TGA观察到在RT-205°C在两个步骤中约1.9%的失重,其归因于吸附水。DSC示出紧随熔融峰的在161°C处的相变峰,以及在191°C处的熔融峰,表明在加热期间形式III转化为形式II。

[0237] 实施例4:结晶形式IV的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0238] 形式IV获得自经历3天的在RT的水中的浆料实验。分别通过TGA和DSC观察到在RT-94°C在两个步骤中1.8%的失重和由于脱水的41°C-66°C的宽吸热峰。0.5mol的理论水含量是1.65%,表明形式IV是半水合物。基于DSC数据,在脱水后形式IV可以转化为形式V,并且在加热期间转化为形式II。

[0239] 实施例5:结晶形式V的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0240] 形式V可以通过使形式I脱水来获得。形式V是具有102°C的熔点和吸湿性的无水物。在TGA中观察到在RT-100°C约1%的失重,这是由于吸附水的损失。

[0241] 实施例6:结晶形式VI的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0242] 形式VI产生自在RT的甲苯中的浆料研究。基于TGA、DSC和¹H NMR数据,形式VI是甲苯溶剂化物(通过NMR的3.5%甲苯)。去溶剂化之后,形式VI在加热期间通过DSC转化为形式II。

[0243] 实施例7:结晶形式VII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0244] 形式VII鉴定自在RT的IPA中的浆料研究。形式VII是在TGA中在RT-140°C具有2.9%失重的IPA溶剂化物,这归因于通过NMR的2.8%IPA。1mol IPA的理论IPA含量是

10.3%。去溶剂化之后,形式VII在加热期间转化为形式II。

[0245] 实施例8:结晶形式VIII的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0246] 形式VIII获得自通过快速冷却结晶的IPA。与形式VII类似,形式VIII还可以是在TGA中的两个步骤中在RT-140°C具有6.3%失重的IPA的溶剂化物,主要由于损失通过NMR的5% IPA。1mol IPA的理论IPA含量是10.3%,表明形式VIII是半IPA溶剂化物。去溶剂化之后,形式VIII在加热期间也会转化为形式II。

[0247] 实施例9:结晶形式IX的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0248] 形式IX在60°C从EA沉淀。基于¹H-NMR数据,TGA示出在RT-245°C在两个步骤中分别归因于吸附水和残余溶剂的1.8%的失重。DSC显示出由于熔融的在176°C的尖锐吸热峰,表明形式IX是含有在熔融期间释放的残余溶剂的无水物。

[0249] 实施例10:无定形形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0250] 在ACN、丙酮、甲醇、MEK、乙醇、乙酸乙酯和异丙醇中进行的缓慢蒸发产生无定形化合物1。

[0251] 实施例10:固体形式的1-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((1-环丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)的表征与比较

[0252] 所鉴定的固体形式的化合物1的表征数据的总结示于以下表15中。图21示出了固态形式的化合物1的转化图。

[0253] 表15. 表征数据的总结

形式 溶剂化	DSC, 起始 (°C) (ΔH , J/g)	TGA %失重/@T	¹ H-NMR 残余溶剂	说明
形式I 一水合物	26 (102) 102 (12.5) 193 (0.99)	3.9//RT-76 °C	未检测到	通过在水中的浆料获得
形式II 无水物	191 (66)	~0//RT-200 °C	未检测到	在大多数情况下 获得, 轻微吸湿, 在90%RH处增重0.47%
[0254] 形式III 无水物	155 (6.1) 161 (13.4, 放) 191 (47.2)	0.5//RT-59 °C 1.36/59-205 °C	未检测到	吸湿
形式IV 半水合物	41 (93.7), 102 (10.2) 194 (0.9)	0.85//RT-52 °C 1.0/52-94 °C	未检测到	在RT通过在水中的 浆料获得, 不可重复
形式V 无水物	102 (13)	1.1//RT-101°C	未检测到	脱水的形式I
形式VI 甲苯溶剂化物	107 (22.5) 138 (31.5, 放) 190 (36)	0.6//RT-61 °C 3.65/61-128 °C	3.5%的甲苯	在RT通过甲苯中的浆料获得
形式VII IPA溶剂化物	113 (29, 宽) 151 (30, 放) 193 (35)	2.8//RT-119 °C	2.8%的IPA	在RT通过IPA中的浆
形式VIII IPA溶剂化物	106 (53) 154 (10, 放) 194 (16)	3.3//RT-103 °C 3.1/61-140 °C	5%的IPA	在IPA中快速冷却
[0255] 形式IX 无水物	176 (62.7)	1.23//RT-155 °C 0.65/155-245 °C	0.6%的EA	在60 °C从EA获得

[0256] 溶解度测试

[0257] 在RT使用溶剂添加法, 经由样品的视觉评估, 在14种所选的溶剂中估计化合物1 (形式V) 的初步溶解度。结果总结在表16中。材料在MeOH、THF、丙酮、MEK和ACN中显示出相对高的溶解度 (>20mg/mL), 而在非极性溶剂和水中几乎不溶 (<1mg/mL)。

[0258] 表16. 化合物1的溶解度

溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
MeOH	>106	异丁醇	~6
THF	>100	IPA	~5
[0259] 丙酮	~34	IPAC	~4
MEK	~31	甲苯	<1
ACN	>27, <36	MTBE	<0.75
EtOH	~21	水	<1
EA	~8	正庚烷	<1

[0260] 浆料研究

[0261] 使用形式V作为起始材料,在RT经历3天和在50°C经历1天在许多溶剂中进行浆料研究。结果总结在表17中。形式II获得自大部分溶剂。形式I和形式III分别获得自在50°C的水和庚烷。形式IV、形式VI和形式VII分别获得自在RT的水、甲苯和IPA。

[0262] 表17. 浆料研究

[0263]

温度	溶剂	浆料浓度 (mg/mL)	XRPD 结果
50 °C	水	30	形式I
	MTBE	30	形式II
	庚烷	30	形式III
	异丁醇	34	胶状物
	MEK	70	形式II
	IPAC	50	形式II+形式III
	甲苯	50	形式II
	IPA	50	形式II
	EA	50	形式II
RT	水	30	形式IV
	MTBE	30	近似无定形
	庚烷	30	形式IV+V
	异丁醇	50	胶状物
	MEK	70	形式II
	IPAC	50	形式II
	甲苯	50	形式VI
	IPA	50	形式VII
	EA	50	胶状物

[0264] 相互转化研究

[0265] 在RT和50°C在IPAC中进行形式I、形式II和形式V的竞争性浆料。结果示出3天之后每一种混合物完全转化为形式II。分别在RT和50°C在IPA和IPAC中实施形式III和形式II的竞争性浆料,并且1天之后所有混合物转化为形式II。在RT和50°C在IPA和IPAC中还进行了形式II和形式IX的竞争性浆料。结果示出1天之后在50°C在IPA中混合物完全转化为形式II。在RT在IPA中以及在RT和50°C在IPA和EA中,所有混合物倾向于转化为形式II。发现在非水性溶剂中形式II是最稳定的形式。

[0266] 水活性研究

[0267] 在RT和50°C在具有不同水含量的IPA/水中还进行了形式I、形式II和形式V的水活性研究。结果示出形式II对于RT在 $a_w \leq 0.35$ 处以及对于50°C在 $a_w \leq 0.55$ 处是物理稳定的,而形式I对于50°C在 $a_w \geq 0.75$ 处以及对于RT在 $a_w \geq 0.55$ 处比形式II更稳定。发现形式II在非水性溶剂中是更稳定的形式,并且对于RT在 $a_w \leq 0.35$ 处以及对于50°C在 $a_w \leq 0.55$ 处也是

物理稳定的。

[0268] 稳定性研究

[0269] 分别在60°C经历7天、40°C/75%RH经历6天和RT/92.5%RH经历2天评估形式II的固体稳定性。形式II在40°C/75%RH经历6天是物理稳定和化学稳定的。在60°C经历3天和7天,化合物1的纯度降低约0.3%,这主要由于在RRT 0.9、0.91和1.07处杂质增加。形式II在高湿度条件下经历2天是物理稳定的。

[0270] 药品制剂和制造过程

[0271] 药品的制剂提供化合物1历经大约1hr时间段的立即释放。当片剂暴露于水并开始崩解时,药物物质会迅速从片剂芯释放。片剂旨在其中溶解度最高的胃中完全溶解。为了实现快速溶出,向制剂加入超级崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠。该制剂的其它组分包括填充剂(诸如微晶纤维素和甘露醇)、助流剂(诸如二氧化硅)和润滑剂(诸如硬脂酸镁)。片剂使用含有聚合物(诸如聚乙烯醇)、增塑剂(诸如PEG)、二氧化钛和其它如所需的着色颜料的非功能性包衣进行薄膜包衣。

[0272] 图22说明了用于示例性药品的制造过程。选择干法造粒过程来制造片剂,以便改善压片机中的共混物流和片剂芯制剂的重量均匀性。片剂制造过程由以下组成:首先在搅拌机中混合化合物1、微晶纤维素、甘露醇和交联羧甲基纤维素钠。使共混的材料通过Comil以分解任何聚集体,然后加入硬脂酸镁并进一步混合。经润滑的共混物通过诸如辊挤压的过程进行干法造粒以增加材料的密度,随后进行研磨。向颗粒状经研磨的材料加入交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁。将这种颗粒和颗粒外赋形剂的混合物混合以制备用于压片的最终组合物。使用旋转压片机将片剂芯压缩。压缩后,在包衣锅中使用水基薄膜包衣系统对片剂芯进行包衣。

[0273] 虽然本发明的优选实施方案已经在本文中示出和描述,但对于本领域技术人员而言将显而易见的是,此类实施方案仅作为示例提供。在不背离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本发明时可采用本文所描述的本发明的实施方案的各种替代方案。所附权利要求旨在限定本发明的范围,并由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

