(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677761 A
(43)申请公布日 2025.03.21

(21)申请号 202380061170.8
(22)申请日 2023.06.23
(30)优先权数据
63/355,238 2022.06.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/026143 2023.06.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/250185 EN 2023.12.28
(71)申请人 萨奇治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 P·沃森 R·卡瓦哈玛 J·张 P·韦德 J·王 J·姚 S·况
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑
(51)Int.Cl.
C07J 9/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61K 31/575(2006.01)

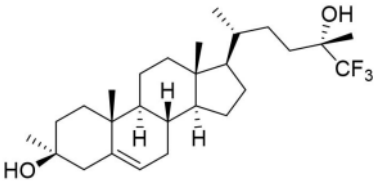
权利要求书7页 说明书38页 附图10页

(54)发明名称

神经活性类固醇的结晶形式

(57)摘要

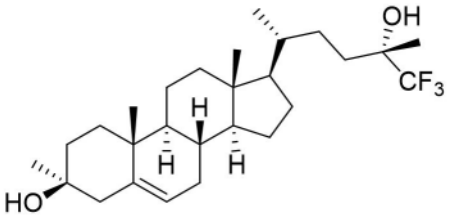
本公开涉及化合物1以及其结晶固体形式和固体剂型。本公开还提供了制备和使用所述化合物1的结晶固体形式以及其固体剂型的方法。



(化合物1)

CN 119677761 A

1.一种化合物1的结晶形式：



化合物1。

2.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述化合物1的结晶形式选自由以下组成的组：

a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰；

b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰；

c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰；

d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰；

e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰。

3.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述化合物1的所述结晶形式选自由以下组成的组：

a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰；

b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰；

c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰；

d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、17.0 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰；

e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

4.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述化合物1的所述结晶形式选自由以下组成的组：

a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.7 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2

度2θ处的峰;

b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰;

c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰;

d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、8.5 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.0 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰;

e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为无水物。

6.根据权利要求5所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式A,其特征在于其XRPD图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰。

7.根据权利要求6所述的结晶形式,其中所述XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、17.7 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ。

8.根据权利要求7所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式A,其特征在于其XRPD图谱包含在14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式A,其特征在于基本上如图1A所描绘的XRPD图谱。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图1B所描绘的热重分析(TGA)热谱图。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图1B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

12.根据权利要求11所述的结晶形式,其中所述DSC热谱图包含在约203℃处的吸热峰。

13.根据权利要求5所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式B,其特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰。

14.根据权利要求13所述的结晶形式,其中所述XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:10.9 ± 0.2、15.4 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ。

15.根据权利要求14所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式B,其特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰。

16.根据权利要求1至5或13至15中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式B,其特征在于基本上如图2A所描绘的XRPD图谱。

17.根据权利要求1至5或13至16中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基

本上如图2B所描绘的TGA热谱图。

18.根据权利要求1至5或13至17中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图2B所描绘的DSC热谱图。

19.根据权利要求18所述的结晶化合物,其中所述DSC热谱图包含在约204℃处的吸热峰。

20.根据权利要求1至4中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为溶剂化物。

21.根据权利要求20所述的结晶形式,其中所述结晶形式为水合物。

22.根据权利要求21所述的结晶形式,其中所述结晶形式为一水合物。

23.根据权利要求1至4或20至22中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式D,其特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰。

24.根据权利要求23所述的结晶形式,其中所述XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:9.1 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ。

25.根据权利要求24所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式D,其特征在于其XRPD图谱具有在15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的特征峰。

26.根据权利要求1至4、20至25中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式D,其特征在于基本上如图3A所描绘的XRPD图谱。

27.根据权利要求1至4、20至26中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图3B所描绘的TGA热谱图。

28.根据权利要求1至4、20至27中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图3B中的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

29.根据权利要求28所述的结晶形式,其中所述DSC热谱图包含在约204℃处的吸热峰。

30.根据权利要求28或29所述的结晶形式,其中所述DSC热谱图包含在约127℃处的吸热峰。

31.根据权利要求20所述的结晶形式,其中所述结晶形式为nBuOH溶剂化物。

32.根据权利要求31所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式E,其特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰。

33.根据权利要求32所述的结晶形式,其中所述XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:8.5 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ。

34.根据权利要求32所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式E,其特征在于其XRPD图谱具有在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、17.0 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的特征峰。

35.根据权利要求1至4、20或31至34中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式E,其特征在于基本上如图4A所描绘的XRPD图谱。

36.根据权利要求1至4、20或31至35中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图4B所描绘的TGA热谱图。

37.根据权利要求1至4、20或31至36中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有基本上如图4B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

38.根据权利要求37所述的结晶形式,其中所述热谱图包含在约203℃处的吸热峰。

39.根据权利要求37或38所述的结晶形式,其中所述DSC热谱图包含在约87℃处的吸热峰。

40.根据权利要求5所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式F,其特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰。

41.根据权利要求40所述的结晶形式,其中所述XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:7.6 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5和22.8 ± 0.5度2θ。

42.根据权利要求41所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式F,其特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰。

43.根据权利要求1至4和40至42中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式F,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

44.根据权利要求5所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式G,其特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰。

45.根据权利要求44所述的结晶形式,其中所述XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ。

46.根据权利要求44所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式G,其特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

47.根据权利要求1至4和44至46中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式为结晶形式G,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

48.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式选自由以下组成的组:

a)结晶形式A,其特征在于基本上如图1A所描绘的XRPD图谱;

b)结晶形式B,其特征在于基本上如图2A所描绘的XRPD图谱;

c)结晶形式D,其特征在于基本上如图3A所描绘的XRPD图谱;

d)结晶形式E,其特征在于基本上如图4A所描绘的XRPD图谱;

e)结晶形式F,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱;以及

f)结晶形式G,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

49.一种固体剂型,其包含根据权利要求1至48中任一项所述的结晶形式以及至少一种药学上可接受的载体。

50.一种治疗受试者的CNS相关病状的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至48中任一项所述的结晶形式或根据权利要求48所述的固体剂型。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述CNS相关病状选自由以下组成的组:调适性障碍、焦虑症(包括强迫症、创伤后应激障碍和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)和其它形式的痴呆症)、解离性障碍、进食障碍、情绪障碍(包括抑郁症、双相情感障碍和恶劣心境障碍)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感

障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质相关障碍、人格障碍(包括强迫性人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括涉及Shank蛋白质组的突变的障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征(Rett syndrome)、结节性硬化复合症)、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病状的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫发作障碍(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫,如Dravet病)、中风、创伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿氏病(Huntington's disease)和帕金森氏病(Parkinson's disease))以及耳鸣。

52.一种在受试者中诱导镇静或麻醉的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至48中任一项所述的结晶形式或根据权利要求49所述的固体剂型。

53.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1溶解在至少一种溶剂中以形成溶液;

b)添加抗溶剂,直至沉淀物形成为止;以及

c)分离所述沉淀物。

54.根据权利要求53所述的方法,其中所述溶剂选自由以下组成的组:THF、1,4-二噁烷和MEK。

55.根据权利要求53或54所述的方法,其中所述抗溶剂选自由H_2O和ACN组成的组。

56.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;

b)使所述混合物在室温下老化以使固体沉淀;以及

c)分离所述固体。

57.根据权利要求56所述的方法,其中所述溶剂选自由以下组成的组:DME、丙酮、nBuOH、EtOAc、IPAc、BuOAc、二乙醚和ACN。

58.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;

b)使所述混合物在约40℃下老化以使固体沉淀;以及

c)分离所述固体。

59.根据权利要求58所述的方法,其中所述溶剂选自由以下组成的组:IPAc、BuOAc、ACN和正庚烷。

60.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到挥发性溶剂中以形成混合物;

b)使所述混合物在室温下老化,以使挥发性溶剂蒸气与化合物1相互作用并使固体沉淀;以及

c)分离所述固体。

61.根据权利要求60所述的方法,其中所述溶剂选自由以下组成的组:DME、MEK、二乙醚和t-BuOH。

62.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成溶液;

b)将所述溶液添加到抗溶剂中;

c)使所述混合物在室温下老化以使固体沉淀;以及

d)分离所述固体。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述溶剂是BuOH。

64.根据权利要求62或63所述的方法,其中所述抗溶剂是正庚烷。

65.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;

b)过滤所述混合物以提供滤液;

c)使所述滤液在室温下老化;

d)使固体沉淀;以及

e)分离所述固体。

66.根据权利要求65所述的方法,其中所述溶剂选自由IPAc和t-BuOH组成的组。

67.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;

b)将所述混合物加热至约50℃;

c)过滤所述混合物以提供滤液;

d)使所述滤液冷却至约-20℃;

e)使固体沉淀;以及

f)分离所述固体。

68.根据权利要求67所述的方法,其中所述溶剂是丙酮。

69.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1加热至约205℃;

b)使经加热的化合物1冷却至约25℃以提供固体;以及

c)分离所述固体。

70.根据权利要求69所述的方法,其中步骤b)中的所述冷却的速率选自由约2℃/分钟、约10℃/分钟和约50℃/分钟组成的组。

71.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;

b)使所述混合物在约90℃下老化以使固体沉淀;以及

c)分离所述固体。

72.根据权利要求71所述的方法,其中所述溶剂是正庚烷。

73.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;

b)研磨所述混合物以提供固体;以及

c)分离所述固体。

74.根据权利要求73所述的方法,其中所述溶剂是丙酮/MIBK。

75.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1的形式E添加到第一溶剂中以形成混合物;

b)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;

c)使所述混合物冷却至约80-85℃;

d)将第二溶剂添加到所述混合物中,并将所述混合物的温度维持在约80-85℃下,持续至少1小时;

e)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;

f)使所述混合物冷却至约20℃以使固体沉淀;以及

g)分离所述固体。

76.根据权利要求75所述的方法,其中所述第一溶剂是庚烷。

77.根据权利要求75或76所述的方法,其中所述第二溶剂是n-BuOH。

78.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将化合物1的形式E添加到溶剂中以形成混合物;

b)将所述混合物加热至约50℃;

c)添加抗溶剂;

d)添加化合物1晶种的形式X,并使所述混合物在约50℃下老化;e)使所述混合物在至少3小时内冷却至约20℃,并将所述混合物保持在20℃下(任选的湿磨)以使固体沉淀;以及

f)分离所述固体。

79.根据权利要求78所述的方法,其中所述溶剂是丙酮。

80.根据权利要求78或79所述的方法,其中所述抗溶剂是丙酮/水。

81.一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:

a)将粗化合物1添加到溶剂中以形成混合物并加热至约80℃;

b)通过蒸馏浓缩所述混合物;

c)将溶剂添加到所述混合物中;

d)将所述混合物的温度调节至约80℃;

e)添加化合物1晶种的形式E;

f)使所述混合物冷却至约15-25℃;

g)使所述混合物在约15-25℃下老化约4-18小时以使固体沉淀;以及

h)分离所述固体。

82.根据权利要求81所述的方法,其中所述溶剂是n-BuOH。

神经活性类固醇的结晶形式

[0001] 本申请要求于2022年6月24日提交的美国临时申请第63/355,238号的权益和优先权,所述美国临时申请的公开内容通过引用整体并入本文。

背景技术

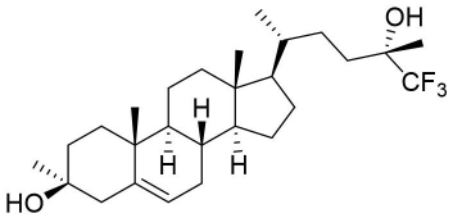
[0002] NMDA受体是由NR1、NR2和/或NR3亚基构成的异聚体复合物,并且具有针对外源性和内源性配体的不同识别位点。这些识别位点包括甘氨酸以及谷氨酸激动剂和调节剂的结合位点。NMDA受体在外周组织和CNS中表达,所述受体在所述外周组织和CNS中参与兴奋性突触传递。激活这些受体在一些情况下有助于突触可塑性,并且在其它情况下有助于兴奋毒性。这些受体是在谷氨酸和甘氨酸结合后允许Ca^{2+}进入的配体门控离子通道,并且是兴奋性神经传递和正常CNS功能的基础。正向调节剂可以用作具有作为认知增强剂和治疗谷氨酸能传递减少或有缺陷的精神障碍的潜在临床用途的治疗剂(参见例如Horak等人,《神经科学杂志(J. of Neuroscience)》, 2004, 24(46), 10318-10325)。

[0003] 本文公开的化合物1是NMDA受体的正变构调节剂(PAM)。正变构NMDA调节剂要作为有用的治疗剂,必须在各种特性之间取得适当的平衡,包括对NMDA受体的亲和力、正变构调节活性、活性持续时间、口服生物利用度、组织分布和稳定性(例如,保质期、可调配性和可结晶性)。适当平衡此类特性的组合可以使NMDA受体PAM在功效、安全性、耐受性、患者依从性和制造等方面得以改善。因此,具有适当性质(包括化学稳定性、热稳定性、溶解度、吸湿性、粒径、产率、结晶期间的杂质含量、干燥性质、研磨性质和压片期间的稳定性)的化合物1的固体形式以及其对应固体剂型的大规模商业制剂面临着许多挑战。

[0004] 因此,目前需要一种或多种固体形式的NMDA受体PAM(例如,化合物1),其具有这些特性的适当平衡,并且可以用于制备其药学上可接受的固体剂型。

发明内容

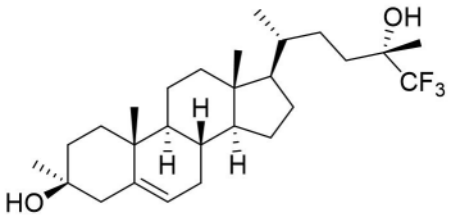
[0005] 化合物1的各种多晶型形式

[0006] 

在本文中公开了(化合物1)

[0007] 以及包含化合物1的所述形式的固体剂型以及制备和使用化合物1的所述形式的方法。

[0008] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式:

[0009] 

[0010] (化合物1)

[0011] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式选自由以下组成的组:

[0012] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0013] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰;

[0014] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰;

[0015] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0016] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0017] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰。

[0018] 在一些实施例中,所述化合物1的所述结晶形式选自由以下组成的组:

[0019] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰;

[0020] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0021] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0022] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、17.0 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰;

[0023] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0024] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

[0025] 在一些实施例中,所述化合物1的所述结晶形式选自由以下组成的组:

[0026] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.7 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰;

[0027] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0028] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0029] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、8.5 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.0 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰;

[0030] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0031] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

[0032] 在一些实施例中,所述结晶形式为无水物。

[0033] 在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式A,其特征在于其XRPD图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式A的XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、17.7 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式A,其特征在于其XRPD图谱包含在14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式A,其特征在于基本上如图1A所描绘的XRPD图谱。

[0034] 在一些实施例中,所述结晶形式A具有基本上如图1B所描绘的热重分析(TGA)热谱图。在一些实施例中,所述结晶形式A具有基本上如图1B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,所述DSC热谱图包含在约203℃处的吸热峰。

[0035] 在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式B,其特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式B的XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:10.9 ± 0.2、15.4 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式B,其特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式B,其特征在于基本上如图2A所描绘的XRPD图谱。

[0036] 在一些实施例中,所述结晶形式B具有基本上如图2B所描绘的TGA热谱图。在一些实施例中,所述结晶形式B具有基本上如图2B所描绘的DSC热谱图。在一些实施例中,所述DSC热谱图包含在约204℃处的吸热峰。

[0037] 在一些实施例中,所述结晶形式为溶剂化物。在一些实施例中,所述结晶形式为水合物。在一些实施例中,所述结晶形式为一水合物。

[0038] 在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式D,其特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式D的XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:9.1 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式D,其特征在于其XRPD图谱具有在15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的特征峰。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式D,其特

征在于基本上如图3A所描绘的XRPD图谱。

[0039] 在一些实施例中,所述结晶形式D具有基本上如图3B所描绘的TGA热谱图。在一些实施例中,所述结晶形式D具有基本上如图3B中的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,所述DSC热谱图包含在约204℃处的吸热峰。在一些实施例中,所述DSC热谱图包含在约127℃处的吸热峰。

[0040] 在一些实施例中,所述结晶形式为n-BuOH溶剂化物。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式E,其特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式E的XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:8.5 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式E,其特征在于其XRPD图谱具有在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、17.0 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的特征峰。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式E,其特征在于基本上如图4A所描绘的XRPD图谱。

[0041] 在一些实施例中,所述结晶形式E具有基本上如图4B所描绘的TGA热谱图。在一些实施例中,所述结晶形式E具有基本上如图4B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,所述热谱图包含在约203℃处的吸热峰。在一些实施例中,所述DSC热谱图包含在约87℃处的吸热峰。

[0042] 在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式F,其特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式F的XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:7.6 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5和22.8 ± 0.5度2θ。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式F,其特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式F,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

[0043] 在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式G,其特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式G的XRPD图谱进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式G,其特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,所述结晶形式为结晶形式G,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

[0044] 在一些实施例中,所述结晶形式选自由以下组成的组:

[0045] a)结晶形式A,其特征在于基本上如图1A所描绘的XRPD图谱;

[0046] b)结晶形式B,其特征在于基本上如图2A所描绘的XRPD图谱;

[0047] c)结晶形式D,其特征在于基本上如图3A所描绘的XRPD图谱;

[0048] d)结晶形式E,其特征在于基本上如图4A所描绘的XRPD图谱;

[0049] e)结晶形式F,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱;以及

[0050] f)结晶形式G,其特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

[0051] 第二方面,本公开提供了一种固体剂型,所述固体剂型包含如本文所公开的化合物1的结晶形式以及至少一种药学上可接受的载体。

[0052] 第三方面,本公开提供了一种治疗受试者的CNS相关病状的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的如本文所公开的化合物1的结晶形式或包含化合物1的结晶形式的固体剂型。在一些实施例中,所述CNS相关病状选自由以下组成的组:调适性障碍、焦虑症(包括强迫症、创伤后应激障碍和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)和其它形式的痴呆症)、解离性障碍、进食障碍、情绪障碍(包括抑郁症、双相情感障碍和恶劣心境障碍)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质相关障碍、人格障碍(包括强迫性人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括涉及Shank蛋白质组的突变的障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征(Rett syndrome)、结节性硬化复合症)、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病状的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫发作障碍(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫,如Dravet病)、中风、创伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿氏病(Huntington's disease)和帕金森氏病(Parkinson's disease))以及耳鸣。

