(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212996 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380040223.8

(22)申请日 2023.03.24

(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/082752 2022.03.24 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/083760 2023.03.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/179771 EN 2023.09.28

(71)申请人 托特斯医药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 N·S·达万 J·A·布莱尔
R·B·佩尔尼 J·L·兰道尔
X·王 M·李

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07C 55/10(2006.01)
C07C 57/145(2006.01)
C07C 57/15(2006.01)
C07C 59/255(2006.01)
C07C 59/265(2006.01)
C07C 309/04(2006.01)
C07C 309/29(2006.01)
C07C 309/30(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)

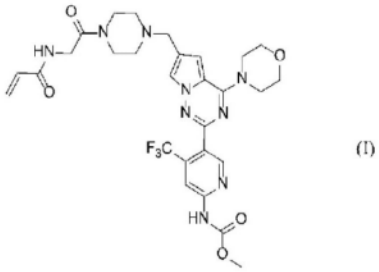
权利要求书14页 说明书111页 附图38页

(54)发明名称

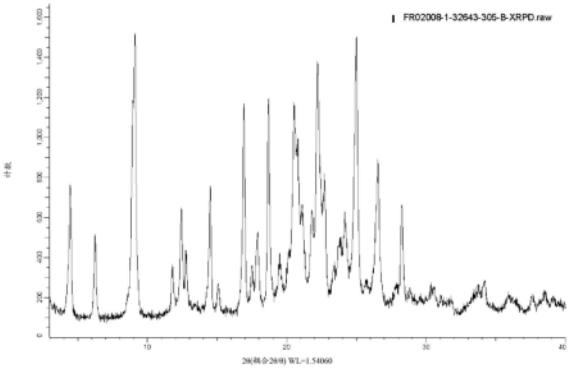
PI3K抑制剂的结晶形式和盐及其制备方法和使用方法

(57)摘要

本文提供了化合物I的盐和结晶形式,以及其盐、溶剂合物和盐溶剂合物。本文还提供了包含所述结晶形式的药物组合物,以及所述结晶形式及其组合物的治疗用途。

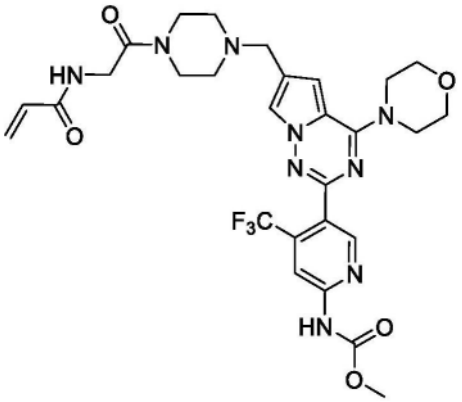


(I)



CN 119212996 A

1.一种化合物I的结晶形式：



(化合物 I),

或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物。

2.如权利要求1所述的结晶形式,其为化合物I的结晶形式。

3.如权利要求1或2所述的结晶形式,其中化合物I是无水的或非溶剂化的。

4.如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约9.11±0.2、22.21±0.2和24.99±0.2度2θ。

5.如权利要求4所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约9.11±0.2、16.93±0.2、18.70±0.2、22.21±0.2和24.99±0.2度2θ。

6.如权利要求5所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约9.11±0.2、16.93±0.2、18.70±0.2、20.54±0.2、20.78±0.2、22.21±0.2和24.99±0.2度2θ。

7.如权利要求4至6中任一项所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约4.47±0.2、12.45±0.2、14.51±0.2、22.70±0.2和26.54±0.2度2θ。

8.如权利要求4至7中任一项所述的结晶形式,其展现包含表1中的峰的XRPD图案。

9.如权利要求1至8中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图1A的XRPD图案的形式A。

10.如权利要求1至9中任一项所述的结晶形式,其展现包含始于约199℃的吸热峰的差示扫描量热法(DCS)热谱图。

11.如权利要求1至10中任一项所述的结晶形式,其通过热重分析(TGA)在约25℃至约160℃之间展现约0.6%的重量百分比损失。

12.如权利要求1所述的结晶形式,其为化合物I的药学上可接受的盐或化合物I的药学上可接受的盐溶剂合物的结晶形式。

13.如权利要求12所述的结晶形式,其为化合物I的药学上可接受的盐的结晶形式,所述药学上可接受的盐选自由以下项组成的组:磷酸盐、盐酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、富马酸盐、马来酸盐、L-酒石酸盐、柠檬酸盐和琥珀酸盐,或其溶剂合物。

14.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的磷酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

15.如权利要求14所述的结晶形式,其中所述结晶形式是水合物。

16.如权利要求15所述的结晶形式,其中所述水合物是通道水合物。

17.如权利要求12至16中任一项所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.33±0.2、15.97±0.2和22.97±0.2度2θ。

18.如权利要求17中任一项所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.33±0.2、10.63±0.2、15.97±0.2、20.95±0.2和22.97±0.2度2θ。

19.如权利要求18中任一项所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.33±0.2、10.63±0.2、15.97±0.2、20.26±0.2、20.95±0.2、22.71±0.2和22.97±0.2度2θ。

20.如权利要求17至19中任一项所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约7.24±0.2、14.94±0.2、18.64±0.2、18.99±0.2和21.34±0.2度2θ。

21.如权利要求14至20中任一项所述的结晶形式,其展现包含表2中的峰的XRPD图案。

22.如权利要求14至21中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图2A的XRPD图案的形式A*。

23.如权利要求14至22中任一项所述的结晶形式,其展现包含在约8.5℃的吸热峰的差示扫描量热法(DCS)热谱图。

24.如权利要求14至22中任一项所述的结晶形式,其展现包含始于约189℃的吸热峰的差示扫描量热法(DCS)热谱图。

25.如权利要求14至24中任一项所述的结晶形式,其通过热重分析(TGA)在约34℃至约170℃之间展现约3.75%的重量百分比损失。

26.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的苯磺酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

27.如权利要求26所述的结晶形式,其中化合物I苯磺酸盐是无水的或非溶剂化的。

28.如权利要求26或27所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.36±0.2、18.92±0.2和19.54±0.2度2θ。

29.如权利要求28所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.36±0.2、14.71±0.2、18.52±0.2、18.92±0.2和19.54±0.2度2θ。

30.如权利要求29所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.36±0.2、10.08±0.2、14.71±0.2、18.52±0.2、18.92±0.2、19.54±0.2和21.31±0.2度2θ。

31.如权利要求28至30中任一项所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约15.50±0.2、18.23±0.2、22.72±0.2、23.22±0.2和24.63±0.2度2θ。

32.如权利要求26至31中任一项所述的结晶形式,其展现包含表3中的峰的XRPD图案。

33.如权利要求26至32中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图3A的XRPD图案的形式A**。

34.如权利要求26至33中任一项所述的结晶形式,其展现显示在约250℃下分解的差示扫描量热法(DCS)热谱图。

35.如权利要求26至34中任一项所述的结晶形式,其通过热重分析(TGA)在约34℃至约190℃之间展现约1.1%的重量百分比损失。

36.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的马来酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

37.如权利要求36所述的结晶形式,其中所述结晶形式是水合物。

38.如权利要求36或37所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.78±0.2、7.07±0.2和19.83±0.2度2θ。

39.如权利要求38所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.78±0.2、7.07±0.2、12.27±0.2、19.83±0.2和20.84±0.2度2θ。

40.如权利要求39所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.78±0.2、7.07±0.2、12.27±0.2、19.83±0.2、20.84±0.2、20.98±0.2和24.35±0.2度2θ。

41.如权利要求38至40中任一项所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约18.25±0.2、18.45±0.2、22.88±0.2、23.82±0.2和23.84±0.2度2θ。

42.如权利要求36至41中任一项所述的结晶形式,其展现包含表4中的峰的XRPD图案。

43.如权利要求36至42中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图4A的XRPD图案的形式B*。

44.如权利要求36至43中任一项所述的结晶形式,其展现包含在约10℃的吸热峰的差示扫描量热法(DCS)热谱图。

45.如权利要求36至44中任一项所述的结晶形式,其展现包含始于约166℃的吸热峰的差示扫描量热法(DCS)热谱图。

46.如权利要求36至45中任一项所述的结晶形式,其通过热重分析(TGA)在约34℃至约130℃之间展现约1.8%的重量百分比损失。

47.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的盐酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

48.如权利要求47所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.83±0.2、7.14±0.2和9.20±0.2度2θ。

49.如权利要求48所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.83±0.2、5.38±0.2、7.14±0.2、9.20±0.2和22.78±0.2度2θ。

50.如权利要求48或49所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ。

51.如权利要求47至50中任一项所述的结晶形式,其展现包含表5中的峰的XRPD图案。

52.如权利要求47至51中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图5A的XRPD图案的形式A-1。

53.如权利要求47所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.40±0.2、23.26±0.2和24.21±0.2度2θ。

54.如权利要求53所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.48±0.2、7.40±0.2、7.79±0.2、23.26±0.2和24.21±0.2度2θ。

55.如权利要求53或54所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约9.73±0.2、10.12±0.2、12.93±0.2、13.96±0.2、16.08±0.2、18.93±0.2、20.79

±0.2和22.33±0.2度2θ。

56.如权利要求53至55中任一项所述的结晶形式,其展现包含表6中的峰的XRPD图案。

57.如权利要求53至56中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图6A的XRPD图案的形式B-1。

58.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的硫酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

59.如权利要求58所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约6.95±0.2、9.52±0.2和9.82±0.2度2θ。

60.如权利要求59所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约6.95±0.2、9.52±0.2、9.82±0.2、12.92±0.2和19.46±0.2度2θ。

61.如权利要求59或60中任一项所述的结晶形式,其中所述XRPD图案还包括选自以下的至少两个峰:约13.77±0.2、15.30±0.2、25.63±0.2度2θ。

62.如权利要求58至61中任一项所述的结晶形式,其展现包含表7中的峰的XRPD图案。

63.如权利要求58至62中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图7A的XRPD图案的形式A-2。

64.如权利要求58所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约17.85±0.2、20.29±0.2和24.63±0.2度2θ。

65.如权利要求64所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约17.85±0.2、20.29±0.2、23.26±0.2、24.63±0.2和24.74±0.2度2θ。

66.如权利要求64或65所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.96±0.2、12.77±0.2、15.31±0.2、16.68±0.2、19.14±0.2、20.95±0.2、20.96±0.2和27.78±0.2度2θ。

67.如权利要求64至66中任一项所述的结晶形式,其展现包含表8中的峰的XRPD图案。

68.如权利要求64至67中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图8A的XRPD图案的形式B-2。

69.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的甲磺酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

70.如权利要求69所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.23±0.2、14.18±0.2和18.56±0.2度2θ。

71.如权利要求70所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.41±0.2、7.09±0.2、10.23±0.2、14.18±0.2和18.56±0.2度2θ。

72.如权利要求70或71所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约3.55±0.2、10.78±0.2、12.45±0.2、18.76±0.2、19.82±0.2、21.89±0.2、22.32±0.2和23.24±0.2度2θ。

73.如权利要求69至72中任一项所述的结晶形式,其展现包含表9中的峰的XRPD图案。

74.如权利要求69至73中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图9A的XRPD图案的形式A-3。

75.如权利要求69所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.80±0.2、7.20±0.2和19.93±0.2度2θ。

76.如权利要求75所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.80±0.2、7.20±0.2、18.28±0.2、19.93±0.2和21.17±0.2度2θ。

77.如权利要求75或76所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约12.43±0.2、14.77±0.2、16.08±0.2、18.56±0.2、22.77±0.2、23.04±0.2、23.86±0.2和24.43±0.2度2θ。

78.如权利要求75至77中任一项所述的结晶形式,其展现包含表10中的峰的XRPD图案。

79.如权利要求75至78中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图10A的XRPD图案的形式B-3。

80.如权利要求69所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.09±0.2、16.73±0.2和22.68±0.2度2θ。

81.如权利要求80所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约6.89±0.2、7.09±0.2、16.73±0.2、22.34±0.2和22.68±0.2度2θ。

82.如权利要求80或81所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约9.24±0.2、16.02±0.2、16.73±0.2、19.86±0.2、21.29±0.2、21.81±0.2、23.93±0.2、24.54±0.2和27.40±0.2度2θ。

83.如权利要求80至82中任一项所述的结晶形式,其展现包含表11中的峰的XRPD图案。

84.如权利要求80至83中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图11A的XRPD图案的形式C-3。

85.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的甲苯磺酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

86.如权利要求85所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.46±0.2、9.99±0.2和19.09±0.2度2θ。

87.如权利要求86所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.46±0.2、9.99±0.2、14.89±0.2、19.09±0.2和22.39±0.2度2θ。

88.如权利要求86或87所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.61±0.2、15.36±0.2、17.64±0.2、18.27±0.2、19.65±0.2、19.97±0.2、23.10±0.2和25.30±0.2度2θ。

89.如权利要求85至88中任一项所述的结晶形式,其展现包含表12中的峰的XRPD图案。

90.如权利要求85至89中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图12A的XRPD图案的形式A-4。

91.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的富马酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

92.如权利要求91所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约18.12±0.2、23.11±0.2和23.59±0.2度2θ。

93.如权利要求92所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.31±0.2、18.12±0.2、19.79±0.2、23.11±0.2和23.59±0.2度2θ。

94.如权利要求92或93所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.50±0.2、9.42±0.2、13.23±0.2、19.12±0.2、21.16±0.2、25.17±0.2、25.68±0.2和28.82±0.2度2θ。

95.如权利要求91至94中任一项所述的结晶形式,其展现包含表13中的峰的XRPD图案。

96.如权利要求91至95中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图13A的XRPD图案的形式A-5。

97.如权利要求36所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约3.99±0.2、23.84±0.2和25.40±0.2度2θ。

98.如权利要求97所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约3.99±0.2、23.70±0.2、23.74±0.2、23.84±0.2和25.40±0.2度2θ。

99.如权利要求97或98所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约11.84±0.2、17.48±0.2、18.85±0.2、19.59±0.2、19.97±0.2、22.75±0.2、24.86±0.2和25.97±0.2度2θ。

100.如权利要求97至99中任一项所述的结晶形式,其展现包含表14中的峰的XRPD图案。

101.如权利要求97至100中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图14A的XRPD图案的形式A-6。

102.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的L-酒石酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

103.如权利要求102所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.61±0.2、6.93±0.2和19.66±0.2度2θ。

104.如权利要求103所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.61±0.2、6.93±0.2、17.51±0.2、19.66±0.2和21.75±0.2度2θ。

105.如权利要求103或104中任一项所述的结晶形式,其展现包含表15中的峰的XRPD图案。

106.如权利要求102至105中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图15A的XRPD图案的形式A-7。

107.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的柠檬酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

108.如权利要求107所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.56±0.2、9.15±0.2和12.05±0.2度2θ。

109.如权利要求107或108所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.56±0.2、9.15±0.2、12.05±0.2、17.43±0.2和18.63±0.2度2θ。

110.如权利要求108或109所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ。

111.如权利要求107至110中任一项所述的结晶形式,其展现包含表17中的峰的XRPD图案。

112.如权利要求107至111中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图17A的XRPD图案的形式A-8。

113.如权利要求107所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.36±0.2、6.85±0.2和20.59±0.2度2θ。

114.如权利要求113所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.36±0.2、6.85±0.2、17.81±0.2、20.59±0.2和22.81±0.2度2θ。

115.如权利要求113或114所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约16.08±0.2、21.20±0.2、25.81±0.2和27.02±0.2度2θ。

116.如权利要求113至115中任一项所述的结晶形式,其展现包含表18中的峰的XRPD图案。

117.如权利要求113至116中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图18A的XRPD图案的形式B-8。

118.如权利要求12或13所述的结晶形式,其为化合物I的琥珀酸盐或其溶剂合物的结晶形式。

119.如权利要求118所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.73±0.2、20.05±0.2和26.15±0.2度2θ。

120.如权利要求119所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.08±0.2、8.16±0.2、8.73±0.2、20.05±0.2和26.15±0.2度2θ。

121.如权利要求119或120所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约6.76±0.2、8.96±0.2、12.30±0.2、19.63±0.2、21.10±0.2、22.76±0.2、25.88±0.2和31.55±0.2度2θ。

122.如权利要求118至121中任一项所述的结晶形式,其展现包含表19中的峰的XRPD图案。

123.如权利要求118至122中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图19A的XRPD图案的形式A-9。

124.如权利要求14所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.73±0.2、17.02±0.2和23.23±0.2度2θ。

125.如权利要求124所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.73±0.2、11.37±0.2、17.02±0.2、22.70±0.2和23.23±0.2度2θ。

126.如权利要求124或125所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约6.85±0.2、7.39±0.2、10.90±0.2、14.65±0.2、16.13±0.2、19.77±0.2、19.99±0.2和20.40±0.2度2θ。

127.如权利要求124至126中任一项所述的结晶形式,其展现包含表20中的峰的XRPD图案。

128.如权利要求124至127中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图20的XRPD图案的形式B。

129.如权利要求14或15所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.66±0.2、17.15±0.2和22.09±0.2度2θ。

130.如权利要求129所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.22±0.2、7.66±0.2、17.15±0.2、22.09±0.2和24.96±0.2度2θ。

131.如权利要求129或130所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.55±0.2、11.06±0.2、16.81±0.2、17.60±0.2、19.32±0.2、20.88±0.2、21.39±0.2和26.46±0.2度2θ。

132.如权利要求129至131中任一项所述的结晶形式,其展现包含表21中的峰的XRPD图案。

133.如权利要求129至132中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图21A的XRPD图案的形式C。

134.如权利要求14或15所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.97±0.2、8.09±0.2和23.89±0.2度2θ。

135.如权利要求134所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.97±0.2、8.09±0.2、17.46±0.2、23.89±0.2和30.74±0.2度2θ。

136.如权利要求134或135中任一项所述的结晶形式,其展现包含表22中的峰的XRPD图案。

137.如权利要求134至136中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图22A的XRPD图案的形式J。

138.如权利要求14或15所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.59±0.2、13.75±0.2和21.37±0.2度2θ。

139.如权利要求138所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约4.59±0.2、8.53±0.2、13.75±0.2、21.37±0.2和23.02±0.2度2θ。

140.如权利要求138或139所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约6.58±0.2、10.08±0.2、11.08±0.2、24.21±0.2和31.80±0.2度2θ。

141.如权利要求138至140中任一项所述的结晶形式,其展现包含表23中的峰的XRPD图案。

142.如权利要求138至141中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图23A的XRPD图案的形式K。

143.如权利要求14或15所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.66±0.2、21.99±0.2和22.38±0.2度2θ。

144.如权利要求143所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.66±0.2、18.78±0.2、21.99±0.2、22.38±0.2和23.56±0.2度2θ。

145.如权利要求143或144所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.49±0.2、11.51±0.2、13.62±0.2、14.02±0.2、15.37±0.2、21.35±0.2、23.20±0.2和24.13±0.2度2θ。

146.如权利要求143至145中任一项所述的结晶形式,其展现包含表24中的峰的XRPD图案。

147.如权利要求143至146中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图24的XRPD图案的形式H2。

148.如权利要求14所述的结晶形式,其中所述结晶形式是溶剂合物。

149.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是二甲基亚砜(DMSO)溶剂合物。

150.如权利要求148或149所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约20.42±0.2、20.94±0.2和21.65±0.2度2θ。

151.如权利要求150所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.21±0.2、10.18±0.2、20.42±0.2、20.94±0.2和21.65±0.2度2θ。

152.如权利要求150或151所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.30±0.2、14.41±0.2、15.95±0.2、19.76±0.2、24.22±0.2、25.28±0.2、27.56±0.2和28.97±0.2度2θ。