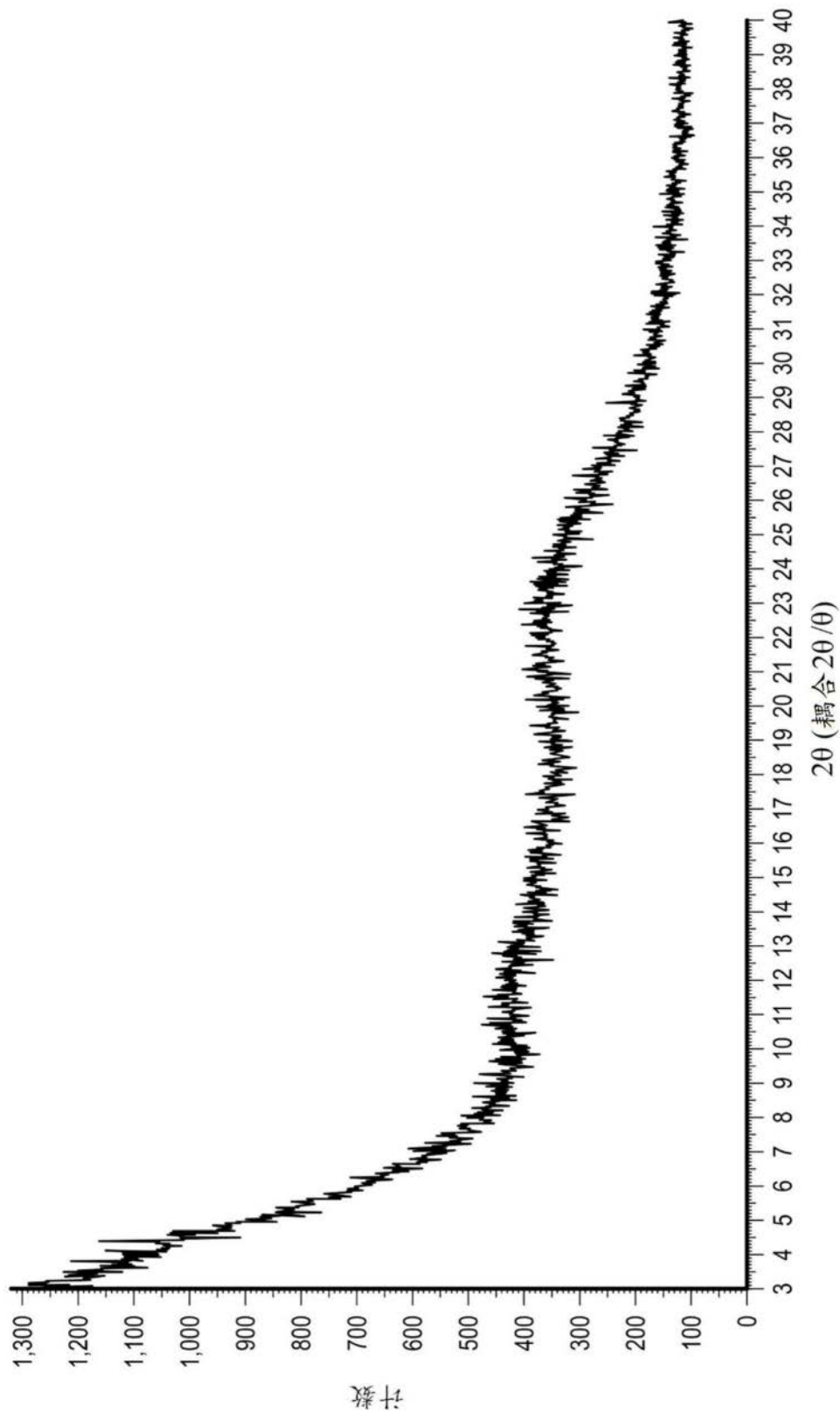


图1

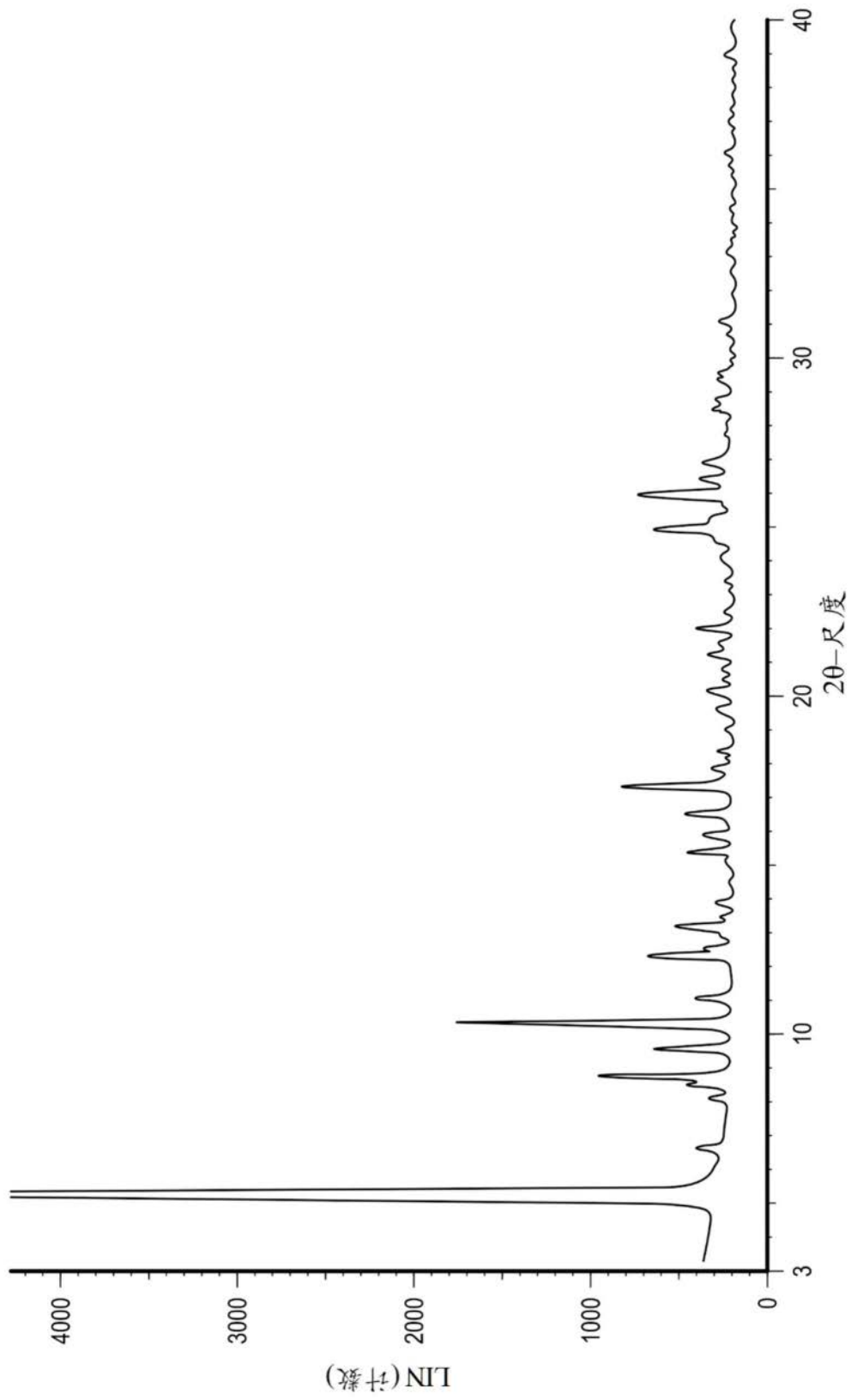


图2

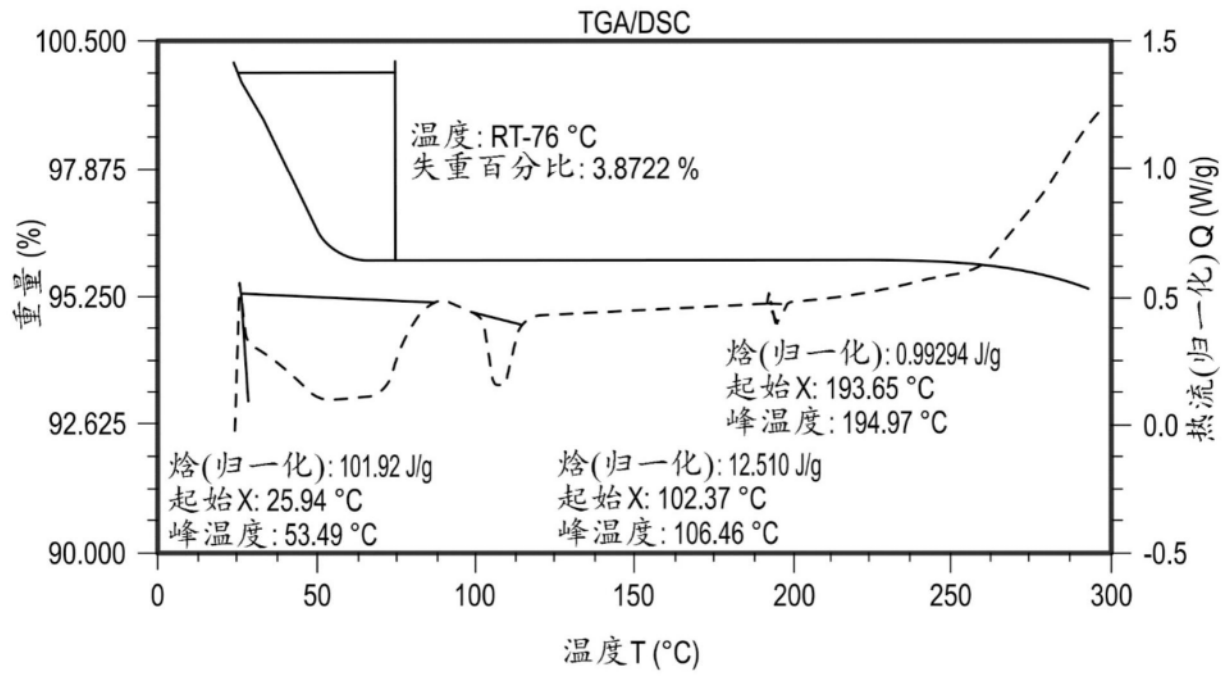


图3