[0053] 第四方面,本公开提供了一种在受试者中诱导镇静或麻醉的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的如本文所公开的化合物1的结晶形式或如本文所公开的包含化合物1的结晶形式的固体剂型。

[0054] 第五方面,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法。在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1溶解在至少一种溶剂中以形成溶液;b)添加抗溶剂,直至沉淀物形成为止;以及c)分离所述沉淀物。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:THF、1,4-二噁烷和MEK。在一些实施例中,所述抗溶剂选自由H_2O和ACN组成的组。

[0055] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在室温下老化以使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:DME、丙酮、nBuOH、EtOAc、IPAc、BuOAc、二乙醚和ACN。

[0056] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在约40℃下老化以使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:IPAc、BuOAc、ACN和正庚烷。

[0057] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到挥发性溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在室温下老化,以使挥发性溶剂蒸气与化合物1相互作用并使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:DME、MEK、二乙醚和t-BuOH。

[0058] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成溶液;b)将所述溶液添加到抗溶剂中;c)使所述混合物在室温下老化以使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是BuOH。在一些实施例中,所述抗溶剂是正庚烷。

[0059] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)过滤所述混合物以提供滤液;c)使所述滤液在室温下老化;d)

使固体沉淀;以及e)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由IPAc和t-BuOH组成的组。

[0060] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)将所述混合物加热至约50℃;c)过滤所述混合物以提供滤液;c)使所述滤液冷却至约-20℃;d)使固体沉淀固体;以及e)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是丙酮。

[0061] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1加热至约205℃;b)使经加热的化合物1冷却至约25℃以提供固体;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,步骤b)中的所述冷却的速率选自由约2℃/分钟、约10℃/分钟和约50℃/分钟组成的组。

[0062] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在约90℃下老化以使固体沉淀;以及d)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是正庚烷。

[0063] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)研磨所述混合物以提供固体;以及d)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是丙酮/MIBK。

[0064] 在一些实施例中,制备化合物1的结晶形式的方法包含以下步骤:a)将化合物1的形式E添加到第一溶剂中以形成混合物;b)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;c)将所述混合物冷却至约80-85℃;d)将第二溶剂添加到所述混合物中,并将所述混合物的温度维持在约80-85℃下,持续至少1小时;e)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;f)使所述混合物冷却至约20℃以使固体沉淀;以及g)分离所述固体。在一些实施例中,所述第一溶剂是庚烷。在一些实施例中,所述第二溶剂是n-BuOH。

[0065] 在一些实施例中,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1的形式E添加到溶剂中以形成混合物;b)将所述混合物加热至约50℃;c)添加抗溶剂;d)添加化合物1晶种的形式X,并使所述混合物在约50℃下老化;e)使所述混合物在至少3小时内冷却至约20℃,并将所述混合物保持在20℃下(任选的湿磨)以使固体沉淀;以及f)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是丙酮。在一些实施例中,所述抗溶剂是丙酮/水。在一些实施例中,所述抗溶剂是丙酮/水(1:1 v/v)。

[0066] 在一些实施例中,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将粗化合物1添加到溶剂中以形成混合物并加热至约80℃;b)通过蒸馏浓缩所述混合物;c)将溶剂添加到所述混合物中;d)将所述混合物的温度调节至约80℃;e)添加化合物1晶种的形式E;f)将所述混合物冷却至约15-25℃;g)使所述混合物在约15-25℃下老化约4-18小时以使固体沉淀;以及h)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是n-BuOH。

附图说明

[0067] 图1A描绘了形式A的示例性XRPD图谱。

[0068] 图1B描绘了形式A的示例性TGA(上部)和DSC(下部)热谱图曲线。

[0069] 图1C描绘了形式A的示例性热台图像。

[0070] 图1D描绘了形式A的示例性DVS图。

[0071] 图1E描绘了在DVS测试之前和之后的形式A的示例性XRPD叠加图。

[0072] 图2A描绘了形式B的示例性XRPD图谱。

[0073] 图2B描绘了形式B的示例性TGA(上部)和DSC(下部)热谱图曲线。

[0074] 图3A描绘了形式D的示例性XRPD图谱。

[0075] 图3B描绘了形式D的示例性TGA(上部)和DSC(下部)热谱图曲线。

[0076] 图3C描绘了在加热之前和之后的形式D的示例性XRPD叠加图。

[0077] 图4A描绘了形式E的示例性XRPD图谱。

[0078] 图4B描绘了形式E的示例性TGA(上部)和DSC(下部)热谱图曲线。

[0079] 图4C描绘了在加热之前和之后的形式E的示例性XRPD叠加图。

[0080] 图4D描绘了形式E的示例性^{1}H-NMR波谱。

[0081] 图5A描绘了形式F的示例性XRPD图谱:化合物1样品的T XRPD图谱:形式X:参考;形式A:化合物1参考。形式F:1号烘箱在40°C下干燥);形式G:2号参考,在90°C下加热。

[0082] 图5B描绘了在40°C下的真空烘箱中干燥后浆料转化的形式F的示例性TGA热谱图。

[0083] 图5C描绘了在40°C下的真空烘箱中干燥后浆料转化的形式F的示例性DSC热谱图。

具体实施方式

[0084] 一般定义

[0085] 术语“本文”意指整个申请。

[0086] 除非本文中另外定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。通常,与本文所述的化合物、组合物和方法结合使用的命名是在本领域中熟知的且常用的命名。

[0087] 应当理解,本文所述的任何实施例,包括在本公开的不同方面和说明书的不同部分(包括仅在实例中描述的实施例)下描述的那些实施例,可以与本公开的一个或多个其它实施例组合,除非明确地否认或不恰当。实施例的组合不限于通过多项从属权利要求所要求保护的那些特定组合。例如,从属于另一项权利要求的任何权利要求可以修改为包括在从属于同一基本权利要求的任何其它权利要求中发现的一个或多个限制。在要素是以例如马库什组(Markush group)格式等列表形式呈现的情况下,也公开了所述要素的每个子组,并且可以从所述组中去除任何一种或多种要素。

[0088] 在整个本说明书中,词语“包含(comprise)”或如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”等变型应当被理解为暗示包括所陈述整数(或分量)或整数(或分量)组,但不排除任何其它整数(或分量)或整数(或分量)组。

[0089] 在整个说明书中,当组合物被描述为具有、包括或包含(或其变型)具体组分时,经考虑组合物还可以基本上由所述组分组成或由其组成。类似地,当方法或过程被描述为具有、包括或包含具体过程步骤时,所述过程还可以基本上由所述处理步骤组成或由其组成。另外,应当理解,步骤的顺序或用于执行某些动作的顺序是不重要的,只要本文所述的组合物和方法保持可操作即可。此外,可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0090] 如本文所使用的,术语“包括”意指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换地使用。因此,这些术语将被理解为暗示包括所陈述整数(或分量)或整数(或分量)组,但不排除任何其它整数(或分量)或整数(或分量)组。

[0091] 如本文所使用的,“约(about)”或“大约(approximately)”意指在如由本领域的普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,这将部分地取决于所述值是如何测量或确定的,即,测量系统的局限性。

[0092] 除非在本文中另有说明或与上下文明确地相矛盾,否则在描述要素的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中)使用术语“一个(a)”和“一种(an)”以及“所述(the)”以及类似指代词应被解释为覆盖单数和复数两者。

[0093] 除非上下文另外明确指出,否则如本文所使用的术语“或”应理解为意指“和/或”。

[0094] 除非本文中另外指示,否则对本文中的值的范围的叙述仅旨在用作单独地提及落入所述范围内的每个单独值的速记方法并且包括端点,并且每个单独值并入到本说明书中,如同所述单独值在本文中单独地叙述一样。除非本文另有说明或以其它方式明显与上下文相矛盾,否则本文所描述的所有方法可以按任何合适的顺序执行。除非另有说明,否则本文中提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如”)的使用仅旨在更好地说明实施例,而不对权利要求的范围构成限制。本说明书中的语言均不应解释为指示任何未要求的要素是必不可少的。

[0095] 在本申请中提及的所有出版物、专利和公布的专利申请通过引用确切地并入本文。在发生冲突的情况下,将以本说明书(包括其具体定义)为准。此外,落入现有技术范围内的本公开的任何特定实施例可被明确排除在权利要求中的任何一项或多项权利要求之外。因为这样的实施例被视为是本领域的普通技术人员已知的,所以即使没有在本文中明确阐述排除,其也可以被排除。出于任何原因,无论是否与现有技术的存在相关,可以从任何权利要求中排除本公开的任何特定实施例。

[0096] 术语“活性成分”、“活性剂”和“活性物质”是指一种化合物,单独或与一种或多种药学上可接受的赋形剂一起施用于受试者,用于治疗、预防或改善一种或多种病状、病症或疾病的症状。如本文所使用的,“活性成分”、“活性剂”和“活性物质”可以是本文所述化合物的光学活性异构体。

[0097] 术语“药物”和“治疗剂”是指一种化合物或其药物组合物,其施用于受试者用于治疗、预防或改善一种或多种病状、病症或疾病的症状。

[0098] 如本文所使用的,术语“多晶型”是指化合物或其盐、水合物或溶剂化物以特定晶体堆积布置的结晶形式。所有多晶型物具有相同的元素组成。术语“多晶型物”包括假多晶型物,所述假多晶型物通常是一种材料的不同溶剂化物,并且因此它们的性质各不相同。因此,本文所公开的每种不同的多晶型物和假多晶型物都被视为一种不同的单结晶形式。

[0099] 如本文所使用的,术语“结晶”是指由有序布置的结构单元组成的固态形式。同一种化合物或其盐、水合物或溶剂化物的不同结晶形式源于固态分子的不同堆积,这导致不同的晶体对称性和/或单位晶胞参数。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。参见例如,《雷明顿氏药物科学(Remington’s Pharmaceutical Science)》, 第18版, 宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司(Mack Publishing, Easton Pa), 173 (1990);《美国药典(The United States Pharmacopeia)》, 第23版编辑, 1843-1844 (1995)(通过引用并入本文)。如本文所使用的,术语“结晶形式”、“单结晶形式”、“结晶固体形式”和“多晶型物”可互换地使用;这些术语区分了具有不同性质(例如不同XRPD图谱和/或不同DSC扫描结果)的晶体。

[0100] 术语“基本上纯的”是指化合物1的特定结晶固体形式的组成,其可以至少不含特定重量百分比的杂质和/或化合物1的其它固体形式。特定的重量百分比为70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或介于70%与100%之间的任何百分比。在一些实施例中,化合物1可以是本文所述的任何一种结晶固体形式的基本上纯的样品。在一些实施例中,化合物1可以是基本上纯的形式A。在一些实施例中,化合物1可以是基本上纯的形式B。在一些实施例中,化合物1可以是基本上纯的形式D。在一些实施例中,化合物1可以是基本上纯的形式E。在一些实施例中,化合物1可以是基本上纯的形式F。在一些实施例中,化合物1可以是基本上纯的形式G。

[0101] 结晶形式通常通过X射线粉末衍射(XRPD)来表征。XRPD图谱的反射(峰,通常以度2θ表示)通常被认为是特定结晶形式的指纹。XRPD峰的相对强度可能尤其会因样品制备技术、晶体大小分布、过滤器、样品安装程序和所采用的特定仪器而有所不同。在一些情况下,XRPD图谱中可能存在更多的峰(即,新峰)或更少的峰(即,峰可能消失),这取决于仪器的类型或设置。在一些情况下,XRPD图谱中的任何特定峰都可能显示为单峰、双峰、三峰、四峰或多峰,具体取决于仪器的类型或设置、仪器的灵敏度、测量条件和/或结晶形式的纯度。在一些情况下,XRPD中的任何特定峰都可能呈现对称形状或不对称形状,例如,具有肩部。此外,仪器变化和其它因素可能影响2θ值。了解这些变化的技术人员能够使用XRPD以及其它已知的物理化学技术识别或确定特定晶体形式的决定性特征或特性。

[0102] 当提及化合物1的结晶形式的XRPD图谱中的峰时,术语“特征峰”是指某些峰的集合,这些峰在0°-40°范围内的2θ值整体上唯一归属于化合物1的一种结晶形式。

[0103] 如应用于化合物的术语“无定形”是指材料在分子水平上缺乏长程序并且可以取决于温度而表现出固体或液体的物理性质的状态。通常,这种材料不产生特有的X射线衍射图,并且尽管表现出固体的性质,但更正式地描述为液体。在加热时,发生从固体到液体性质的改变,所述改变的特征在于状态改变,通常是二级改变(“玻璃化转变”)。

[0104] 术语“无水物”或“无水的”可互换地使用并且在应用于化合物时,是指化合物在晶格内不含有结构水或其它溶剂分子的固态。

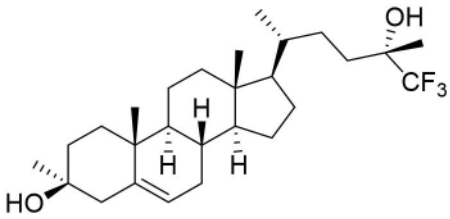
[0105] 术语“溶剂化物”是指本文提供的化合物或其盐,所述化合物或其盐进一步包括通过非共价分子间力(例如,氢键)结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。当溶剂包括乙醇时,化合物可以是乙醇溶剂化物。

[0106] 本文公开的多晶型形式中的术语“稳定”是指多晶型形式相对于热量和/或湿度的稳定性。

[0107] 本文所述的化合物1的结晶形式(例如,形式A)可以在特定温度或一定温度范围内熔融。此类特定温度或温度范围可以由结晶形式的DSC曲线中熔融吸热峰的起始温度($T_{起始}$)来表示。在一些实施例中,在此类起始温度下,化合物1的结晶形式的样品熔融并经历同时发生的副过程,如再结晶或化学分解。在一些实施例中,在此类起始温度下,化合物1的结晶形式在不存在其它同时发生的过程的情况下熔融。

[0108] 本公开提供了化合物1的形式,所述形式具有用于制备固体剂型的适当性质。此类性质包括化学稳定性、热稳定性、溶解性、吸湿性、粒径、产率、结晶期间的杂质含量、干燥性质、研磨性质和制片期间的稳定性)。

[0109] 本公开涉及化合物1的固体形式

[0110]  (化合物1)

[0111] 在一些实施例中,所述固体形式为化合物1的结晶形式。在一些实施例中,所述结晶形式为无水的。在一些实施例中,所述结晶形式为水合物。在一些实施例中,所述结晶形式为溶剂化物。本公开的示例性单个结晶形式是形式A、B、D、E、F和G。

[0112] 化合物1及其化学合成在美国专利第10227375号/PCT申请公开第WO2014160480号中公开。

[0113] 在一些实施例中,如本文所公开的,本公开的晶体结构可以通过在XRPD光谱中具有一个或多个特征峰来识别。

[0114] 在一些实施例中,如本文所公开的,本公开的晶体结构可以通过在差示扫描量热法(DSC)热谱图中具有一个或多个特征吸热峰来识别。

[0115] 在一些实施例中,如本文所公开的,本公开的晶体结构可以通过在热重分析(TGA)热谱图中具有一个或多个特征吸热峰来识别。

[0116] 在一些实施例中,如本文所公开的,本公开的晶体结构可以通过在差示扫描量热法(DSC)热谱图或热重分析(TGA)热谱图中具有一个或多个特征吸热峰来识别。

[0117] 在一些实施例中,本公开的晶体结构可以通过在XRPD光谱中具有一个或多个特征峰,结合在差示扫描量热法热谱图和/或热重分析(TGA)热谱图中具有一个或多个特征吸热峰来识别。

[0118] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式选自由以下组成的组:

[0119] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0120] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰;

[0121] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰;

[0122] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0123] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0124] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰。

[0125] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式选自由以下组成的组:

[0126] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰;

[0127] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0128] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0129] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、17.0 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰;

[0130] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0131] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

[0132] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式选自由以下组成的组:

[0133] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于其X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含在11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.7 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰;

[0134] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0135] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0136] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、8.5 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.0 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰;

[0137] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0138] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。

[0139] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式选自由以下组成的组:

[0140] a)结晶形式A,其中形式A的特征在于基本上如图1A所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱;

[0141] b)结晶形式B,其中形式B的特征在于基本上如图2A所示的XRPD图谱;

[0142] c)结晶形式D,其中形式D的特征在于XRPD图谱3A;

[0143] d)结晶形式E,其中形式E的特征在于基本上如图4A所示的XRPD图谱;

[0144] e)结晶形式F,其中形式F的特征在于基本上如图5A所示的XRPD图谱;以及

[0145] f)结晶形式G,其中形式G的特征在于基本上如图5A所示的XRPD图谱。

[0146] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式为无水物。在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式为溶剂化物。在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式为水合物。在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式为一水合物。在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式为正丁醇溶剂化物。

[0147] A.结晶形式A

[0148] 在一些实施例中,本公开涉及化合物1的结晶形式A。在一些实施例中,化合物1的

无水结晶形式为形式A。在一些实施例中,形式A具有选自由以下组成的组的一种或多种特征:

[0149] a)XRPD图谱,其包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰;

[0150] b)基本上如图1A所示的XRPD图谱;

[0151] c)DSC热谱图曲线,其包含在约203℃处的吸热峰;

[0152] d)基本上如图1B所示的DSC热谱图曲线;

[0153] e)TGA曲线,其显示在约25℃与约190℃之间至少约0.04 wt %的损耗;以及

[0154] f)基本上如图1B所示的TGA曲线。

[0155] 在一些实施例中,形式A的特征在于其XRPD图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式A的特征在于其XRPD图谱包含在15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2和17.9 ± 0.2度2θ处的峰并且进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、17.7 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,形式A的特征在于其XRPD图谱包含在14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式A的特征在于其XRPD图谱包含在11.3 ± 0.2、14.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.7 ± 0.2、17.9 ± 0.2和20.1 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,结晶形式A的特征在于基本上如图1A所描绘的XRPD图谱。