153.如权利要求150至152中任一项所述的结晶形式,其展现包含表25中的峰的XRPD图案。

154.如权利要求150至153中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图25A的XRPD图案的形式E。

155.如权利要求148或149所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约11.11±0.2、20.77±0.2和21.32±0.2度2θ。

156.如权利要求155所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.10±0.2、11.11±0.2、20.77±0.2、21.32±0.2和24.20±0.2度2θ。

157.如权利要求155或156所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约15.84±0.2、16.81±0.2、20.19±0.2、22.57±0.2、22.71±0.2、23.15±0.2、25.23±0.2和25.60±0.2度2θ。

158.如权利要求155至157中任一项所述的结晶形式,其展现包含表26中的峰的XRPD图案。

159.如权利要求155至158中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图26A的XRPD图案的形式F。

160.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是二甲基亚砜(DMSO)-水溶剂合物。

161.如权利要求148或160所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.28±0.2、15.77±0.2和18.95±0.2度2θ。

162.如权利要求161所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.28±0.2、15.77±0.2、18.39±0.2、18.95±0.2和21.00±0.2度2θ。

163.如权利要求161或162所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.54±0.2、14.81±0.2、15.03±0.2、20.27±0.2、21.79±0.2、22.76±0.2、23.06±0.2和25.10±0.2度2θ。

164.如权利要求161至163中任一项所述的结晶形式,其展现包含表27中的峰的XRPD图案。

165.如权利要求161至164中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图27A的XRPD图案的形式G。

166.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是2,2,2-三氟乙醇(TFE)溶剂合物。

167.如权利要求166所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.56±0.2、9.63±0.2和20.48±0.2度2θ。

168.如权利要求167所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.56±0.2、9.63±0.2、17.91±0.2、20.48±0.2和23.87±0.2度2θ。

169.如权利要求166或167所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约14.85±0.2、19.61±0.2、21.10±0.2、21.60±0.2、22.68±0.2、23.31±0.2、26.98±0.2和29.87±0.2度2θ。

170.如权利要求167至169中任一项所述的结晶形式,其展现包含表28中的峰的XRPD图案。

171.如权利要求167至170中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图28A的XRPD图案的形式I。

172.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是二甲基甲酰胺(DMF)-水杂溶剂合物。

173.如权利要求172所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.37±0.2、10.69±0.2和22.05±0.2度2θ。

174.如权利要求173所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.37±0.2、8.53±0.2、10.69±0.2、18.86±0.2和22.05±0.2度2θ。

175.如权利要求173或174所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约3.74±0.2、15.39±0.2、17.99±0.2、18.80±0.2、21.46±0.2、22.29±0.2、23.47±0.2和23.61±0.2度2θ。

176.如权利要求173至175中任一项所述的结晶形式,其展现包含表29中的峰的XRPD图案。

177.如权利要求173至176中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图29A的XRPD图案的形式H1。

178.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是丙酮溶剂合物。

179.如权利要求178所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.67±0.2、18.77±0.2和22.04±0.2度2θ。

180.如权利要求179所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约10.67±0.2、17.95±0.2、18.77±0.2、22.04±0.2和23.64±0.2度2θ。

181.如权利要求179或180所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ。

182.如权利要求179至181中任一项所述的结晶形式,其展现包含表30中的峰的XRPD图案。

183.如权利要求179至182中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图30的XRPD图案的形式H3。

184.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是四氢呋喃(THF)溶剂合物。

185.如权利要求184所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.32±0.2、22.00±0.2和22.34±0.2度2θ。

186.如权利要求185所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.32±0.2、10.63±0.2、18.74±0.2、22.00±0.2和22.34±0.2度2θ。

187.如权利要求185或186所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.41±0.2、8.47±0.2、11.48±0.2、11.75±0.2、13.62±

0.2、14.01±0.2、17.90±0.2、23.05±0.2和23.54±0.2度2θ。

188.如权利要求185至187中任一项所述的结晶形式,其展现包含表31中的峰的XRPD图案。

189.如权利要求185至188中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图31的XRPD图案的形式H4。

190.如权利要求148或149所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约15.55±0.2、18.84±0.2和21.66±0.2度2θ。

191.如权利要求190所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.33±0.2、15.55±0.2、18.84±0.2、21.30±0.2和21.66±0.2度2θ。

192.如权利要求190或191所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约7.54±0.2、10.63±0.2、11.32±0.2、13.54±0.2、17.98±0.2、20.90±0.2、22.52±0.2和23.36±0.2度2θ。

193.如权利要求190至192中任一项所述的结晶形式,其展现包含表32中的峰的XRPD图案。

194.如权利要求190至193中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图32的XRPD图案的形式H5。

195.如权利要求148所述的结晶形式,其中所述溶剂合物是苄醇溶剂合物。

196.如权利要求195所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.27±0.2、21.64±0.2和22.35±0.2度2θ。

197.如权利要求195所述的结晶形式,其展现包含在以下位置处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约5.27±0.2、18.67±0.2、21.64±0.2、21.99±0.2和22.35±0.2度2θ。

198.如权利要求195所述的结晶形式,其展现进一步包含选自以下的至少两个峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案:约8.38±0.2、10.55±0.2、11.47±0.2、11.71±0.2、13.44±0.2、13.96±0.2、15.45±0.2和23.36±0.2度2θ。

199.如权利要求196至198中任一项所述的结晶形式,其展现包含表33中的峰的XRPD图案。

200.如权利要求196至199中任一项所述的结晶形式,其为展现基本上类似于图33的XRPD图案的形式H6。

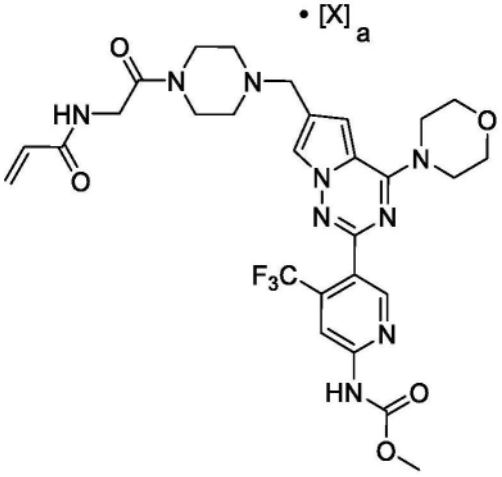
201.如权利要求1至200中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在约80%至约99%范围内的纯度。

202.如权利要求1至200中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有约95%或更高的纯度。

203.如权利要求1至200中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有约99%或更高的纯度。

204.如权利要求4-9、17-22、28-33、38-43、48-57、59-68、70-84、86-90、92-101、103-106、108-117、119-147、150-159、161-165、167-171、173-177、179-183、185-194和196-200中任一项所述的结晶形式,其中所述XRPD图案使用Cu Kα辐射获得。

205.如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式为式(I-A)的药学上可接受的盐:

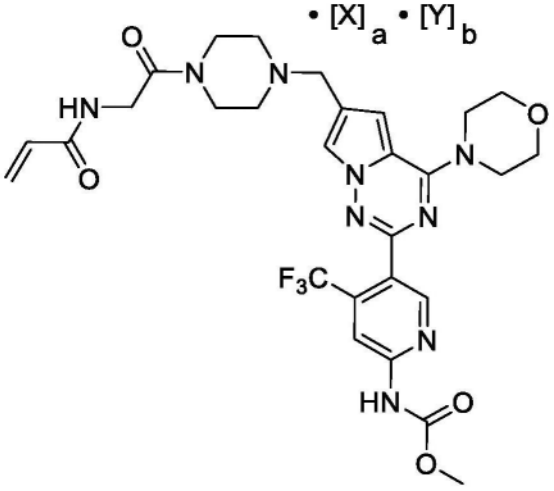


(I-A)

其中X是药学上可接受的酸;并且

a是约0.5至约2。

206.如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有式(I-B):



(I-B)

其中:

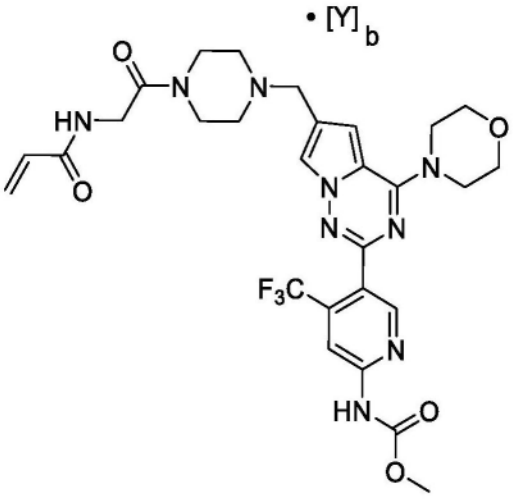
Y是溶剂;

X是药学上可接受的酸;

a是约0.5至约2;并且

b是约0.5至约5。

207.如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有式(I-C):



(I-C)

其中Y是溶剂;并且

b是约0.5至约5。

208.如权利要求205或206所述的结晶形式,其中X是磷酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、马来酸、L-酒石酸、柠檬酸和琥珀酸。

209.如权利要求205、206或208所述的结晶形式,其中a是约1

210.如权利要求206或207所述的结晶形式,其中所述溶剂是水、丙酮、苄醇、DMF、DMSO、THF、TFE或它们的组合。

211.如权利要求206至210中任一项所述的化合物,其中b是约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4或约4.5。

212.如权利要求206至210所述的化合物,其中b是约1.5至约2。

213.一种组合物,其包含如权利要求1至212中任一项所述的结晶形式和药学上可接受的载体。

214.如权利要求213所述的组合物,其还包含一种或多种另外的治疗剂。

215.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括施用有效量的如权利要求1至212中任一项所述的结晶形式或如权利要求213或214所述的药物组合物。

216.如权利要求215所述的方法,其中所述癌症在PIK3CA基因中具有突变。

217.如权利要求215或216所述的方法,其中所述癌症是壶腹癌、肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液癌症、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、皮肤癌、阴道癌和尿道上皮癌。

218.如权利要求217所述的方法,其中所述血液癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

219.一种用于抑制有需要的受试者中的磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的方法,其包括施用有效量的如权利要求1至212中任一项所述的结晶形式或如权利要求213或214所述的药物组合物。

220.一种化合物I的盐或其溶剂合物。

221.如权利要求220所述的盐,其中所述盐是化合物I的磷酸盐或其溶剂合物。

222.一种用于抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的手段。

223.一种用于与磷酸肌醇3-激酶(PI3K)共价结合并抑制PI3K的手段。

224.如权利要求222或权利要求223所述的手段,其中所述手段是盐的形式。

225.权利要求222至224中任一项所述的手段,其中所述手段是结晶形式。

226.如权利要求225所述的手段,其中所述结晶形式能够包括形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5和/或形式H6。

227.一种药物组合物,其包含用于抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的手段和药学上可接受的载体。

228.一种药物组合物,其包含用于与磷酸肌醇3-激酶(PI3K)共价结合并抑制PI3K的手段。

229.如权利要求227或228所述的药物组合物,其中所述手段是盐的形式。

230.如权利要求227至229中任一项所述的药物组合物,其中所述手段是结晶形式。

231.如权利要求230所述的药物组合物,其中所述结晶形式能够包括形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5和/或形式H6。

232.如权利要求213至215或227至231中任一项所述的药物组合物,其中结晶形式在所述药物组合物中为至少约70%纯。

233.如权利要求232所述的药物组合物,其中所述结晶形式在所述药物组合物中为至少约80%纯

234.如权利要求232所述的药物组合物,其中所述结晶形式在所述药物组合物中为至少约90%纯。

235.如权利要求232所述的药物组合物,其中所述结晶形式在所述药物组合物中为至少95%纯。

236.如权利要求232所述的药物组合物,其中所述结晶形式在所述药物组合物中为至少99%纯。

PI3K抑制剂的结晶形式和盐及其制备方法和使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

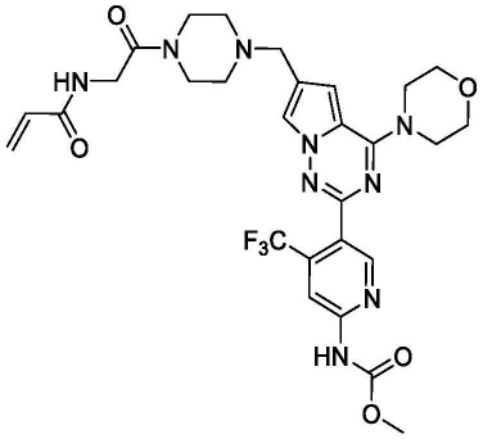
[0002] 本申请要求2022年3月24日提交的专利申请号PCT/CN2022/082752的优先权,该专利申请的内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)包括脂质激酶家族,其催化磷酸转移至磷脂酰肌醇及其衍生物的肌醇环的3-位以产生磷酸肌醇-3-磷酸(PI(3)P)、磷酸肌醇-3,4-二磷酸(PI(3,4)P_2)和磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸(PI(3,4,5)P_3),其又通过将含有普列克底物蛋白同源物(pleckstrin-homology)、F YVE、Phox和其他磷脂结合结构域的蛋白质对接成通常在质膜处的多种信号传导复合物而在信号传导级联中充当第二信使(Vanhaesebro eck等人,Annu.Rev.Biochem 70:535(2001);Katso等人,Annu.Re v.Cell Dev.Biol.17:615(2001))。PI3K根据其结构特征和底物特异性分为三类。IA类PI3K是由p110催化亚基和p85调节亚基组成的异二聚体。在哺乳动物中,有三种基因(PIK3CA、PIK3CB和PIK3C D)编码p110催化同工型:p110α、p110β和p110δ。还有三种基因(PI K3R1、PIK3R2和PIK3R3)分别编码p85α(及其剪接变体p55α和p50α)、p85β和p55γ调节亚基,统称为p85。p85/55/50亚基的模块结构域包括Src同源(SH2)结构域,其结合活化受体和胞质酪氨酸激酶上特定序列环境中的磷酸酪氨酸残基,导致1A类PI3K的活化和定位。IB类PI3K是由催化亚基p110γ和调节亚基p101组成的异二聚体。p110γ主要在白细胞中表达并且可直接由GPCR活化。II类PI3K是仅具有单个催化亚基的单体。III类PI3K由单个催化亚基Vps34(酵母液泡蛋白分选缺陷34的同源物)组成。I类PI3K的磷脂产物连接上游受体与下游细胞活性,包括增殖、存活、趋化性、细胞运输、运动性、代谢、炎症和过敏反应、转录和翻译(Cantley等人,Cell 64:281(1991);Escobedo和Williams,Nature 335:85(1988);Fantl等人,Cell 69:413(1992))。对于与PI3K结合并调节PI3K以治疗各种疾病存在这种兴趣和当前的需求。

发明内容

[0004] 本公开涉及磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂化合物I的结晶形式,或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物。

[0005] 

(化合物I)

[0006] 在实施方案中,本文提供化合物I的结晶形式。

[0007] 在实施方案中,化合物I的结晶形式是无水的或非溶剂化的。

[0008] 在实施方案中,本文提供了化合物I的药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐溶剂合物的结晶形式。

[0009] 在实施方案中,本文提供了化合物I的药学上可接受的盐的结晶形式。

[0010] 在实施方案中,本文提供了化合物I的溶剂合物的结晶形式。

[0011] 在实施方案中,本文提供了包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式的组合物。

[0012] 在实施方案中,本公开还涉及用化合物I治疗各种疾病或疾患的方法,包括其中PI3K(例如PIK3a)的不可逆抑制向患有疾病或疾患的受试者提供治疗益处的疾病或疾患。在实施方案中,本公开提供了治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括施用有效量的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式,或包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的药物组合物。

[0013] 在实施方案中,本公开提供了抑制有需要的受试者中的磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的方法,其包括施用有效量的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式,或包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明是抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的手段。在另一个实施方案中,本发明可以是用于抑制PI3K的盐手段。在另一个实施方案中,本发明可以是用于抑制PI3K的结晶手段。在另一个实施方案中,本发明可以是用于抑制PI3K的无定形手段。在具体实施方案中,结晶形式可以包括形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5和/或形式H6。

[0014] 在一个实施方案中,本发明是包含(a)用于抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的手段和药学上可接受的载体的药物组合物。在具体实施方案中,该手段可以是盐的形式。在另一个实施方案中,该组合物可以是其中该手段是结晶形式的形式。在具体实施方案中,结晶形式可以包括形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、

形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5和/或形式H6。

附图说明

[0015] 图1A显示化合物I的结晶形式A的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0016] 图1B显示化合物I的结晶形式A的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0017] 图1C显示化合物I的结晶形式A的热重分析(TGA)热谱图。

[0018] 图1D显示化合物I的结晶形式A的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0019] 图2A显示化合物I磷酸盐的结晶形式A*的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0020] 图2B显示化合物I磷酸盐的结晶形式A*的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0021] 图2C显示化合物I磷酸盐的结晶形式A*的热重分析(TGA)热谱图。

[0022] 图2D显示化合物I磷酸盐的结晶形式A*的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0023] 图3A显示化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0024] 图3B显示化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0025] 图3C显示化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**的热重分析(TGA)热谱图。

[0026] 图3D显示化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0027] 图4A显示化合物I马来酸盐的结晶形式B*的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0028] 图4B显示化合物I马来酸盐的结晶形式B*的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0029] 图4C显示化合物I马来酸盐的结晶形式B*的热重分析(TGA)热谱图。

[0030] 图4D显示化合物I马来酸盐的结晶形式B*的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0031] 图5A显示化合物I盐酸盐的结晶形式A-1的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0032] 图5B显示化合物I盐酸盐的形式A-1的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0033] 图6A显示化合物I盐酸盐的结晶形式B-1的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0034] 图6B显示化合物I盐酸盐的结晶形式B-1的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0035] 图7A显示化合物I硫酸盐的结晶形式A-2的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0036] 图7B显示化合物I硫酸盐的结晶形式A-2的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0037] 图8A显示化合物I硫酸盐的结晶形式B-2的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0038] 图8B显示化合物I硫酸盐的结晶形式B-2的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0039] 图9A显示化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0040] 图9B显示化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0041] 图10A显示化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0042] 图10B显示化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0043] 图11A显示化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0044] 图11B显示化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0045] 图12A显示化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0046] 图12B显示化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0047] 图13A显示化合物I富马酸盐的结晶形式A-5的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0048] 图13B显示化合物I富马酸盐的结晶形式A-5的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0049] 图14A显示化合物I马来酸盐的结晶形式A-6的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0050] 图14B显示化合物I马来酸盐的结晶形式A-6的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0051] 图15A显示化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0052] 图15B显示化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0053] 图16A显示化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0054] 图16B显示化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0055] 图17A显示化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0056] 图17B显示化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0057] 图18A显示化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0058] 图18B显示化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0059] 图19A显示化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0060] 图19B显示化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0061] 图20显示化合物I磷酸盐的结晶形式B的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0062] 图21A显示化合物I磷酸盐的结晶形式C的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0063] 图21B显示化合物I磷酸盐的结晶形式C的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0064] 图21C显示化合物I磷酸盐的结晶形式C的热重分析(TGA)热谱图。

[0065] 图22A显示化合物I磷酸盐的结晶形式J的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0066] 图22B显示化合物I磷酸盐的结晶形式J的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0067] 图22C显示化合物I磷酸盐的结晶形式J的热重分析(TGA)热谱图。

[0068] 图23A显示化合物I磷酸盐的结晶形式K的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0069] 图23B显示化合物I磷酸盐的结晶形式K的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0070] 图23C显示化合物I磷酸盐的结晶形式K的热重分析(TGA)热谱图。