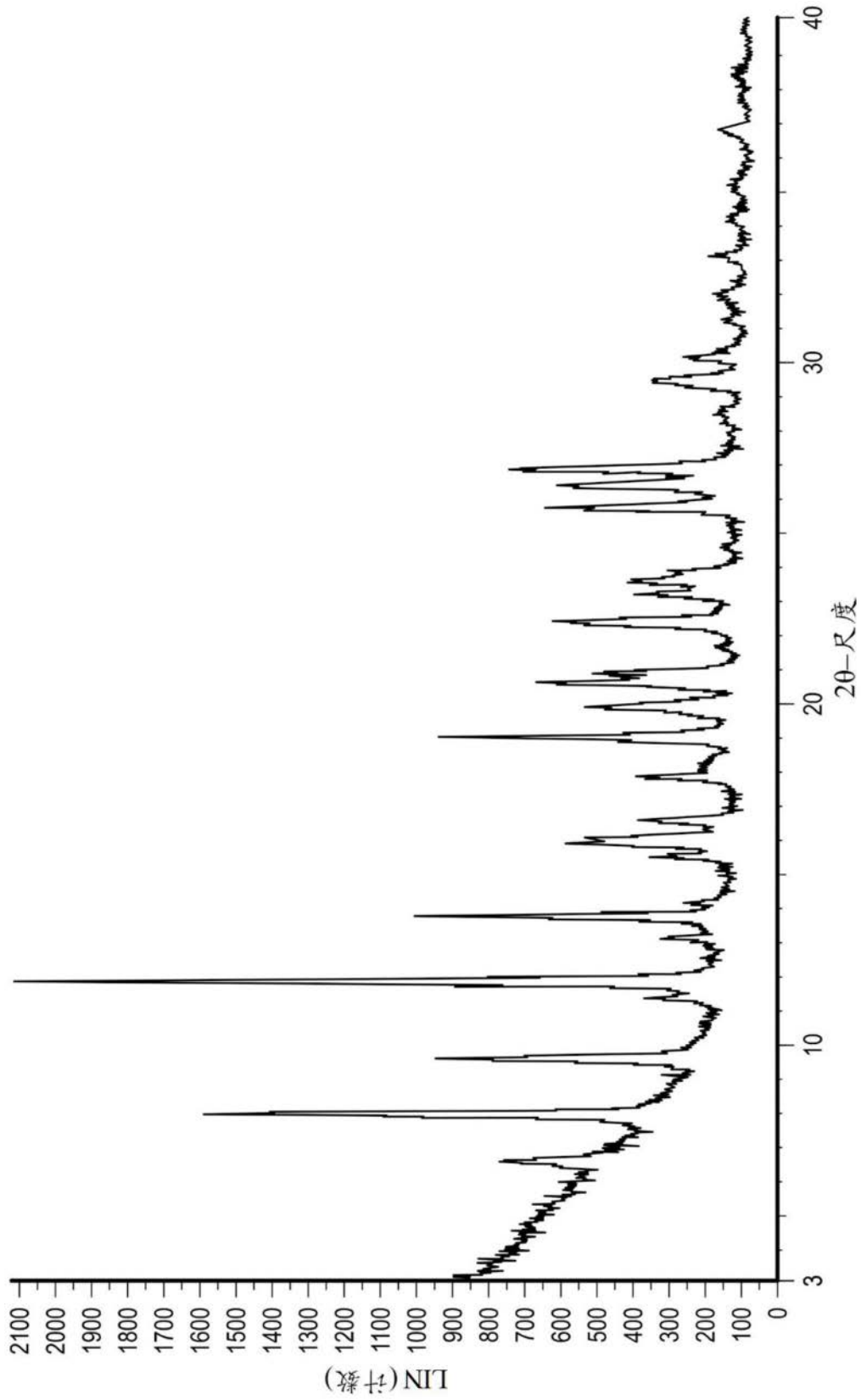


图4

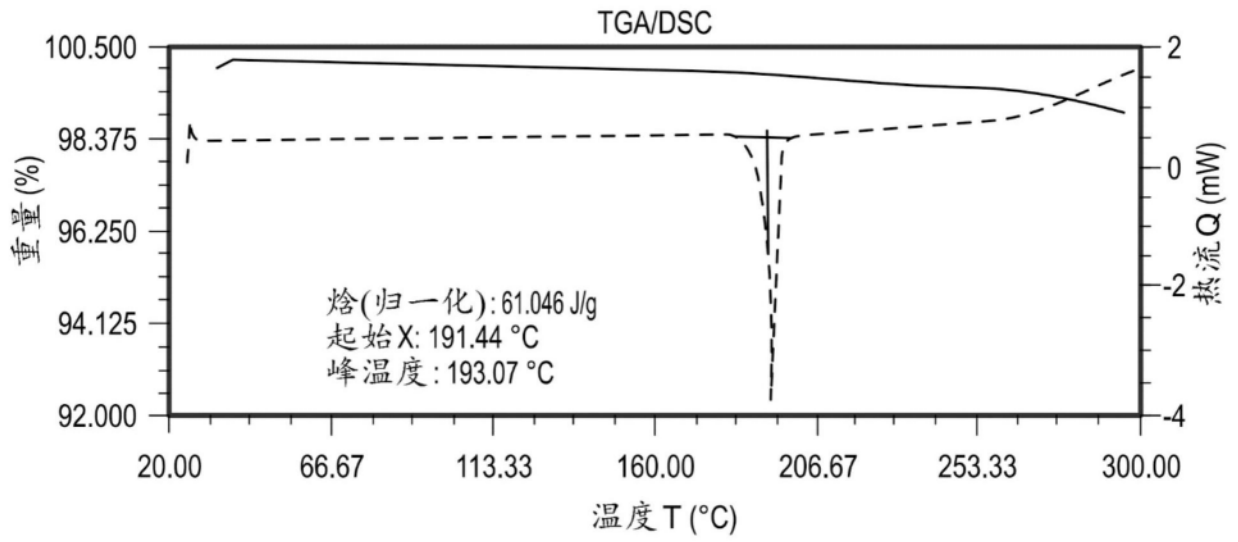


图5

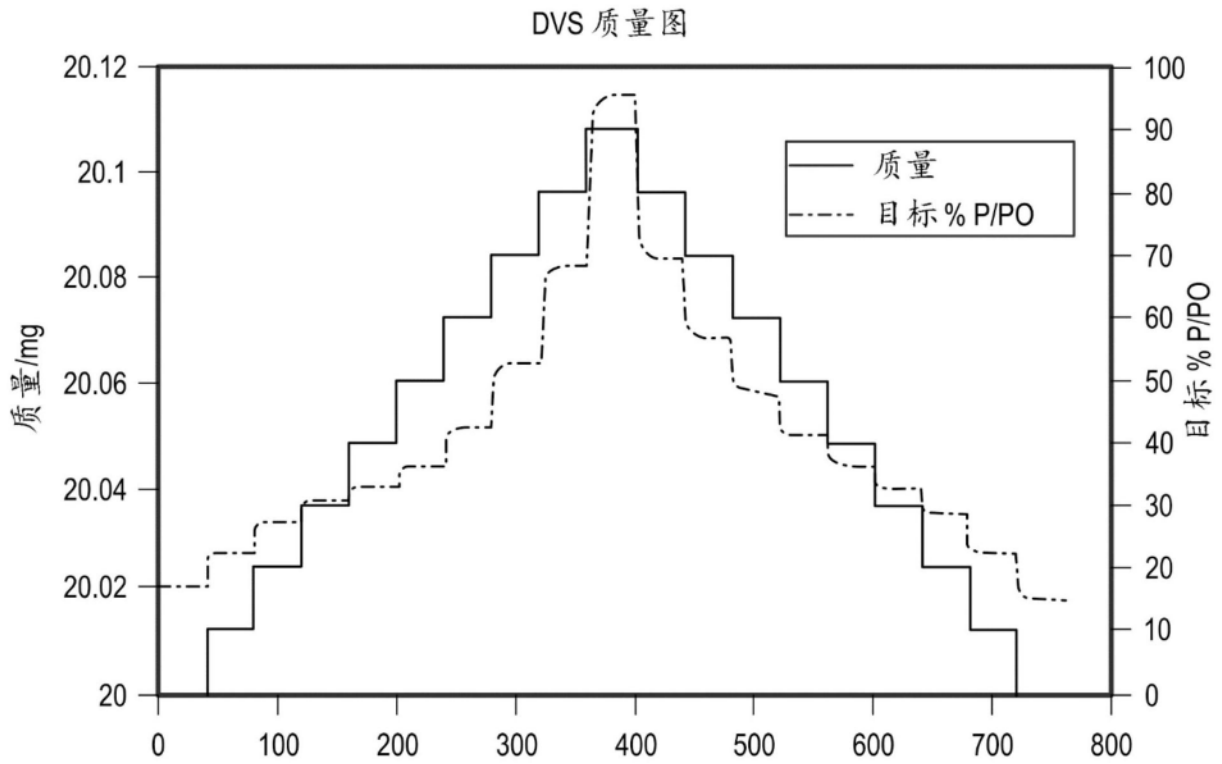
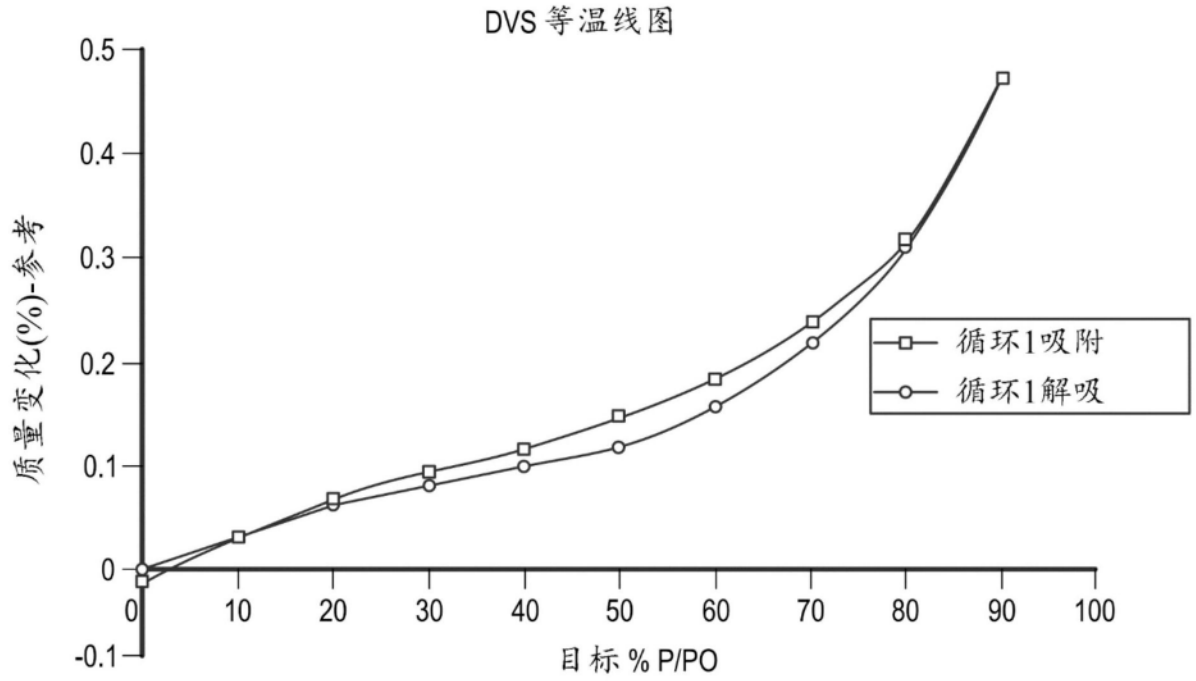