[0156] 在一些实施例中,形式A的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式A在约25℃与约190℃之间损耗至少约0.04 wt %。在一些实施例中,形式A的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式A在约25℃与约190℃之间损耗至少约0.04 wt %。在一些实施例中,形式A的特征在于基本上如图1B所描绘的热重分析(TGA)热谱图。

[0157] 在一些实施例中,形式A的特征在于基本上如图1B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,形式A的特征在于其DSC热谱图包含在约203℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式A的特征在于其DSC热谱图包含在约203℃处的熔融吸热峰。

[0158] 在一些实施例中,形式A基本上不含其它多晶型形式。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少90%。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少92%。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少94%。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少96%。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少98%。在一些实施例中,形式A的多晶型纯度为至少99%。

[0159] B.结晶形式B

[0160] 在一些实施例中,本公开涉及化合物1的结晶形式B。在一些实施例中,化合物1的无水结晶形式为形式B。在一些实施例中,形式B具有选自由以下组成的组的一种或多种特征:

[0161] a)XRPD图谱,其包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰;

[0162] b)基本上如图2A所示的XRPD图谱;

[0163] c)DSC热谱图曲线,其包含在约204℃处的吸热峰;

[0164] d)基本上如图2B所示的DSC热谱图曲线;

[0165] e)TGA曲线,其显示在约70℃与约150℃之间至少约0.2 wt %的损耗;以及

[0166] f)基本上如图2B所示的TGA曲线。

[0167] 在一些实施例中,形式B的特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式B的特征在于其XRPD图谱包含在14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2和18.5 ± 0.2度2θ处的峰并且进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:10.9 ± 0.2、15.4 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2和19.0 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式B的特征在于其XRPD图谱包含在10.9 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.8 ± 0.2、18.5 ± 0.2喝19.0 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,结晶形式B的特征在于基本上如图2A所描绘的XRPD图谱。

[0168] 在一些实施例中,形式B的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式B在约70℃与约150℃之间损耗至少约0.2 wt %。在一些实施例中,形式B的特征在于基本上如图2B所描绘的热重分析(TGA)热谱图。

[0169] 在一些实施例中,形式B的特征在于基本上如图2B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,形式B的特征在于其DSC热谱图包含在约204℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式B的特征在于其DSC热谱图包含在约204℃处的熔融吸热峰。

[0170] 在一些实施例中,形式B基本上不含其它多晶型形式。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少90%。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少92%。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少94%。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少96%。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少98%。在一些实施例中,形式B的多晶型纯度为至少99%。

[0171] C.结晶形式F

[0172] 在一些实施例中,本公开涉及化合物1的结晶形式F。在一些实施例中,化合物1的无水结晶形式为形式F。在一些实施例中,形式F具有选自由以下组成的组的一种或多种特征:

[0173] a)XRPD图谱,其包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰;

[0174] b)基本上如图5A所示的XRPD图谱;

[0175] c)DSC热谱图曲线,其包含在约203℃处的吸热峰;

[0176] d)基本上如图5B所示的DSC热谱图曲线;以及

[0177] e)基本上如图5C所示的TGA曲线。

[0178] 在一些实施例中,形式F的特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,形式F的特征在于其XRPD图谱包含在10.8 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰并且进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:7.6 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ± 0.5、15.9 ± 0.5和22.8 ± 0.5度2θ。在一些实施例中,形式F的特征在于其XRPD图谱包含在7.6 ± 0.5、10.8 ± 0.5、13.6 ± 0.5、14.9 ± 0.5、15.4 ±

0.5、15.9 ± 0.5、17.1 ± 0.5、20.5 ± 0.5、22.8 ± 0.5和22.9 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,结晶形式F的特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

[0179] 在一些实施例中,形式F基本上不含其它多晶型形式。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少90%。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少92%。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少94%。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少96%。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少98%。在一些实施例中,形式F的多晶型纯度为至少99%。

[0180] D.结晶形式G

[0181] 在一些实施例中,本公开涉及化合物1的结晶形式G。在一些实施例中,化合物1的无水结晶形式为形式G。在一些实施例中,形式G具有选自由以下组成的组的一种或多种特征:

[0182] a)XRPD图谱,其包含在9.1± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰;以及

[0183] b)基本上如图5A所示的XRPD图谱。

[0184] 在一些实施例中,形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5和17.2 ± 0.5度2θ处的峰并且进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ。在一些实施例中,形式G的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.5、12.0 ± 0.5、13.5 ± 0.5、14.7 ± 0.5、16.0 ± 0.5、17.2 ± 0.5和17.7 ± 0.5度2θ处的峰。在一些实施例中,结晶形式G的特征在于基本上如图5A所描绘的XRPD图谱。

[0185] 在一些实施例中,形式G基本上不含其它多晶型形式。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少90%。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少92%。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少94%。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少96%。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少98%。在一些实施例中,形式G的多晶型纯度为至少99%。

[0186] E.结晶形式D

[0187] 在一些实施例中,本公开涉及化合物1的结晶形式D。在一些实施例中,化合物1的一水合物结晶形式为形式D。在一些实施例中,形式D具有选自由以下组成的组的一种或多种特征:

[0188] a)XRPD图谱,其包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰;

[0189] b)基本上如图3A所示的XRPD图谱;

[0190] c)DSC热谱图曲线,其包含在约204℃处的吸热峰;

[0191] d)DSC热谱图曲线,其包含在约127℃处的吸热峰;

[0192] e)基本上如图3B所示的DSC热谱图曲线;

[0193] f)TGA曲线,其显示在约60℃与约150℃之间至少约14 wt %的损耗;以及

[0194] g)基本上如图3B所示的TGA曲线。

[0195] 在一些实施例中,形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2和17.7 ± 0.2度2θ处的峰并且进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:9.1 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,形式D的特征在于其XRPD图谱包含在15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其XRPD图谱包含在9.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.4 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2和18.9 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,结晶形式D的特征在于基本上如图3A所描绘的XRPD图谱。

[0196] 在一些实施例中,形式D的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式D在约60℃与约150℃之间损耗至少约14 wt %。在一些实施例中,形式D的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式D在约60℃与约150℃之间损耗至少约14-15 wt %。在一些实施例中,形式D的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式D在约60℃与约150℃之间损耗约14 wt %。在一些实施例中,形式D的特征在于基本上如图3B所描绘的热重分析(TGA)热谱图。

[0197] 在一些实施例中,形式D的特征在于基本上如图3B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约204℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约127℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约127℃和约204℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约127℃处的去溶剂化吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约204℃处的熔融吸热峰。

[0198] 在一些实施例中,形式D基本上不含其它多晶型形式。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少90%。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少92%。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少94%。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少96%。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少98%。在一些实施例中,形式D的多晶型纯度为至少99%。

[0199] F.结晶形式E

[0200] 在一些实施例中,所述化合物1的结晶形式为溶剂化物。在一些实施例中,所述溶剂化物为nBuOH溶剂化物。

[0201] 在一些实施例中,本公开涉及化合物1的结晶形式E。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物结晶形式为形式E。在一些实施例中,化合物1的nBuOH溶剂化物结晶形式为形式E。在一些实施例中,形式E具有选自由以下组成的组的一种或多种特征:

[0202] a)XRPD图谱,其包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰;

[0203] b)基本上如图4A所示的XRPD图谱;

[0204] c)DSC热谱图曲线,其包含在约203℃处的吸热峰;

[0205] d)DSC热谱图曲线,其包含在约87℃处的吸热峰;

[0206] e)基本上如图4B所示的DSC热谱图曲线;

[0207] f)TGA曲线,其显示在约22℃与约100℃之间至少约7 wt %的损耗;以及

[0208] f)基本上如图4B所示的TGA曲线。

[0209] 在一些实施例中,形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2和17.0 ± 0.2度2θ处的峰并且进一步包含在选自由以下组成的组的位置处的至少一个另外的峰:8.5 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ。在一些实施例中,形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、17.0 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,形式E的特征在于其XRPD图谱包含在4.9 ± 0.2、8.5 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.2 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.0 ± 0.2、18.2 ± 0.2和21.4 ± 0.2度2θ处的峰。在一些实施例中,结晶形式E的特征在于基本上如图4A所描绘的XRPD图谱。

[0210] 在一些实施例中,形式E的特征在于热重分析(TGA)热谱图显示形式E在约22℃与约100℃之间损耗至少约7 wt %。在一些实施例中,形式E的特征在于基本上如图4B所描绘的热重分析(TGA)热谱图。

[0211] 在一些实施例中,形式E的特征在于基本上如图4B所描绘的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施例中,形式E的特征在于其DSC热谱图包含在约203℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式E的特征在于其DSC热谱图包含在约87℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约87℃和约203℃处的吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约87℃处的去溶剂化吸热峰。在一些实施例中,形式D的特征在于其DSC热谱图包含在约203℃处的熔融吸热峰。

[0212] 在一些实施例中,形式E基本上不含其它多晶型形式。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少90%。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少92%。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少94%。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少96%。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少98%。在一些实施例中,形式E的多晶型纯度为至少99%。

[0213] 药物组合物

[0214] 一方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物是一种固体剂型,所述固体剂型包含如本文所公开的化合物1的固体形式和药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中,所述药物组合物包含有效量的化合物1。在某些实施例中,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1。在某些实施例中,所述药物组合物包含预防有效量的化合物1。

[0215] 适于口服施用的固体剂型包括固体调配物如片剂、胶囊、胶囊剂、粉末、锭剂(包括液体填充剂)、袋装剂等。

[0216] 本文公开的固体剂型包括载体,所述载体可以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,包括但不限于粘合剂、表面活性剂、稀释剂或填充剂、缓冲剂、抗粘连剂、助流剂、亲水或疏水聚合物、缓凝剂、稳定剂或稳定剂、崩解剂或超微崩解剂、分散剂、抗氧化剂、消泡剂、

填充剂、香精、着色剂、润滑剂、吸附剂、防腐剂、增塑剂、涂层或甜味剂,或其混合物,以及本领域已知的其它赋形剂。例如,赋形剂可以是粘合剂,如微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、低粘度羟丙基甲基纤维素、黄蓍胶或明胶;稀释剂,如甘露醇、微晶纤维素、麦芽糊精、淀粉或乳糖;崩解剂,如海藻酸、PRIMOGEL®、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂富马酸钠或甘油山嵛酸酯;助流剂,如胶体二氧化硅;防腐剂,如山梨酸钾或对羟基苯甲酸甲酯;表面活性剂,如月桂基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、十六烷基三乙基溴化铵、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物或CREMOPHOR® EL;抗氧化剂,如丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、没食子酸丙酯、抗坏血酸、生育酚或生育酚乙酸酯、亚硫酸钠或偏亚硫酸氢钠,包含羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、虫胶中的一种或多种的涂层;甜味剂,如蔗糖、三氯蔗糖、安赛蜜K、阿斯巴甜钠或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂。任何熟知的药物赋形剂都可以掺入到剂型中,并且可以以下文献中找到:FDA的《非活性成分指南(Inactive Ingredients Guide)》,《雷明顿:药物科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》, 第二十二版, (医药出版社(Pharmaceutical Press), 2005);《药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》, 第六版(医药出版社, 2009);所述文献中的全部文献通过引用并入。在一些实施例中,本文公开的固体剂型包括以下赋形剂中的任何一种或多种:低水分微晶纤维素、硅化低水分微晶纤维素90型、甘露醇、羟基乙酸淀粉钠、胶体二氧化硅、硬脂富马酸钠和opadry AMB II 88A180040 white。在一些实施例中,本文公开的固体剂型包含:低水分微晶纤维素、硅化低水分微晶纤维素90型、甘露醇、羟基乙酸淀粉钠、胶体二氧化硅、硬脂富马酸钠和opadry AMB II 88A180040 white。在一些实施例中,本文公开的固体剂型包含:低水分微晶纤维素、硅化低水分微晶纤维素90型、甘露醇、羟基乙酸淀粉钠和硬脂富马酸钠。

[0217] 使用方法

[0218] 如本文所述的化合物1通常设计成NMDA功能的正变构调节剂,并且因此可用于治疗和预防例如受试者的CNS相关病状。

[0219] 在一些实施例中,如本文所述的化合物1通常设计成穿透血脑屏障(例如,设计成穿过血脑屏障运输)。在本公开的一些实施例中,化合物1充当NMDA的正变构调节剂(PAM)并且增强NMDA受体功能。

[0220] 一方面,本公开提供了一种用于治疗需要对受试者进行正变构NMDA调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂型。

[0221] 一方面,本公开提供了一种用于治疗受试者的CNS相关病状的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂型。

[0222] 一方面,本公开提供了一种用于预防需要对受试者进行正变构NMDA调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂型。

[0223] 一方面,本公开提供了一种用于预防受试者的CNS相关病状的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂型。

[0224] 一方面,本公开提供了一种用于在受试者中诱导镇静或麻醉的方法,所述方法包

含向受试者施用有效量的化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量。

[0225] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量,用于治疗需要对受试者进行正变构NMDA调节的疾病、病症或病状。

[0226] 一方面,本公开化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量,用于治疗受试者的CNS相关病状。

[0227] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量,用于预防需要对受试者进行正NMDA调节的疾病、病症或病状。

[0228] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量,用于预防受试者的CNS相关病状。

[0229] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量,用于在受试者中诱导镇静或麻醉。

[0230] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量的用途,用于制造一种用于治疗需要对受试者进行正变构NMDA调节的疾病、病症或病状的药物。

[0231] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量的用途,用于制造一种用于治疗受试者的CNS相关病状的药物。

[0232] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量的用途,用于制造一种用于预防需要对受试者进行正变构NMDA调节的疾病、病症或病状的药物。

[0233] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量的用途,用于制造一种用于预防受试者的CNS相关病状的药物。

[0234] 一方面,本公开提供了化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量的用途,用于制造一种用于在受试者中诱导镇静或麻醉的药物。

[0235] 在一些实施例中,所述病症是癌症。在一些实施例中,所述病症是糖尿病。在一些实施例中,所述病症是固醇合成障碍。在一些实施例中,所述病症是胃肠(GI)病症,例如便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩氏病)、影响GI的结构性病症、肛门病症(例如,痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘)、结肠息肉、癌症、结肠炎。在一些实施例中,所述病症是炎性肠病。

[0236] 在一些实施例中,所述病症是史密斯-莱姆利-奥皮兹综合征(Smith-Lemli-Opitz Syndrome,SLOS)。在一些实施例中,所述病症是脱胆固醇病(desmosterolosis)。在一些实施例中,所述病症是谷固醇血症。在一些实施例中,所述病症是脑腱黄瘤病(CTX)。在一些实施例中,所述病症是甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)。在一些实施例中,所述病症是SC4MOL基因突变(SMO缺乏症)。在一些实施例中,所述病症是尼曼-皮克病。在一些实施例中,所述病症是自闭症谱系障碍(ASD)。在一些实施例中,所述病症与苯丙酮尿症相关。

[0237] 与正NMDA调节相关的示例性病状包括但不限于胃肠(GI)病症,例如便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩氏病)、影响GI的结构性病症、肛门病症(例如,痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘)、结肠息肉、癌症、结肠炎和CNS病状,例如,如本文所述。

[0238] 与正NMDA调节相关的示例性CNS病状包括但不限于调适性障碍、焦虑症(包括强迫症、创伤后应激障碍、社交恐惧症、广泛性焦虑症)、认知障碍(包括阿尔茨海默氏病和其它形式的痴呆症(例如,额颞痴呆))、解离性障碍、进食障碍、情绪障碍(包括抑郁症(例如,产

后抑郁症)、双相情感障碍、恶劣心境障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质相关障碍、人格障碍(包括强迫性人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括涉及Shank蛋白质组的突变的障碍(例如,Shank3))、神经发育障碍(包括雷特综合征(Rett syndrome)、多发性硬化症、固醇合成障碍、疼痛(包括急性和慢性疼痛;头痛,例如偏头痛)、癫痫发作障碍(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫,如Dravet病,和结节性硬化复合症(TSC))、中风、创伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿氏病(Huntington's disease)和帕金森氏病(Parkinson's disease))以及耳鸣。

[0239] 在某些实施例中,化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量可以用于诱导镇静或麻醉。在某些实施例中,化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量可用于治疗或预防调适性障碍、焦虑症、认知障碍、解离性障碍、进食障碍、情绪障碍、精神分裂症或其它精神病性障碍、睡眠障碍、物质相关障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、神经发育障碍、固醇合成障碍、疼痛、癫痫发作障碍、中风、创伤性脑损伤、运动障碍和视力损伤、听力损失以及耳鸣。在一些实施例中,所述病症是亨廷顿氏病。在一些实施例中,所述病症是帕金森氏病。在一些实施例中,所述病症是炎性疾病(例如,狼疮)。

[0240] 另一方面,提供了一种治疗或预防易患或患有与脑兴奋性相关病状的受试者的脑兴奋性的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的化合物1的结晶形式或如本文所公开的固体剂量。

[0241] 在又另一方面,本公开提供了本公开的化合物(例如,化合物1的结晶形式)与另一种药理活性剂的组合。本文提供的化合物可以作为唯一的活性剂施用,或者其也可以与其它药剂组合施用。可以采用对本领域技术人员显而易见的任何技术进行组合施用,例如,包括单独施用、依次施用、同时施用和交替施用。

[0242] 疾病和病症

[0243] 运动障碍

[0244] 本文还描述了用于治疗运动障碍的方法。如本文所使用的,"运动障碍"是指与过度运动障碍和相关肌肉控制异常有关的各种疾病和病症。示例性运动障碍包括但不限于帕金森氏病和帕金森综合症(特别由运动迟缓定义)、肌张力障碍、舞蹈症和亨廷顿氏病、共济失调、震颤(例如,原发性震颤)、肌阵挛和惊跳、抽搐和图雷特综合征(Tourette syndrome)、不宁腿综合征、僵人综合征和步态障碍。