[0071] 图24显示化合物I磷酸盐的结晶形式H2的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0072] 图25A显示化合物I磷酸盐的结晶形式E的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0073] 图25B显示化合物I磷酸盐的结晶形式E的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0074] 图25C显示化合物I磷酸盐的结晶形式E的热重分析(TGA)热谱图。

[0075] 图26A显示化合物I磷酸盐的结晶形式F的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0076] 图26B显示化合物I磷酸盐的结晶形式F的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0077] 图26C显示化合物I磷酸盐的结晶形式F的热重分析(TGA)热谱图。

[0078] 图27A显示化合物I磷酸盐的结晶形式G的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0079] 图27B显示化合物I磷酸盐的结晶形式G的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0080] 图27C显示化合物I磷酸盐的结晶形式G的热重分析(TGA)热谱图。

[0081] 图28A显示化合物I磷酸盐的结晶形式I的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0082] 图28B显示化合物I磷酸盐的结晶形式I的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0083] 图28C显示化合物I磷酸盐的结晶形式I的热重分析(TGA)热谱图。

[0084] 图29A显示化合物I磷酸盐的结晶形式H1的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0085] 图29B显示化合物I磷酸盐的结晶形式H1的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0086] 图29C显示化合物I磷酸盐的结晶形式H1的热重分析(TGA)热谱图。

[0087] 图30显示化合物I磷酸盐的结晶形式H3的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0088] 图31显示化合物I磷酸盐的结晶形式H4的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0089] 图32显示化合物I磷酸盐的结晶形式H5的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0090] 图33显示化合物I磷酸盐的结晶形式H6的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0091] 定义

[0092] 为了方便起见,本文收集在说明书、实施例和权利要求中使用的某些术语。除非另有定义,否则本公开中所用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

[0093] 贯穿本说明书,术语“约”和/或“大约”可与数值和/或范围结合使用。术语“约”被理解为意指接近所述值的那些值。此外,应基于本文提供的术语“约”的定义来理解短语“小于约[一个值]”或“大于约[一个值]”。术语“约”和“大约”可互换使用。

[0094] 贯穿本说明书,对于某些量提供数值范围。要理解的是,这些范围包括其中的所有子范围。因此,范围“50至80”包括其中所有可能的范围(例如,51-79、52-78、53-77、54-76、55-75、60-70等)。此外,给定范围内的所有值可以是由此涵盖的范围的端点(例如,范围50-80包括具有诸如55-80、50-75等的端点的范围)。

[0095] 术语“一个(种)(a/an)”是指一个(种)或多个(种)实体;例如,“PI3激酶(PI3K)调节剂”是指一种或多种PI3激酶(PI3K)调节剂或至少一种PI3激酶(PI3K)调节剂。在实施方案中,PI3激酶(PI3K)调节剂是PI3Kα调节剂。如此,术语“一个(种)”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在本文中可互换使用。此外,由不定冠词“一种”所指的“一种抑制剂”并不排除存在多于一种抑制剂的可能性,除非上下文明确要求存在一种且仅存在一种抑制剂。

[0096] 如本文所用,本说明书和权利要求书中所用的动词“包含”及其词形变化以其非限制性含义使用,意指包括该词之后的项目,但不排除未具体提到的项目。本发明可合适地“包含”权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂、“由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”或“基本上由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”。

[0097] 进一步要注意的是,权利要求书可以被撰写为排除任何任选的要素。如此,这种陈述旨在用作结合权利要求要素的叙述使用诸如“单独”、“仅”等排他性术语或使用“负面”限制的前提基础。

[0098] 药学上可接受的盐包括通过使充当碱的活性化合物与无机或有机酸反应以形成盐而得到的那些,例如盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、扁桃酸、碳酸等的盐。本领域技术人员将进一步认识到,可通过使化合物与适当的无机或有机酸经由许多已知方法中的任何一种进行反应来制备酸加成盐。

[0099] 如本文所用,“溶剂合物”意指由溶合作用(溶剂分子与本发明的活性剂的分子或离子的组合)形成的复合物,或由溶质离子或分子(本发明的活性剂)与一个或多个溶剂分子组成的聚集物。在实施方案中,溶剂合物是水合物。水合物的示例包括但不限于通道水合物、半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、六水合物、倍半水合物等。本领域普通技术人员应当理解本发明化合物的药学上可接受的盐同样可以溶剂合物形式(溶剂合物盐)存在。溶剂合物通常通过水合形成,水合是本发明化合物制备的部分或通过本发明的无水化合物对水分的天然吸收。包括水合物的溶剂合物可以以化学计量比组成,例如,每种溶剂合物或

每个水合物分子具有两个、三个、四个盐分子。另一种可能性，例如，两个盐分子在化学计量上与三个、五个、七个溶剂分子或水合物分子相关。用于结晶的溶剂，诸如醇(尤其是甲醇和乙醇)、醛、酮(尤其是丙酮)、酯(例如乙酸乙酯)可以嵌入晶栅中。优选药学上可接受的溶剂。

[0100] 术语“治疗”意指减轻、缓解、延迟、减少、改善或控制受试者的疾患的至少一种症状中的一者或多者。术语“治疗”还可意指遏制、延迟发作(即在疾患的临床表现之前的时段)或降低疾患发展或恶化的风险中的一者或多者。

[0101] “有效量”意指根据本发明的制剂的量，其在施用给患者以治疗病状、病症或疾患时足以实现这种治疗。“有效量”将根据活性成分、要治疗的状态、病症或疾患及其严重程度以及要治疗的哺乳动物的年龄、体重、身体状况和反应性而变化。

[0102] 应用于剂量或量的术语“治疗有效的”是指化合物或药物制剂的量，其在对有需要的患者施用后足以导致所需的临床益处。

[0103] 如本文所用，“受试者”可以是人、非人灵长类动物、哺乳动物、大鼠、小鼠、母牛、马、猪、绵羊、山羊、狗、猫等。在实施方案中，受试者是人。在实施方案中，受试者可被怀疑患有癌症或处于患有癌症的风险中。

[0104] “哺乳动物”包括人和家养动物如实验室动物(例如，小鼠、大鼠、猴、狗等)和家庭宠物(例如，猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)以及非家养动物如野生动物等。

[0105] 除非另外指示，否则本文提到的所有重量百分比(即，“按重量计%”和“重量%”及w/w)是相对于药物组合物的总重量测量的。

[0106] 如本文所用，“基本上”或“基本”是指作用、特征、特性、状态、结构、物质或结果的完全或几乎完全的范围或程度。例如，“基本上”封闭的对象将意味着该对象是完全封闭的或几乎完全封闭的。在一些情况下，偏离绝对完全性的确切允许程度可取决于具体的背景。然而，一般来说，完全的接近度将是具有如同与获得绝对和全部完成相同的总体结果。当用于否定性含义时，“基本上”的使用同样适用，是指完全或几乎完全缺乏作用、特征、特性、状态、结构、物质或结果。例如，“基本上不含”其他活性剂的组合物或者完全没有其他活性剂，或者几乎是完全没有其他活性剂，而效果与如同其完全没有其他活性剂相同。换言之，“基本上不含”某种成分或要素或另一种活性剂的组合物可仍然含有这种物质，只要其没有可测量的效果即可。

[0107] 多晶型现象可以表征为化合物结晶成不同结晶形式的能力，同时保持相同的化学式。给定药物物质的结晶多晶型物在含有以相同方式彼此键合的相同原子方面与该药物物质的任何其他结晶多晶型物在化学上相同，但其结晶形式不同，这可影响一种或多种物理特性，诸如稳定性、溶解度、熔点、堆积密度、流动特性、生物利用度等。

[0108] 以下描述包括可用于理解本发明的信息。这并非承认本文提供的任何信息是现有技术或与当前要求保护的发明相关，或者明确或隐含提到的任何出版物是现有技术。

具体实施方式

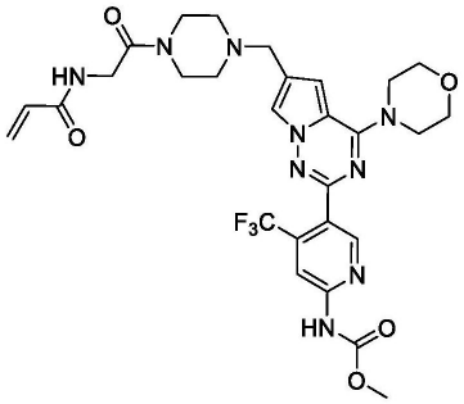
[0109] 贯穿本公开，引用了各种专利、专利申请和出版物。这些专利、专利申请和出版物的公开内容出于所有目的以引用的方式整体并入本公开中，以便更充分地描述本公开内容之日起本领域技术人员已知的技术水平。在所引用的专利、专利申请和出版物与本公开之

间存在任何不一致的情况下,本公开将起支配作用。

[0110] 化合物I及其盐和固体形式

[0111] 化合物I是(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯,具有以下结构。化合物I公开于WO 2021/055747中,其以引用的方式整体并入本文。在实施方案中,化合物I是磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂。在实施方案中,化合物I是PI3K的不可逆抑制剂。在实施方案中,化合物I是PI3Kα的不可逆抑制剂。在实施方案中,化合物I可与PI3K(例如,PI3Kα)的氨基酸形成共价键。在实施方案中,化合物I可与PI3K(例如,PI3Kα)中的半胱氨酸形成共价键(例如,通过迈克尔反应)。

[0112]



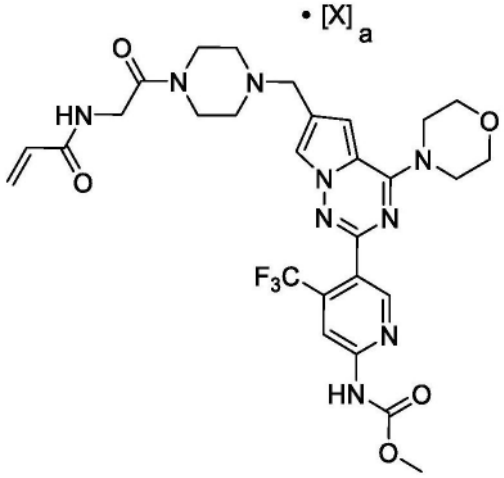
(化合物 I)

[0113] 在实施方案中,本公开涉及化合物I的盐或其溶剂合物。在实施方案中,本公开涉及化合物I的结晶形式或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物。

[0114] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的无水或非溶剂化结晶形式或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的无水或非溶剂化结晶形式(不是盐)。在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的结晶形式(不是盐)。在实施方案中,本公开涉及化合物I的溶剂化结晶形式或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本公开涉及化合物I的水合结晶形式或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的水合结晶形式(不是盐)。在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的药学上可接受的盐的水合结晶形式。在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的溶剂化结晶形式(不是盐)。在一个实施方案中,本公开涉及化合物I的药学上可接受的盐的溶剂化结晶形式。在实施方案中,化合物I的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸。在实施方案中,药学上可接受的盐通过使化合物I与酸反应获得。在实施方案中,酸选自由以下组成的组:磷酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、马来酸、L-酒石酸、柠檬酸和琥珀酸。在实施方案中,酸是磷酸。在实施方案中,酸是盐酸。在实施方案中,酸是硫酸。在实施方案中,酸是甲磺酸。在实施方案中,酸是苯磺酸。在实施方案中,酸是对甲苯磺酸。在实施方案中,酸是富马酸。在实施方案中,酸是马来酸。在实施方案中,酸是酒石酸。在实施方案中,酸是L-酒石酸。在实施方案中,酸是柠檬酸。在实施方案中,酸是琥珀酸。在实施方案中,化合物I的溶剂合物是药学上可接受的酸。在实施方案中,化合物I的溶剂化结晶形式或化合物I的药学上可接受的盐的溶剂化结晶形式是选自由以下组成的组的溶剂合物:水、丙酮、苄醇、DMF、DMSO、THF、TFE或

它们的组合。

[0115] 在实施方案中,本公开提供式(I-A)的化合物:

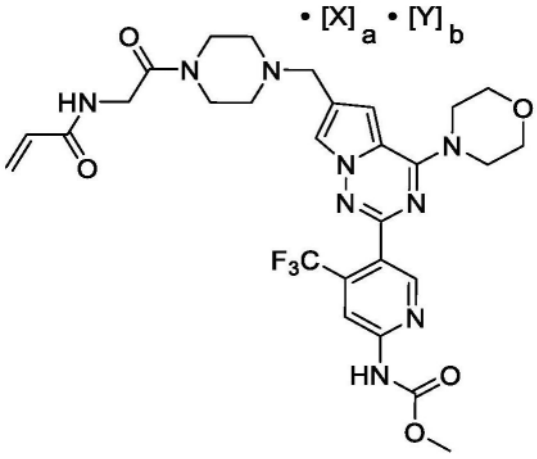
[0116] 

(I-A)

[0117] 其中X是药学上可接受的酸;并且

[0118] a是约0.5至约2。

[0119] 在实施方案中,本公开提供式(I-B)的化合物:

[0120] 

(I-B)

[0121] 其中:

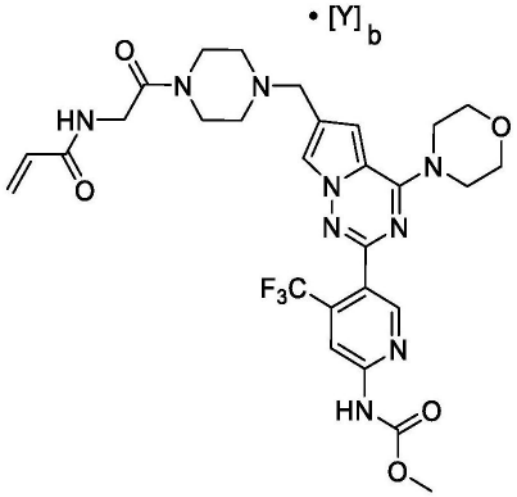
[0122] Y是溶剂;

[0123] X是药学上可接受的酸;

[0124] a是约0.5至约2的整数;并且

[0125] b是约0.5至约5的整数。

[0126] 在实施方案中,本公开提供式(I-C)的化合物:

[0127] 

(I-C)

[0128] 其中Y是溶剂;并且

[0129] b是约0.5至约5。

[0130] 在式(I-A)或(I-B)的化合物的实施方案中,a是约1至约2。

[0131] 在式(I-A)或(I-B)的化合物的实施方案中,a是约0.5。在实施方案中,a是约1。在实施方案中,a是约1.5。在实施方案中,a是约2。

[0132] 在式(I-A)或(I-B)的化合物的实施方案中,X是磷酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、马来酸、L-酒石酸、柠檬酸或琥珀酸。在实施方案中,X是磷酸。在实施方案中,X是盐酸。在实施方案中,X是硫酸。在实施方案中,X是甲磺酸。在实施方案中,X是苯磺酸。在实施方案中,X是对甲苯磺酸。在实施方案中,X是富马酸。在实施方案中,X是马来酸。在实施方案中,X是L-酒石酸。在实施方案中,X是柠檬酸。在实施方案中,X是琥珀酸。

[0133] 在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是水、丙酮、苄醇、DMF、DMSO、THF、TFE或它们的组合。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是水。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是丙酮。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是苄醇。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是DMF。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是DMSO。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是THF。在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,溶剂是TFE。

[0134] 在式(I-B)或(I-C)的化合物的实施方案中,b是约0.5至约5。在实施方案中,b是约1.5至约2。在实施方案中,b是约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4或约4.5。

[0135] 在一个实施方案中,结晶形式的特征在于通过X射线粉末衍射(XRPD)图案确定的晶格间平面间隔。XRPD的光谱通常由绘制峰的强度相比于峰的位置(即,以度为单位的衍射角2θ(two-theta))的图表示。强度通常在括号中用以下缩写给出:非常强=vst;强=st;中等=m;弱=w;以及非常弱=vw。可以根据峰位置和它们的相对强度选择给定XRPD的特征峰以方便地将这个晶体结构与其他晶体结构区分开。峰相对于最强峰的强度%可以表示为I/Io。

[0136] 本领域技术人员认识到,相同化合物的给定结晶形式的XRPD峰位置和/或强度的测量将在误差范围内变化。度2θ的值允许适当的误差界限。通常,误差界限表示为“±”。例

如,约17.48±0.2”的度2θ表示约17.46至17.50度2θ的范围。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作变化等,本领域技术人员认识到XRPD的适当的界限误差可以是约±0.7;±0.6;±0.5;±0.4;±0.3;±0.2;±0.1;±0.05;或更小。

[0137] 实施例部分描述了用于XRPD分析的方法和设备的其他细节。

[0138] 在一个实施方案中,结晶形式的特征在于差示扫描量热法(DSC)。DSC热谱图通常由绘制以瓦特/克(“W/g”)为单位的归一化热流相比于以摄氏度为单位的测量样品温度的图表示。通常评估DSC热谱图的外推起始和结束(开始)温度、峰值温度和熔融热。DSC热谱图的峰特征值通常用作特征峰以将这个晶体结构与其他晶体结构区分开。

[0139] 本领域技术人员认识到,针对相同化合物的给定结晶形式的DSC热谱图的测量结果将在误差界限内变化。以℃表示的单峰特征值的值允许适当的误差界限。通常,误差界限表示为“±”。

[0140] 例如,约“17.48±0.2”的单峰特征值表示约17.46至17.50的范围。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人操作偏差等,本领域技术人员认识到单峰特征值的适当的界限误差可以是±2.5、±2.0、±1.5、±1.0、±0.5或更小。

[0141] 实施例部分描述了用于DSC热谱图分析的方法和设备的其他细节。

[0142] 在一个实施方案中,结晶形式的特征在于动态蒸气吸附(DVS)。DVS曲线通常由绘制样品相对湿度(RH)相比于质量变化(%)的图表示。DVS曲线提供关于结晶形式在不同RH条件下的吸湿性的信息。

[0143] 实施例部分描述了用于DVS的方法和设备的其他细节。

[0144] 在实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(例如,如本文所公开)可包含至少约99.9%、至少约99.8%、至少约99.7%、至少约99.6%、至少约99.5%、至少约99%、至少约98%、至少约97%、至少约96%、至少约95%、至少约94%、至少约93%、至少约92%、至少约91%、至少约90%、至少约85%、至少约80%、至少约75%、至少约70%、至少约65%、至少约60%、至少约55%或至少约50%的单一结晶形式(例如,形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)。多晶型纯度可使用本领域技术人员已知的方法(包括例如X射线粉末结晶学)测定。

[0145] 在实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(例如,如本文所公开,例如形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)具有约99.9%或更高、约99.8%或更高、约99.7%或更高、约99.6%或更高、约99.5%或更高、约99%或更高、约98%或更高、约97%或更高、约96%或更高、约95%或更高、约94%或更高、约93%或更高、约92%或更高、约91%,或更高、约90%或更高、约85%或更高或80%或更高的纯度。在实施方案中,结晶形式具有在约80%至约99%范围内的纯度。在实施方案中,结晶形式具有在约80%至约99.5%范围内的纯度。在实施方案中,结晶形式具有在约80%至约99.9%范围内的纯度。在实施方案

中,结晶形式具有在约80%至约100%范围内的纯度。在实施方案中,纯度通过HPLC测定。

[0146] 在实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(如本文所公开,例如形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)为按重量计约99.9%纯或更高、约99.8%纯或更高、按重量计约99.7%纯或更高、按重量计约99.6%纯或更高、按重量计约99.5%纯或更高、按重量计约99%纯或更高、按重量计约98%纯或更高、按重量计约97%纯或更高、按重量计约96%纯或更高、按重量计约95%纯或更高、按重量计约94%纯或更高、按重量计约93%纯或更高、按重量计约92%纯或更高、按重量计约91%纯或更高、按重量计约90%纯或更高、按重量计约85%纯或更高或按重量计约80%纯或更高。在实施方案中,结晶形式具有按重量计约80%纯至按重量计约99%纯的单一结晶形式(如本文所公开,例如形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)的纯度。在实施方案中,纯度通过HPLC测定。