图6

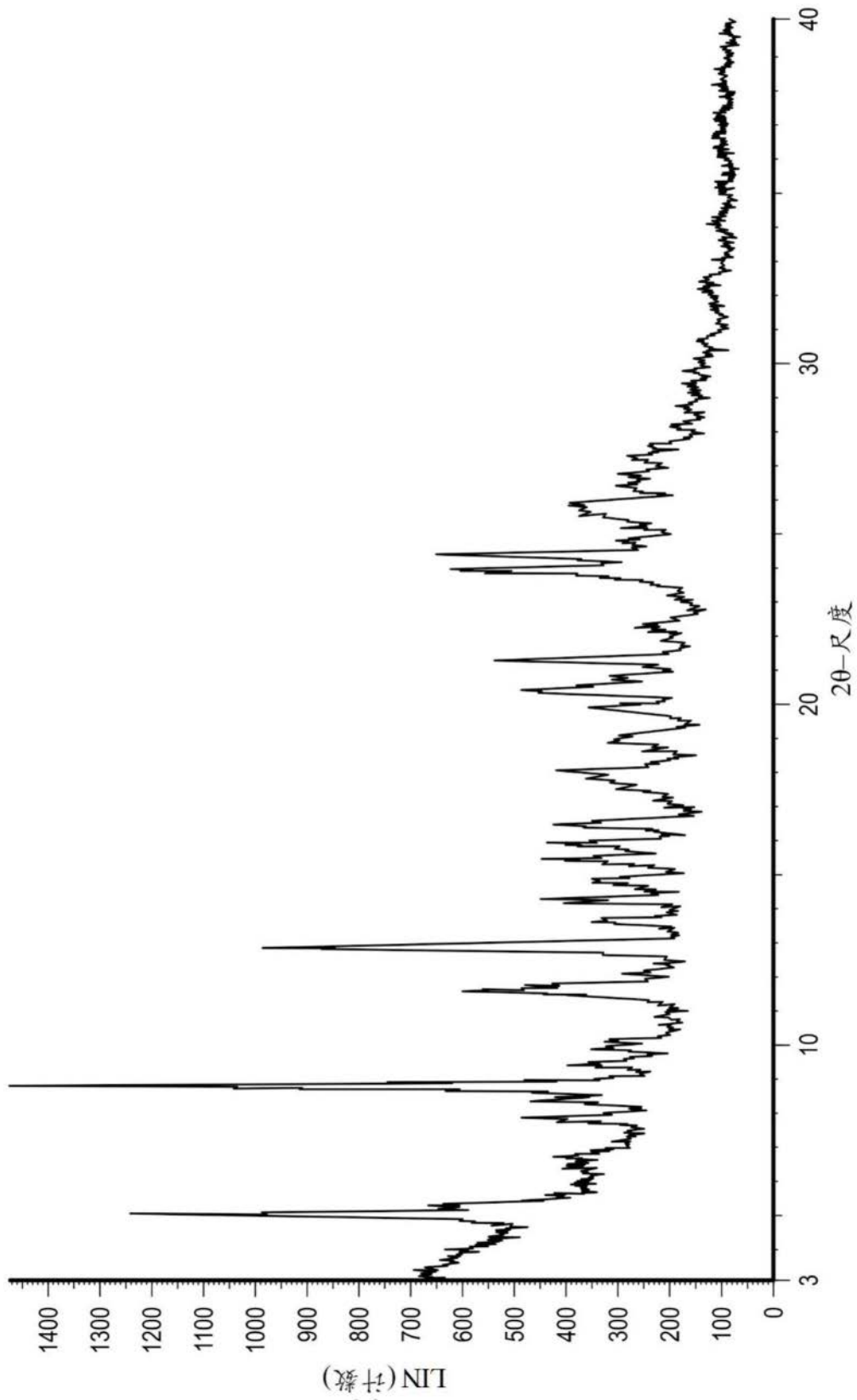


图7

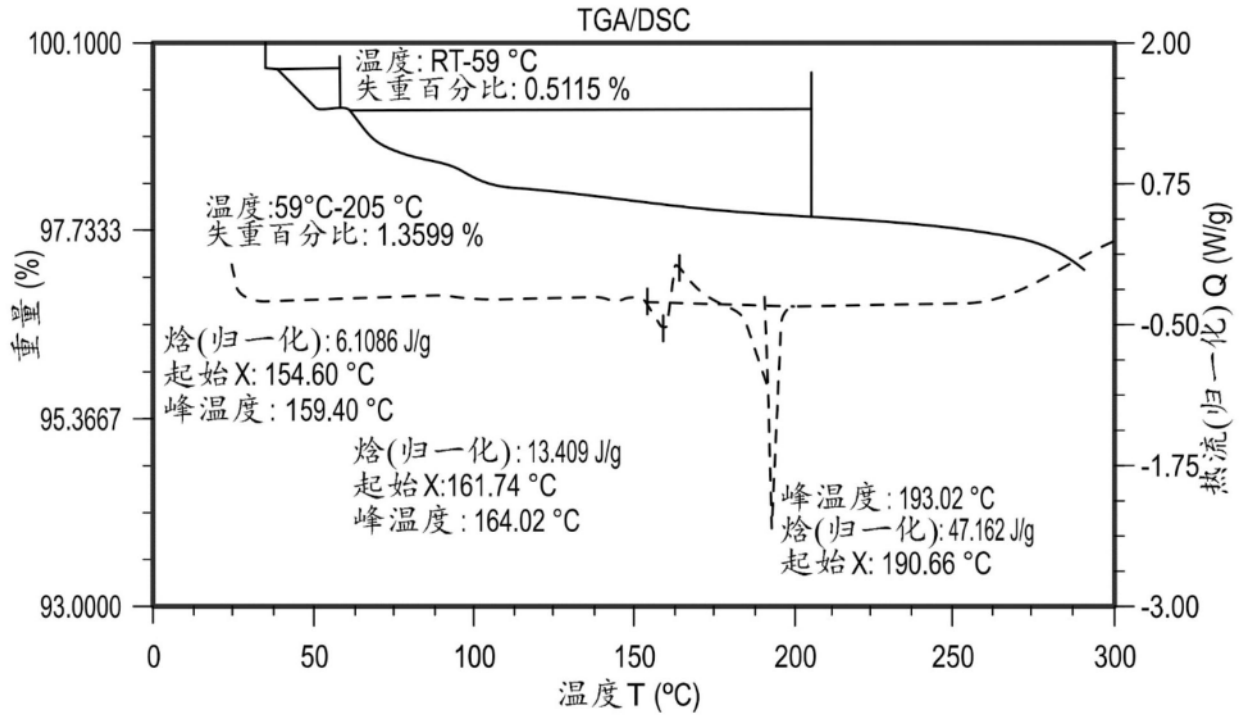


图8

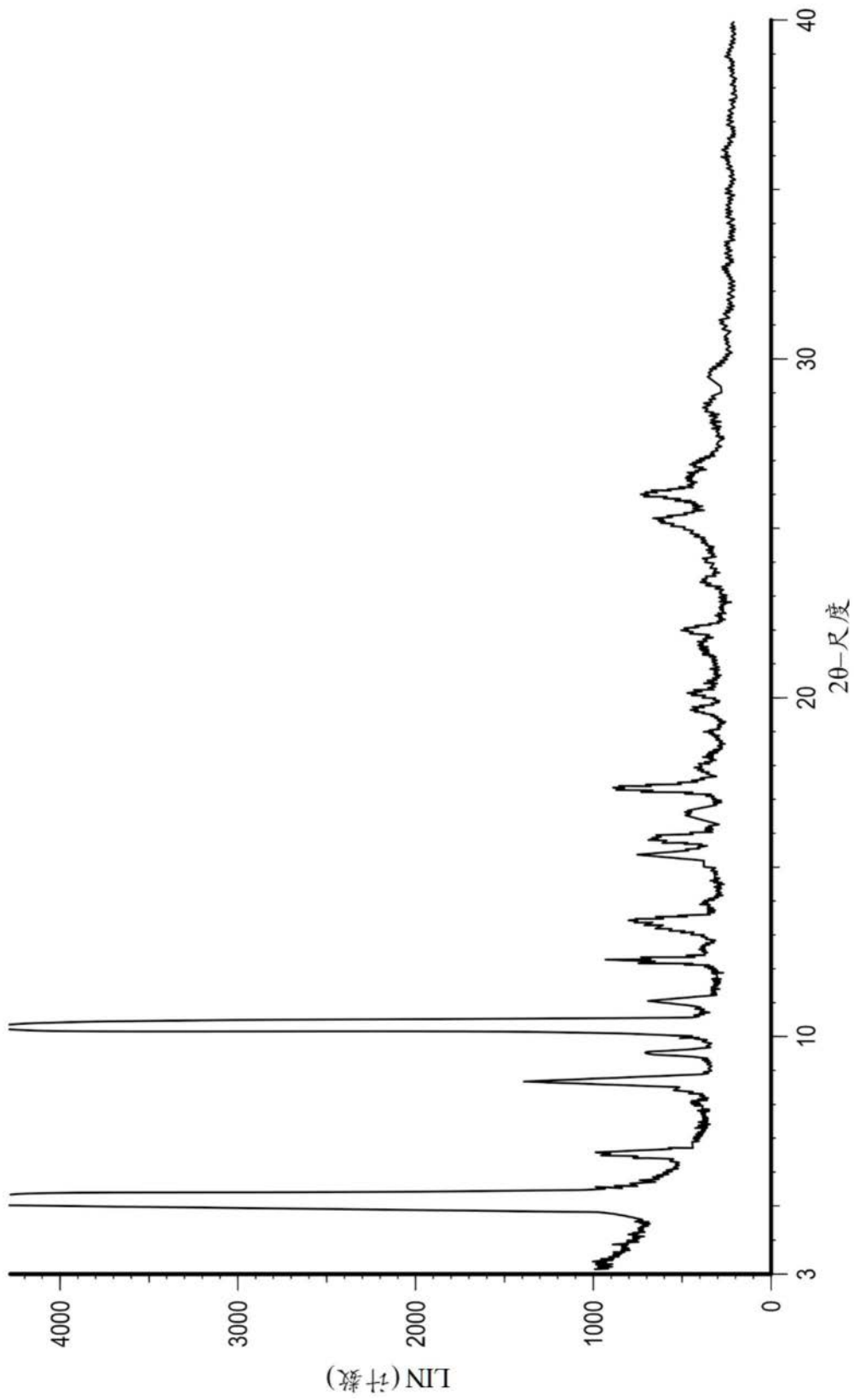


图9