[0245] 震颤是不自主的、有时是节律性的肌肉收缩和放松,其可以涉及一个或多个身体部位(例如,手、臂、眼、面部、头、声带、躯干、腿)的振动或颤搐。震颤包括遗传性、退行性和特发性障碍,分别如威尔逊氏病(Wilson's disease)、帕金森氏病和特发性震颤;代谢疾病(例如,甲状旁腺疾病、肝病和低血糖症);周围神经病变(与恰克-马利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth)、罗-莱综合征(Roussy-Levy)、糖尿病、复杂区域疼痛综合征相关);毒素(尼古丁、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯);药物诱导的(发作性睡眠症、三环类药物、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、类固醇、丙戊酸盐、胺碘酮、甲状腺激素、长春新碱);以及心因性障碍。临床震颤可以分类为生理性震颤、增强型生理性震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤以及任务和位置特异性震颤)、张力障碍性震颤、帕金森氏病震颤、小脑性震颤、Holmes氏震颤(即,红核震颤)、腭震颤、神经病性震颤、中毒性或药物诱导的震颤和心理性震颤。其它形式的震颤包括小脑性震颤或意向性震颤、

张力障碍性震颤、特发性震颤、直立性震颤、帕金森氏病震颤、生理性震颤、心理性震颤或红核震颤。

[0246] 小脑性震颤或意向性震颤是在有目的运动之后发生的肢体的缓慢、广泛的震颤。小脑性震颤是由例如肿瘤、中风、疾病(例如,多发性硬化症、遗传性退行性病症)导致的小脑病变或损伤引起的。

[0247] 张力障碍性震颤发生在受到肌张力障碍(运动障碍,其中持续非自主肌肉收缩造成扭转和重复运动和/或疼痛的和异常的姿势或位置)影响的个体中。张力障碍性震颤可能影响身体内的任何肌肉。张力障碍性震颤不规则地发生,并且经常可以通过完全休息来缓解。

[0248] 特发性震颤或良性特发性震颤是最常见的震颤类型。特发性震颤可以是轻度的,并且一些是非进展性的,并且可以是缓慢进展的,从身体的一侧开始,但通常在3年内影响两侧。手最常受影响,但头、声音、舌、腿和躯干也可能累及。震颤频率可能随着人年龄下降,但严重程度可能增加。加重的情绪、应激、发热、身体疲惫或低血糖可能触发震颤和/或增加其严重程度。症状通常随时间进展并且在发生后可以是明显的和持续的。

[0249] 直立性震颤的特征在于快速(例如,大于12 Hz)节律性肌肉收缩,其在站立后立即发生在腿和躯干中。在大腿和腿中感觉到痉挛,并且当被要求站在一个地点时,患者可能无法控制地摇晃。直立性震颤可能发生在患有特发性震颤的患者中。

[0250] 帕金森氏病震颤是由对脑内控制运动的结构的损伤引起的。帕金森氏病震颤常常是帕金森氏病的前体并且通常被视为手的“滚丸”动作,其也可能影响下巴、唇、腿和躯干。帕金森氏病震颤的发作通常在60岁后开始。运动开始于一个肢体或身体的一侧,并且可以进展以包括另一侧。

[0251] 正常个体会出现生理性震颤,但没有临床意义。在所有自主肌群中都能看到生理性震颤。生理性震颤可以由某些药物、戒酒或包括甲状腺功能亢进和低血糖的医疗病状引起。震颤的通常频率为约10 Hz。

[0252] 心理性震颤或癔症性震颤可以在静息时或在姿势或动力运动时发生。患有心理性震颤的患者可能患有转换障碍或其它精神疾病。

[0253] 红核震颤的特征在于粗略的慢震颤,其可以在静息、处于姿势和有意的情况下存在。震颤与影响中脑中的红核的病状(即典型的不寻常中风)相关。

[0254] 帕金森氏病影响大脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵硬、震颤、言语和步态改变。帕金森氏病的特征在于震颤、运动迟缓、僵硬和姿势不稳。帕金森氏症与帕金森氏病的症状相同,但其是一种症状复杂的疾病,而不是一种进行性神经退行性疾病。

[0255] 肌张力障碍是一种运动障碍,其特征在于肌肉持续或间歇性收缩,导致异常的、经常是重复性的动作或姿势。肌张力障碍的动作可能是模式化的、扭曲的,并且可能是颤抖的。肌张力障碍通常由自主运动引发或加重,并与溢出性肌肉激活有关。

[0256] 舞蹈病是一种神经系统病症,其特征在于生涩的不自主运动,通常影响肩部、臀部和面部。

[0257] 亨廷顿氏病是一种遗传性疾病,会导致大脑神经细胞衰竭。症状包括动作失控、笨拙和平衡问题。亨廷顿氏病可以妨碍行走、说话和吞咽。

[0258] 共济失调是指身体运动失去完全控制,并且可能影响手指、手、胳膊、腿、身体、语

言和眼球运动。

[0259] 肌阵挛和惊吓是对突然和意外的刺激的应答,这种刺激可以是声音、触觉、视觉或前庭刺激。

[0260] 抽搐是一种不自主运动,通常突然发作、短暂、重复,但没有节律,通常是模仿正常行为,并且经常在正常活动的背景下发生。抽搐可以分为运动性抽搐和发声性抽搐,运动性抽搐与运动有关,而发声性抽搐与声音有关。抽搐可以表征为简单抽搐和复杂抽搐。例如,简单的运动抽搐仅涉及局限于特定身体部位的几块肌肉。

[0261] 图雷特综合症是一种遗传性神经精神病症,在儿童时期发病,特征在于多种运动抽搐和至少一种发声抽搐。

[0262] 不宁腿综合症是一种神经系统感觉运动失调症,其特征在于在静息时有一种要移动双腿的强烈冲动。

[0263] 僵人综合症是一种进行性运动障碍,其特征在于肌肉不自主的疼痛性痉挛和僵硬,通常涉及下背部和腿部。通常会导致僵直腿步态和夸张的腰椎过度屈曲。在EMG记录中通常会观察到脊柱旁轴肌连续运动单元活动的特征性异常。变体包括“僵硬肢体综合征”,产生局灶性僵硬,通常影响远端腿部和脚部。

[0264] 步态障碍是指由于神经肌肉、关节炎或其它身体变化而导致的行走方式或风格的异常。步态根据负责异常运动的系统进行分类,并且包括偏瘫步态、二瘫步态、神经病变步态、肌病步态、帕金森病步态、舞蹈步态、共济失调步态和感觉步态。

[0265] 情绪障碍

[0266] 本文还提供了用于治疗情绪障碍的方法,所述情绪障碍例如临床抑郁症、产后抑郁症或生产后抑郁症、围产期抑郁症、非典型抑郁症、忧郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症、阳离子抑郁症、季节性情感障碍、心境恶劣、双重抑郁症、抑郁型人格障碍、反复发作的短暂性抑郁症、轻度抑郁障碍、双相情感障碍或躁狂抑郁障碍、由慢性医学状况造成的抑郁症、治疗抗性抑郁症、难治性抑郁症、自杀倾向、自杀观念或自杀行为。

[0267] 临床抑郁症也被称作重度抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、严重抑郁症、单相抑郁、单相障碍和复发性抑郁症,并且是指特征在于普遍且持续的低情绪的精神障碍,伴有低自尊心和在正常的愉快的活动中的兴趣或快乐的丧失。患有临床抑郁症的有些人睡眠困难,体重减轻,并且一般感到焦虑和易怒。临床抑郁症影响个体如何感觉、思考和行动,并可能导致多种情绪和身体问题。患有临床抑郁症的个体可能难以进行日常活动,并使个体感觉如同生命不值得活一样。

[0268] 产后抑郁症(PND)也被称作生产后抑郁症(PPD),是指一类影响分娩后女性的临床抑郁症。症状可以包括悲伤、疲劳、睡眠和饮食习惯的改变、性欲减退、哭泣发作、焦虑和易怒。在一些实施例中,PND是治疗抗性抑郁症(例如,如本文中所述的治疗抗性抑郁症)。在一些实施例中,所述PND是难治性抑郁症(例如,如本文所描述的难治性抑郁症)。

[0269] 在一些实施例中,患有PND的受试者在妊娠期中也经历抑郁症或抑郁症的症状。这种抑郁症在本文中被称作围产期抑郁症。在一实施例中,经历围产期抑郁症的受试者经历PND的风险增加。

[0270] 非典型抑郁症(AD)的特征在于情绪反应性(例如,反常快感缺失)和积极性,显著的体重增加或食欲增加。患有AD的患者还可能具有过度的睡眠或嗜睡(睡眠过度)、肢体沉

重感以及作为对感知的人际间排斥的超敏反应的结果的显著社会障碍。

[0271] 忧郁型抑郁症的特征在于在大多数或所有活动中丧失快乐(快感缺失),对愉悦刺激没有反应,抑郁情绪比悲伤或损失情绪更明显,过度体重减轻或过度内疚。

[0272] 精神病性重性抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症表示重度抑郁发作,特别是忧郁症性质,其中个体经历精神病性症状如妄想和幻觉。

[0273] 紧张型抑郁症是指涉及运动行为和其它症状的紊乱的重度抑郁症。个体可能变得沉默和木僵,并且是不动的或展示无意义或奇怪的运动。

[0274] 季节性情感障碍(SAD)是指一类季节性抑郁症,其中个体具有在秋季或冬季抑郁发作的季节性模式。

[0275] 心境恶劣是指与单相抑郁相关的病状,其中相同的身体和认知问题是明显的。这些问题不那么严重,并且往往更持久(例如,至少2年)。

[0276] 双重抑郁症是指持续至少2年的相当抑郁的情绪(心境恶劣),并且突显出重度抑郁症的阶段。

[0277] 抑郁型人格障碍(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0278] 反复发作的短暂性抑郁症(RBD)是指其中个体具有约每个月一次的抑郁发作的病状,每次发作持续2周或更少,并且通常小于2-3天。

[0279] 轻度抑郁障碍或轻度抑郁症表示其中存在至少2种症状持续2周的抑郁症。

[0280] 双相情感障碍或躁狂抑郁障碍造成极端心境波动,包括情绪高涨(躁狂症或轻躁狂)和低落(抑郁症)。在躁狂症期间,个体可能异常感到或表现出快乐、精力充沛或易怒。他们经常做出缺乏深思熟虑的决定,而很少考虑后果。睡眠需求通常减少。在抑郁症期间,可能有哭泣,与他人的眼神交流不佳,以及对生活的消极看法。患有这种病症的人在20年内自杀的风险很高,大于6%,而自残的发生率为30-40%。其它心理健康问题,如焦虑障碍和物质使用障碍通常与双相情感障碍有关。

[0281] 由慢性医学病状造成的抑郁症表示由慢性医学病状(如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性应激)造成的抑郁症。

[0282] 治疗抗性抑郁症是指其中个体已治疗抑郁症但症状没有改善的病状。例如,抗抑郁药或心理咨询(心理疗法)没有缓解患有治疗抗性抑郁症的个体的抑郁症状。在一些情况下,患有治疗抗性抑郁症的个体改善症状,但复发。难治性抑郁症发生在对标准药理学治疗(包括三环抗抑郁药、MAOI、SSRI、以及双重和三重摄取抑调配物和/或抗焦虑药物)、以及非药理学治疗(例如,心理疗法、电惊厥疗法、迷走神经刺激和/或经颅磁刺激)具有抗性的患有抑郁症的患者中。

[0283] 自杀倾向、自杀观念、自杀行为是指个体发生自杀的倾向。自杀观念涉及对自杀的想法或不寻常的关注。自杀观念的范围极大地变化,从例如短暂的想法到广泛的想法、详细的计划、角色扮演、不完全尝试。症状包括谈论自杀、获得自杀的手段、退出社交、全神贯注于死亡、对某个情况感到困惑或绝望、越来越多地使用酒精或药物、做危险或自我毁灭的事情、像再也见不到一样与人道别。

[0284] 抑郁症的症状包括持续的焦虑或悲伤感觉、无助、绝望、悲观、无价值的感觉、低能量、不安、睡眠困难、失眠、易怒、疲劳、运动困难、对快乐活动或爱好的兴趣丧失、丧失专注力、丧失活力、自尊心差、缺乏积极的想法或计划、嗜睡、过量进食、食欲下降、失眠症、自我

伤害、自杀想法和自杀企图。症状的存在、严重程度、频率和持续时间可以随个例而变化。抑郁症的症状及其缓解可以由医师或心理学家确定(例如,通过精神状态检查)。

[0285] 焦虑症

[0286] 本文提供了用于治疗焦虑症的方法。焦虑症是一个总括性术语,涵盖若干种不同形式的异常和病理性恐惧和焦虑。目前的精神病诊断标准承认多种焦虑症。

[0287] 广泛性焦虑症是一种常见的慢性病症,其特征在于是长期焦虑,所述焦虑并不集中于任一特定对象或情况。患有广泛性焦虑症的患者会经历非特异性的持续恐惧和担忧,并对日常事务过分关注。广泛性焦虑症是影响老年人的最常见焦虑症。

[0288] 恐慌症患者会短暂发作强烈的恐惧和忧虑,通常表现为颤抖、发抖、精神错乱、头晕、恶心和呼吸困难。根据APA的定义,恐慌发作是指在十分钟内突然产生并达到顶峰的恐惧或不适,可以持续数小时,并且可以由压力、恐惧甚至运动引发;但具体原因并不总是很明显。除了反复发作的意外恐慌外,诊断恐慌症还要求所述发作具有长期后果:对发作的潜在影响感到担忧、对未来发作的持续恐惧或与发作有关的行为发生重大变化。因此,患有恐慌症患者甚至在特定的恐慌发作之外经历症状。恐慌症患者通常会注意到正常的心跳变化,从而认为自己的心脏出现问题或即将再次恐慌发作。在一些情况下,恐慌发作期间会对身体机能产生高度警觉(过度警觉),其中任何感知到的生理变化都会被解释为可能危及生命的疾病(即,极端疑病症)。

[0289] 强迫症是焦虑症的一种类型,主要特征在于重复性强迫(令人痛苦、持续和侵入性的想法或图像)和强迫(执行特定行为或仪式的冲动)。OCD思维模式可以与迷信相提并论,因为它涉及相信一种因果关系,而实际上这种因果关系并不存在。这个过程通常完全不合逻辑;例如,强迫按照某种模式行走可以用于减轻对即将受到伤害的痴迷。在许多情况下,这种强迫完全是莫名其妙的,仅仅是由于紧张而产生的完成仪式的冲动。在少数情况下,OCD患者可能只有强迫症,而没有明显的强迫现象;更少的患者只有强迫现象。

[0290] 恐惧症是焦虑症中最大的一类,它包括所有由特定刺激或情况引发的恐惧和焦虑。患者通常会预料到遇到恐惧对象会带来可怕的后果,所述恐惧对象可以是任何动物、地点或体液。

[0291] 创伤后应激障碍或PTSD是一种由创伤经历导致的焦虑症。创伤后应激反应可能源于极端情况,如战斗、强奸、人质事件甚至严重事故。长期(慢性)暴露于严重的应激源也可能导致这种症状,例如,士兵忍受了个别战斗,但无法应对连续作战。常见症状包括闪回、回避行为和抑郁。

[0292] 癫痫

[0293] 癫痫是一种以长期反复发作为特征的脑部病症。癫痫的类型包括但不限于全身性癫痫,例如儿童失神性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、觉醒时大发作的癫痫、韦斯特综合征(West syndrome)、伦诺克斯-加斯托综合征(Lennox-Gastaut syndrome)、部分性癫痫,例如颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童良性局灶性癫痫。

[0294] 癫痫发生

[0295] 癫痫发生是正常大脑逐渐发展成癫痫(癫痫发作的慢性病状)的过程。癫痫发生源于初始损伤(例如,癫痫持续状态)导致的神经元损伤。

[0296] 癫痫持续状态(SE)

[0297] 癫痫持续状态(SE)可以包括例如抽搐性癫痫持续状态,例如早期癫痫持续状态、已确立的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态;非抽搐性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂部分性癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性侧向癫痫样放电。抽搐性癫痫持续状态的特征在于出现抽搐性癫痫状态发作,并且可以包括早期癫痫持续状态、已确立的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态。早期癫痫持续状态的治疗采用一线疗法。已确立的癫痫持续状态的特征在于尽管采用一线疗法,但癫痫状态仍持续发作,并且因此施用二线疗法。难治性癫痫持续状态的特征在于尽管采用一线和二线疗法,但癫痫状态仍持续发作,并且一般施用全身麻醉剂。超级难治性癫痫持续状态的特征在于在使用一线疗法、二线疗法和全身麻醉剂治疗24小时或更长时间后,癫痫状态仍持续发作。

[0298] 非抽搐性癫痫持续状态可以包括例如局灶性非抽搐性癫痫持续状态,例如复杂部分性非抽搐性癫痫持续状态、简单部分性非抽搐性癫痫持续状态、细微非抽搐性癫痫持续状态;全身性非抽搐性癫痫持续状态,例如晚发失神非抽搐性癫痫持续状态、不典型失神非抽搐性癫痫持续状态或典型失神非抽搐性癫痫持续状态、晚发失神非抽搐性癫痫持续状态、非典型失神非抽搐性癫痫持续状态或典型失神非抽搐性癫痫持续状态。

[0299] 癫痫发作

[0300] 癫痫发作是指大脑异常电活动发作后出现的身体症状或行为变化。术语“癫痫发作”经常与“抽搐”可互换地使用。抽搐是人的身体不受控制地快速颤抖。抽搐时,人的肌肉会反复收缩和放松。

[0301] 根据行为和大脑活动的类型,癫痫发作被分为两大类:全身性和部分性(也称为局部或局灶性)。对癫痫发作类型进行分类有助于医生诊断患者是否患有癫痫。

[0302] 全身性癫痫发作是由来自整个大脑的电脉冲产生的,而部分性癫痫发作则是由大脑相对较小部分的电脉冲产生的(至少最初是这样)。产生癫痫发作的大脑部分有时被称为病灶。

[0303] 全身性癫痫发作有六种类型。最常见且最剧烈、并且也最广为人知的是全身抽搐,也称为大发作。在这种类型的癫痫发作中,患者失去知觉,并且通常倒地不起。意识丧失后,全身僵硬(称为癫痫发作的“强直”期)持续30到60秒,然后是剧烈抽搐(“阵挛”期)持续30到60秒,之后患者进入深度睡眠(“发作后”或癫痫发作后期)。在癫痫大发作期间,可能会发生受伤和意外事故,如咬舌和尿失禁。