[0147] 在实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式为按重量计至少约95%纯,并且包含按重量计不超过约5%的杂质。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式为按重量计约95.0%至为按重量计100%纯,并且包含按重量计0%至约5%的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式的杂质。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式为按重量计约98%至为按重量计100%纯,并且包含按重量计0%至约2%的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式的杂质。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式为按重量计约98%、约98.5%、约99%、约99.5%或100%纯,并且分别包含按重量计约2%、约1.5%、约1%、约0.5%或0%的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式的杂质。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式为按重量计约99.5%、约99.9%或约99.95%纯,并且分别包含按重量计约0.5%、约0.1%或约0.05%的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式的杂质。

[0148] 在一些实施方案中,纯度或杂质通过高效液相色谱(HPLC)测定。

[0149] 化合物I形式A

[0150] 在实施方案中,本公开涉及化合物I的结晶形式,其为形式A。

[0151] 在实施方案中,本公开涉及形式A,其为无水或非溶剂化的化合物I的结晶形式。

[0152] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A或其组合物包含化合物I的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。在实施方案中,化合物I的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I的形式A。在另一个实施方案中,化合物I的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、

94％、93％、92％、91％或90％的化合物I的形式A。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式可包含超过约90％、85％、80％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、45％或40％的化合物I的形式A。

[0153] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11、22.21和24.99度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11、16.93、18.70、22.21和24.99度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11、16.93、18.70、20.54、20.78、22.21和24.99度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现进一步包含至少两个选自约4.47、12.45、14.51、22.70和26.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现进一步包含至少三个选自约4.47、12.45、14.51、22.70和26.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现进一步包含至少四个选自约4.47、12.45、14.51、22.70和26.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现进一步包含在约4.47、12.45、14.51、22.70和26.54度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11、14.51、16.93、18.70、20.54、20.78、22.21、22.70、24.99和26.54度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0154] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11±0.2、22.21±0.2和24.99±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0155] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11±0.2、16.93±0.2、18.70±0.2、22.21±0.2和24.99±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0156] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11±0.2、16.93±0.2、18.70±0.2、20.54±0.2、20.78±0.2、22.21±0.2和24.99±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0157] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现进一步包含至少两个选自约4.47±0.2、12.45±0.2、14.51±0.2、22.70±0.2和26.54±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0158] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约9.11±0.2、14.51±0.2、16.93±0.2、18.70±0.2、20.54±0.2、20.78±0.2、22.21±0.2、22.70±0.2、24.99±0.2和26.54±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0159] 在一些实施方案中,化合物I的结晶形式展现包含表1的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0160] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含下表1中所示的峰的XRPD。

[0161] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现基本上类似于图1A的XRPD图案。

[0162] 表1.化合物I的形式A

[0163]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	4.465 °	19.77237 Å	388.314	499.141	41.4%
2	6.251 °	14.12824 Å	259.625	360.519	27.7%
3	9.106 °	9.70369 Å	938.077	1049.93	100.0%
4	11.794 °	7.49753 Å	164.720	290.512	17.6%
5	12.446 °	7.10625 Å	352.957	485.683	37.6%
6	12.778 °	6.92249 Å	155.045	290.028	16.5%
7	14.514 °	6.09782 Å	436.265	572.064	46.5%
8	15.078 °	5.87132 Å	97.3973	229.875	10.4%
9	16.934 °	5.23171 Å	720.194	867.742	76.8%
10	17.510 °	5.06084 Å	131.891	291.642	14.1%
11	17.916 °	4.94704 Å	242.172	408.968	25.8%
12	18.698 °	4.74171 Å	653.182	837.786	69.6%
13	19.502 °	4.54822 Å	170.342	375.188	18.2%
14	20.150 °	4.40334 Å	149.116	366.632	15.9%
15	20.543 °	4.31994 Å	566.914	790.519	60.4%
16	20.782 °	4.27086 Å	519.788	746.501	55.4%
17	21.095 °	4.20821 Å	285.100	515.213	30.4%
18	21.842 °	4.06589 Å	241.544	476.690	25.7%
19	22.213 °	3.99870 Å	774.246	1010.27	82.5%
20	22.701 °	3.91390 Å	419.855	655.404	44.8%
21	23.423 °	3.79483 Å	105.665	339.393	11.3%
22	23.801 °	3.73552 Å	192.259	424.623	20.5%
23	24.166 °	3.67987 Å	299.730	529.716	32.0%
24	24.994 °	3.55981 Å	883.860	1104.60	94.2%
25	25.709 °	3.46238 Å	52.5351	260.991	5.6%
26	26.541 °	3.35567 Å	491.028	680.162	52.3%
27	27.892 °	3.19613 Å	47.1186	223.505	5.0%
28	28.255 °	3.15592 Å	348.395	525.383	37.1%
29	28.853 °	3.09190 Å	52.5333	228.275	5.6%
30	30.519 °	2.92674 Å	44.2586	201.806	4.7%
31	31.101 °	2.87330 Å	43.7778	189.874	4.7%
32	33.766 °	2.65237 Å	99.2531	234.180	10.6%
33	34.162 °	2.62256 Å	81.5793	217.238	8.7%
34	35.925 °	2.49780 Å	54.6594	190.712	5.8%
35	37.572 °	2.39196 Å	48.8664	191.248	5.2%
36	38.514 °	2.33562 Å	40.4355	194.727	4.3%
37	39.115 °	2.30108 Å	24.9863	183.266	2.7%

[0164] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约199℃(开始)处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在约202℃处的吸热峰(峰)的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现包含在11.8℃的吸热峰的DSC热谱图;其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0165] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式A展现基本上类似于图1B的DSC热谱图。

[0166] 在实施方案中,化合物I的结晶形式A展现基本上类似于图1C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I的结晶形式A在约25℃至约160℃之间展现约0.6%的重量百分比损失。

[0167] 化合物I磷酸盐形式A*

[0168] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式A*。

[0169] 在实施方案中,本公开涉及形式A*,其为化合物I磷酸盐的结晶形式,即水合物。

[0170] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式是水合物,其中呈结晶形式的化合物I磷酸盐分子:水分子的比率为约5:1、约4:1、约3:1、约2.5:1、约2:1、约1.5:1、约1:1、约1:1.5、约1:2、约1:2.5、约1:3、约1:4或约1:5。

[0171] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式是通道水合物。

[0172] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式包含化合物I磷酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式A*。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式A*。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式A*。

[0173] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33、15.97和22.97度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33、10.63、15.97、20.95和22.97度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33、10.63、15.97、20.26、20.95、22.71和22.97度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现进一步包含至少两个选自约7.24、14.94、18.64、18.99和21.34度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现进一步包含至少三个选自约7.24、14.94、18.64、18.99和21.34度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现进一步包含至少四个选自约7.24、14.94、18.64、18.99和21.34度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现进一步包含在约7.24、14.94、18.64、18.99和21.34度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33、7.24、10.63、14.94、15.97、18.64、20.26、20.95、22.71和22.97度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0174] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33±0.2、15.97±0.2和22.97±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0175] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33±0.2、10.63±

0.2、15.97±0.2、20.95±0.2和22.97±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0176] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33±0.2、10.63±0.2、15.97±0.2、20.26±0.2、20.95±0.2、22.71±0.2和22.97±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0177] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现进一步包含至少两个选自约7.24±0.2、14.94±0.2、18.64±0.2、18.99±0.2和21.34±0.2度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0178] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约5.33±0.2、7.23±0.2、10.63±0.2、14.94±0.2、15.97±0.2、18.64±0.2、20.26±0.2、20.95±0.2、22.71±0.2和22.97±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0179] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表2的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0180] 在一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含下表2中所示的峰的XRPD。

[0181] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现基本上类似于图2A的XRPD图案。

[0182] 表2.化合物I磷酸盐的形式A*

[0183]

角度	d值	净强度	实际强度
5.327 °	16.57757 Å	1470.46	70.2%
6.731 °	13.12119 Å	206.671	9.9%
7.237 °	12.20507 Å	578.473	27.6%
8.577 °	10.30081 Å	293.730	14.0%
10.412 °	8.46537 Å	408.154	19.5%
10.630 °	8.31607 Å	977.735	46.7%
13.730 °	6.44421 Å	428.984	20.5%
14.942 °	5.92430 Å	797.063	38.1%
15.670 °	5.65079 Å	200.144	9.6%
15.966 °	5.54643 Å	2094.29	100.0%
16.556 °	5.35005 Å	459.591	21.9%
17.362 °	5.10367 Å	147.067	7.0%
18.043 °	4.91243 Å	206.090	9.8%
18.412 °	4.81494 Å	244.809	11.7%
18.641 °	4.75630 Å	699.260	33.4%
18.991 °	4.66931 Å	576.090	27.5%
19.815 °	4.47695 Å	241.758	11.5%
20.263 °	4.37902 Å	802.706	38.3%
20.947 °	4.23755 Å	877.919	41.9%
21.335 °	4.16126 Å	543.459	25.9%
21.687 °	4.09465 Å	208.404	10.0%
22.169 °	4.00668 Å	214.062	10.2%
22.712 °	3.91211 Å	857.532	40.9%
22.971 °	3.86845 Å	1091.09	52.1%
23.570 °	3.77155 Å	168.951	8.1%
24.005 °	3.70413 Å	354.580	16.9%
24.289 °	3.66150 Å	219.551	10.5%
25.371 °	3.50778 Å	276.358	13.2%
25.967 °	3.42860 Å	253.641	12.1%
26.708 °	3.33515 Å	183.427	8.8%
27.654 °	3.22317 Å	253.321	12.1%
28.079 °	3.17535 Å	48.8649	2.3%
29.416 °	3.03392 Å	67.5189	3.2%
29.747 °	3.00099 Å	107.582	5.1%
30.251 °	2.95176 Å	146.632	7.0%
30.793 °	2.90134 Å	42.1055	2.0%
31.537 °	2.83462 Å	85.5296	4.1%
32.187 °	2.77882 Å	76.6406	3.7%
34.827 °	2.57400 Å	78.5494	3.8%
35.396 °	2.53386 Å	78.5685	3.8%
35.831 °	2.50411 Å	42.6060	2.0%
38.430 °	2.34055 Å	30.7115	1.5%
38.681 °	2.32590 Å	67.1356	3.2%

[0184] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约8.5℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约8.5℃处的吸热峰的DSC热谱图,这可能是由于脱水。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含始于约189℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含始于约189℃的吸热峰的DSC热谱图,这可能是由于分解。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现包含在约199℃处的吸热峰(峰)的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更

小。

[0185] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现基本上类似于图2B的DSC热谱图。

[0186] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式A*展现基本上类似于图2C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式A*在约34℃至约170℃之间展现约3.75%的重量百分比损失。

[0187] 化合物I苯磺酸盐形式A**

[0188] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I苯磺酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,本公开涉及化合物I苯磺酸盐的结晶形式,其为形式A**。

[0189] 在实施方案中,本公开涉及形式A**,其为化合物I苯磺酸盐的结晶形式,即无水物。

[0190] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶包含化合物I苯磺酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I苯磺酸盐的形式A**。在另一个实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I苯磺酸盐的形式A**。在一些实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I苯磺酸盐的形式A**。

[0191] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36、18.92和19.54度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36、14.71、18.52、18.92和19.54度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36、10.08、14.71、18.52、18.92、19.54和21.31度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现进一步包含至少两个选自约15.50±0.2、18.23±0.2、22.72±0.2、23.22±0.2和24.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现进一步包含至少三个选自约15.50±0.2、18.23±0.2、22.72±0.2、23.22±0.2和24.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现进一步包含至少四个选自约15.50±0.2、18.23±0.2、22.72±0.2、23.22±0.2和24.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现进一步包含在约15.50±0.2、18.23±0.2、22.72±0.2、23.22±0.2和24.63±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36、10.08、14.71、18.52、18.92、19.54、21.31、23.22和24.63度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0192] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36±0.2、18.92±0.2和19.54±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0193] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36±0.2、14.71

±0.2、18.52±0.2、18.92±0.2和19.54±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0194] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36±0.2、10.08±0.2、14.71±0.2、18.52±0.2、18.92±0.2、19.54±0.2和21.31±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0195] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现进一步包含至少两个选自约15.50±0.2、18.23±0.2、22.72±0.2、23.22±0.2和24.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0196] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含在约7.36±0.2、10.08±0.2、14.71±0.2、18.52±0.2、18.92±0.2、19.54±0.2、21.31±0.2、23.22和24.63度2θ处的峰的XRPD图案。

[0197] 在一些实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式展现包含表3的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0198] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现包含下表3中所示的峰的XRPD。

[0199] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现基本上类似于图3A的XRPD图案。

[0200] 表3.化合物I苯磺酸盐的形式A**

[0201]

角度	d值	净强度	实际强度
5.378 °	16.41805 Å	139.524	4.0%
7.359 °	12.00373 Å	3478.24	100.0%
10.082 °	8.76686 Å	1649.52	47.4%
10.478 °	8.43623 Å	535.089	15.4%
10.725 °	8.24206 Å	637.495	18.3%
11.314 °	7.81469 Å	241.001	6.9%
11.767 °	7.51487 Å	358.156	10.3%
12.479 °	7.08773 Å	294.248	8.5%
13.826 °	6.39978 Å	65.4240	1.9%
14.364 °	6.16122 Å	211.475	6.1%
14.709 °	6.01768 Å	1882.25	54.1%
15.235 °	5.81110 Å	240.582	6.9%
15.497 °	5.71323 Å	1030.04	29.6%
16.111 °	5.49685 Å	692.957	19.9%
16.782 °	5.27859 Å	214.177	6.2%
17.254 °	5.13528 Å	617.822	17.8%
17.724 °	5.00010 Å	999.823	28.7%
18.234 °	4.86135 Å	1201.48	34.5%
18.519 °	4.78719 Å	1839.38	52.9%
18.924 °	4.68583 Å	2886.53	83.0%
19.540 °	4.53940 Å	2646.97	76.1%
19.895 °	4.45907 Å	631.580	18.2%
20.215 °	4.38927 Å	598.513	17.2%
20.511 °	4.32665 Å	62.6740	1.8%
20.822 °	4.26267 Å	47.7363	1.4%
21.311 °	4.16604 Å	1521.93	43.8%
21.555 °	4.11934 Å	618.009	17.8%
21.906 °	4.05418 Å	709.206	20.4%
22.121 °	4.01523 Å	405.790	11.7%
22.594 °	3.93229 Å	447.401	12.9%
22.722 °	3.91043 Å	1124.33	32.3%
23.218 °	3.82791 Å	1234.22	35.5%
23.429 °	3.79388 Å	787.754	22.6%
23.764 °	3.74114 Å	796.439	22.9%
24.237 °	3.66930 Å	147.403	4.2%
24.628 °	3.61188 Å	1215.58	34.9%
25.559 °	3.48243 Å	699.273	20.1%
25.874 °	3.44065 Å	697.024	20.0%
26.308 °	3.38490 Å	274.552	7.9%
26.771 °	3.32743 Å	640.252	18.4%
27.345 °	3.25890 Å	211.658	6.1%
27.620 °	3.22706 Å	104.431	3.0%
28.154 °	3.16701 Å	259.356	7.5%
28.689 °	3.10917 Å	418.675	12.0%
28.892 °	3.08774 Å	424.962	12.2%
29.523 °	3.02324 Å	106.515	3.1%
30.938 °	2.88811 Å	145.997	4.2%
31.357 °	2.85047 Å	76.7122	2.2%
31.726 °	2.81815 Å	133.751	3.8%
32.171 °	2.78013 Å	230.792	6.6%
32.728 °	2.73407 Å	183.870	5.3%
33.404 °	2.68029 Å	308.330	8.9%
34.272 °	2.61436 Å	75.0350	2.2%
34.639 °	2.58751 Å	44.2051	1.3%
34.969 °	2.56385 Å	82.5067	2.4%
35.050 °	2.55809 Å	92.7724	2.7%
35.466 °	2.52904 Å	35.1568	1.0%
35.780 °	2.50760 Å	138.818	4.0%
36.146 °	2.48301 Å	62.3263	1.8%
36.411 °	2.46555 Å	72.3447	2.1%
36.961 °	2.43013 Å	68.2565	2.0%
37.282 °	2.40993 Å	110.053	3.2%
37.854 °	2.37482 Å	124.929	3.6%
38.067 °	2.36200 Å	126.729	3.6%
38.710 °	2.32427 Å	228.810	6.6%

[0202] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现显示在约250℃下分解(在熔融时)的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0203] 在实施方案中,化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**展现基本上类似于图3C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**在约34℃至约190℃之间展现约1.1%的重量百分比损失。

[0204] 化合物I马来酸盐

[0205] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I马来酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式包含化合物I马来酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0206] 化合物I马来酸盐形式B*

[0207] 在实施方案中,本公开涉及化合物I马来酸盐的结晶形式,其为形式B*。

[0208] 在实施方案中,本公开涉及形式B*,其为化合物I马来酸盐的结晶形式,即水合物。

[0209] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I马来酸盐的形式B*。在另一个实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I马来酸盐的形式B*。在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I马来酸盐的形式B*

[0210] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78、7.07和19.83度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78、7.07、12.27、19.83和20.84度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0211] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78、7.07、12.27、19.83、20.84、20.98和24.35度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现进一步包含至少两个选自约18.25、18.45、22.88、23.82和23.84度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现进一步包含至少三个选自约18.25、18.45、22.88、23.82和23.84度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现进一步包含至少四个选自约18.25、18.45、22.88、23.82和23.84度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现进一步包含在约18.25、18.45、22.88、23.82和23.84度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78、7.07、12.27、18.25、19.83、20.84、20.98、22.88和24.35度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0212] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含以下峰的XRPD图案

[0213] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78±0.2、7.07±0.2和19.83±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0214] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78±0.2、7.07±0.2、12.27±0.2、19.83±0.2和20.84±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0215] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78±0.2、7.07±0.2、12.27±0.2、19.83±0.2、20.84±0.2、20.98±0.2和24.35±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0216] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现进一步包含至少两个选自约18.25±0.2、18.45±0.2、22.88±0.2、23.82±0.2和23.84±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0217] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约4.78±0.2、7.07±0.2、12.27±0.2、18.25±0.2、19.83±0.2、20.84±0.2、20.98±0.2、22.88±0.2和24.35

±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0218] 在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式展现包含表4的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0219] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含下表4中所示的峰的XRPD图案。

[0220] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现基本上类似于图4A的XRPD图案。

[0221] 表4.化合物I马来酸盐的形式B*

[0222]