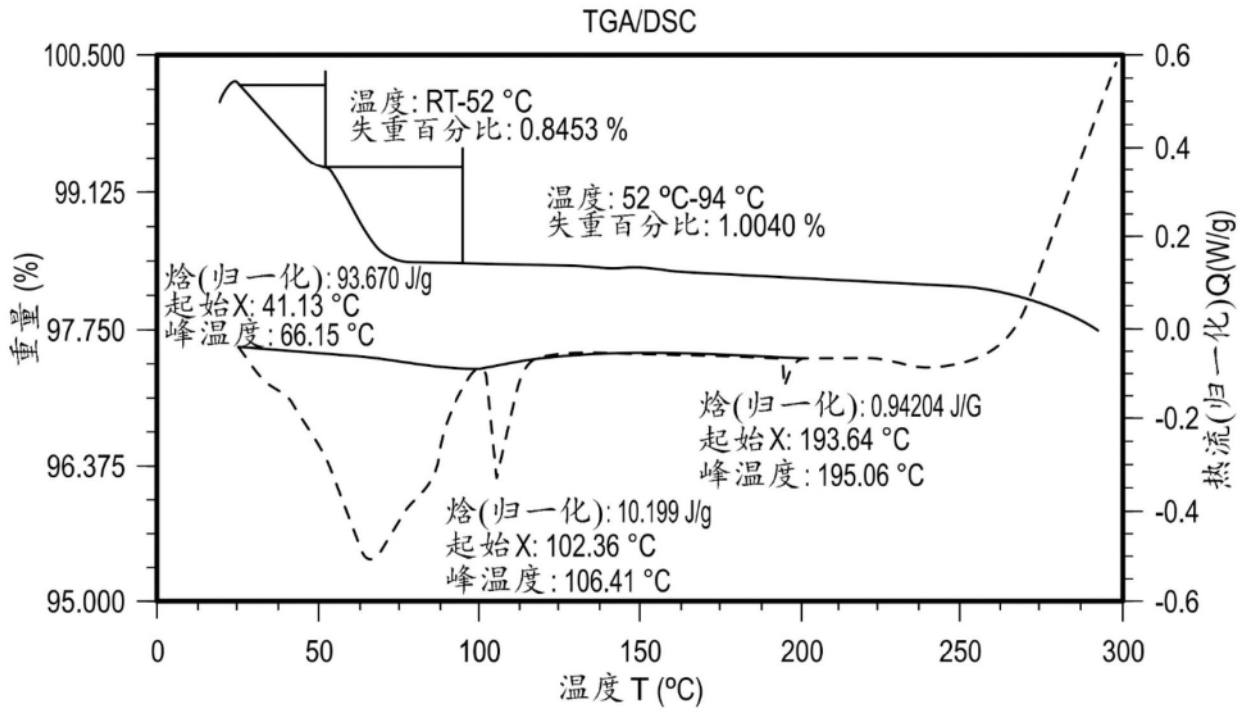


图10

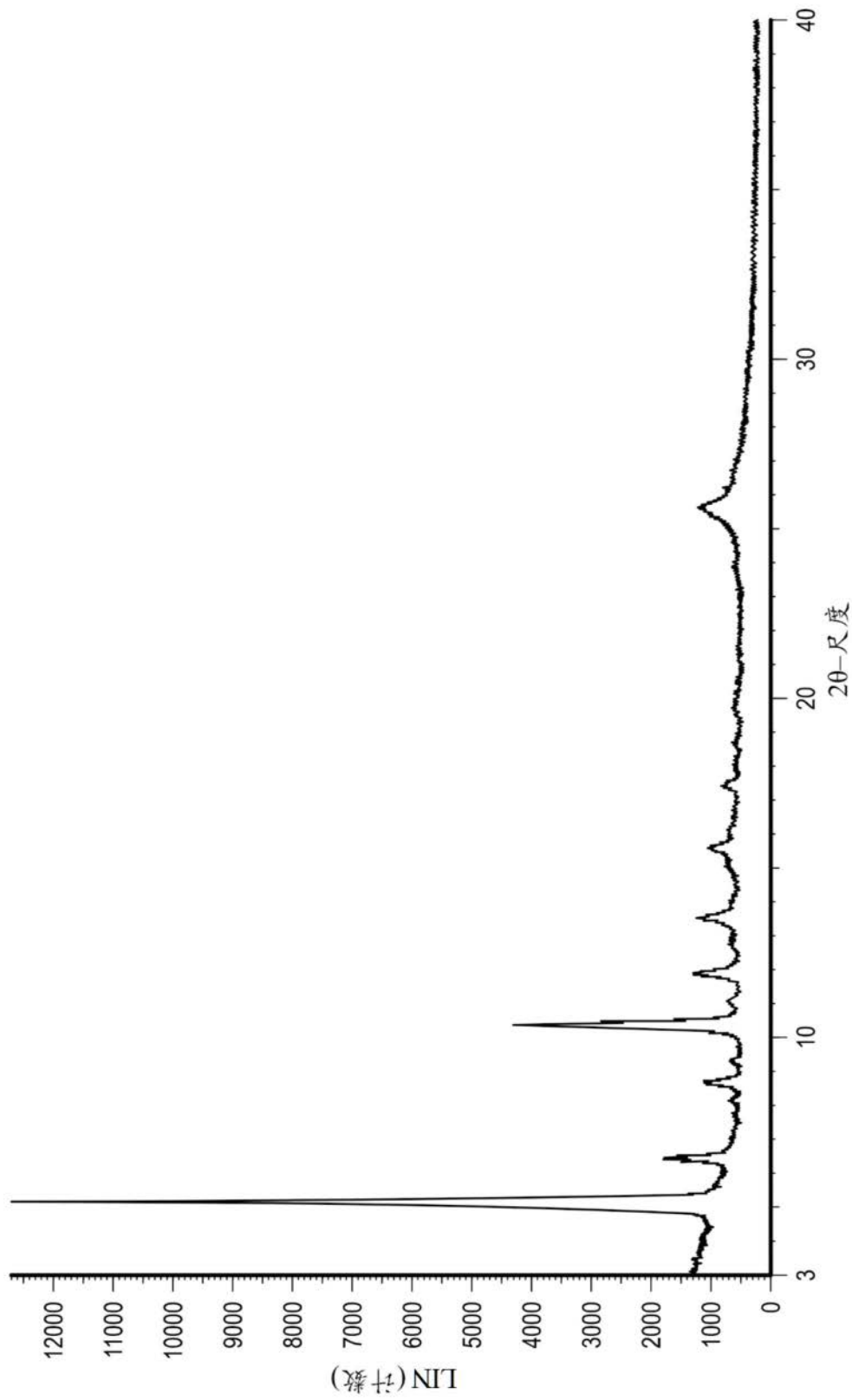


图11

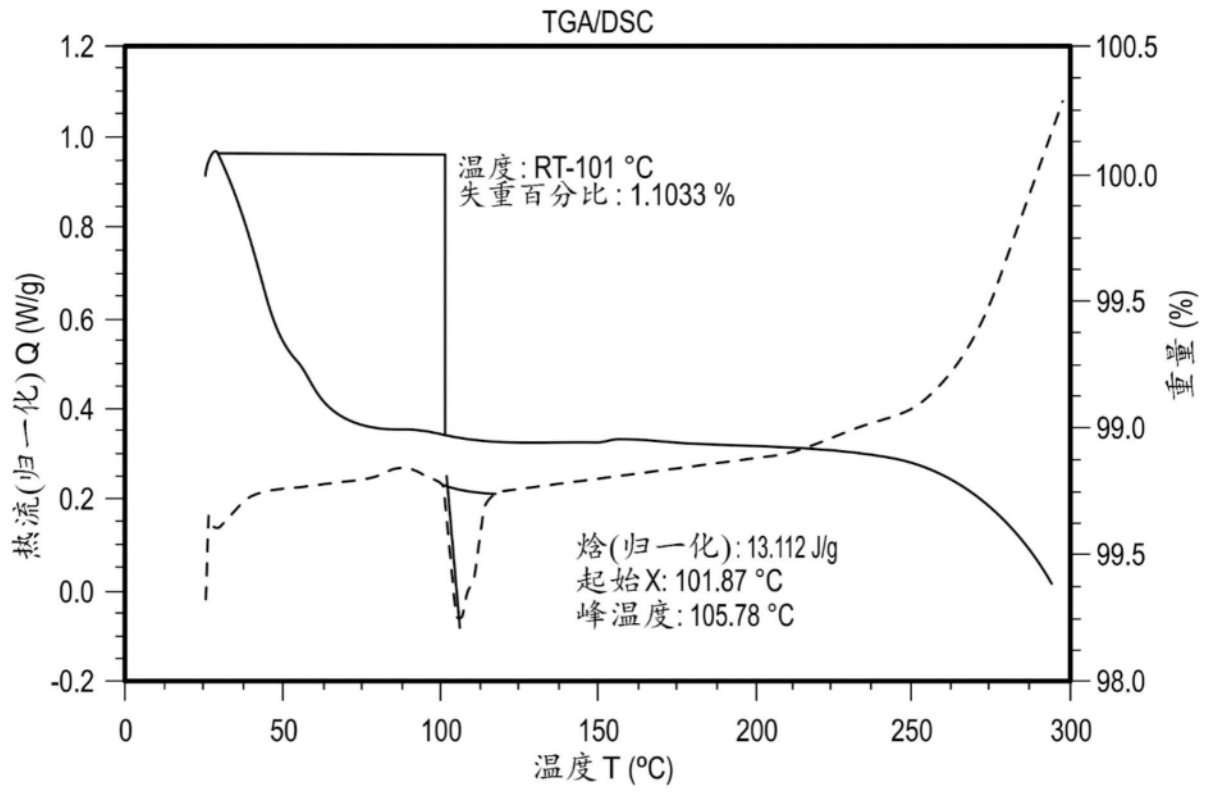


图12