[0304] 失神性癫痫发作导致短暂的意识丧失(仅几秒钟),症状很少或没有症状。患者通常是儿童,其通常会中断活动并茫然凝视。这种癫痫发作开始和结束都很突然,并且一天可以发生数次。患者通常意识不到自己正在癫痫发作,除了其可能意识到“失去了时间”。

[0305] 肌阵挛癫痫发作包括零星抽搐,通常发生在身体两侧。患者有时会将抽搐描述为短暂的电击。如果剧烈的话,这些发作可能会导致物品掉落或不由自主地投掷物品。

[0306] 阵挛性癫痫发作是重复性、有节奏的抽搐,同时涉及身体两侧。

[0307] 强直性癫痫发作的特征在于肌肉僵硬。

[0308] 失张力癫痫发作包括突然和全身肌肉张力丧失,特别是手臂和腿部,通常会导致跌倒。

[0309] 本文所述的癫痫发作可以包括癫痫发作;急性重复性癫痫发作;群集性癫痫发作;

持续性癫痫发作;持续性癫痫发作;长时间癫痫发作;复发性癫痫发作;癫痫持续状态发作,例如:难治性抽搐性癫痫持续状态、非抽搐性癫痫持续状态发作;难治性癫痫发作;肌阵挛癫痫发作;强直性癫痫发作;强直-阵挛性癫痫发作、单纯部分性癫痫发作;复杂部分性癫痫发作;继发性全身性癫痫发作、非典型失神性癫痫发作;失神性癫痫发作;失张力癫痫发作;良性罗兰性癫痫发作(benign Rolandic seizure);发热性癫痫发作;情感性癫痫发作;局灶性癫痫发作;凝胶样癫痫发作;全身发作性癫痫发作;婴儿痉挛症;杰克逊式癫痫发作(Jacksonian seizure);大面积双侧肌阵挛癫痫发作;多灶性癫痫发作;新生儿发作性癫痫发作;夜间癫痫发作;枕叶癫痫发作;创伤后癫痫发作;细微癫痫发作;希尔凡癫痫发作(Sylvan seizure);视觉反射性癫痫发作;或戒断性癫痫发作。在一些实施例中,癫痫发作是与德拉韦综合征(Dravet Syndrome)、伦诺克斯-加斯托综合征、结节性硬化综合征、雷特综合征或PCDH19女性小儿癫痫相关的全身性癫痫发作。

[0310] 固醇合成障碍

[0311] 在一个实施例中,本文描述了用于治疗固醇合成障碍的方法。胆固醇在生长和发育中起着至关重要的作用。它是一种膜脂质,并且是许多分子的前体,这些分子在细胞生长和分化、蛋白质糖基化和信号传导通路中发挥着重要作用。胆固醇的生物合成涉及多种酶和中间产物。参与胆固醇生物合成的任何一种酶的缺乏导致的病症都会导致中间产物的累积和生物大分子的失衡,从而引起包括先天性骨骼畸形、面部特征畸形、精神运动迟缓和发育不良等病症。在一个实施例中,可以通过向患有固醇合成障碍的受试者施用本文所述的化合物,如本文所述的NMDA受体调节化合物,来治疗固醇合成障碍或固醇合成障碍的症状。另外的病症描述如下。

[0312] 史密斯-莱姆利-奥皮兹综合征

[0313] 在一个实施例中,本文描述了用于治疗史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征(或SLOS,或7-脱氢胆固醇还原酶缺乏症)的方法。SLOS是一种先天性胆固醇合成错误。除了小头畸形、中度至重度智力障碍、感觉过敏、行为刻板、面部特征畸形和第二/三趾并趾外,该疾病的一个特征是脑固醇(24(S)-羟基胆固醇)水平降低。SLOS是一种常染色体隐性遗传病,由于胆固醇合成途径的最后一种酶缺乏而导致血浆胆固醇水平低或低至正常水平,以及7-和8-脱氢胆固醇(DHC;7DHC和8DHC)水平升高。目前常用的疗法包括从饮食中补充胆固醇、用3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(HMG CoA还原酶抑制剂,又称他汀类药物)进行治疗、和用促进胆固醇生成和/或增殖的药物进行治疗;并且减少7DHC和8DHC(胆固醇的潜在毒性前体)的累积。

[0314] 脱胆固醇病

[0315] 脱胆固醇病是一种脱氢胆固醇还原酶缺乏症,并且其具有与SLOS相似的表型。在一个实施例中,本文描述了用本文所述化合物治疗脱胆固醇病的方法。

[0316] 谷固醇血症

[0317] 谷固醇血症是一种罕见的常染色体隐性病症,由两个ATP结合盒(ABC)转运体基因(ABCG5和ABCG8)突变引起。谷固醇血症促进肠道对植物固醇和胆固醇的吸收。患者通常伴有肌腱和结节性黄瘤以及过早的冠状动脉疾病。在一个实施例中,本文描述了用本文所述化合物治疗谷固醇血症的方法。

[0318] 脑腱黄瘤病(CTX)

[0319] 在一个实施例中,本文描述了用本文所述化合物治疗脑腱黄瘤病(也称为脑胆固醇病或范·博加特-谢勒-爱泼斯坦综合征(Van Bogaert-Scherer-Epstein syndrome))的方法。CTX可以由CYP27A1基因中的突变引起,所述基因产生固醇27-羟化酶。固醇27-羟化酶将胆固醇代谢成胆汁酸(例如,鹅去氧胆酸),这对脂肪在肠道中的吸收很重要。酶功能障碍可能导致胆固醇在组织中累积。CTX的特征在于儿童期腹泻、白内障、肌腱黄瘤、智力减退和成人运动异常。

[0320] 甲羟戊酸激酶缺乏综合征(MKD)

[0321] 甲羟戊酸激酶缺乏症(也称为甲羟戊酸尿症(MKD的一种更严重的形式),或高IgD综合征(HIDS或高免疫球蛋白血症D)伴周期性发热综合征(MKD的一种更良性的形式))由于甲羟戊酸激酶活性不足而使得甲羟戊酸在尿液中累积。MKD可能导致发育迟缓、张力减退、贫血、肝脾肿大、畸形特征、智力迟钝和整体发育不良。甲羟戊酸尿症的特征在于身体和智力发育迟缓、发育不良、反复发热伴呕吐和腹泻、肝、脾和淋巴结肿大、小头畸形(头围小)、白内障、肌肉张力低、身材矮小、面部特征明显、共济失调和贫血。HIDS的特征在于反复发热,伴有淋巴结肿大、关节疼痛、胃肠道问题和皮疹。在一个实施例中,本文描述了用于用本文所述的化合物治疗MKD的方法。

[0322] SC4MOL基因突变(SMO缺乏症)

[0323] SC4MOL基因缺乏症是胆固醇生物合成通路中的一种遗传性病症(例如,编码新型固醇氧化酶的SC4MOL基因中的突变)。SC4MOL缺乏症的特征在于二甲基和单甲基固醇的累积,可以在血液、皮屑或原代皮肤成纤维细胞中检测到所述二甲基和单甲基固醇。在一个实施例中,本文描述了用于用本文所述的化合物治疗SMO缺乏症的方法。

[0324] 尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)

[0325] 尼曼-匹克病是一种由影响代谢的基因突变引起的溶酶体贮积症。尼曼-匹克病导致胆固醇和其它脂肪物质(脂质)的异常累积,这是由于身体无法运输这些物质。累积损坏受影响的区域。

[0326] 自闭症

[0327] 在一个实施例中,本文描述了用于治疗自闭症谱系障碍或自闭症的方法。自闭症谱系障碍(ASD)和自闭症是指一组复杂的脑发育障碍。自闭症的典型特征在于社交互动困难,例如言语和非言语交流困难。患有自闭症的个体也经常出现重复行为。自闭症可能与智力障碍、运动协调和注意力困难以及身体健康问题(例如,睡眠和胃肠道紊乱)相关。患有自闭症的个体也可能在视觉技能、音乐、数学和艺术方面表现出色。自闭症可以指自闭性障碍、儿童解体性障碍、待分类的广泛性发展障碍(PDD-NOS)和阿斯伯格综合征(Asperger syndrome)。自闭症还可以指自闭症的单基因原因,如突触病变,例如雷特综合征、脆性X综合征、安格曼综合征(Angelman syndrome)。

[0328] 与苯丙酮尿症相关的病症

[0329] 在一个实施例中,本文描述了用于用本文所述的化合物治疗与苯丙酮尿症相关的病症(例如,认知障碍)的方法。苯丙酮尿症可能导致低胆固醇血症和维生素D水平降低。与未患苯丙酮尿症的受试者相比,已经发现患有苯丙酮尿症的受试者的总和低密度胆固醇和25-羟基维生素D降低(《临床化学学报(Clin. Chim. Acta)》2013, 416: 54-59)。在患有苯丙酮尿症的受试者中,24S-羟基胆固醇和27S-羟基胆固醇和7α-羟基胆固醇(例如,分别

代表外周和肝脏胆固醇消除)已被证明显著降低,而在患有苯丙酮尿症的受试者中,7β-羟基胆固醇(例如,反映氧化应激)显著增加。在患有苯丙酮尿症的受试者中,24S-OHC和7β-羟基胆固醇水平的变化与苯丙氨酸水平相关,并且27S-羟基胆固醇水平可能与25-羟基维生素D水平相关。

[0330] 制备结晶形式的方法

[0331] 一方面,本公开提供了一种制备如本文所公开的化合物1的结晶形式的方法。

[0332] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1溶解在至少一种溶剂中以形成溶液;b)添加抗溶剂,直至沉淀物形成为止;以及c)分离所述沉淀物。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:THF、1,4-二噁烷和MEK。在一些实施例中,所述抗溶剂选自由H_2O和ACN组成的组。

[0333] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在室温下老化以使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:DME、丙酮、nBuOH、EtOAc、IPAc、BuOAc、二乙醚和ACN。

[0334] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在约40℃下老化以使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:IPAc、BuOAc、ACN和正庚烷。

[0335] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到挥发性溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在室温下老化,以使挥发性溶剂蒸气与化合物1相互作用并使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由以下组成的组:DME、MEK、二乙醚和t-BuOH。

[0336] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成溶液;b)将所述溶液添加到抗溶剂中;c)使所述混合物在室温下老化以使固体沉淀;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是BuOH。在一些实施例中,所述抗溶剂是正庚烷。

[0337] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)过滤所述混合物以提供滤液;c)使所述滤液在室温下老化;d)使固体沉淀;以及e)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂选自由IPAc和t-BuOH组成的组。

[0338] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)将所述混合物加热至约50℃;c)过滤所述混合物以提供滤液;c)使所述滤液冷却至约-20℃;d)使固体沉淀;以及e)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是丙酮。

[0339] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1加热至约205℃;b)使经加热的化合物1冷却至约25℃以提供固体;以及c)分离所述固体。在一些实施例中,步骤b)中的所述冷却的速率选自由2℃/分钟、10℃/分钟和50℃/分钟组成的组。

[0340] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包

含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)使所述混合物在约90℃下老化以使固体沉淀;以及d)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是正庚烷。

[0341] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1添加到溶剂中以形成混合物;b)研磨所述混合物以提供固体;以及d)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是丙酮/MIBK。

[0342] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1的形式E添加到第一溶剂中以形成混合物;b)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;c)将所述混合物冷却至约80-85℃;d)将第二溶剂添加到所述混合物中,并将所述混合物的温度维持在约80-85℃下,持续至少1小时;e)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;f)使所述混合物冷却至约20℃以使固体沉淀;以及g)分离所述固体。在一些实施例中,所述第一溶剂是庚烷。在一些实施例中,所述第二溶剂是n-BuOH。

[0343] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1的形式E添加到庚烷中以形成混合物;b)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;c)将所述混合物冷却至约80-85℃;d)将n-BuOH添加到所述混合物中,并将所述混合物的温度维持在约80-85℃下,持续至少1小时;e)在大气压下通过蒸馏浓缩所述混合物;f)使所述混合物冷却至约20℃以使固体沉淀;以及g)分离所述固体。

[0344] 在一些实施例中,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1的形式E添加到溶剂中以形成混合物;b)将所述混合物加热至约50℃;c)添加抗溶剂;d)添加化合物1晶种的形式X,并使所述混合物在约50℃下老化;e)使所述混合物在至少3小时内冷却至约20℃,并将所述混合物保持在20℃下(任选的湿磨)以使固体沉淀;以及f)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是丙酮。在一些实施例中,所述抗溶剂是丙酮/水。在一些实施例中,所述抗溶剂是丙酮/水(1:1 v/v)。

[0345] 在一些实施例中,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将化合物1的形式E添加到丙酮中以形成混合物;b)将所述混合物加热至约50℃;c)添加丙酮/水抗溶剂(1:1 v/v);d)添加化合物1晶种的形式X,并使所述混合物在约50℃下老化;e)添加丙酮/水抗溶剂;f)使所述混合物在至少3小时内冷却至约20℃,并将所述混合物保持在20℃下(任选的湿磨)以使固体沉淀;以及g)分离所述固体。

[0346] 在一些实施例中,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将粗化合物1添加到溶剂中以形成混合物并加热至约80℃;b)通过蒸馏浓缩所述混合物;c)将溶剂添加到所述混合物中;d)将所述混合物的温度调节至约80℃;e)添加化合物1晶种的形式E;f)将所述混合物冷却至约15-25℃;g)使所述混合物在约15-25℃下老化约4-18小时以使固体沉淀;以及h)分离所述固体。在一些实施例中,所述溶剂是n-BuOH。

[0347] 在一些实施例中,本公开提供了制备化合物1的结晶形式的方法,所述方法包含以下步骤:a)将粗化合物1添加到n-BuOH中以形成混合物并加热至约80℃;b)通过蒸馏浓缩所述混合物;c)将n-BuOH添加到所述混合物中;d)将所述混合物的温度调节至约80℃;e)添加化合物1晶种的形式E;f)将所述混合物冷却至约15-25℃;g)使所述混合物在约15-25℃下老化约4-18小时以使固体沉淀;以及h)分离所述固体。

[0348] 实例

[0349] 为了可以更全面地理解本文所描述的本发明,阐述了以下实例。提供这些实例以

用于说明本文中提供的结晶固体形式,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0350] 实例1.仪器和方法

[0351] A.X射线粉末衍射(XRPD)

[0352] 使用PANalytical Empyrean X射线粉末衍射仪收集如本文所述的X射线衍射图谱。使用PANalytical Si参考标准盘来校准衍射峰位置。表1列出了所使用的XRPD参数。

[0353] 表1.XRPD测试的参数

[0354]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu, kα Kα1（Å）：1.540598，Kα2（Å）：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º 2θ）	3-40
扫描步进时间[秒]	18.87
步长（º 2θ）	0.0131
测试时间	4 分 15 秒

[0355] B.热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)

[0356] 使用来自热分析仪器公司(TA Instrument)的TA Discovery 550/Q500 TGA收集TGA数据。使用来自热分析仪器公司的TA Q2000 DSC进行DSC。使用铟参考标准品来校准DSC,并且使用镍参考标准品来校准TGA。表2中提供了详细参数:

[0357] 表2.TGA和DSC测试的参数

[0358]

参数	TGA	DSC
方法	斜升	斜升
样品盘	铂开放	铝，卷曲
温度	室温 - 期望温度	
加热速率	10℃/分钟	
吹扫气体	N_2	

[0359] C.偏振光显微镜(PLM)和热台

[0360] 在室温下用尼康(Nikon)DS-Fi2立式显微镜捕获偏振光显微镜照片。热台在Linkam上进行。

[0361] D.化学纯度测定(HPLC)

[0362] 如表3详述的,使用安捷伦(Agilent)1100 HPLC进行纯度分析和化学计量:

[0363] 表3.用于纯度测试的HPLC方法

[0364]

HPLC	有 DAD 检测器的安捷伦 1100	
柱	安捷伦 Zorbax Eclipse Plus C18，150×4.6 mm，3.5 μm	
流动相	A：H_2O	
	B：乙腈	
梯度表	时间（分钟）	B%
	0.0	50
	15.0	100
	25.0	100
	26.0	50
	30.0	50
运行时间	30.0 分钟	
驻留时间	0.0 分钟	
流速	1.2 毫升/分钟	
注射体积	5 μL	
检测器波长	205 nm 处的 UV	
柱温度	30℃	
采样器温度	室温	
稀释剂	MeOH	

[0365] E.动态蒸气吸附(DVS)

[0366] 使用SMS(表面测量系统公司(Surface Measurement Systems))DVS Intrinsic对DVS进行测量。针对LiCl、$Mg(NO_3)_2$和KCl的潮解点,对25℃下的相对湿度进行校准。表4中提供了用于DVS测试的参数。

[0367] 表4.DVS测试的参数

[0368]

项	值
温度	25℃
样品大小	10~20 mg
气体和流速	N_2，200 毫升/分钟
dm/dt	0.002%/分钟
最小 dm/dt 稳定性持续时间	10 分钟
最大平衡时间	180 分钟
RH 范围	0% RH 到 95% RH 到 0% RH
RH 步长	0% RH 到 90% RH 的 10% RH 90% RH 到 95% RH 的 5% RH 95% RH 到 90% RH 的 5% RH 90% RH 到 0% RH 的 10% RH

[0369] F.核磁共振(NMR)

[0370] 在布鲁克(Bruker)400M NMR波谱仪上收集Solution NMR波谱。在DMSO-d_6中制备

样品。

[0371] 实例2.缩略语

[0372] 表5中提供了溶剂缩略语。

[0373] 表5.缩略语

[0374]