角度	d值	净强度	实际强度
4.245 °	20.80051 Å	49.5619	0.7%
4.778 °	18.48083 Å	7578.79	100.0%
7.072 °	12.48931 Å	4892.12	64.6%
7.713 °	11.45354 Å	42.1818	0.6%
8.212 °	10.75794 Å	611.097	8.1%
8.808 °	10.03193 Å	339.199	4.5%
9.494 °	9.30769 Å	47.9951	0.6%
11.752 °	7.52449 Å	56.8419	0.8%
12.269 °	7.20855 Å	3278.49	43.3%
13.499 °	6.55391 Å	142.295	1.9%
14.142 °	6.25745 Å	268.312	3.5%
14.273 °	6.20029 Å	446.108	5.9%
14.814 °	5.97523 Å	355.057	4.7%
15.247 °	5.80638 Å	419.869	5.5%
15.863 °	5.58239 Å	126.350	1.7%
16.112 °	5.49656 Å	695.760	9.2%
16.446 °	5.38580 Å	349.976	4.6%
16.731 °	5.29474 Å	571.078	7.5%
17.593 °	5.03717 Å	455.235	6.0%
18.251 °	4.85691 Å	1386.55	18.3%
18.452 °	4.80451 Å	1109.79	14.6%
18.802 °	4.71589 Å	123.123	1.6%
19.046 °	4.65598 Å	201.980	2.7%
19.830 °	4.47364 Å	3500.61	46.2%
20.837 °	4.25973 Å	2953.76	39.0%
20.982 °	4.23057 Å	1432.76	18.9%
21.276 °	4.17267 Å	233.210	3.1%
22.133 °	4.01303 Å	132.529	1.7%
22.883 °	3.88325 Å	1227.98	16.2%
23.271 °	3.81934 Å	355.189	4.7%
23.816 °	3.73308 Å	1190.37	15.7%
23.839 °	3.72953 Å	1198.78	15.8%
24.351 °	3.65238 Å	1425.85	18.8%
24.865 °	3.57798 Å	414.301	5.5%
25.420 °	3.50114 Å	721.026	9.5%
25.933 °	3.43296 Å	380.291	5.0%
26.529 °	3.35724 Å	252.834	3.3%
26.924 °	3.30887 Å	481.484	6.4%
27.217 °	3.27389 Å	140.898	1.9%
27.519 °	3.23869 Å	124.124	1.6%
28.184 °	3.16370 Å	92.6323	1.2%
28.447 °	3.13505 Å	121.911	1.6%
28.752 °	3.10253 Å	216.740	2.9%
29.225 °	3.05332 Å	223.713	3.0%
29.489 °	3.02664 Å	131.070	1.7%
30.155 °	2.96126 Å	125.645	1.7%
30.377 °	2.94014 Å	56.1916	0.7%
30.727 °	2.90745 Å	129.316	1.7%
31.102 °	2.87319 Å	146.438	1.9%
31.491 °	2.83862 Å	82.5026	1.1%
31.921 °	2.80131 Å	48.5434	0.6%
32.297 °	2.76959 Å	272.241	3.6%
32.924 °	2.71825 Å	79.3428	1.0%
33.272 °	2.69066 Å	133.110	1.8%
33.610 °	2.66436 Å	111.949	1.5%
34.688 °	2.58398 Å	101.346	1.3%
35.074 °	2.55638 Å	179.056	2.4%
35.608 °	2.51930 Å	259.155	3.4%
36.500 °	2.45972 Å	100.752	1.3%
36.963 °	2.42998 Å	110.351	1.5%
37.254 °	2.41167 Å	116.987	1.5%
38.700 °	2.32483 Å	100.723	1.3%
39.645 °	2.27158 Å	40.6961	0.5%
39.882 °	2.25857 Å	101.521	1.3%

[0223] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约10℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约10℃处的吸热峰的DSC热谱图,这可能是由于脱水。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现始于约166℃的吸热峰

的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含始于约166℃的吸热峰的DSC热谱图,这可能是由于分解。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现包含在约185℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0224] 在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现基本上类似于图4B的DSC热谱图。

[0225] 在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式B*展现基本上类似于图4C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I马来酸盐的c形式B*在约34℃至约130℃之间展现约1.8%的重量百分比损失。

[0226] 化合物I马来酸盐形式A-6

[0227] 在实施方案中,本公开涉及化合物I马来酸盐的结晶形式,其为形式A-6。

[0228] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I马来酸盐的形式A-6。在另一个实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I马来酸盐的形式A-6。在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I马来酸盐的形式A-6

[0229] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含在约3.99、23.84和25.40度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含在约3.99、23.70、23.74、23.84和25.40度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少两个选自约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少三个选自约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少四个选自约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少五个选自约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少六个选自约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少七个选自约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,

化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含在约11.84、17.48、18.85、19.59、19.97、22.75、24.86和25.97度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0230] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含在约3.99±0.2、23.84±0.2和25.40±0.2度2θ处的峰的XRPD图案

[0231] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含在约3.99±0.2、23.70±0.2、23.74±0.2、23.84±0.2和25.40±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0232] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现进一步包含至少两个选自约11.84±0.2、17.48±0.2、18.85±0.2、19.59±0.2、19.97±0.2、22.75±0.2、24.86±0.2和25.97±0.2度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0233] 在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式展现包含表14的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0234] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含下表14中所示的峰的XRPD图案。

[0235] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现基本上类似于图14A的XRPD图案。

[0236] 表14.化合物I马来酸盐的形式A-6

[0237]

角度	d值	净强度	实际强度
3.991 °	22.11968 Å	301.202	100.0%
5.874 °	15.03396 Å	34.9471	11.6%
6.712 °	13.15926 Å	31.9746	10.6%
7.452 °	11.85417 Å	40.6166	13.5%
8.251 °	10.70753 Å	65.6459	21.8%
9.162 °	9.64456 Å	66.5859	22.1%
9.541 °	9.26207 Å	58.4419	19.4%
11.684 °	7.56763 Å	52.7770	17.5%
11.837 °	7.47049 Å	84.8767	28.2%
13.396 °	6.60428 Å	21.3450	7.1%
14.196 °	6.23383 Å	55.8155	18.5%
14.851 °	5.96053 Å	18.2990	6.1%
15.969 °	5.54541 Å	71.4213	23.7%
16.276 °	5.44154 Å	55.6673	18.5%
17.484 °	5.06825 Å	122.931	40.8%
18.369 °	4.82596 Å	41.4756	13.8%
18.849 °	4.70421 Å	142.195	47.2%
19.586 °	4.52888 Å	85.9061	28.5%
19.971 °	4.44232 Å	92.2553	30.6%
22.220 °	3.99763 Å	45.8373	15.2%
22.753 °	3.90502 Å	90.9945	30.2%
23.737 °	3.74537 Å	184.536	61.3%
23.695 °	3.75191 Å	162.111	53.8%
23.843 °	3.72892 Å	194.395	64.5%
24.864 °	3.57812 Å	145.439	48.3%
25.399 °	3.50393 Å	186.752	62.0%
25.972 °	3.42799 Å	93.0550	30.9%
28.087 °	3.17440 Å	31.7610	10.5%

[0238] 在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含在约40℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现始于约171℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现包含在约179℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0239] 在一些实施方案中,化合物I马来酸盐的结晶形式A-6展现基本上类似于图14B的DSC热谱图。

[0240] 化合物I盐酸盐

[0241] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I盐酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式包含化合物I盐酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0242] 化合物I盐酸盐形式A-1

[0243] 在实施方案中,本公开涉及化合物I盐酸盐的结晶形式,其为形式A-1。

[0244] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I盐酸盐的形式A-1。在另一个实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I盐酸盐的形式A-1。在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I盐酸盐的形式A-1。

[0245] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含在约4.83、7.14和9.2度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含在约4.83、5.38、7.14、9.20和22.78度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含至少两个选自约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含至少三个选自约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含至少四个选自约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含至少五个选自约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含至少六个选自约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含在约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0246] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含在约4.83±0.2、7.14±0.2和9.20±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0247] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含在约4.83±0.2、5.38±0.2、7.14±0.2、9.20±0.2和22.78±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0248] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现进一步包含至少两个选自约15.03±0.2、20.32±0.2、21.12±0.2、22.45±0.2、23.57±0.2、24.66±0.2和27.45±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0249] 在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式展现包含表5的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0250] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含下表5中所示的峰的XRPD图案。

[0251] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现基本上类似于图5A的XRPD图案。

[0252] 表5.化合物I盐酸盐的形式A-1

[0253]

角度	d值	净强度	实际强度
4.829 °	18.28287 Å	147.042	58.6%
5.377 °	16.42122 Å	94.3328	37.6%
7.139 °	12.37203 Å	251.130	100.0%
7.588 °	11.64154 Å	26.0841	10.4%
8.295 °	10.65057 Å	26.0380	10.4%
8.596 °	10.27884 Å	51.1793	20.4%
8.921 °	9.90482 Å	25.7473	10.3%
9.198 °	9.60727 Å	102.606	40.9%
9.463 °	9.33863 Å	22.6961	9.0%
10.185 °	8.67780 Å	13.9846	5.6%
11.542 °	7.66039 Å	15.6705	6.2%
11.750 °	7.52583 Å	34.6740	13.8%
12.414 °	7.12462 Å	36.4821	14.5%
13.595 °	6.50826 Å	25.1475	10.0%
14.388 °	6.15104 Å	42.4346	16.9%
15.027 °	5.89115 Å	48.2592	19.2%
17.042 °	5.19862 Å	33.9670	13.5%
17.396 °	5.09370 Å	14.6679	5.8%
18.869 °	4.69915 Å	29.7123	11.8%
19.660 °	4.51189 Å	26.2829	10.5%
20.061 °	4.42269 Å	36.7904	14.6%
20.318 °	4.36717 Å	47.8925	19.1%
20.649 °	4.29808 Å	18.8861	7.5%
21.120 °	4.20327 Å	56.5909	22.5%
21.816 °	4.07066 Å	38.5157	15.3%
22.450 °	3.95713 Å	67.7554	27.0%
22.783 °	3.89997 Å	70.5562	28.1%
23.385 °	3.80097 Å	49.6445	19.8%
23.574 °	3.77089 Å	65.2396	26.0%
24.248 °	3.66762 Å	40.4197	16.1%
24.661 °	3.60714 Å	56.0820	22.3%
25.445 °	3.49774 Å	27.0321	10.8%
27.446 °	3.24704 Å	79.3609	31.6%
28.378 °	3.14257 Å	35.4266	14.1%
37.131 °	2.41935 Å	23.3905	9.3%

[0254] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含在约4.2℃处的吸热峰的

DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现始于约171℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现包含在约182℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0255] 在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现基本上类似于图5B的DSC热谱图。

[0256] 化合物I盐酸盐形式B-1

[0257] 在实施方案中,本公开涉及化合物I盐酸盐的结晶形式,其为形式B-1。

[0258] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I盐酸盐的形式B-1。在另一个实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I盐酸盐的形式B-1。在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I盐酸盐的形式B-1。

[0259] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约7.40、23.26和24.21度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约4.48、7.40、7.79、23.26和24.21度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少两个选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少三个选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少四个选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少五个选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少六个选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少七个选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含选自约9.73、10.12、12.93、13.96、16.08、18.93、20.79和22.33度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0260] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约7.40±0.2、23.26±

0.2和24.21±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0261] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约4.48±0.2、7.40±0.2、7.79±0.2、23.26±0.2和24.21±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0262] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现进一步包含至少两个选自约9.73±0.2、10.12±0.2、12.93±0.2、13.96±0.2、16.08±0.2、18.93±0.2、20.79±0.2和22.33±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0263] 在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式展现包含表6的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0264] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含下表6中所示的峰的XRPD图案。

[0265] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现基本上类似于图6A的XRPD图案。

[0266] 表6.化合物I盐酸盐的形式B-1

[0267]

角度	d值	净强度	实际强度
3.621 °	24.38084 Å	21.3348	12.2%
4.482 °	19.69726 Å	58.3215	33.4%
5.846 °	15.10529 Å	18.2784	10.5%
7.399 °	11.93786 Å	67.1692	38.5%
7.790 °	11.34045 Å	64.4153	36.9%
8.946 °	9.87660 Å	30.7737	17.6%
9.733 °	9.07964 Å	47.8500	27.4%
10.123 °	8.73119 Å	43.1906	24.7%
12.932 °	6.84010 Å	36.0207	20.6%
13.959 °	6.33937 Å	49.3384	28.3%
14.329 °	6.17633 Å	29.3393	16.8%
16.079 °	5.50797 Å	41.4735	23.8%
16.801 °	5.27265 Å	16.4943	9.5%
18.928 °	4.68476 Å	50.7367	29.1%
19.517 °	4.54474 Å	25.9046	14.8%
20.297 °	4.37170 Å	31.7002	18.2%
20.789 °	4.26937 Å	53.2726	30.5%
22.330 °	3.97810 Å	56.3678	32.3%
23.255 °	3.82199 Å	66.9458	38.4%
24.209 °	3.67336 Å	174.538	100.0%
25.047 °	3.55245 Å	30.7876	17.6%
30.400 °	2.93792 Å	30.7297	17.6%

[0268] 在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约73℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现始于约170℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约163℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;

约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现始于约182℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现包含在约192℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0269] 在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式B-1展现基本上类似于图6B的DSC热谱图。

[0270] 化合物I硫酸盐

[0271] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I硫酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式包含化合物I硫酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0272] 化合物I硫酸盐形式A-2

[0273] 在实施方案中,本公开涉及化合物I硫酸盐的结晶形式,其为形式A-2。

[0274] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I硫酸盐的形式A-2。在另一个实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I硫酸盐的形式A-2。在一些实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I硫酸盐的形式A-2。

[0275] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含在约6.95、9.52和9.82度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含在约6.95、9.52、9.82、12.92和19.46度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现进一步包含至少两个选自约13.77±0.2、15.30±0.2、25.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现进一步包含三个选自约13.77±0.2、15.30±0.2、25.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0276] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含在约6.95±0.2、9.52±0.2和9.82±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0277] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含在约6.95±0.2、9.52±0.2、9.82±0.2、12.92±0.2和19.46±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0278] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现进一步包含至少两个选自约13.77±0.2、15.30±0.2、25.63±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0279] 在一些实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式展现包含表7的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0280] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含下表7中所示的峰的XRPD图案。

[0281] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现基本上类似于图7A的XRPD图案。

[0282] 表7.化合物I硫酸盐的形式A-2

[0283]

角度	d值	净强度	实际强度
3.533 °	24.98572 Å	13.9594	13.2%
5.091 °	17.34271 Å	9.56325	9.0%
6.952 °	12.70455 Å	105.783	100.0%
9.515 °	9.28727 Å	26.6312	25.2%
9.816 °	9.00331 Å	33.5591	31.7%
12.919 °	6.84683 Å	27.7389	26.2%
13.771 °	6.42506 Å	24.9194	23.6%
15.300 °	5.78651 Å	20.8213	19.7%
19.455 °	4.55906 Å	25.3789	24.0%
22.872 °	3.88500 Å	19.3881	18.3%
25.626 °	3.47341 Å	20.6408	19.5%
29.487 °	3.02679 Å	18.3251	17.3%

[0284] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含在约54℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现始于约163℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现包含在约173℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0285] 在一些实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式A-2展现基本上类似于图7B的DSC热谱图。

[0286] 化合物I硫酸盐形式B-2

[0287] 在实施方案中,本公开涉及化合物I硫酸盐的结晶形式,其为形式B-2。

[0288] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I硫酸盐的形式B-2。在另一个实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I硫酸盐的形式B-2。在一些实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I硫酸盐的形式B-2。

[0289] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含在约17.85、20.29和24.63度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含在约17.85、20.29、23.26、24.63和24.74度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少两个选自约8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或

更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少三个选自约8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少四个选自约8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少五个选自约8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少六个选自约8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少七个选自约8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含在8.96、12.77、15.31、16.68、19.14、20.95、20.96和27.78度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0290] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含在约17.85±0.2、20.29±0.2和24.63±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0291] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含在约17.85±0.2、20.29±0.2、23.26±0.2、24.63±0.2和24.74±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0292] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现进一步包含至少两个选自约8.96±0.2、12.77±0.2、15.31±0.2、16.68±0.2、19.14±0.2、20.95±0.2、20.96±0.2和27.78±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0293] 在一些实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式展现包含表8的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0294] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含下表8中所示的峰的XRPD图案。

[0295] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现基本上类似于图8A的XRPD图案。

[0296] 表8.化合物I硫酸盐的形式B-2

[0297]

角度	d值	净强度	实际强度
4.661 °	18.94436 Å	23.0564	12.0%
8.611 °	10.26084 Å	19.0304	9.9%
8.961 °	9.86083 Å	56.8513	29.5%
9.289 °	9.51263 Å	38.3208	19.9%
9.774 °	9.04234 Å	18.3658	9.5%
11.663 °	7.58158 Å	29.2309	15.2%
12.770 °	6.92659 Å	91.7794	47.7%
14.007 °	6.31767 Å	25.6641	13.3%
15.305 °	5.78470 Å	62.6691	32.5%
16.676 °	5.31205 Å	105.828	55.0%
17.181 °	5.15700 Å	35.4937	18.4%
17.846 °	4.96615 Å	192.561	100.0%
19.142 °	4.63288 Å	41.9335	21.8%
19.463 °	4.55726 Å	33.0789	17.2%
20.287 °	4.37384 Å	136.225	70.7%
20.946 °	4.23770 Å	65.8775	34.2%
20.956 °	4.23575 Å	72.4681	37.6%
22.082 °	4.02222 Å	39.7926	20.7%
23.261 °	3.82100 Å	135.286	70.3%
24.628 °	3.61189 Å	175.408	91.1%
24.738 °	3.59613 Å	114.766	59.6%
27.284 °	3.26603 Å	47.7528	24.8%
27.778 °	3.20905 Å	33.5533	17.4%
28.068 °	3.17649 Å	29.4597	15.3%
30.461 °	2.93217 Å	18.1841	9.4%
33.166 °	2.69896 Å	19.3101	10.0%
34.603 °	2.59014 Å	12.2306	6.4%
37.691 °	2.38470 Å	22.5338	11.7%

[0298] 在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含在约46℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现始于约185℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现包含在约192℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0299] 在一些实施方案中,化合物I硫酸盐的结晶形式B-2展现基本上类似于图8B的DSC热谱图。

[0300] 化合物I甲磺酸盐

[0301] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I甲磺酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式包含化合物I甲磺酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合

物。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0302] 化合物I甲磺酸盐形式A-3

[0303] 在实施方案中,本公开涉及化合物I甲磺酸盐的结晶形式,其为形式A-3。

[0304] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I甲磺酸盐的形式A-3。在另一个实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I甲磺酸盐的形式A-3。在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I甲磺酸盐的形式A-3。

[0305] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含在约10.23、14.18和18.56度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含在约5.41、7.09、10.23、14.18和18.56度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少两个在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少三个在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少四个在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少五个在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少六个在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少七个在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含在约3.55、10.78、12.45、18.76、19.82、21.89、22.32和23.24度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0306] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含在约10.23±0.2、14.18±0.2和18.56±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0307] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含在约5.41±0.2、7.09±0.2、10.23±0.2、14.18±0.2和18.56±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0308] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现进一步包含至少两个选自约3.55±0.2、10.78±0.2、12.45±0.2、18.76±0.2、19.82±0.2、21.89±0.2、22.32±0.2和

23.24±0.2度2θ的峰的XRPD图案

[0309] 在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式展现包含表9的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0310] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含下表9中所示的峰的XRPD图案。

[0311] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现基本上类似于图9A的XRPD图案。

[0312] 表9.化合物I甲磺酸盐的形式A-3

[0313]

角度	d值	净强度	实际强度
3.550 °	24.86704 Å	48.6552	28.3%
5.409 °	16.32629 Å	57.9899	33.7%
7.089 °	12.45948 Å	58.2853	33.9%
10.229 °	8.64046 Å	171.994	100.0%
10.777 °	8.20289 Å	48.2462	28.1%
12.451 °	7.10311 Å	46.3511	26.9%
13.396 °	6.60415 Å	24.1937	14.1%
14.182 °	6.23981 Å	68.1007	39.6%
17.448 °	5.07857 Å	22.6146	13.1%
18.562 °	4.77615 Å	92.1941	53.6%
18.760 °	4.72642 Å	44.7154	26.0%
19.362 °	4.58076 Å	28.6202	16.6%
19.820 °	4.47580 Å	44.3185	25.8%
20.574 °	4.31351 Å	24.7953	14.4%
20.652 °	4.29729 Å	20.0119	11.6%
21.408 °	4.14724 Å	20.7227	12.0%
21.894 °	4.05628 Å	55.4023	32.2%
22.321 °	3.97962 Å	47.6172	27.7%
23.243 °	3.82389 Å	38.2285	22.2%
24.709 °	3.60020 Å	20.0773	11.7%
25.611 °	3.47548 Å	32.9831	19.2%
26.241 °	3.39336 Å	32.3912	18.8%