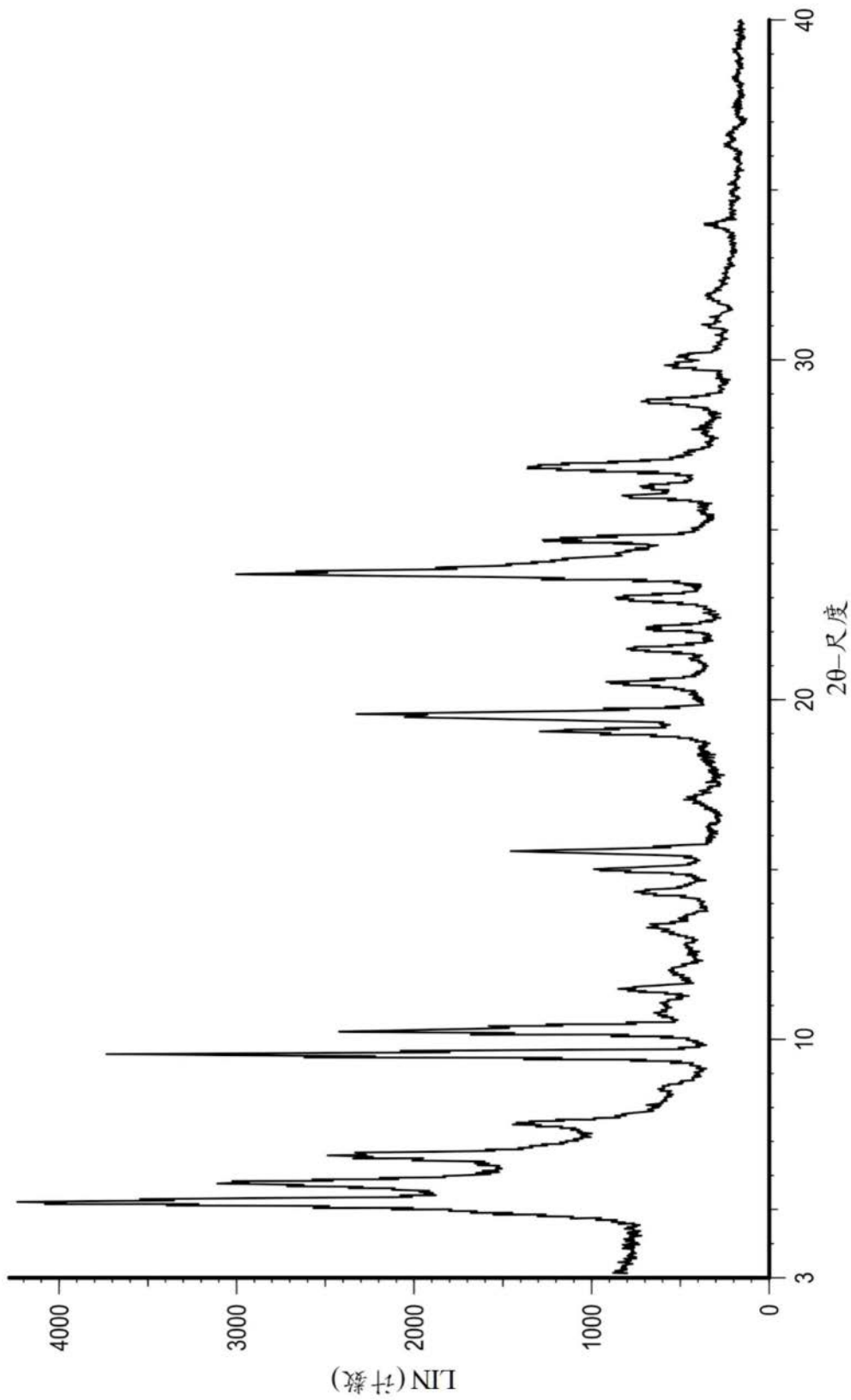


图13

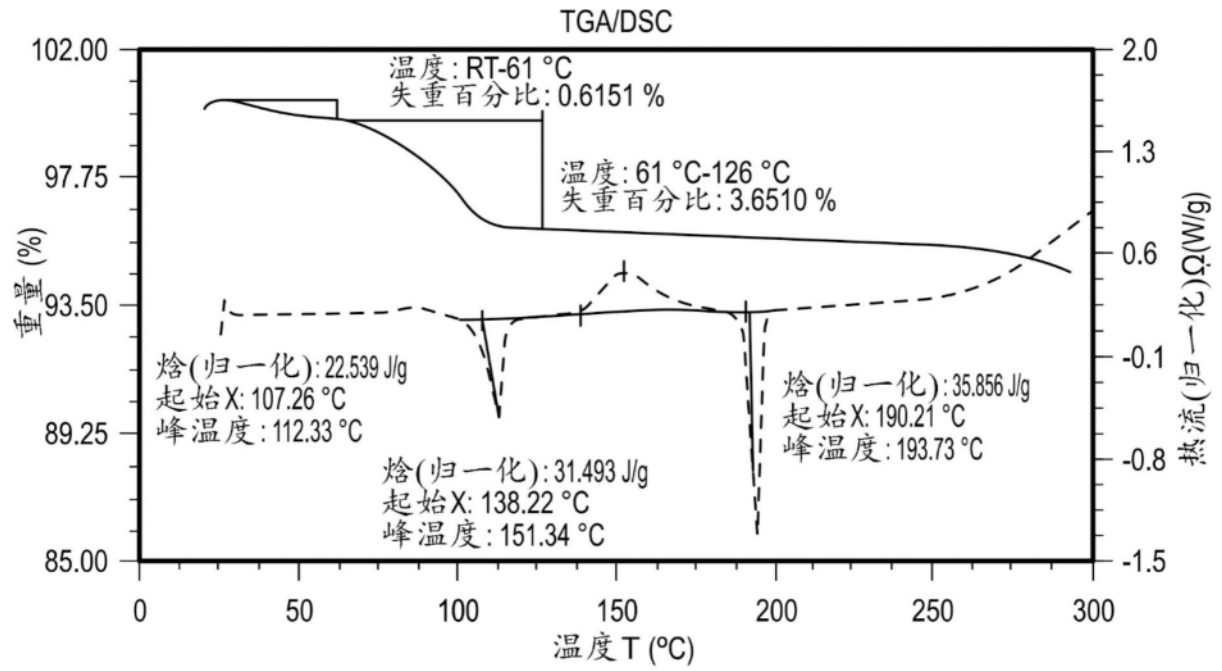


图14

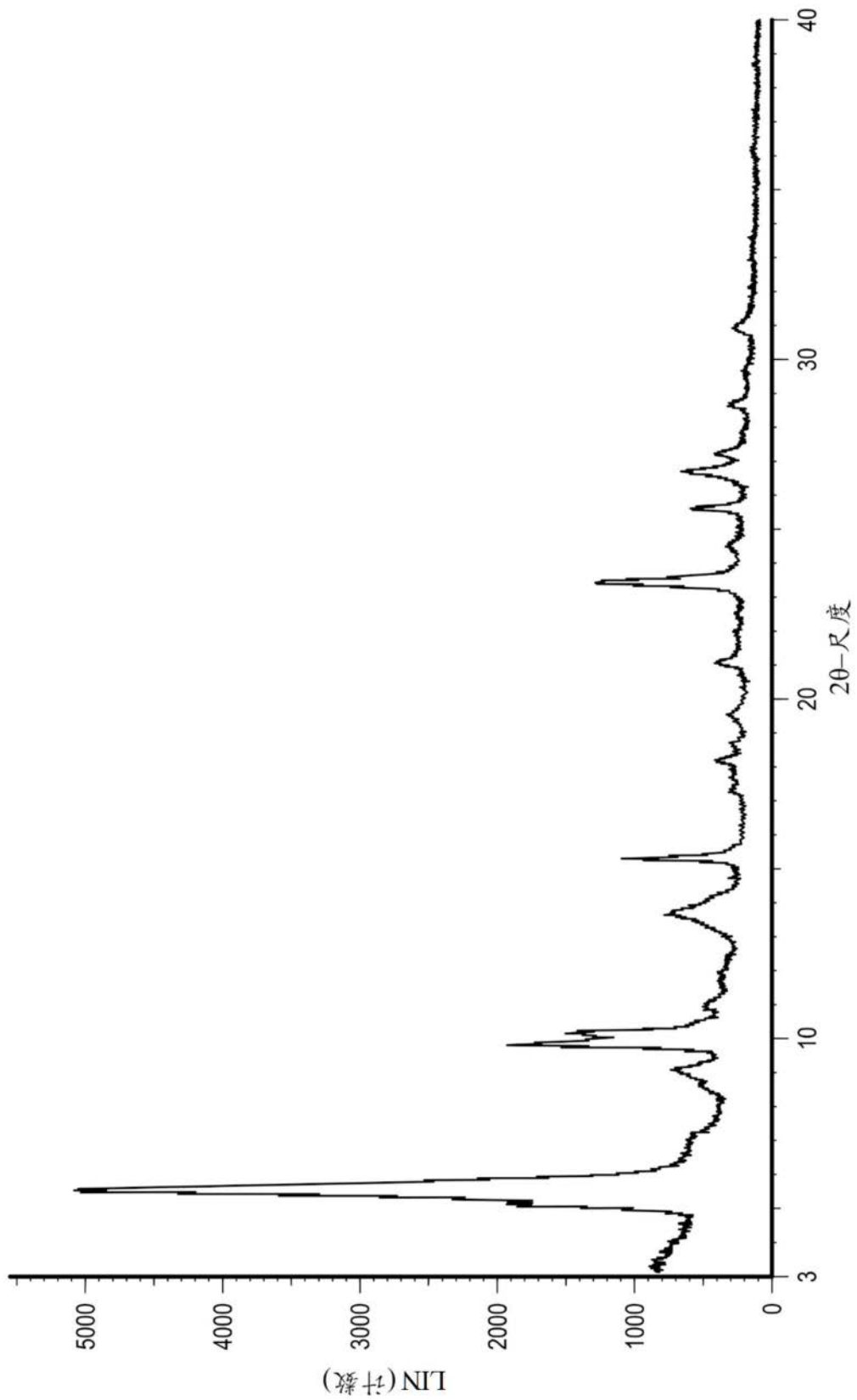


图15

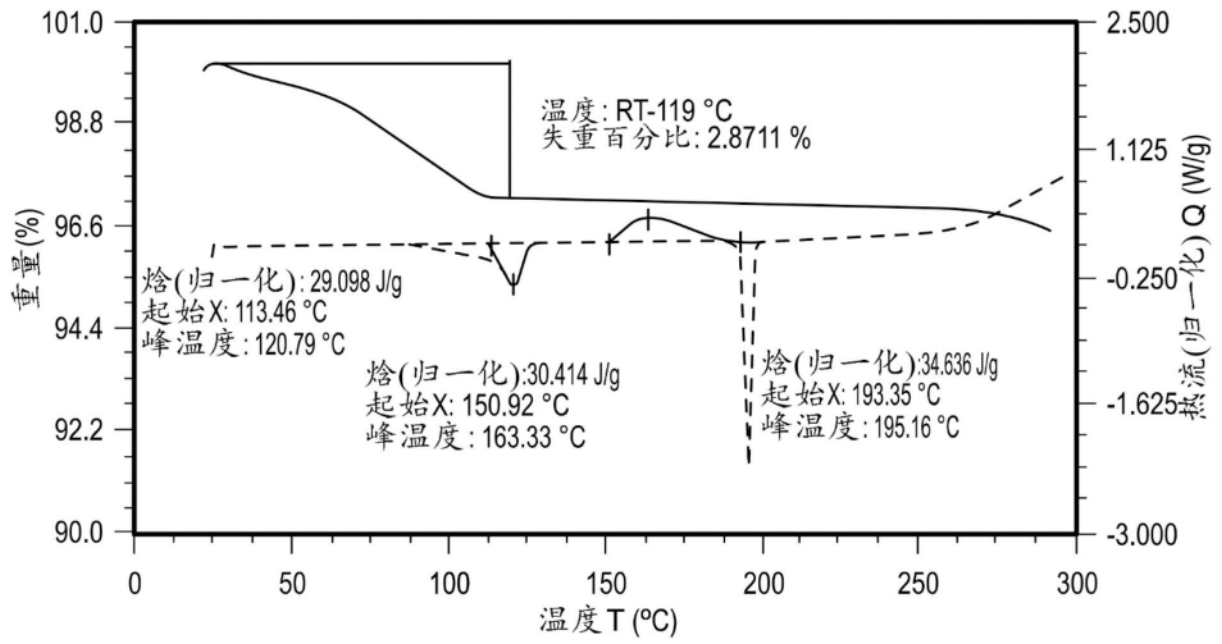