缩略语	溶剂	缩略语	溶剂
MeOH	甲醇	THF	四氢呋喃
EtOH	乙醇	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
DME	二甲氧基乙烷	n-PrOH	异丙醇
DMF	二甲基甲酰胺	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
n-BuOH	正丁醇	MIBK	甲基异丁基酮
CPME	环戊基甲醚	MEK	甲基乙基酮
BuOAc	乙酸丁酯	DCM	二氯甲烷
DCM	二氯甲烷	t-BuOH	叔丁醇
IPA	异丙醇	DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯	$CHCl_3$	三氯甲烷
IPAc	乙酸异丙酯	ACN	乙腈
MTBE	甲基叔丁基醚		

[0375] 实例3.多晶型物筛选

[0376] 使用不同的结晶或固体转变方法进行多晶型物筛选实验。表6总结了所使用的方法和鉴定出的结晶形式。

[0377] 表6.方法和结晶形式

[0378]

方法	结晶形式
抗溶剂添加	A
室温/40℃/5℃下的浆料	A，E
固体蒸气扩散	A
液体蒸气扩散	E
缓慢冷却	A
缓慢蒸发	B
加热-冷却	A
高温浆料	A
湿磨	A

[0379] A.抗溶剂添加

[0380] 将约15 mg起始材料(化合物1)溶解于0.1-0.9 mL溶剂中以获得澄清溶液。对溶液进行磁力搅拌,随后每步添加0.2 mL抗溶剂,直到出现沉淀物或抗溶剂总量达到15.0 mL为止。表7(下文)中的结果示出了所获得的形式。

[0381] 表7.抗溶剂添加实验总结

[0382]

溶剂	抗溶剂	固体形式
THF	ACN	A*
1,4-二噁烷	ACN	A*
MEK	ACN	A*

[0383] *在-20℃下搅拌澄清溶液后,获得固体。

[0384] B.室温下的浆料

[0385] 在室温下在不同的溶剂体系中进行浆料转化实验。将约15 mg的起始材料(化合物1)悬浮于玻璃小瓶中的0.2 mL的溶剂中。在室温下对悬浮液进行磁力搅拌持续7天之后,将剩余的固体分离。下表8中总结了结果。

[0386] 表8.在室温下进行浆料转化实验的总结

[0387]

溶剂（v:v）	固体形式
DME	A
丙酮	A
n-BuOH	E
EtOAc	A
IPAc	A
BuOAc	A
二乙醚	A
ACN	A

[0388] C.40℃下的浆料

[0389] 还在40℃下在不同的溶剂体系中进行浆料转化实验。将约10 mg的起始材料(化合物1)悬浮于玻璃小瓶中的0.3 mL的溶剂中。在40℃下对悬浮液进行搅拌持续约7天之后,将剩余的固体分离。表9中总结了结果。

[0390] 表9.在40℃下进行浆料转化实验的总结

[0391]

溶剂	固体形式
IPAc	A
BuOAc	A
ACN	A
正庚烷	A

[0392] D.固体蒸气扩散

[0393] 使用不同的溶剂进行固体蒸气扩散实验。将大约10 mg的起始材料(化合物1)称量到3 mL小瓶中,将所述起始材料置于具有2 mL挥发性溶剂的20 mL小瓶中。将20 mL小瓶用帽密封并在室温下保持7天,从而允许溶剂蒸气与样品相互作用。表10中总结了结果。

[0394] 表10.固体蒸气扩散实验总结

[0395]

溶剂	固体形式
DME	A
MEK	A
二乙醚	A
t-BuOH	A

[0396] E.液体蒸气扩散

[0397] 将大约15 mg的起始材料(化合物1)溶解于适当的溶剂中,以在3 mL小瓶中获得澄清溶液。然后将此溶液置于具有3 mL的挥发性溶剂的20 mL小瓶中。将20 mL小瓶用帽密封并在室温下保持,从而允许有机蒸气与溶液相互作用足够的时间。表11中总结了结果。

[0398] 表11.液体蒸气扩散实验总结

[0399]

溶剂	抗溶剂	固体形式
BuOH	正庚烷	E

[0400] F.缓慢蒸发

[0401] 简言之,将约15 mg起始材料(化合物1)溶解于3 mL玻璃小瓶中的0.5~1.5 mL溶剂中。如果没有实现溶解,则使用PTFE膜(孔径为0.20 μm)过滤悬浮液并且使用滤液以进行以下步骤。将视觉上澄清的溶液用具有6个针孔的Parafilm®覆盖,并在室温下经受蒸发。表12中总结了结果。

[0402] 表12.缓慢蒸发实验总结

[0403]

溶剂	固体形式
t-BuOH	B

[0404] G.缓慢冷却

[0405] 在室温下将约20 mg起始材料(化合物1)悬浮于3 mL玻璃小瓶中的0.5~1.0 mL溶剂中。然后将悬浮液加热至50℃,平衡约两小时并使用PTFE膜(孔径为0.22 μm)过滤。将滤液以0.1℃/分钟的速率缓慢冷却至5℃。任何体系都没有获得固体,并且然后将溶液转移到-20℃。如果没有观察到沉淀,则在室温下使溶液经受蒸发。表13中总结了结果。

[0406] 表13.缓慢冷却实验总结

[0407]

溶剂(v:v)	固体形式
丙酮	A

[0408] H.加热实验

[0409] 将约10 mg起始材料(化合物1)称量到DSC盘中。以30℃/分钟将样品加热至205℃,并且然后以不同的速率(2、10、50℃/分钟)冷却至25℃。通过XRPD对经加热的样品进行测试。表14中总结了结果。

[0410] 表14.加热-冷却实验总结

[0411]

冷却速率（℃/分钟）	固体形式
2	A
10	A
50	A

[0412] I.高温浆料

[0413] 在90℃下在不同的溶剂体系中进行高温浆料转化实验。将约100 mg的起始材料(化合物1)悬浮于玻璃小瓶中的0.3 mL的溶剂中。在90℃下对悬浮液进行磁力搅拌持续24小时之后,将剩余的固体分离以供XRPD分析。表15中总结了结果。

[0414] 表15.高温浆料总结

[0415]

溶剂	固体形式
正庚烷	A

[0416] J.湿磨

[0417] 将约20 mg形式A和0.2 mL溶剂添加到研钵中并研磨10分钟。通过XRPD对剩余固体进行测试。表16中总结了结果。

[0418] 表16.湿磨总结

[0419]

溶剂（1:1，v/v）	固体形式
丙酮/MIBK	A

[0420] 实例4

[0421] 通过筛选获得了若干种晶体形式,包括两种无水物(形式A和B)、两种水合物(形式X和D)、一种溶剂化物(形式E)。表17中提供了各种形式的详细表征数据。

[0422] 表17.晶体形式的表征

[0423]

晶体形式（样品ID）	制备条件	Wt.损耗（%）	DSC中的吸热（峰，℃）	HPLC纯度（面积%）	推测的形式
形式A	起始材料	0.04（190℃）	203.0	98.43	无水物
形式B	加热形式X	0.2（150℃）	203.7	98.50	无水物
形式D	形式X的真空干燥	13.8（150℃）	127.1，204.0	98.47	水合物
形式E	BuOH/正庚烷中的液体蒸气扩散	7.2（100℃）	86.7，203.1	98.45	BuOH溶剂化物

[0424] 图1A-5A中提供了每种形式的XRPD图谱。这些晶体形式表现出用于制备固体剂型的适当性质(例如,化学稳定性、热稳定性、溶解性、吸湿性、粒径、产率、结晶期间的杂质含量、干燥性质、研磨性质和制片期间的稳定性)。

[0425] 实例5.形式A的制备和表征

[0426] 形式A直接用于多晶型物筛选。图1A中提供了形式A的XRPD图谱,并且表18总结了特征峰。如通过HPLC检测到的,形式A的化学纯度为约98%。图1B中提供了形式A的TGA和DSC数据,并且示出在至多190℃时的重量损耗为0.04%,并且在203.0℃(峰值温度)处因熔融而出现吸热峰。鉴于这些结果,形式A被认为是无水物。

[0427] 晶体在加热至205℃后消失,表明熔融后蒸发。参见图1C。为了研究固体形式稳定性随湿度的变化,在25℃下收集形式A的DVS等温线图。结果显示在25℃/80% RH下吸水率为0.05%,其中在DVS测试后没有形式变化。参见图1D和图1E,表明形式A是非吸湿的。

[0428] 表18.形式A的观察到的XRPD峰

[0429]

位置[°2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
5.3	16.78	16.8
11.3	7.81	24.4
12.0	7.40	8.6
12.3	7.20	15.2
13.2	6.69	10.9
13.6	6.53	8.1
14.5	6.12	31.4
15.3	5.80	100.00
16.6	5.35	96.1
17.0	5.22	18.0
17.7	5.01	26.9
17.9	4.96	92.0
20.1	4.42	34.3

[0430] 实例6:形式B的制备和表征

[0431] 通过加热形式X产生形式B。图2A中示出了形式B的XRPD图谱,并且表19总结了特征峰。如通过HPLC检测到的,形式B的化学纯度为约99%。图2B中提供了形式B的TGA和DSC数据,并且示出在至多150℃下的重量损耗为0.2%。DSC数据示出在203.7℃(峰值温度)处的尖锐的熔融峰。鉴于这些结果,形式B被认为是无水物。

[0432] 表19.形式B的观察到的XRPD峰

[0433]

位置[°2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
7.7	11.45	10.1
10.9	8.09	32.9
14.4	6.16	57.1
15.4	5.75	32.6
16.8	5.28	100.0
18.0	4.93	17.9
18.5	4.80	56.4
19.0	4.67	45.3
23.1	3.86	12.0

[0434] 实例7:制备形式X

[0435] 在室温下,通过形式A于EtOH/H_2O(0.927/0.073,a_w=0.4)中的浆料产生形式X。

[0436] 实例8:形式D的制备和表征

[0437] 通过真空干燥形式X产生形式D。图3A中提供了形式D的XRPD图谱,并且表20总结了特征峰。如通过HPLC检测到的,形式D的化学纯度为约98%。图3B中提供了形式D的TGA和DSC数据,并且示出在至多150℃时的重量损耗为13.8%,并且在127.1℃(峰值温度)处出现去溶剂化吸热峰,然后在204.0℃(峰值温度)处出现可能的熔融峰。在加热至150℃,并且然后在氮气保护下冷却至室温并且再暴露于环境条件下之后,形式D转化为形式A(参见图3C)。

[0438] 表20.形式D的观察到的XRPD峰

[0439]

位置[°2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
9.1	9.69	30.5
15.2	5.84	100.0
16.4	5.40	45.9
17.4	5.10	51.6
17.7	5.00	63.2
18.3	4.86	46.4
18.9	4.70	41.9
19.6	4.52	14.9
22.0	4.04	20.9
22.9	3.89	12.8
24.8	3.58	15.7

[0440] 实例9:形式E的制备和表征

[0441] 在室温下,通过于BuOH/正庚烷中的液体扩散产生形式E。图4A中提供了形式E的XRPD图谱,并且表21总结了特征峰。如通过HPLC检测到的,形式E的化学纯度为约98%。图4B中提供了形式E的TGA和DSC数据,并且示出在至多100℃时的重量损耗为7.2%,并且在86.7℃(峰值温度)处出现去溶剂化吸热峰,然后在203.1℃(峰值温度)处出现可能的熔融峰。在加热至140℃,并且然后在氮气保护下冷却至室温并且再暴露于环境条件下之后,形式E转化为形式B(参见图4C)。正如在图4D中通过^{1}H NMR检测到~3.7 ppm(1.5:1,正丁醇/API的摩尔比)的正丁醇亚甲基质子的存在所证明的,形式E被认为是正丁醇溶剂化物。

[0442] 表21.形式E的观察到的XRPD峰

[0443]

位置[°2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
4.9	17.94	75.1
6.6	13.46	13.4
8.5	10.43	22.7
12.0	7.36	67.7
12.2	7.26	90.4
14.2	6.25	13.8
14.9	5.95	28.7
15.8	5.61	25.90
17.0	5.22	100.0
18.2	4.88	29.1
21.4	4.16	33.3
22.8	3.90	17.4
24.2	3.67	12.4

[0444] 实例10:形式F的制备和表征

[0445] 形式F通过以下过程产生:

[0446] 1.1 80℃下在不同浓度下的转化

[0447] 在1-2 mL规模下,在化合物1/L庚烷的50 g、100 g和150 g的BuOH溶剂化物下设置三种浆料。将浆料置于80℃的温度控制振荡器上,并以600 rpm搅拌过夜。在过夜调节后,通过XRPD对浆料中的湿饼进行测试,这均给出了符合目标无水形式F的图谱。

[0448] 150 g/L的浆料非常浓稠,像蛋糕一样,而100 g/L和50 g/L的浆料是均质且自由流动的浆料。100 g/L是浆料转化过程的合适浓度。

[0449] 1.280℃下的转化动力学

[0450] 在~100 g/L下,从2 mL测试中探测80℃时的转化动力学(在T控制的振荡器中)。使在1.5小时和3小时的时间点获得的样品(0.5 mL浆料样品)离心以分离固体,并立即通过XRPD分析湿饼固体。

[0451] XRPD结果示出(数据未示出)转化过程完成得非常快。在1.5小时的时间点,样品已经转化为具有高结晶度的无水形式F。

[0452] 1.3 在40℃下干燥后浆料转化产物的表征

[0453] 在40℃的真空烘箱中使在60℃下在4天内的浆料转化的无水形式F的湿饼干燥过夜。通过XRPD、TGA、DSC、PLM和1H NMR表征所得样品(参见图5A-5C)。表22中总结了XRPD特征峰。

[0454] 过夜干燥后的样品给出了与湿饼相同的XRPD图谱,表明在升高的温度下在真空烘箱中去除正庚烷的可行性。在40℃下干燥过夜后,通过TGA、DSC在样品中未检测到残留溶剂(BuOH或正庚烷)。

[0455] 表22.形式F的观察到的XRPD峰

[0456]

位置[°2θ]
7.6
10.8
13.6
14.9
15.4
15.9
17.1
20.5
22.8
22.9

[0457] 实例11:形式G的制备和表征

[0458] XRPD

[0459] 形式G的特征在于XRPD(参见图5A;和表23)。

[0460] 表23.形式G的观察到的XRPD峰

[0461]

位置[°2θ]
9.1
12.0
13.5
14.7
16.0
17.2
17.7

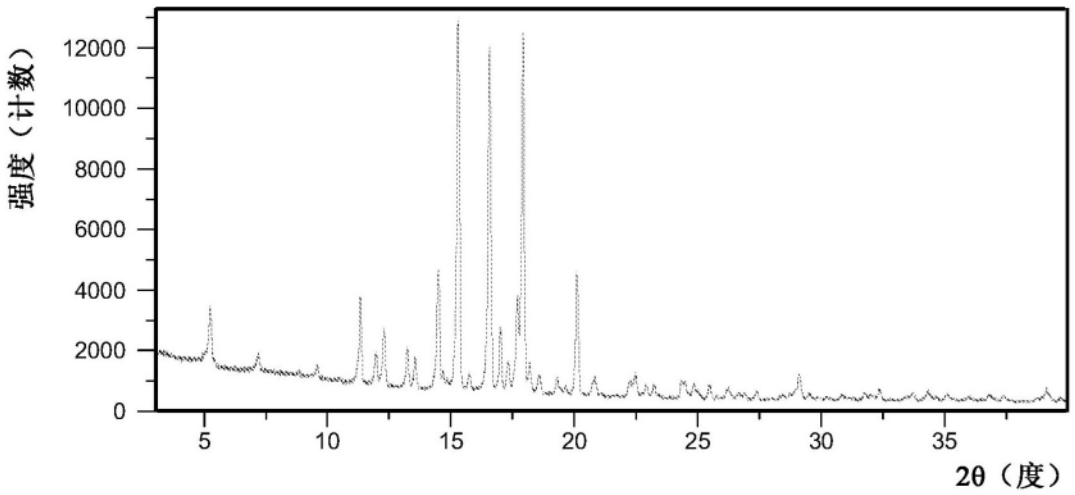

强度（计数）
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

图1A

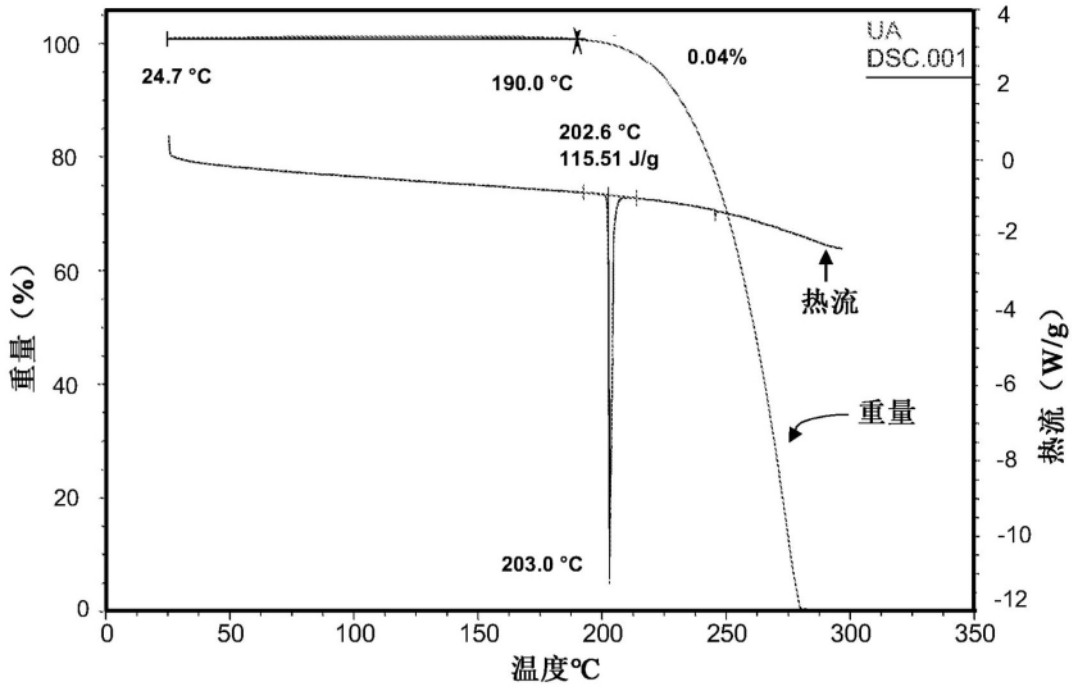

UA
DSC.001
24.7 °C
190.0 °C
0.04%
202.6 °C
115.51 J/g
热流
重量
203.0 °C
重量（%）
热流（W/g）
温度℃
100
80
60
40
20
0
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
0
50
100
150
200
250
300
350