[0314] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含在约89℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现始于约146℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现包含在约162℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0315] 在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式A-3展现基本上类似于图9B的DSC热谱图。

[0316] 化合物I甲磺酸盐形式B-3

[0317] 在实施方案中,本公开涉及化合物I甲磺酸盐的结晶形式,其为形式B-3。

[0318] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I甲磺酸盐的形式B-3。在另一个实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I甲磺酸盐的形式B-3。在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I甲磺酸盐的形式B-3。

[0319] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含在约4.80、7.20和19.93度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含在约4.80、7.20、18.28、19.93和21.17度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少两个选自约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少三个选自约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少四个选自约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少五个选自约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少六个选自约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少七个选自约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含在约12.43、14.77、16.08、18.56、22.77、23.04、23.86和24.43度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0320] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含在约4.80±0.2、7.20±0.2和19.93±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0321] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含在约4.80±0.2、7.20±0.2、18.28±0.2、19.93±0.2和21.17±0.2度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0322] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现进一步包含至少两个选自约12.43±0.2、14.77±0.2、16.08±0.2、18.56±0.2、22.77±0.2、23.04±0.2、23.86±0.2和24.43±0.2度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0323] 在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式展现包含表10的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0324] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含下表10中的峰的XRPD图案。

[0325] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现基本上类似于图10A的XRPD图案。

[0326] 表10.化合物I甲磺酸盐的形式B-3

[0327]

角度	d值	净强度	实际强度
4.795 °	18.41525 Å	139.716	69.2%
7.197 °	12.27365 Å	201.899	100.0%
8.920 °	9.90550 Å	35.3057	17.5%
12.434 °	7.11314 Å	57.2520	28.4%
14.353 °	6.16609 Å	42.8039	21.2%
14.774 °	5.99130 Å	53.7044	26.6%
15.511 °	5.70821 Å	24.4426	12.1%
16.078 °	5.50807 Å	53.2311	26.4%
16.804 °	5.27168 Å	17.1684	8.5%
17.541 °	5.05194 Å	27.3069	13.5%
18.281 °	4.84898 Å	100.606	49.8%
18.562 °	4.77631 Å	58.9034	29.2%
19.154 °	4.62985 Å	28.9927	14.4%
19.925 °	4.45250 Å	108.505	53.7%
20.656 °	4.29662 Å	47.2103	23.4%
21.168 °	4.19381 Å	79.8443	39.5%
22.173 °	4.00587 Å	33.6967	16.7%
22.208 °	3.99969 Å	19.9888	9.9%
22.768 °	3.90263 Å	65.4686	32.4%
23.043 °	3.85664 Å	60.9786	30.2%
23.341 °	3.80810 Å	30.1561	14.9%
23.859 °	3.72649 Å	69.8369	34.6%
24.434 °	3.64014 Å	65.4595	32.4%
24.949 °	3.56619 Å	41.0277	20.3%
25.802 °	3.45010 Å	50.7735	25.1%
26.349 °	3.37978 Å	44.0883	21.8%
27.010 °	3.29853 Å	22.7964	11.3%

[0328] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含在约42℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现始于约164℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现包含在约175℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0329] 在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式B-3展现基本上类似于图10B的DSC热谱图。

[0330] 化合物I甲磺酸盐形式C-3

[0331] 在实施方案中,本公开涉及化合物I甲磺酸盐的结晶形式,其为形式C-3。

[0332] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约

99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I甲磺酸盐的形式C-3。在另一个实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I甲磺酸盐的形式C-3。在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I甲磺酸盐的形式C-3。

[0333] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约7.09、16.73和22.68度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约6.89、7.09、16.73、22.34和22.68度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含至少两个选自约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含至少三个选自约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含至少四个选自约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含至少五个选自约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含至少六个选自约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含至少七个选自约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现进一步包含在约9.24、16.02、16.73、19.86、21.29、21.81、23.93、24.54和27.40度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0334] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约7.09±0.2、16.73±0.2和22.68±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0335] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约6.89±0.2、7.09±0.2、16.73±0.2、22.34±0.2和22.68±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0336] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约9.24±0.2、16.02±0.2、16.73±0.2、19.86±0.2、21.29±0.2、21.81±0.2、23.93±0.2、24.54±0.2和27.40±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0337] 在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式展现包含表11的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0338] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含下表11中的峰的XRPD图

案。

[0339] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现基本上类似于图11A的XRPD图案。

[0340] 表11.化合物I甲磺酸盐的形式C-3

[0341]

角度	d值	净强度	实际强度
6.891 °	12.81759 Å	133.916	36.9%
7.091 °	12.45583 Å	362.946	100.0%
9.240 °	9.56294 Å	82.8898	22.8%
11.911 °	7.42411 Å	15.3116	4.2%
12.423 °	7.11934 Å	30.4547	8.4%
13.696 °	6.46049 Å	38.7574	10.7%
14.629 °	6.05021 Å	26.3748	7.3%
16.016 °	5.52921 Å	60.6772	16.7%
16.731 °	5.29466 Å	146.424	40.3%
17.029 °	5.20272 Å	45.5790	12.6%
18.968 °	4.67486 Å	15.8339	4.4%
19.303 °	4.59453 Å	27.9978	7.7%
19.861 °	4.46672 Å	87.8637	24.2%
21.164 °	4.19450 Å	39.0375	10.8%
21.293 °	4.16938 Å	126.072	34.7%
21.810 °	4.07174 Å	116.097	32.0%
22.336 °	3.97698 Å	143.890	39.6%
22.683 °	3.91691 Å	151.844	41.8%
23.173 °	3.83521 Å	41.3479	11.4%
23.933 °	3.71520 Å	61.6919	17.0%
24.536 °	3.62520 Å	131.606	36.3%
25.677 °	3.46666 Å	20.5503	5.7%
26.635 °	3.34409 Å	23.6148	6.5%
27.398 °	3.25271 Å	76.2094	21.0%
28.339 °	3.14678 Å	26.5161	7.3%
33.966 °	2.63721 Å	13.6938	3.8%
36.558 °	2.45599 Å	13.8146	3.8%
37.633 °	2.38822 Å	15.2070	4.2%

[0342] 在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约42℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现包含在约220℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0343] 在一些实施方案中,化合物I甲磺酸盐的结晶形式C-3展现基本上类似于图11B的DSC热谱图。

[0344] 化合物I甲苯磺酸盐

[0345] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I甲苯磺酸盐或其溶剂合物。在实施方案

中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式包含化合物I甲苯磺酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0346] 化合物I甲苯磺酸盐形式A-4

[0347] 在实施方案中,本公开涉及化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式,其为形式A-4。

[0348] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I甲苯磺酸盐的形式A-4。在另一个实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I甲苯磺酸盐的形式A-4。在一些实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I甲苯磺酸盐的形式A-4

[0349] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现包含在约7.46、9.99和19.09度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现包含在约7.46、9.99、14.89、19.09和22.39度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少两个选自约10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少三个选自约10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少四个选自约10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少五个选自约10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少六个选自约10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少七个选自约10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含在10.61、15.36、17.64、18.27、19.65、19.97、23.10和25.30度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0350] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现包含在约7.46±0.2、9.99±0.2和19.09±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0351] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现包含在约7.46±0.2、9.99±0.2、14.89±0.2、19.09±0.2和22.39±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0352] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现进一步包含至少两个选自约10.61±0.2、15.36±0.2、17.64±0.2、18.27±0.2、19.65±0.2、19.97±0.2、23.10±0.2和25.30±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0353] 在一些实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式展现包含表12的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0354] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现包含表12中的峰的XRPD图案。

[0355] 在实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现基本上类似于图12A的XRPD图案。

[0356] 表12.化合物I甲苯磺酸盐的形式A-4

[0357]

角度	d值	净强度	实际强度	h,k,l
7.456 °	11.84655 Å	373.580	100.0%	n.a.
9.989 °	8.84789 Å	178.627	47.8%	n.a.
10.613 °	8.32875 Å	88.2962	23.6%	n.a.
11.192 °	7.89954 Å	34.6693	9.3%	n.a.
11.534 °	7.66597 Å	58.9717	15.8%	n.a.
14.148 °	6.25476 Å	57.4970	15.4%	n.a.
14.886 °	5.94654 Å	135.028	36.1%	n.a.
15.356 °	5.76559 Å	79.9504	21.4%	n.a.
16.008 °	5.53207 Å	58.3128	15.6%	n.a.
16.549 °	5.35229 Å	38.7512	10.4%	n.a.
17.239 °	5.13967 Å	61.2088	16.4%	n.a.
17.639 °	5.02401 Å	81.4934	21.8%	n.a.
18.025 °	4.91732 Å	65.9356	17.6%	n.a.
18.274 °	4.85077 Å	129.001	34.5%	n.a.
19.085 °	4.64660 Å	235.966	63.2%	n.a.
19.652 °	4.51372 Å	114.148	30.6%	n.a.
19.974 °	4.44172 Å	75.1744	20.1%	n.a.
20.870 °	4.25304 Å	68.7504	18.4%	n.a.
21.723 °	4.08794 Å	37.4362	10.0%	n.a.
22.388 °	3.96796 Å	130.793	35.0%	n.a.
23.097 °	3.84773 Å	104.286	27.9%	n.a.
23.817 °	3.73301 Å	43.5751	11.7%	n.a.
24.230 °	3.67023 Å	52.3532	14.0%	n.a.
25.300 °	3.51747 Å	72.3767	19.4%	n.a.
26.344 °	3.38033 Å	56.2048	15.0%	n.a.
27.400 °	3.25241 Å	29.6865	7.9%	n.a.
28.326 °	3.14813 Å	55.3924	14.8%	n.a.
30.967 °	2.88543 Å	18.6466	5.0%	n.a.

[0358] 在一些实施方案中,化合物I甲苯磺酸盐的结晶形式A-4展现基本上类似于图12B的DSC热谱图。

[0359] 化合物I富马酸盐

[0360] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I富马酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式包含化合物I富马酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合

物。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0361] 化合物I富马酸盐形式A-5

[0362] 在实施方案中,本公开涉及化合物I富马酸盐的结晶形式,其为形式A-5。

[0363] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I富马酸盐的形式A-5。在另一个实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I富马酸盐的形式A-5。在一些实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I富马酸盐的形式A-5。

[0364] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含在约18.12、23.11和23.59度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含在约5.31、18.12、19.79、23.11和23.59度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少两个选自约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少三个选自约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少四个选自约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少五个选自约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少六个选自约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少七个选自约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含在约8.50、9.42、13.23、19.12、21.16、25.17、25.68和28.82度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0365] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含在约18.12±0.2、23.11±0.2和23.59±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0366] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含在约5.31±0.2、18.12±0.2、19.79±0.2、23.11±0.2和23.59±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0367] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现进一步包含至少两个选自约8.50±0.2、9.42±0.2、13.23±0.2、19.12±0.2、21.16±0.2、25.17±0.2、25.68±0.2和

28.82±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0368] 在一些实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式展现包含表13的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0369] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含下表13中所示的峰的XRPD图案。

[0370] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现基本上类似于图13A的XRPD图案。

[0371] 表13.化合物I富马酸盐的形式A-5

[0372]

角度	d值	净强度	实际强度
5.306 °	16.64265 Å	175.511	74.1%
6.256 °	14.11598 Å	35.9078	15.2%
8.495 °	10.39977 Å	85.2226	36.0%
9.420 °	9.38127 Å	77.6747	32.8%
10.529 °	8.39536 Å	13.4606	5.7%
11.366 °	7.77878 Å	18.9852	8.0%
12.484 °	7.08481 Å	66.8012	28.2%
13.225 °	6.68925 Å	80.7785	34.1%
15.172 °	5.83509 Å	25.0285	10.6%
15.771 °	5.61471 Å	58.9621	24.9%
16.339 °	5.42063 Å	44.5116	18.8%
18.119 °	4.89211 Å	181.758	76.7%
19.123 °	4.63743 Å	96.4633	40.7%
19.789 °	4.48284 Å	128.653	54.3%
20.209 °	4.39056 Å	66.9878	28.3%
21.156 °	4.19607 Å	104.070	43.9%
21.970 °	4.04244 Å	62.3233	26.3%
22.641 °	3.92415 Å	77.5668	32.7%
23.106 °	3.84622 Å	201.575	85.1%
23.588 °	3.76867 Å	236.911	100.0%
24.272 °	3.66403 Å	66.4168	28.0%
24.575 °	3.61961 Å	53.0785	22.4%
25.174 °	3.53481 Å	100.335	42.4%
25.683 °	3.46581 Å	83.9560	35.4%
26.096 °	3.41192 Å	32.6019	13.8%
27.167 °	3.27985 Å	53.4042	22.5%
28.360 °	3.14450 Å	49.2602	20.8%
28.823 °	3.09503 Å	106.306	44.9%
29.495 °	3.02599 Å	32.4296	13.7%
31.158 °	2.86822 Å	39.8069	16.8%
33.168 °	2.69886 Å	23.2008	9.8%
34.220 °	2.61825 Å	21.8609	9.2%
35.270 °	2.54264 Å	25.7470	10.9%
36.498 °	2.45988 Å	20.1993	8.5%

[0373] 在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含在约52℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施

方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现始于约179℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现包含在约184℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0374] 在一些实施方案中,化合物I富马酸盐的结晶形式A-5展现基本上类似于图13B的DSC热谱图。

[0375] 化合物I L-酒石酸盐

[0376] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I L-酒石酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式包含化合物I L-酒石酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0377] 化合物I L-酒石酸盐形式A-7

[0378] 在实施方案中,本公开涉及化合物I L-酒石酸盐的结晶形式,其为形式A-7。

[0379] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I L-酒石酸盐的形式A-7。在另一个实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I L-酒石酸盐的形式A-7。在一些实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I L-酒石酸盐的形式A-7。

[0380] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约5.61、6.93和19.66度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约5.61、6.93、17.51、19.66和21.75度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0381] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约5.61±0.2、6.93±0.2和19.66±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0382] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约5.61±0.2、6.93±0.2、17.51±0.2、19.66±0.2和21.75±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0383] 在一些实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式展现包含表15的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0384] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含下表15中所示的峰的XRPD图案。

[0385] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现基本上类似于图15A的XRPD图案。

[0386] 表15.化合物I L-酒石酸盐的形式A-7

[0387]

角度	d值	净强度	实际强度
5.606 °	15.75112 Å	99.7855	100.0%
6.932 °	12.74201 Å	56.3552	56.5%
9.281 °	9.52133 Å	44.3864	44.5%
17.514 °	5.05974 Å	46.4117	46.5%
19.658 °	4.51243 Å	92.5735	92.8%
21.750 °	4.08277 Å	44.8981	45.0%
28.085 °	3.17468 Å	34.2472	34.3%
36.826 °	2.43868 Å	43.9121	44.0%

[0388] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约52℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现始于约139℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约147℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现始于约164℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式A-7展现包含在约186℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0389] 在一些实施方案中,化合物I盐酸盐的结晶形式A-1展现基本上类似于图15B的DSC热谱图。

[0390] 化合物I L-酒石酸盐形式B-7

[0391] 在实施方案中,本公开涉及化合物I L-酒石酸盐的结晶形式,其为形式B-7。

[0392] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I L-酒石酸盐的形式B-7。在另一个实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I L-酒石酸盐的形式B-7。在一些实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I L-酒石酸盐的形式B-7。

[0393] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7展现包含在约5.36度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0394] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7展现包含在约5.36±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0395] 在一些实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式展现包含表16的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0396] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7展现包含下表16中所示的峰的XRPD图案。

[0397] 在实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7展现基本上类似于图16A的

XRPD图案。

[0398] 表16.化合物I L-酒石酸盐的形式B-7

[0399]

角度	d值	净强度	实际强度
5.362 °	16.46962 Å	109.185	100.0%

[0400] 在一些实施方案中,化合物I L-酒石酸盐的结晶形式B-7展现基本上类似于图16B的DSC热谱图。

[0401] 化合物I柠檬酸盐

[0402] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I柠檬酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式包含化合物I柠檬酸盐的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式包含一种多晶型类型的基本上纯的形式。

[0403] 化合物I柠檬酸盐形式A-8

[0404] 在实施方案中,本公开涉及化合物I柠檬酸盐的结晶形式,其为形式A-8。

[0405] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I柠檬酸盐的形式A-8。在另一个实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I柠檬酸盐的形式A-8。在一些实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I柠檬酸盐的形式A-8。

[0406] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含在约4.56、9.15和12.05度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含在约4.56、9.15、12.05、17.43和18.63度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含至少两个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含至少三个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含至少四个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含至少五个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含至少六个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的

结晶形式A-8展现进一步包含至少七个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含在约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0407] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含在约4.56±0.2、9.15±0.2和12.05±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0408] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含在约4.56±0.2、9.15±0.2、12.05±0.2、17.43±0.2和18.63±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0409] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现进一步包含至少两个选自约7.94±0.2、15.77±0.2、18.27±0.2、19.10±0.2、20.23±0.2、20.88±0.2、22.31±0.2和24.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0410] 在一些实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式展现包含表17的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0411] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含下表17中所示的峰的XRPD图案。

[0412] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现基本上类似于图17A的XRPD图案。

[0413] 表17.化合物I柠檬酸盐的形式A-8

[0414]

角度	d值	净强度	实际强度
4.556°	19.38114 Å	232.479	100.0%
7.940°	11.12564 Å	46.2643	19.9%
8.525°	10.36365 Å	28.4360	12.2%
9.154°	9.65285 Å	72.9070	31.4%
9.842°	8.97951 Å	14.6396	6.3%
12.050°	7.33912 Å	62.9606	27.1%
13.181°	6.71156 Å	17.4981	7.5%
15.774°	5.61353 Å	51.7948	22.3%
16.405°	5.39901 Å	34.0732	14.7%
17.426°	5.08512 Å	56.5565	24.3%
18.269°	4.85217 Å	36.0159	15.5%
18.628°	4.75956 Å	60.1131	25.9%
19.103°	4.64221 Å	45.1427	19.4%
20.229°	4.38635 Å	34.2751	14.7%
20.876°	4.25182 Å	49.0140	21.1%
22.309°	3.98180 Å	40.0847	17.2%
24.015°	3.70268 Å	35.6779	15.3%
27.817°	3.20465 Å	28.8130	12.4%

[0415] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现。

[0416] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含在约60℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现包含在约156℃处的吸热峰的DSC热谱图,其

中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0417] 在一些实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式A-8展现基本上类似于图17B的DSC热谱图。

[0418] 化合物I柠檬酸盐形式B-8

[0419] 在实施方案中,本公开涉及化合物I柠檬酸盐的结晶形式,其为形式B-8。

[0420] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I柠檬酸盐的形式B-8。在另一个实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I柠檬酸盐的形式B-8。在一些实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I柠檬酸盐的形式B-8。

[0421] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现包含在约5.36、6.85和20.59度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现包含在约5.36、6.85、17.81、20.59和22.81度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现进一步包含至少两个选自约16.08、21.20、25.81和27.02度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现进一步包含至少三个选自约16.08、21.20、25.81和27.02度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现进一步包含在约16.08、21.20、25.81和27.02度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0422] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现包含在约5.36±0.2、6.85±0.2和20.59±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0423] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现包含在约5.36±0.2、6.85±0.2、17.81±0.2、20.59±0.2和22.81±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0424] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现进一步包含至少两个选自约16.08±0.2、21.20±0.2、25.81±0.2和27.02±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0425] 在一些实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式展现包含表18的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0426] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现包含下表18中所示的峰的XRPD图案。