图16

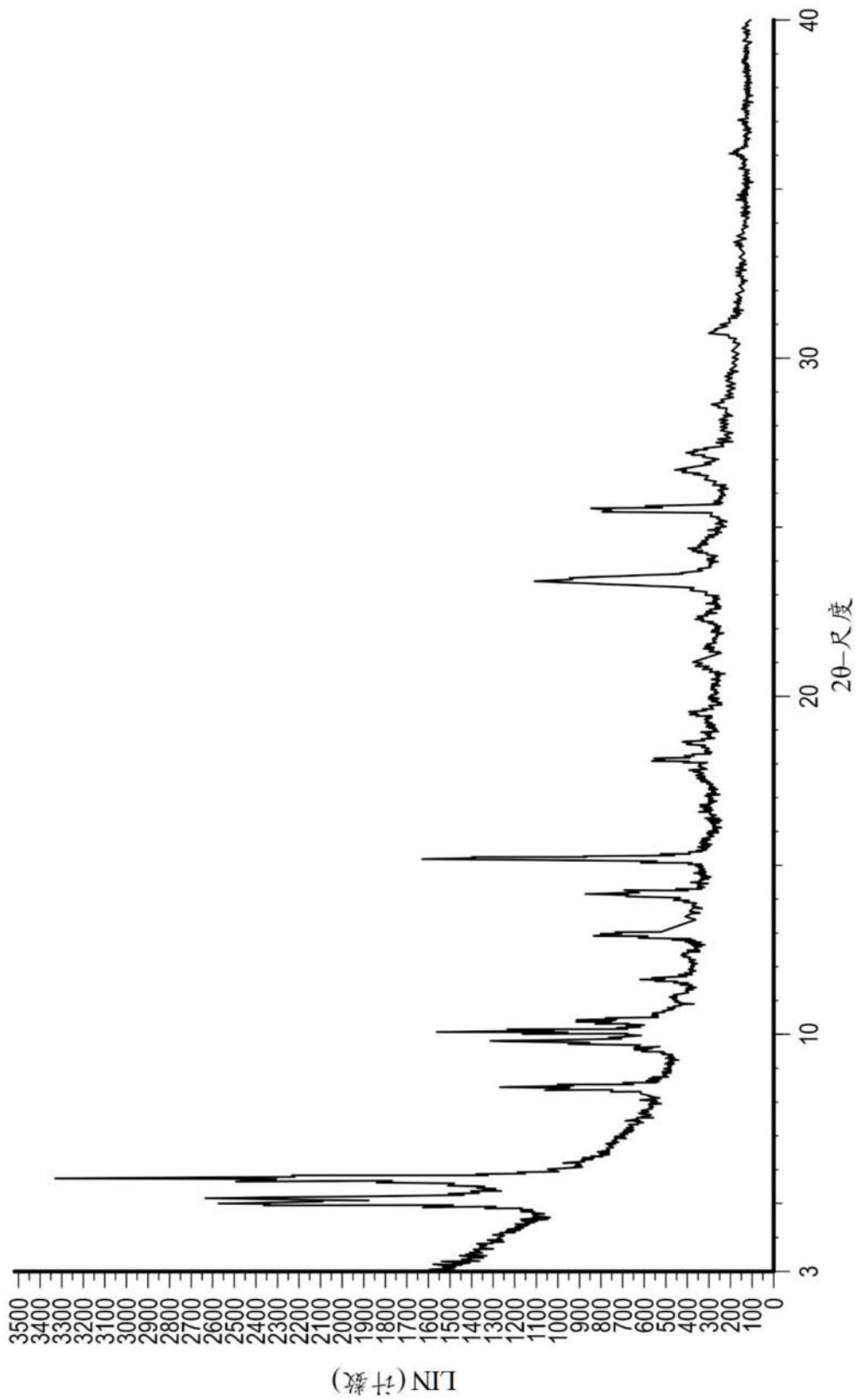


图17

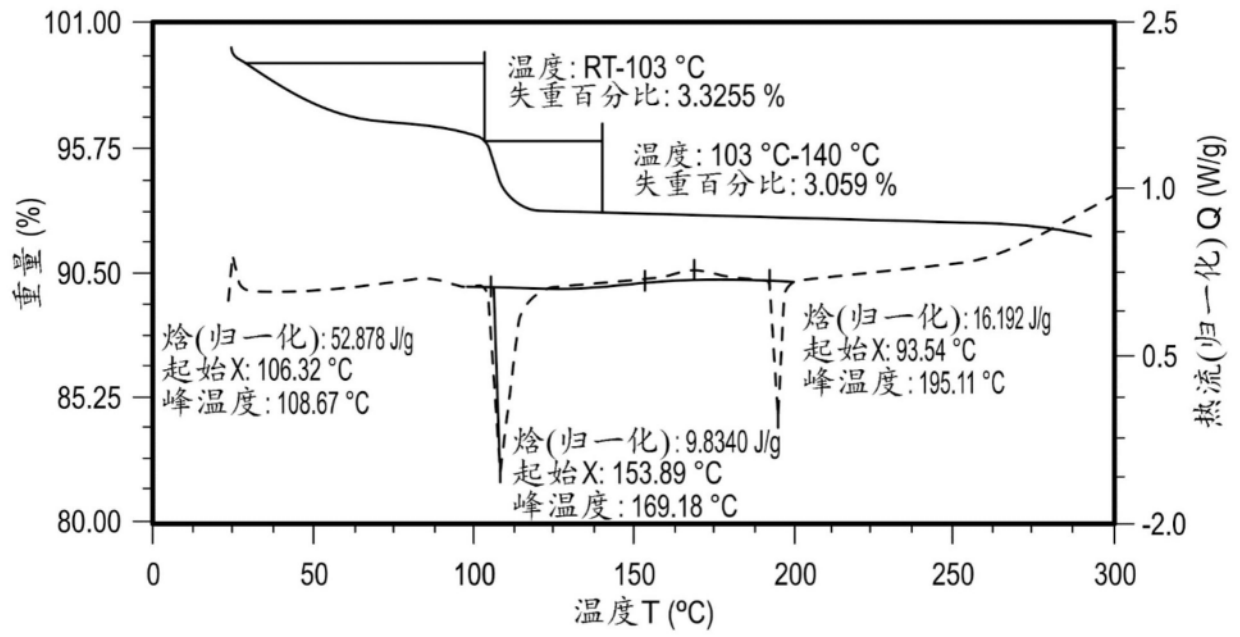


图18

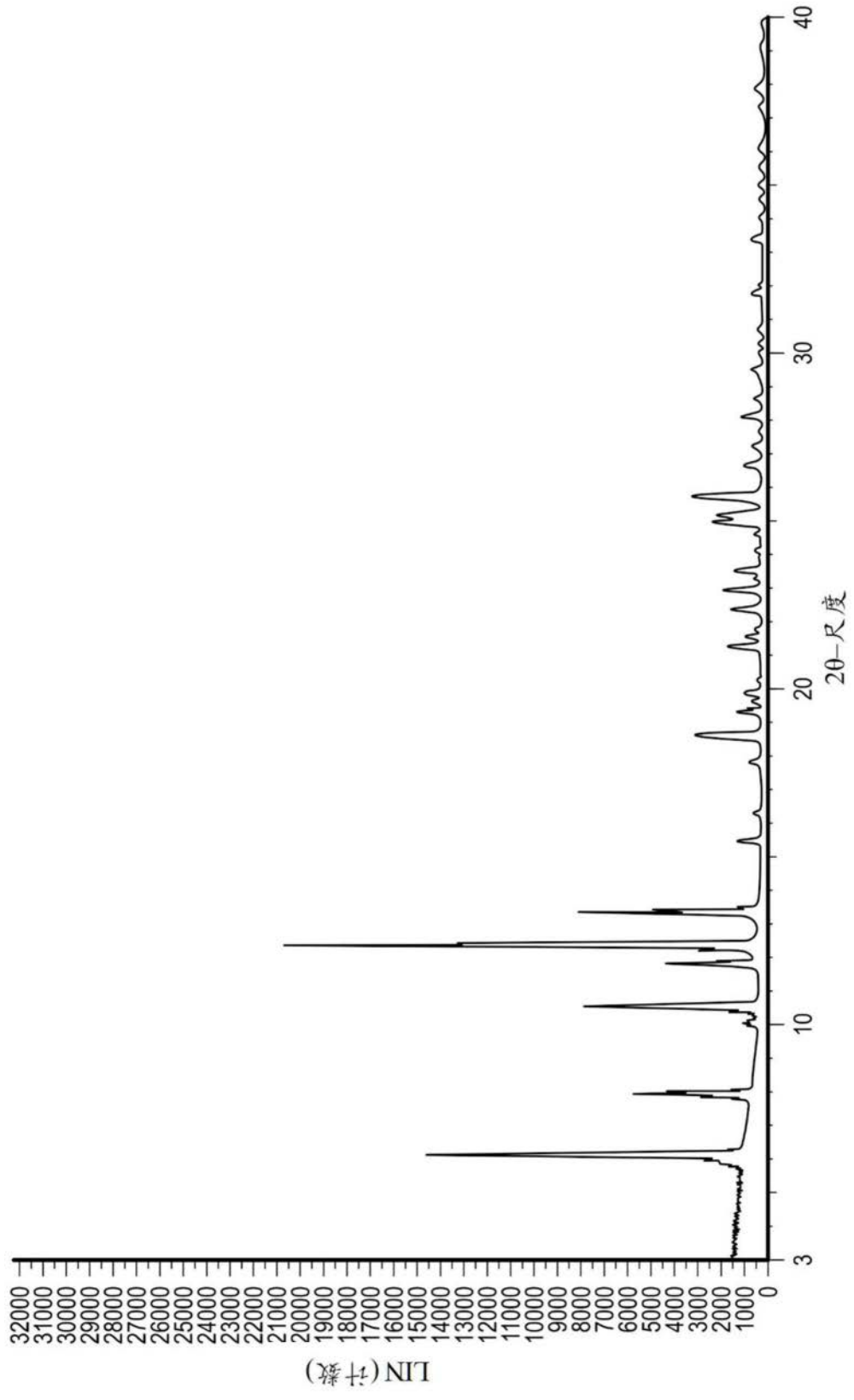