图1B

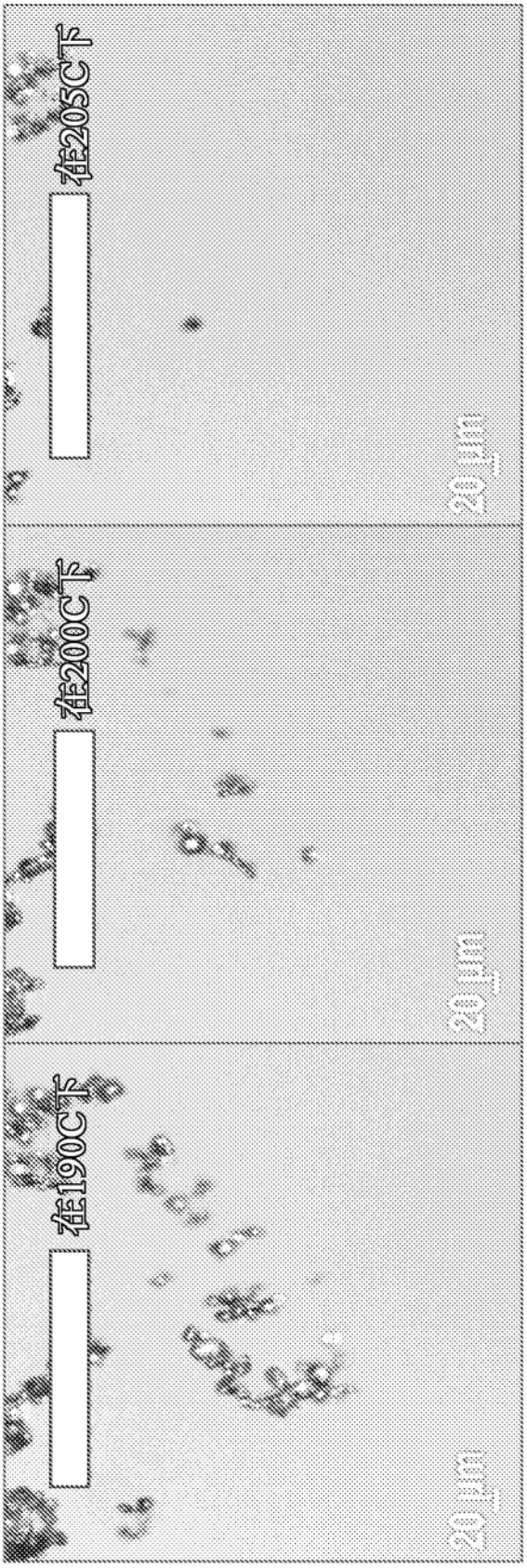


图1C

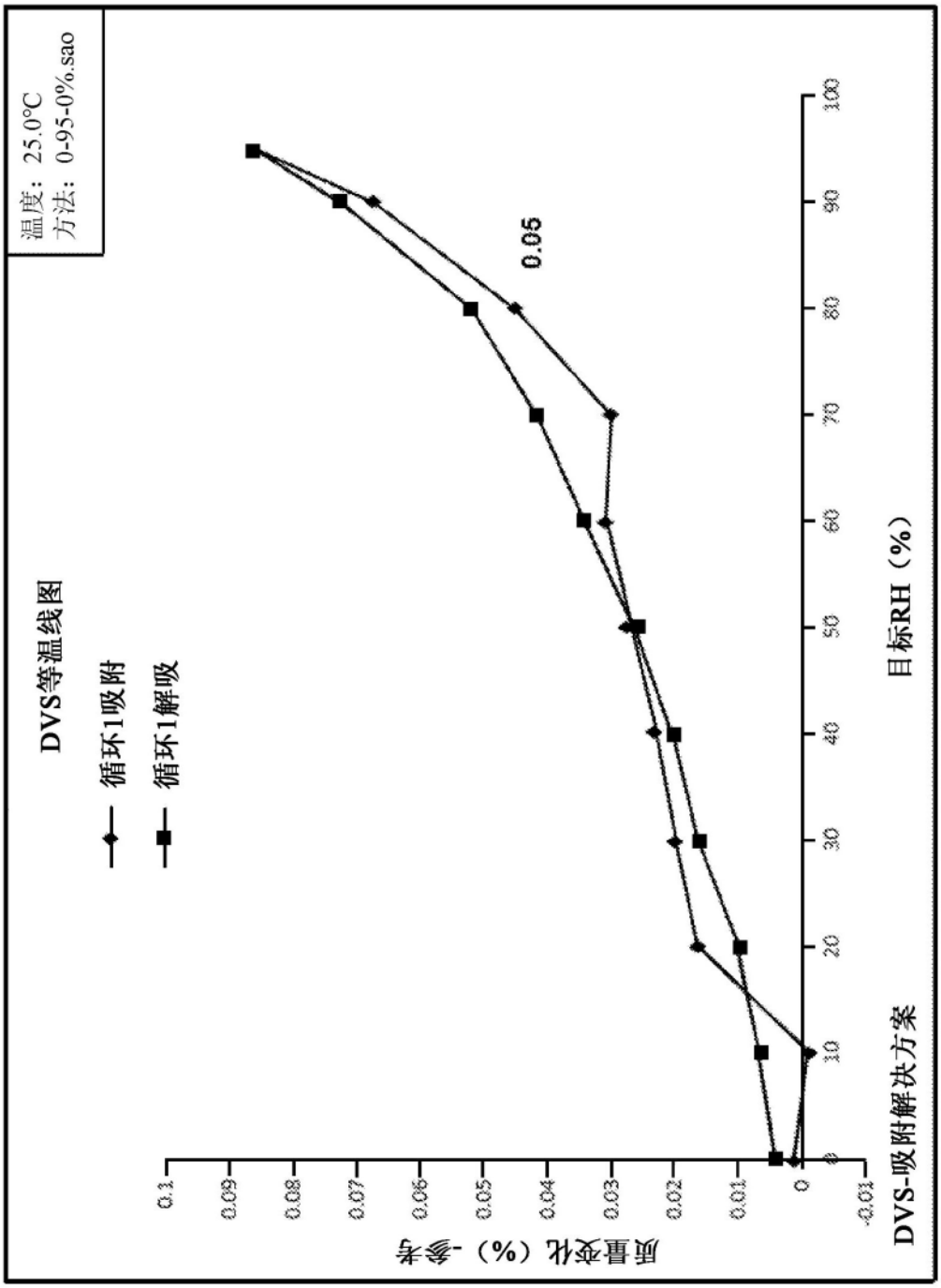

温度：25.0°C
方法：0-95-0%.sao
DVS等温线图
循环1吸附
循环1解吸
0.05
质量变化（%）-参考
目标RH（%）
DVS-吸附解决方案
0.1
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
-0.01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图1D

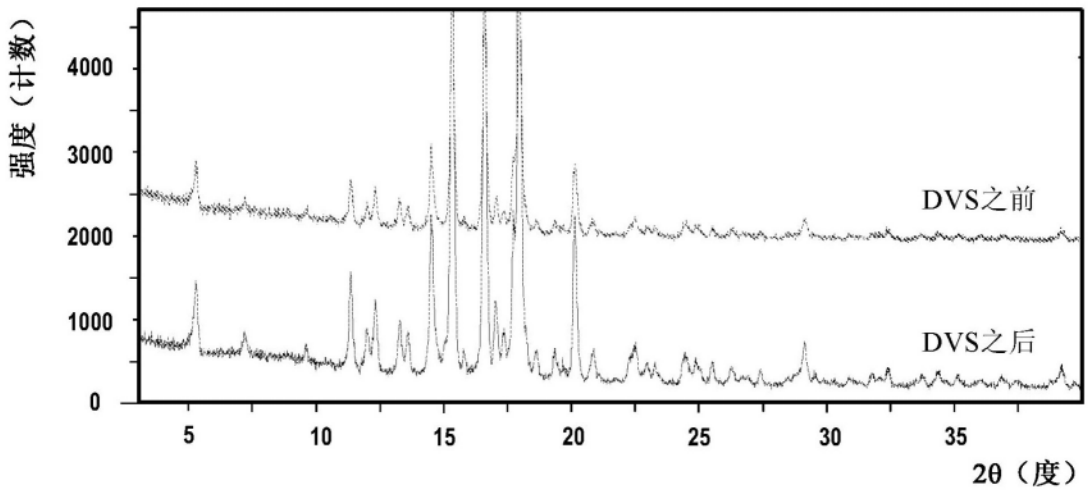

强度（计数）
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
DVS之前
DVS之后

图1E

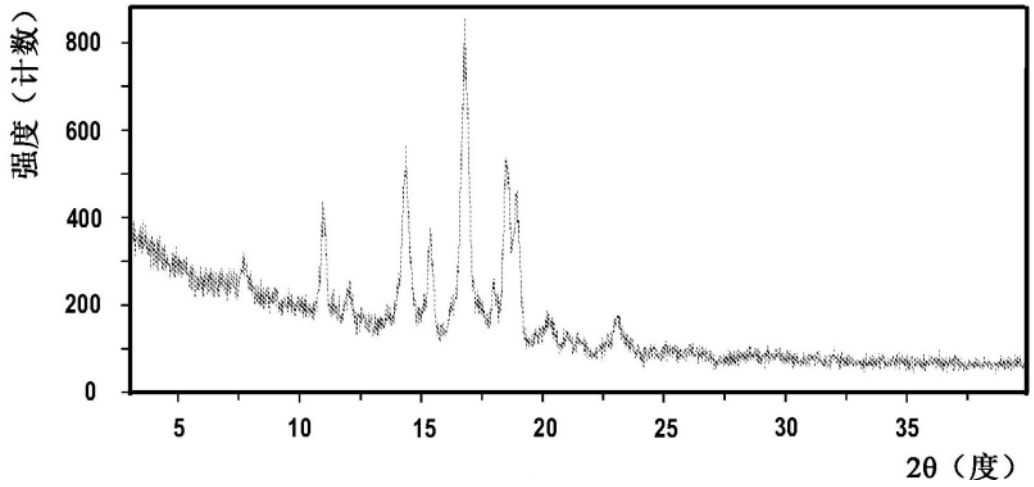

强度（计数）
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

图2A

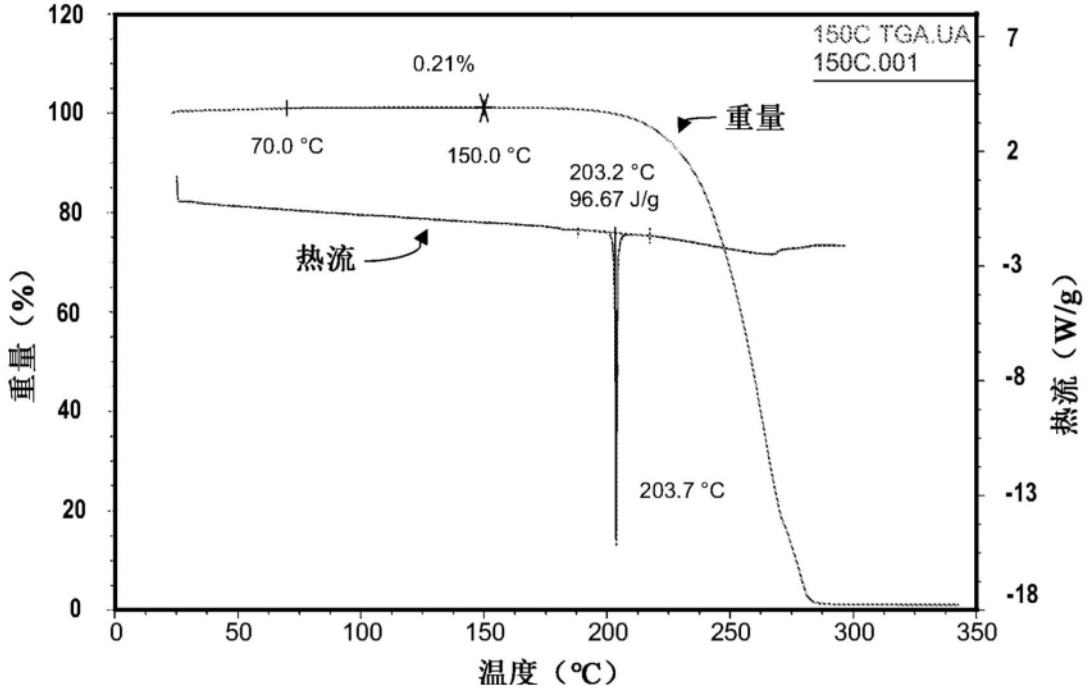

150C TGA.UA
150C.001
0.21%
重量
70.0 °C
150.0 °C
203.2 °C
96.67 J/g
热流
203.7 °C
重量（%）
热流（W/g）
温度（℃）

图2B

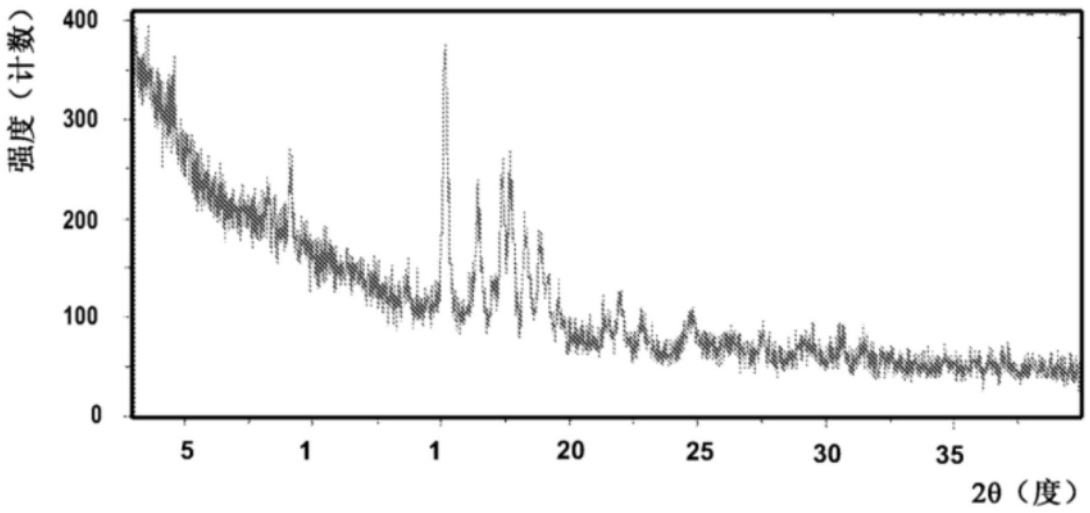

强度（计数）
2θ（度）

图3A

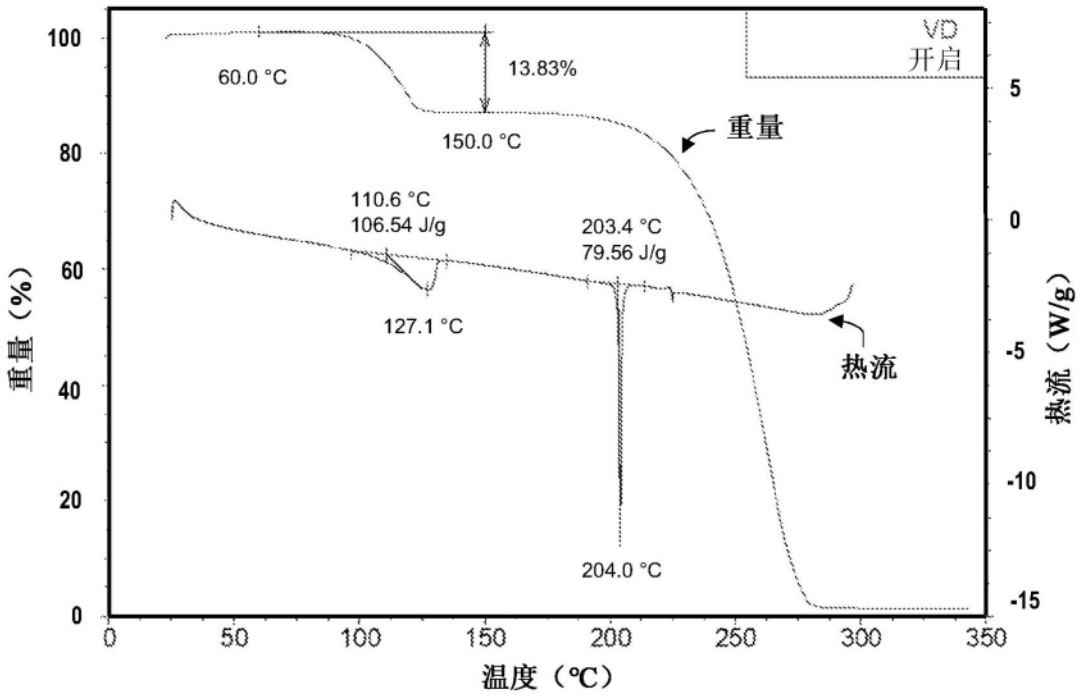

VD
开启
60.0 °C
13.83%
150.0 °C
重量
110.6 °C
106.54 J/g
203.4 °C
79.56 J/g
127.1 °C
热流
204.0 °C
重量（%）
热流（W/g）
温度（℃）