[0427] 在实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现基本上类似于图18A的XRPD图案。

[0428] 表18.化合物I柠檬酸盐的形式B-8

[0429]

角度	d值	净强度	实际强度
4.489 °	19.66764 Å	22.1149	2.9%
5.359 °	16.47773 Å	770.679	100.0%
6.850 °	12.89304 Å	104.000	13.5%
7.362 °	11.99746 Å	22.7685	3.0%
8.983 °	9.83620 Å	28.0863	3.6%
11.009 °	8.03052 Å	24.1355	3.1%
12.551 °	7.04724 Å	18.1809	2.4%
16.081 °	5.50707 Å	46.6443	6.1%
17.808 °	4.97665 Å	52.1114	6.8%
20.588 °	4.31063 Å	70.7939	9.2%
21.196 °	4.18830 Å	47.8422	6.2%
22.257 °	3.99091 Å	22.2716	2.9%
22.810 °	3.89551 Å	56.4444	7.3%
24.209 °	3.67337 Å	20.0818	2.6%
25.810 °	3.44904 Å	49.3728	6.4%
27.022 °	3.29712 Å	42.7260	5.5%

[0430] 在一些实施方案中,化合物I柠檬酸盐的结晶形式B-8展现基本上类似于图18B的DSC热谱图。

[0431] 化合物I琥珀酸盐形式A-9

[0432] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物I琥珀酸盐或其溶剂合物。在实施方案中,本公开涉及化合物I琥珀酸盐的结晶形式,其为形式A-9。

[0433] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I琥珀酸盐的形式A-9。在另一个实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I琥珀酸盐的形式A-9。在一些实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I琥珀酸盐的形式A-9。

[0434] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现包含在约8.73、20.05和26.15度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现包含在约4.08、8.16、8.73、20.05和26.15度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少两个选自约6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少三个选自约6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少四个选自约6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少五个选自约6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;

约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少六个选自约6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少七个选自约6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含在6.76、8.96、12.30、19.63、21.10、22.76、25.88和31.55度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0435] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现包含在约8.73±0.2、20.05±0.2和26.15±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0436] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现包含在约4.08±0.2、8.16±0.2、8.73±0.2、20.05±0.2和26.15±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0437] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现进一步包含至少两个选自约6.76±0.2、8.96±0.2、12.30±0.2、19.63±0.2、21.10±0.2、22.76±0.2、25.88±0.2和31.55±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0438] 在一些实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式展现包含表19的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0439] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现包含下表19中所示的峰的XRPD图案。

[0440] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现基本上类似于图19A的XRPD图案。

[0441] 表19.化合物I琥珀酸盐的形式A-9

[0442]

角度	d值	净强度	实际强度
4.078 °	21.65238 Å	68.1927	19.7%
6.763 °	13.06035 Å	34.3929	9.9%
8.160 °	10.82603 Å	74.4621	21.5%
8.725 °	10.12708 Å	80.0239	23.1%
8.958 °	9.86355 Å	54.6964	15.8%
9.494 °	9.30766 Å	24.3384	7.0%
11.800 °	7.49393 Å	12.1565	3.5%
12.303 °	7.18866 Å	37.8964	10.9%
13.264 °	6.66985 Å	32.3373	9.3%
17.905 °	4.94996 Å	31.6999	9.2%
19.628 °	4.51911 Å	37.0157	10.7%
20.053 °	4.42437 Å	346.167	100.0%
20.460 °	4.33734 Å	28.6267	8.3%
21.099 °	4.20728 Å	47.1351	13.6%
21.347 °	4.15899 Å	27.2311	7.9%
22.755 °	3.90469 Å	55.1880	15.9%
25.875 °	3.44054 Å	43.2737	12.5%
26.150 °	3.40501 Å	103.082	29.8%
26.701 °	3.33599 Å	14.1631	4.1%
31.546 °	2.83380 Å	62.3345	18.0%

[0443] 在实施方案中,化合物I琥珀酸盐的结晶形式A-9展现基本上类似于图19B的DSC热谱图。

[0444] 化合物I磷酸盐形式B

[0445] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式B。

[0446] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式B。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式B。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式B。

[0447] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现包含在约5.73、17.02和23.23度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现包含在约5.73、11.37、17.02、22.70和23.23度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少两个选自约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少三个选自约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少四个选自约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少五个选自约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少六个选自约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少七个选自约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含在约6.85、7.39、10.90、14.65、16.13、19.77、19.99和20.40度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0448] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现包含在约5.73±0.2、17.02±0.2和23.23±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0449] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现包含在约5.73±0.2、11.37±0.2、17.02±0.2、22.70±0.2和23.23±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0450] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现进一步包含至少两个选自约6.85±0.2、7.39±0.2、10.90±0.2、14.65±0.2、16.13±0.2、19.77±0.2、19.99±0.2和20.40

±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0451] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表20的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0452] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现包含下表20中所示的峰的XRPD图案。

[0453] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式B展现基本上类似于图20的XRPD图案。

[0454] 表20.化合物I磷酸盐的形式B

[0455]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.732 °	15.40541 Å	1814.92	2127.44	68.1%
2	6.848 °	12.89790 Å	693.171	1012.23	26.0%
3	7.390 °	11.95220 Å	429.554	750.755	16.1%
4	8.088 °	10.92227 Å	150.319	468.442	5.6%
5	8.802 °	10.03841 Å	197.971	506.165	7.4%
6	10.901 °	8.10953 Å	433.882	775.208	16.3%
7	11.373 °	7.77379 Å	1392.64	1742.93	52.2%
8	13.579 °	6.51578 Å	99.1167	557.144	3.7%
9	14.277 °	6.19864 Å	164.847	681.312	6.2%
10	14.652 °	6.04068 Å	441.657	986.696	16.6%
11	16.134 °	5.48933 Å	469.826	1109.09	17.6%
12	17.020 °	5.20550 Å	2666.64	3348.16	100.0%
13	17.906 °	4.94984 Å	276.128	989.318	10.4%
14	18.757 °	4.72695 Å	313.559	1047.23	11.8%
15	19.767 °	4.48781 Å	629.075	1384.49	23.6%
16	19.988 °	4.43856 Å	759.152	1518.59	28.5%
17	20.398 °	4.35031 Å	492.787	1257.93	18.5%
18	21.131 °	4.20103 Å	360.137	1129.83	13.5%
19	21.779 °	4.07744 Å	171.995	939.694	6.4%
20	22.701 °	3.91395 Å	1025.64	1780.75	38.5%
21	23.229 °	3.82614 Å	1665.92	2408.66	62.5%
22	24.329 °	3.65557 Å	191.058	895.972	7.2%
23	25.520 °	3.48765 Å	204.644	878.427	7.7%
24	26.163 °	3.40329 Å	311.866	977.305	11.7%
25	26.327 °	3.38245 Å	170.418	832.844	6.4%
26	27.523 °	3.23819 Å	53.8812	683.356	2.0%
27	29.469 °	3.02857 Å	62.4851	659.900	2.3%
28	31.079 °	2.87531 Å	97.1135	697.778	3.6%

[0456] 化合物I磷酸盐形式C

[0457] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式C。

[0458] 在实施方案中,本公开涉及形式C,其为化合物I磷酸盐的结晶形式,即水合物。

[0459] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式C。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式C。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式C。

[0460] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含在约7.66、17.15和22.09度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含在约5.22、7.66、17.15、

22.09和24.96度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少两个选自约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少三个选自约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少四个选自约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少五个选自约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少六个选自约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少七个选自约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含在约10.55、11.06、16.81、17.60、19.32、20.88、21.39和26.46度2θ处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0461] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含在约7.66±0.2、17.15±0.2和22.09±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0462] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含在约5.22±0.2、7.66±0.2、17.15±0.2、22.09±0.2和24.96±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0463] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现进一步包含至少两个选自约10.55±0.2、11.06±0.2、16.81±0.2、17.60±0.2、19.32±0.2、20.88±0.2、21.39±0.2和26.46±0.2度2θ的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0464] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表21的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0465] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含下表21中所示的峰的XRPD图案。

[0466] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现基本上类似于图21A的XRPD图案。

[0467] 表21.化合物I磷酸盐的形式C

[0468]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	3.863 °	22.85681 Å	10.8975	41.5625	2.2%
2	5.218 °	16.92231 Å	190.290	229.317	37.9%
3	7.664 °	11.52621 Å	436.863	488.627	87.0%
4	8.496 °	10.39867 Å	24.7273	80.7389	4.9%
5	10.553 °	8.37662 Å	134.482	207.887	26.8%
6	11.057 °	7.99521 Å	136.926	216.121	27.3%
7	12.817 °	6.90147 Å	35.6759	122.909	7.1%
8	13.690 °	6.46330 Å	74.9312	166.384	14.9%
9	14.072 °	6.28831 Å	25.8905	119.288	5.2%
10	14.181 °	6.24064 Å	61.5020	155.287	12.2%
11	15.312 °	5.78201 Å	48.0351	153.456	9.6%
12	15.650 °	5.65793 Å	47.9859	156.920	9.6%
13	16.814 °	5.26881 Å	181.166	304.518	36.1%
14	17.148 °	5.16683 Å	350.973	477.711	69.9%
15	17.603 °	5.03414 Å	89.7759	220.028	17.9%
16	18.752 °	4.72825 Å	32.1080	179.330	6.4%
17	19.320 °	4.59056 Å	166.487	327.558	33.1%
18	19.695 °	4.50393 Å	66.8592	236.001	13.3%
19	20.197 °	4.39323 Å	63.6863	242.274	12.7%
20	20.881 °	4.25073 Å	156.055	344.916	31.1%
21	21.394 °	4.15003 Å	175.156	369.736	34.9%
22	22.086 °	4.02145 Å	502.240	702.003	100.0%
23	23.297 °	3.81520 Å	63.1589	264.959	12.6%
24	23.659 °	3.75755 Å	72.7541	273.427	14.5%
25	24.962 °	3.56424 Å	193.610	383.612	38.5%
26	26.455 °	3.36639 Å	96.3986	270.699	19.2%
27	28.947 °	3.08204 Å	28.3126	185.560	5.6%

[0469] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含在约6℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含始于约161℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现包含在约171℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0470] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现基本上类似于图21B的DSC热谱图。

[0471] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式C展现基本上类似于图21C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式C在约32℃至约130℃之间展现约5%的重量百分比损失。

[0472] 化合物I磷酸盐形式J

[0473] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式J。

[0474] 在实施方案中,本公开涉及形式J,其为化合物I磷酸盐的结晶形式,即水合物。

[0475] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式J。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、

98％、97％、96％、95％、94％、93％、92％、91％或90％的化合物I磷酸盐的形式J。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90％、85％、80％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、45％或40％的化合物I磷酸盐的形式J。

[0476] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约4.97、8.09和23.89度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约4.97、8.09、17.46、23.89和30.74度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0477] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约4.97±0.2、8.09±0.2和23.89±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0478] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约4.97±0.2、8.09±0.2、17.46±0.2、23.89±0.2和30.74±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0479] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表22的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0480] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含下表22中所示的峰的XRPD图案。

[0481] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现基本上类似于图22A的XRPD图案。

[0482] 表22.化合物I磷酸盐的形式J

[0483]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	4.971 °	17.76248 Å	170.110	213.145	100.0%
2	6.294 °	14.03161 Å	11.6388	55.8010	6.8%
3	8.087 °	10.92346 Å	49.3497	100.247	29.0%
4	16.095 °	5.50228 Å	24.8346	103.799	14.6%
5	17.456 °	5.07644 Å	41.8344	119.775	24.6%
6	23.886 °	3.72239 Å	84.3154	175.983	49.6%
7	30.738 °	2.90639 Å	45.7147	105.760	26.9%

[0484] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约60.5℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约157.7℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含始于约193℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现包含在约194℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0485] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现基本上类似于图22B的DSC热谱图。

[0486] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式J展现基本上类似于图22C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式J在约32℃至约160℃之间展现约7.1％的重量百分比损失。

[0487] 化合物I磷酸盐形式K

[0488] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式K。

[0489] 在实施方案中,本公开涉及形式K,其为化合物I磷酸盐的结晶形式,即水合物。

[0490] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式K。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式K。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式K。

[0491] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含在约4.59、13.75和21.37度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含在约4.59、8.53、13.75、21.37和23.02度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现进一步包含至少两个选自约6.58±0.2、10.08±0.2、11.08±0.2、24.21±0.2和31.80±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现进一步包含至少三个选自约6.58±0.2、10.08±0.2、11.08±0.2、24.21±0.2和31.80±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现进一步包含至少四个选自约6.58±0.2、10.08±0.2、11.08±0.2、24.21±0.2和31.80±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现进一步包含在约6.58±0.2、10.08±0.2、11.08±0.2、24.21±0.2和31.80±0.2度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0492] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含在约4.59±0.2、13.75±0.2和21.37±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0493] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含在约4.59±0.2、8.53±0.2、13.75±0.2、21.37±0.2和23.02±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0494] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现进一步包含至少两个选自约6.58±0.2、10.08±0.2、11.08±0.2、24.21±0.2和31.80±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0495] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表23的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0496] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含下表23中所示的峰的XRPD图案。

[0497] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现基本上类似于图23A的XRPD图案。

[0498] 表23.化合物I磷酸盐的形式K

[0499]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	4.593 °	19.22149 Å	152.089	195.063	100.0%
2	5.000 °	17.65923 Å	13.3543	60.5840	8.8%
3	6.577 °	13.42803 Å	19.4621	77.9802	12.8%
4	8.534 °	10.35299 Å	33.7122	94.7070	22.2%
5	10.082 °	8.76680 Å	24.8007	86.3072	16.3%
6	11.078 °	7.98054 Å	27.8654	94.4804	18.3%
7	13.754 °	6.43298 Å	100.084	177.889	65.8%
8	21.373 °	4.15399 Å	40.2217	134.063	26.4%
9	23.024 °	3.85966 Å	38.7429	136.276	25.5%
10	24.205 °	3.67399 Å	27.2155	121.814	17.9%
11	31.799 °	2.81181 Å	21.1067	77.7338	13.9%
12	38.756 °	2.32160 Å	18.5494	65.3235	12.2%
13	39.110 °	2.30140 Å	13.1796	61.9240	8.7%

[0500] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含在约61.3℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现包含始于约152.6℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0501] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现基本上类似于图23B的DSC热谱图。

[0502] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式K展现基本上类似于图23C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式K在约32℃至约120℃之间展现约5.8%的重量百分比损失。

[0503] 化合物I磷酸盐形式H2

[0504] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式H2。

[0505] 在实施方案中,本公开涉及形式H2,其为化合物I磷酸盐的结晶形式,即水合物。

[0506] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式H2。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式H2。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式H2。

[0507] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现包含在约10.66、21.99和22.38度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现包含在约10.66、18.78、21.99、22.38和23.56度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少两个选自约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少三个选自约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少四个选自约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约

±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少五个选自约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少六个选自约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少七个选自约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含在约8.49、11.51、13.62、14.02、15.37、21.35、23.20和24.13度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0508] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现包含在约10.66±0.2、21.99±0.2和22.38±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0509] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现包含在约10.66±0.2、18.78±0.2、21.99±0.2、22.38±0.2和23.56±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0510] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现进一步包含至少两个选自约8.49±0.2、11.51±0.2、13.62±0.2、14.02±0.2、15.37±0.2、21.35±0.2、23.20±0.2和24.13±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0511] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表24的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0512] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现包含下表24中所示的峰的XRPD图案。

[0513] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H2展现基本上类似于图24的XRPD图案。

[0514] 表24.化合物I磷酸盐的形式H2

[0515]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.340 °	16.53524 Å	144.852	198.003	20.3%
2	7.470 °	11.82489 Å	75.7841	144.322	10.6%
3	8.489 °	10.40719 Å	173.770	245.460	24.3%
4	10.659 °	8.29318 Å	340.305	424.240	47.6%
5	11.165 °	7.91840 Å	87.6299	177.082	12.3%
6	11.510 °	7.68175 Å	170.192	262.358	23.8%
7	11.807 °	7.48951 Å	110.896	204.713	15.5%
8	12.347 °	7.16281 Å	20.7277	115.940	2.9%
9	13.619 °	6.49659 Å	209.293	310.069	29.3%
10	14.024 °	6.31000 Å	189.714	293.722	26.6%
11	14.803 °	5.97966 Å	20.0038	130.590	2.8%
12	15.366 °	5.76185 Å	202.239	316.863	28.3%
13	15.738 °	5.62622 Å	127.052	243.104	17.8%
14	16.669 °	5.31405 Å	112.780	232.502	15.8%
15	17.947 °	4.93863 Å	160.903	299.130	22.5%
16	18.780 °	4.72127 Å	326.608	478.731	45.7%
17	19.572 °	4.53210 Å	85.7423	246.467	12.0%
18	20.517 °	4.32532 Å	158.668	331.831	22.2%
19	21.349 °	4.15862 Å	180.830	364.493	25.3%
20	21.993 °	4.03825 Å	714.190	902.590	100.0%
21	22.377 °	3.96978 Å	439.431	629.243	61.5%
22	23.203 °	3.83041 Å	199.573	388.852	27.9%
23	23.559 °	3.77330 Å	222.554	410.100	31.2%
24	24.127 °	3.68576 Å	176.691	359.601	24.7%
25	25.480 °	3.49304 Å	80.8916	261.199	11.3%
26	26.254 °	3.39172 Å	137.329	314.361	19.2%
27	27.122 °	3.28513 Å	27.2561	195.529	3.8%
28	27.424 °	3.24965 Å	29.7431	193.705	4.2%
29	28.185 °	3.16357 Å	107.094	257.715	15.0%
30	28.963 °	3.08036 Å	43.5768	176.421	6.1%
31	29.683 °	3.00725 Å	59.7715	183.429	8.4%
32	32.196 °	2.77802 Å	41.7925	159.812	5.9%
33	33.053 °	2.70792 Å	46.8397	168.193	6.6%
34	33.640 °	2.66205 Å	28.3829	151.565	4.0%
35	35.765 °	2.50861 Å	30.1015	148.413	4.2%
36	35.830 °	2.50417 Å	28.8500	147.354	4.0%
37	36.428 °	2.46446 Å	23.6911	142.559	3.3%

[0516] 化合物I磷酸盐形式E

[0517] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式E。

[0518] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E是溶剂合物。

[0519] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E是DMSO溶剂合物。

[0520] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式E。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式E。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式E。

[0521] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含在约20.42、20.94和21.65度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含在约7.21、10.18、

20.42、20.94和21.65度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少两个选自约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少三个选自约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少四个选自约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少五个选自约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少六个选自约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少七个选自约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含在约5.30、14.41、15.95、19.76、24.22、25.28、27.56和28.97度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0522] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含在约20.42±0.2、20.94±0.2和21.65±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0523] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含在约7.21±0.2、10.18±0.2、20.42±0.2、20.94±0.2和21.65±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0524] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现进一步包含至少两个选自约5.30±0.2、14.41±0.2、15.95±0.2、19.76±0.2、24.22±0.2、25.28±0.2、27.56±0.2和28.97±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0525] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表25的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0526] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含下表25中所示的峰的XRPD图案。