图19

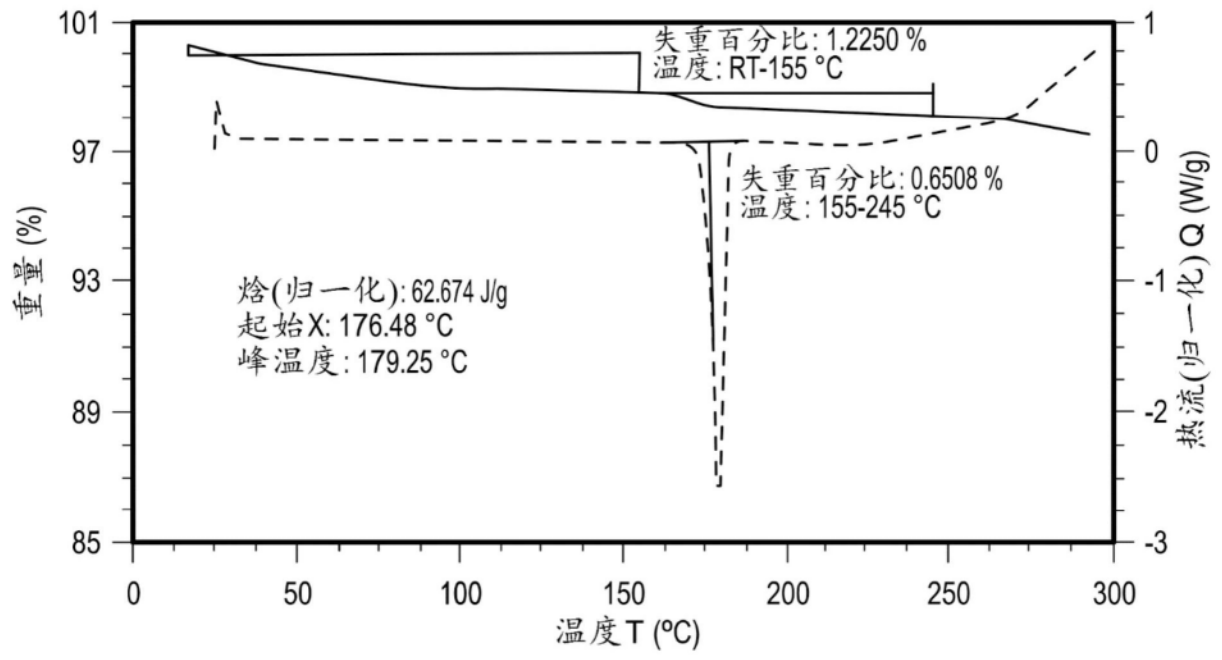


图20

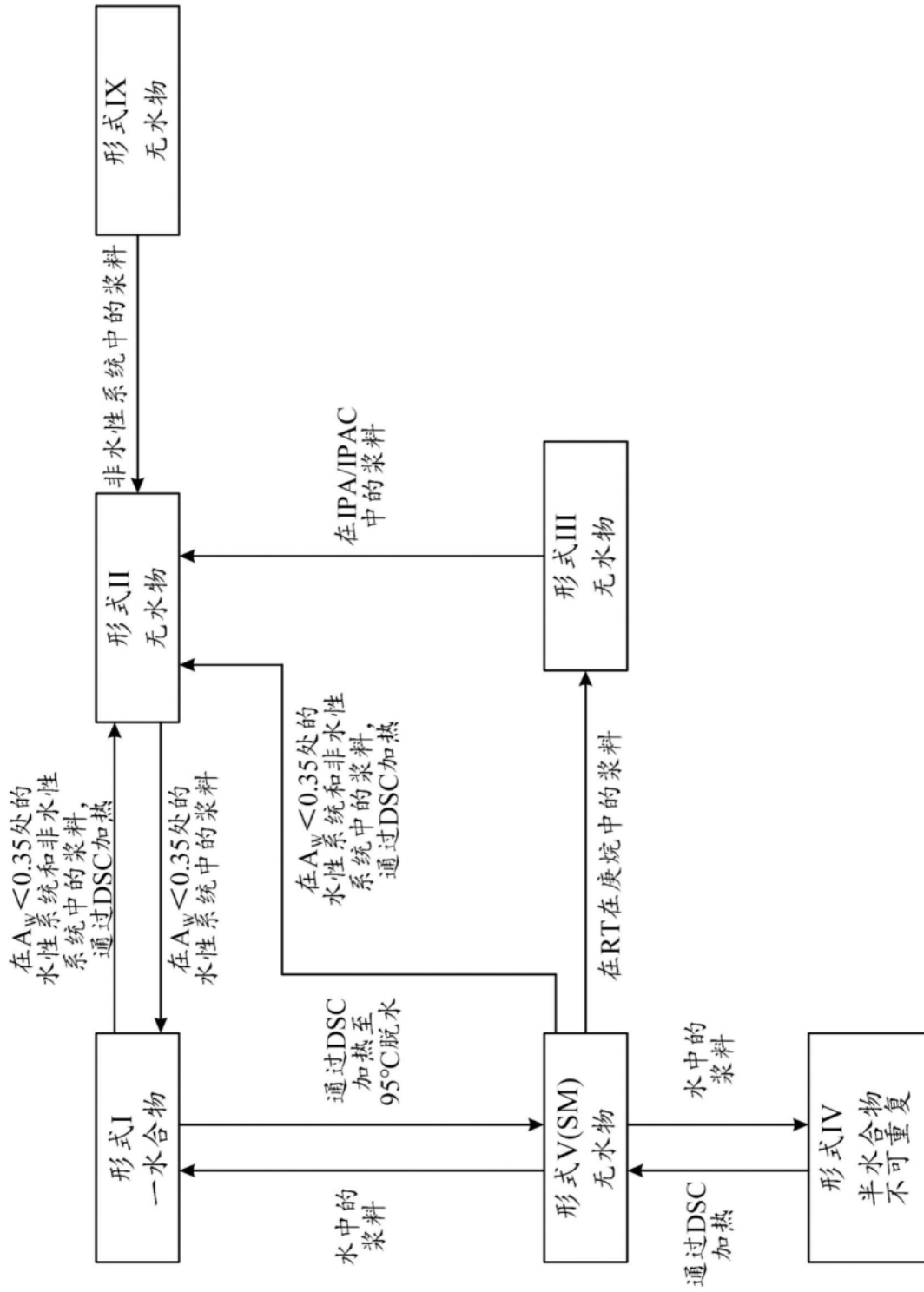


图21

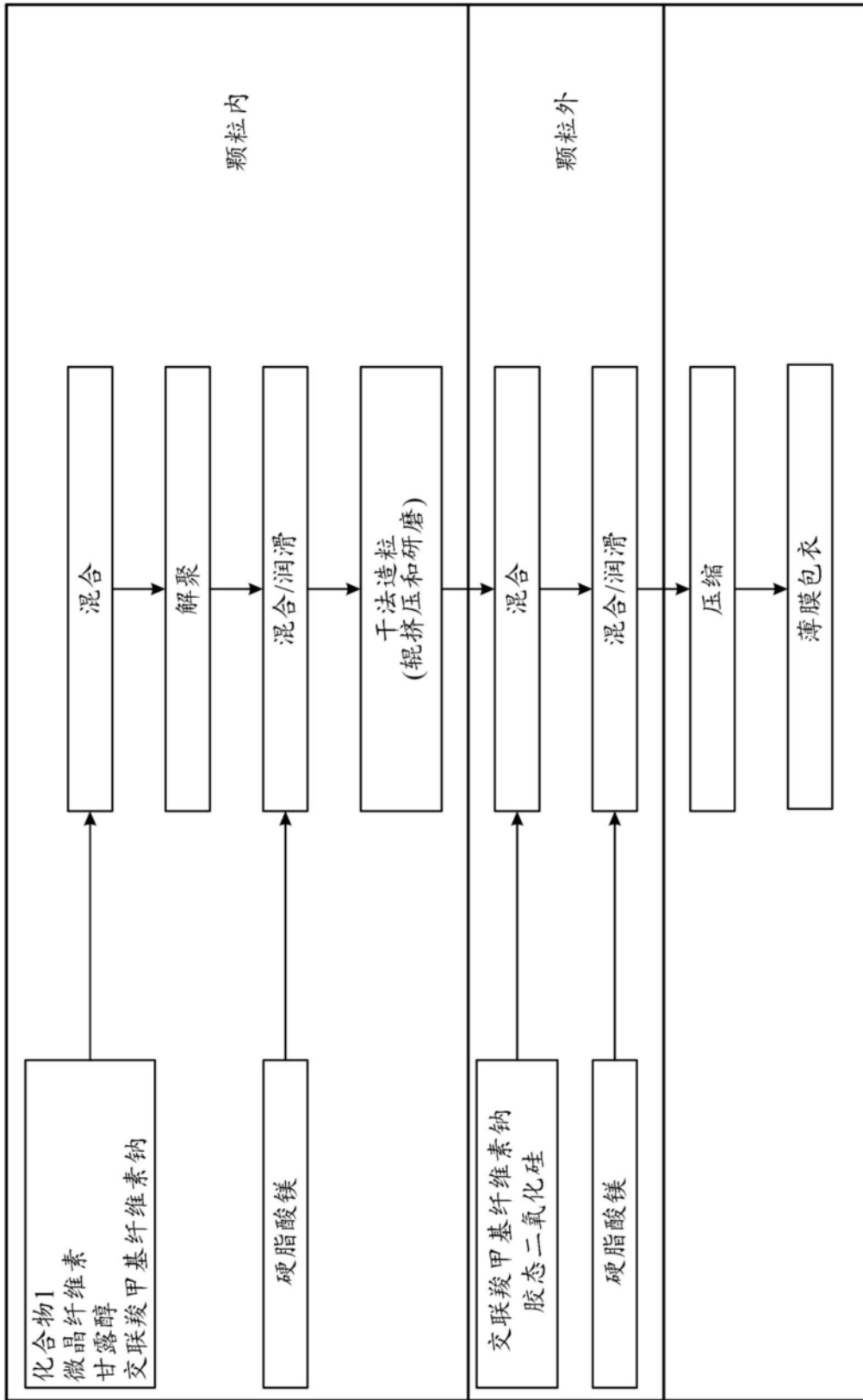


图22