图3B

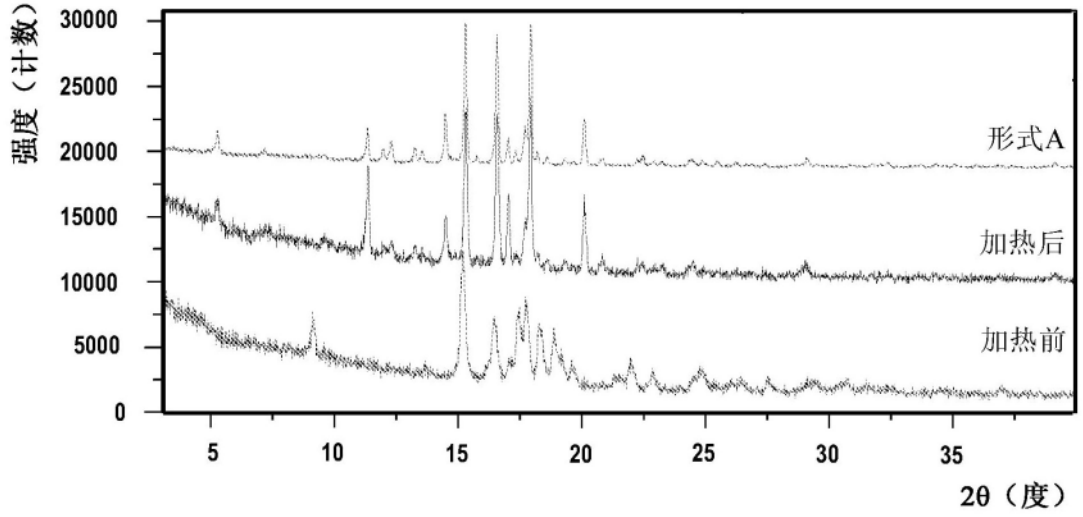

强度（计数）
形式A
加热后
加热前
2θ（度）

图3C

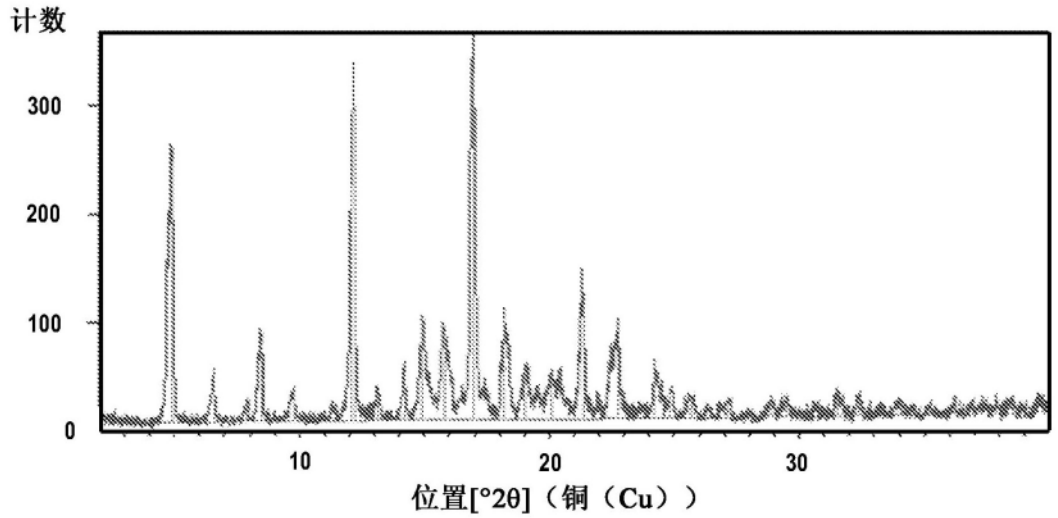

计数
300
200
100
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图4A

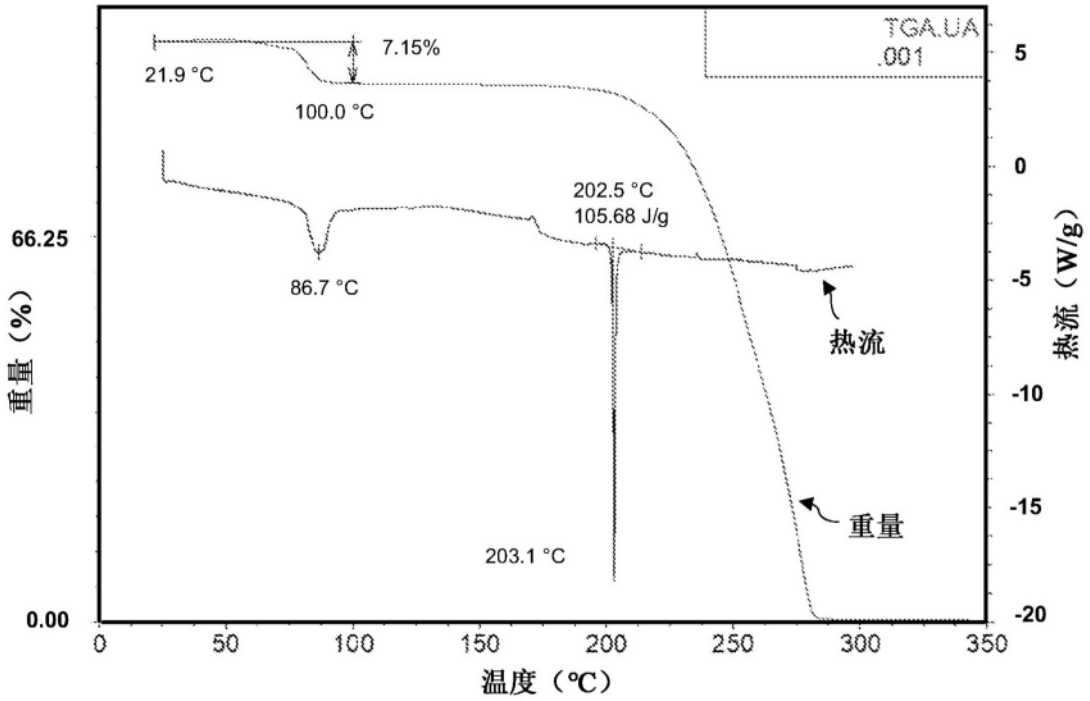

TGA.UA
.001
7.15%
21.9 °C
100.0 °C
202.5 °C
105.68 J/g
86.7 °C
203.1 °C
热流
重量
66.25
0.00
重量（%）
热流（W/g）
5
0
-5
-10
-15
-20
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（℃）

图4B

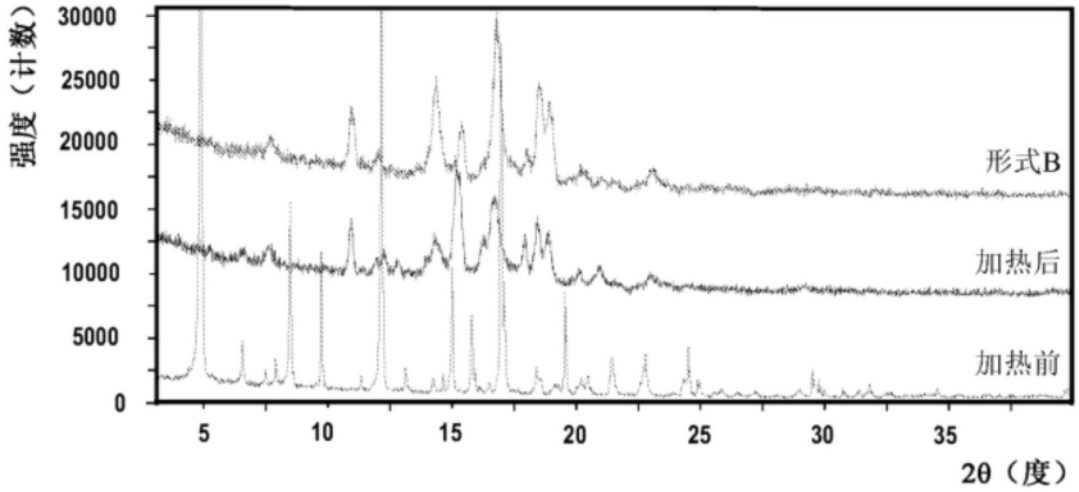

强度（计数）
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
形式B
加热后
加热前

图4C

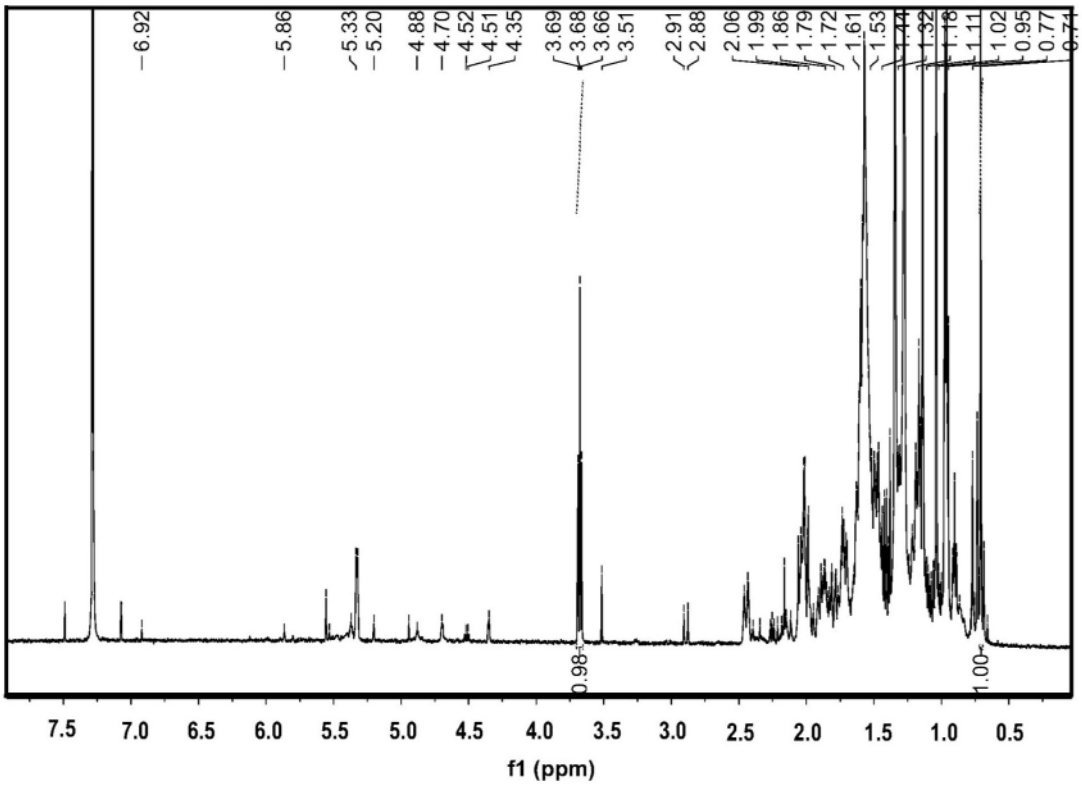

6.92
5.86
5.33
5.20
4.88
4.70
4.52
4.51
4.35
3.69
3.68
3.66
3.51
2.91
2.88
2.06
1.99
1.86
1.79
1.72
1.61
1.53
1.44
1.32
1.18
1.11
1.02
0.95
0.77
0.74
0.98
1.00
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

图4D

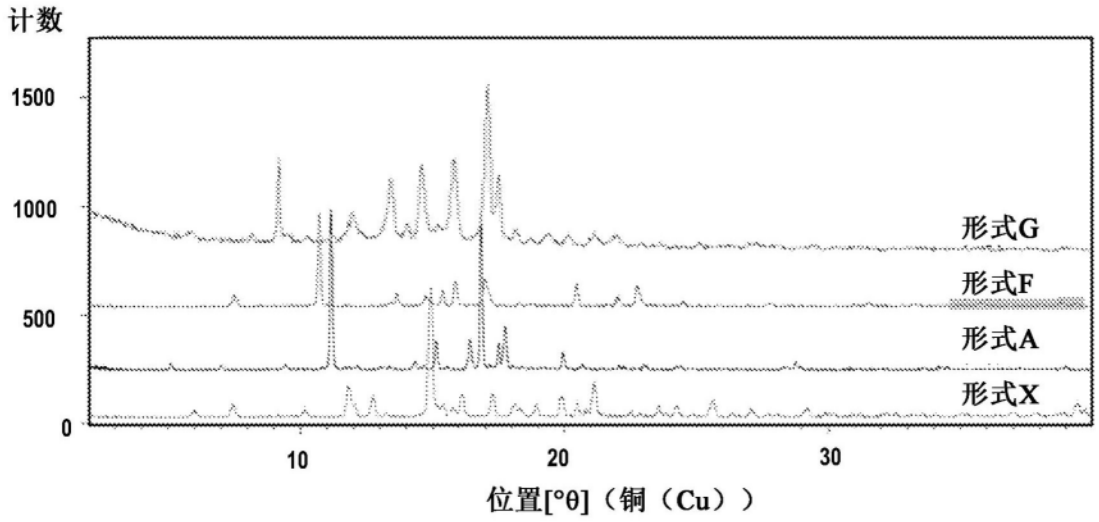

计数
1500
1000
500
0
10
20
30
位置[°θ]（铜（Cu））
形式G
形式F
形式A
形式X

图5A

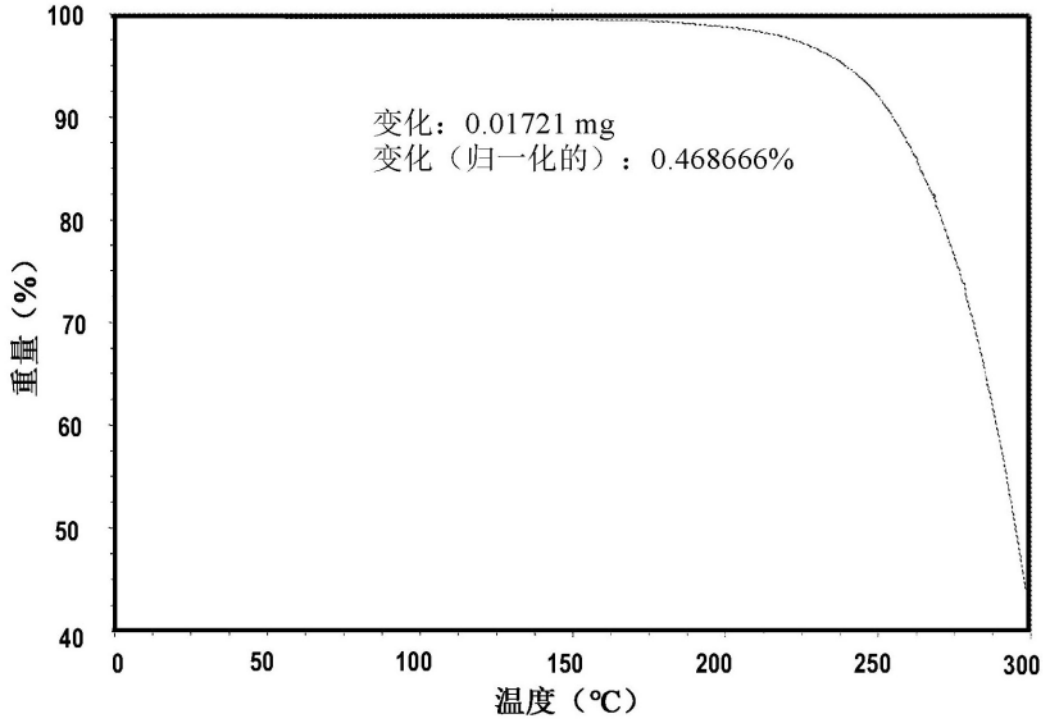

100
90
80
70
60
50
40
重量（%）
0
50
100
150
200
250
300
温度（℃）
变化：0.01721 mg
变化（归一化的）：0.468666%

图5B

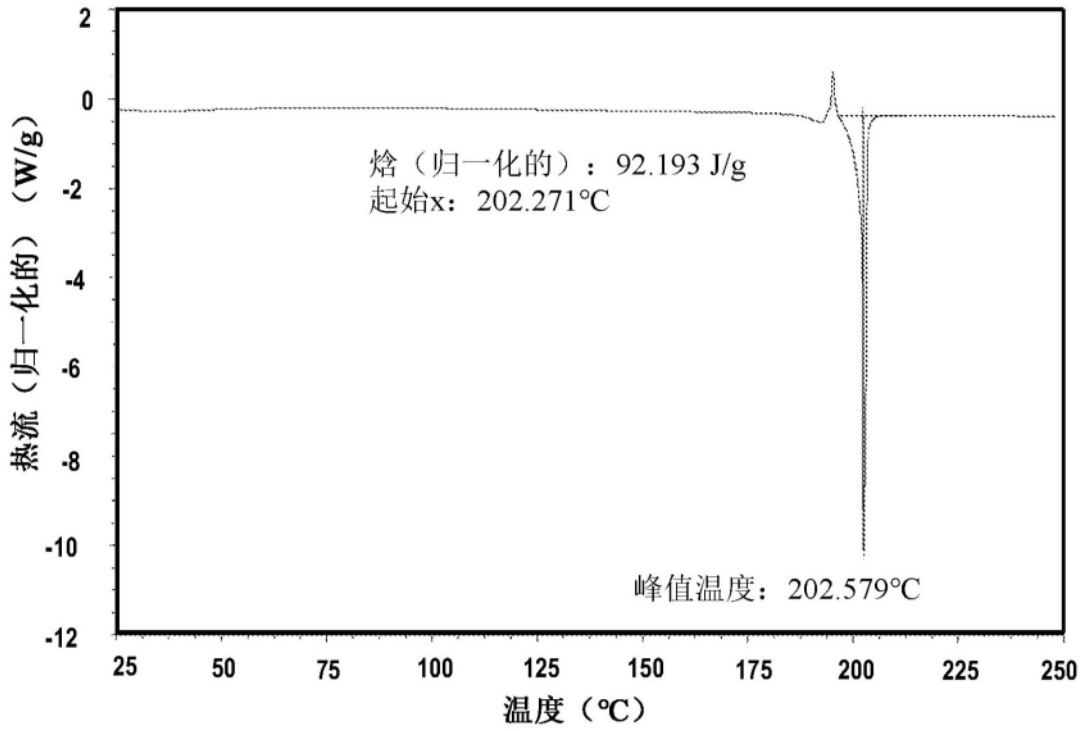

焓（归一化的）：92.193 J/g
起始x：202.271℃
峰值温度：202.579℃
热流（归一化的）（W/g）
温度（℃）
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250

图5C