[0527] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现基本上类似于图25A的XRPD图案。

[0528] 表25.化合物I磷酸盐的形式E

[0529]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.298 °	16.66737 Å	101.856	136.726	43.0%
2	7.213 °	12.24563 Å	138.891	188.088	58.7%
3	7.730 °	11.42769 Å	23.7538	77.7986	10.0%
4	10.179 °	8.68305 Å	128.177	201.538	54.1%
5	10.610 °	8.33167 Å	54.3158	134.091	22.9%
6	11.409 °	7.74968 Å	39.7023	129.039	16.8%
7	12.897 °	6.85882 Å	20.1155	121.589	8.5%
8	14.406 °	6.14348 Å	96.3404	205.456	40.7%
9	14.893 °	5.94363 Å	55.8280	166.977	23.6%
10	15.950 °	5.55193 Å	98.0827	216.203	41.4%
11	18.009 °	4.92179 Å	62.2723	209.997	26.3%
12	18.595 °	4.76776 Å	73.3536	231.939	31.0%
13	19.041 °	4.65714 Å	70.9229	236.659	30.0%
14	19.760 °	4.48926 Å	112.462	287.733	47.5%
15	20.423 °	4.34509 Å	188.500	370.372	79.6%
16	20.939 °	4.23906 Å	229.170	414.734	96.8%
17	21.645 °	4.10239 Å	236.757	425.306	100.0%
18	22.799 °	3.89727 Å	37.4372	225.742	15.8%
19	24.218 °	3.67205 Å	98.9525	284.646	41.8%
20	25.281 °	3.52000 Å	86.6381	268.632	36.6%
21	27.559 °	3.23405 Å	98.7062	254.605	41.7%
22	28.972 °	3.07943 Å	106.257	250.527	44.9%
23	30.763 °	2.90407 Å	47.0895	182.410	19.9%
24	37.717 °	2.38312 Å	26.3436	144.989	11.1%

[0530] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含在约95.2℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含在约128.6℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现包含始于约168℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0531] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现基本上类似于图25B的DSC热谱图。

[0532] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式E展现基本上类似于图25C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式E在约34℃至约190℃之间展现约0.9%的重量百分比损失。

[0533] 化合物I磷酸盐形式F

[0534] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式F。

[0535] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F是溶剂合物。

[0536] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F是DMSO溶剂合物。

[0537] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式F。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式F。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式F。

[0538] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含在约11.11、20.77和21.32度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±

0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含在约10.10、11.11、20.77、21.32和24.20度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少两个选自约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少三个选自约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少四个选自约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少五个选自约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少六个选自约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少七个选自约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含在约15.84、16.81、20.19、22.57、22.71、23.15、25.23和25.60度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0539] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含在约11.11±0.2、20.77±0.2和21.32±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0540] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含在约10.10±0.2、11.11±0.2、20.77±0.2、21.32±0.2和24.20±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0541] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现进一步包含至少两个选自约15.84±0.2、16.81±0.2、20.19±0.2、22.57±0.2、22.71±0.2、23.15±0.2、25.23±0.2和25.60±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0542] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表26的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0543] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含下表26中所示的峰的XRPD图案。

[0544] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现基本上类似于图26A的XRPD图案。

[0545] 表26.化合物I磷酸盐的形式F

[0546]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	4.661 °	18.94433 Å	63.6857	99.3425	30.6%
2	5.309 °	16.63152 Å	92.6677	132.047	44.6%
3	7.261 °	12.16499 Å	30.4462	84.0589	14.6%
4	9.265 °	9.53773 Å	24.3961	88.3072	11.7%
5	10.104 °	8.74726 Å	146.721	216.631	70.6%
6	10.539 °	8.38766 Å	70.9819	146.569	34.1%
7	11.112 °	7.95632 Å	207.879	289.689	100.0%
8	11.672 °	7.57593 Å	40.2170	126.716	19.3%
9	13.239 °	6.68250 Å	33.9395	128.245	16.3%
10	13.783 °	6.41984 Å	51.5832	149.605	24.8%
11	14.890 °	5.94473 Å	35.4719	138.570	17.1%
12	14.858 °	5.95746 Å	35.9789	138.958	17.3%
13	15.839 °	5.59089 Å	140.517	252.391	67.6%
14	16.531 °	5.35823 Å	34.5189	160.032	16.6%
15	16.807 °	5.27071 Å	112.365	243.216	54.1%
16	18.488 °	4.79529 Å	68.6337	229.852	33.0%
17	19.113 °	4.63976 Å	89.9564	260.240	43.3%
18	19.608 °	4.52385 Å	61.5076	237.745	29.6%
19	20.194 °	4.39384 Å	104.276	286.178	50.2%
20	20.767 °	4.27379 Å	203.152	389.140	97.7%
21	21.320 °	4.16421 Å	207.362	395.921	99.8%
22	21.924 °	4.05083 Å	93.6415	283.479	45.0%
23	22.565 °	3.93726 Å	128.088	317.534	61.6%
24	22.705 °	3.91327 Å	116.696	305.816	56.1%
25	23.152 °	3.83867 Å	123.791	311.294	59.5%
26	23.429 °	3.79393 Å	99.8487	285.911	48.0%
27	24.196 °	3.67544 Å	170.163	351.957	81.9%
28	24.488 °	3.63223 Å	41.2930	221.155	19.9%
29	25.228 °	3.52736 Å	125.264	298.558	60.3%
30	25.595 °	3.47755 Å	145.339	314.480	69.9%
31	27.041 °	3.29473 Å	98.4814	250.302	47.4%
32	27.728 °	3.21468 Å	77.1404	219.506	37.1%
33	28.046 °	3.17894 Å	102.471	239.754	49.3%
34	29.305 °	3.04517 Å	64.7272	196.111	31.1%
35	30.065 °	2.96992 Å	65.0721	194.519	31.3%
36	32.297 °	2.76956 Å	61.4644	180.526	29.6%
37	34.127 °	2.62517 Å	40.1911	155.132	19.3%
38	35.449 °	2.53018 Å	30.9852	144.262	14.9%
39	38.484 °	2.33739 Å	43.6708	159.334	21.0%
40	39.751 °	2.26575 Å	22.7194	140.363	10.9%

[0547] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含在约43℃的吸热峰和/或在约142℃的吸热峰和/或在约161℃的吸热峰和/或在约192.5℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现包含始于约172.5℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0548] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现基本上类似于图26B的DSC热谱图。

[0549] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F展现基本上类似于图26C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式F在约32℃至约70℃之间展现约3.2%的重量百分比损失。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式F在约69℃至约140℃之间展现约3.8%的重量百分比损失。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式F在约140℃至约240℃之间展现约14.2%的重量百分比损失。

[0550] 化合物I磷酸盐形式G

[0551] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式G。

[0552] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G是溶剂合物。

[0553] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式F是DMSO-水溶剂合物。

[0554] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式G。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式G。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式G。

[0555] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含在约5.28、15.77和18.95度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含在约5.28、15.77、18.39、18.95和21.00度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少两个选自约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少三个选自约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少四个选自约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少五个选自约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少六个选自约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少七个选自约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含在约10.54、14.81、15.03、20.27、21.79、22.76、23.06和25.10度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0556] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含在约5.28±0.2、15.77±0.2和18.95±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0557] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含在约5.28±0.2、15.77±0.2、18.39±0.2

[0558] 18.95±0.2和21.00±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0559] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现进一步包含至少两个选自约

10.54±0.2、14.81±0.2、15.03±0.2、20.27±0.2、21.79±0.2、22.76±0.2、23.06±0.2和25.10±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0560] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表27的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0561] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含下表27中所示的峰的XRPD图案。

[0562] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现基本上类似于图27A的XRPD图案。

[0563] 表27.化合物I磷酸盐的形式G

[0564]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.279 °	16.72661 Å	577.626	618.712	66.4%
2	6.749 °	13.08619 Å	35.9764	83.7269	4.1%
3	7.257 °	12.17160 Å	50.4419	102.862	5.8%
4	7.578 °	11.65630 Å	59.5657	113.928	6.8%
5	8.531 °	10.35646 Å	82.0500	137.558	9.4%
6	10.539 °	8.38708 Å	320.337	393.495	36.8%
7	11.370 °	7.77586 Å	79.8722	156.433	9.2%
8	11.989 °	7.37603 Å	22.5333	100.669	2.6%
9	13.123 °	6.74102 Å	31.6749	120.175	3.6%
10	13.722 °	6.44833 Å	28.7563	127.663	3.3%
11	14.813 °	5.97547 Å	156.966	276.700	18.1%
12	15.030 °	5.88975 Å	99.9309	223.947	11.5%
13	15.770 °	5.61505 Å	869.593	1005.53	100.0%
14	16.559 °	5.34915 Å	77.5827	221.651	8.9%
15	17.044 °	5.19796 Å	77.0740	223.789	8.9%
16	17.876 °	4.95804 Å	96.5704	249.559	11.1%
17	18.387 °	4.82138 Å	380.364	545.479	43.7%
18	18.946 °	4.68043 Å	402.313	578.418	46.3%
19	19.534 °	4.54066 Å	60.6877	245.802	7.0%
20	20.273 °	4.37690 Å	141.850	334.538	16.3%
21	21.000 °	4.22697 Å	373.318	569.415	42.9%
22	21.785 °	4.07635 Å	180.450	375.712	20.8%
23	22.382 °	3.96896 Å	65.8447	257.338	7.6%
24	22.761 °	3.90375 Å	119.880	307.574	13.8%
25	23.058 °	3.85417 Å	191.991	375.947	22.1%
26	23.496 °	3.78330 Å	85.1107	262.328	9.8%
27	24.141 °	3.68369 Å	67.2173	231.858	7.7%
28	25.104 °	3.54451 Å	129.774	286.502	14.9%
29	25.711 °	3.46212 Å	81.4945	240.720	9.4%
30	27.403 °	3.25207 Å	58.3697	209.763	6.7%
31	29.815 °	2.99426 Å	62.2426	206.144	7.2%
32	35.158 °	2.55046 Å	46.7253	193.175	5.4%

[0565] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含在约46℃的吸热峰和/或在约142℃的吸热峰和/或在约194℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现包含始于约176℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0566] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现基本上类似于图27B的DSC热谱图。

[0567] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式G展现基本上类似于图27C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式G在约32℃至约100℃之间展现约4.8%的重量百分比损失。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式G在约100℃至约250℃之间展现约13.2%的重量百分比损失。

[0568] 化合物I磷酸盐形式I

[0569] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式I。

[0570] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I是溶剂合物。

[0571] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I是2,2,2-三氟乙醇(TFE)溶剂合物。

[0572] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式I。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式I。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式I。

[0573] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含在约8.56、9.63和20.48度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含在约8.56、9.63、17.91、20.48和23.87度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少两个选自约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少三个选自约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少四个选自约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少五个选自约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少六个选自约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少七个选自约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含在约14.85、19.61、21.10、21.60、22.68、23.31、26.98和29.87度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0574] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含在约8.56±0.2、9.63±0.2

和20.48±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0575] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含在约8.56±0.2、9.63±0.2、17.91±0.2、20.48±0.2和23.87±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0576] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现进一步包含至少两个选自约14.85±0.2、19.61±0.2、21.10±0.2、21.60±0.2、22.68±0.2、23.31±0.2、26.98±0.2和29.87±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0577] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表28的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0578] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含下表28中所示的峰的XRPD图案。

[0579] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现基本上类似于图28A的XRPD图案。

[0580] 表28.化合物I磷酸盐的形式I

[0581]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	4.831 °	18.27546 Å	71.4247	108.226	8.8%
2	7.017 °	12.58731 Å	15.1489	55.9874	1.9%
3	8.564 °	10.31677 Å	601.162	658.856	74.0%
4	9.634 °	9.17272 Å	601.043	660.871	74.0%
5	11.571 °	7.64120 Å	30.7136	89.5619	3.8%
6	11.975 °	7.38433 Å	63.5482	126.692	7.8%
7	12.292 °	7.19466 Å	69.0023	134.689	8.5%
8	14.053 °	6.29702 Å	79.5250	154.345	9.8%
9	14.440 °	6.12892 Å	163.552	238.134	20.1%
10	14.851 °	5.96030 Å	379.306	452.449	46.7%
11	16.142 °	5.48652 Å	56.1841	124.208	6.9%
12	16.470 °	5.37784 Å	64.8890	132.951	8.0%
13	17.910 °	4.94869 Å	532.155	606.984	65.5%
14	19.273 °	4.60162 Å	111.207	190.784	13.7%
15	19.611 °	4.52314 Å	204.639	287.920	25.2%
16	20.041 °	4.42694 Å	86.5826	173.392	10.7%
17	20.484 °	4.33219 Å	811.969	901.011	100.0%
18	21.100 °	4.20717 Å	184.719	274.512	22.7%
19	21.604 °	4.11020 Å	313.606	401.970	38.6%
20	22.389 °	3.96776 Å	107.942	196.250	13.3%
21	22.677 °	3.91798 Å	297.111	388.422	36.6%
22	23.308 °	3.81342 Å	260.006	355.792	32.0%
23	23.872 °	3.72452 Å	545.103	642.459	67.1%
24	24.673 °	3.60545 Å	124.060	219.694	15.3%
25	24.855 °	3.57946 Å	117.565	212.157	14.5%
26	25.199 °	3.53134 Å	160.650	252.627	19.8%
27	25.732 °	3.45941 Å	78.5017	164.736	9.7%
28	26.731 °	3.33233 Å	88.2098	173.099	10.9%
29	26.978 °	3.30236 Å	183.650	269.515	22.6%
30	27.212 °	3.27442 Å	152.527	238.907	18.8%
31	27.903 °	3.19493 Å	113.073	198.663	13.9%
32	28.197 °	3.16231 Å	49.3120	133.522	6.1%
33	28.586 °	3.12014 Å	44.3373	125.757	5.5%
34	29.866 °	2.98921 Å	222.129	304.972	27.4%
35	30.643 °	2.91517 Å	50.7813	138.569	6.3%
36	31.214 °	2.86319 Å	49.4302	138.070	6.1%
37	31.967 °	2.79739 Å	147.775	233.938	18.2%
38	32.421 °	2.75931 Å	68.9183	151.611	8.5%
39	33.560 °	2.66822 Å	40.5136	122.943	5.0%
40	34.070 °	2.62944 Å	35.8663	120.159	4.4%
41	34.574 °	2.59223 Å	113.253	197.542	13.9%
42	35.154 °	2.55078 Å	55.7794	137.795	6.9%
43	36.439 °	2.46373 Å	87.4696	171.235	10.8%
44	37.742 °	2.38162 Å	24.2149	108.892	3.0%

[0582] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含约126.2℃的宽去溶剂化峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含始于约171℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现包含在约185.6℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0583] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现基本上类似于图28B的DSC热谱图。

[0584] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式I展现基本上类似于图28C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式I在约33℃至约230℃之间展现约20%的重量百分比损失。

[0585] 化合物I磷酸盐形式H1

[0586] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式H1。

[0587] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1是溶剂合物。

[0588] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1是二甲基甲酰胺(DMF)-水杂溶剂合物。

[0589] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式H1。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式H1。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式H1。

[0590] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约5.37、10.69和22.05度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约5.37、8.53、10.69、18.86和22.05度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少两个选自约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少三个选自约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少四个选自约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少五个选自约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少六个选自约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少七个选自约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含在约3.74、15.39、17.99、18.80、21.46、22.29、23.47和23.61度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0591] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约5.37±0.2、10.69±0.2和22.05±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0592] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约5.37±0.2、8.53±0.2、10.69±0.2、18.86±0.2和22.05±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0593] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现进一步包含至少两个选自约3.74±0.2、15.39±0.2、17.99±0.2、18.80±0.2、21.46±0.2、22.29±0.2、23.47±0.2和23.61±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0594] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表29的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0595] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含下表29中所示的峰的XRPD图案。

[0596] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现基本上类似于图29A的XRPD图案。

[0597] 表29.化合物I磷酸盐的形式H1

[0598]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	3.743 °	23.58789 Å	93.1697	136.296	24.6%
2	5.368 °	16.45104 Å	378.318	426.140	100.0%
3	7.444 °	11.86630 Å	78.1088	133.165	20.6%
4	8.532 °	10.35521 Å	191.848	250.752	50.7%
5	10.694 °	8.26619 Å	239.962	307.700	63.4%
6	11.187 °	7.90319 Å	35.8924	106.351	9.5%
7	11.479 °	7.70285 Å	47.5676	119.047	12.6%
8	11.791 °	7.49956 Å	60.4756	132.565	16.0%
9	12.352 °	7.16031 Å	21.6246	93.5508	5.7%
10	13.724 °	6.44712 Å	88.8508	164.011	23.5%
11	14.037 °	6.30431 Å	68.3052	144.794	18.1%
12	15.392 °	5.75213 Å	105.238	181.690	27.8%
13	15.795 °	5.60608 Å	71.5711	146.190	18.9%
14	16.746 °	5.28996 Å	29.2173	104.404	7.7%
15	17.994 °	4.92563 Å	119.091	205.446	31.5%
16	18.798 °	4.71692 Å	154.177	247.466	40.8%
17	18.859 °	4.70169 Å	201.896	295.578	53.4%
18	19.633 °	4.51796 Å	30.4316	129.691	8.0%
19	20.179 °	4.39708 Å	24.6052	129.759	6.5%
20	20.618 °	4.30447 Å	30.3211	139.131	8.0%
21	21.458 °	4.13768 Å	131.173	244.287	34.7%
22	22.048 °	4.02830 Å	245.140	359.105	64.8%
23	22.290 °	3.98516 Å	121.069	234.868	32.0%
24	23.035 °	3.85787 Å	97.3790	208.773	25.7%
25	23.472 °	3.78708 Å	102.901	211.558	27.2%
26	23.613 °	3.76471 Å	112.052	219.612	29.6%
27	24.253 °	3.66684 Å	78.6684	179.989	20.8%
28	25.535 °	3.48553 Å	52.9779	145.182	14.0%
29	26.229 °	3.39496 Å	68.5547	158.110	18.1%
30	28.247 °	3.15675 Å	38.9218	122.401	10.3%
31	29.107 °	3.06544 Å	22.3529	104.603	5.9%

[0599] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约48℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约110℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸

盐的结晶形式H1展现包含始于约160℃的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现包含在约190.9℃处的吸热峰的DSC热谱图,其中界限误差为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。

[0600] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现基本上类似于图29B的DSC热谱图。

[0601] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H1展现基本上类似于图29C的TGA热谱图。在实施方案中,通过热重分析(TGA),化合物I磷酸盐的结晶形式H1在约33℃至约150℃之间展现约4.6%的重量百分比损失。

[0602] 化合物I磷酸盐形式H3

[0603] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式H3。

[0604] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3是溶剂合物。

[0605] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3是丙酮溶剂合物。

[0606] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式H3。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式H3。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式H3。

[0607] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现包含在约10.67、18.77和22.04度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现包含在约10.67、17.95、18.77、22.04和23.64度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少两个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少三个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少四个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少五个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少六个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施

方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少七个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含在约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ处的峰的X RPD,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0608] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现包含在约10.67±0.2、18.77±0.2和22.04±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0609] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现包含在约10.67±0.2、17.95±0.2、18.77±0.2、22.04±0.2和23.64±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0610] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现进一步包含至少两个选自约5.35±0.2、7.46±0.2、8.50±0.2、11.51±0.2、13.63±0.2、15.36±0.2、21.35±0.2和25.55±0.2度2θ的峰的XRPD。

[0611] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表30的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0612] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现包含下表30中所示的峰的XRPD图案。

[0613] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H3展现基本上类似于图30的XRPD图案。

[0614] 表30.化合物I磷酸盐的形式H3

[0615]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.348 °	16.51079 Å	150.818	225.426	38.4%
2	7.456 °	11.84726 Å	102.884	178.123	26.2%
3	8.496 °	10.39965 Å	90.9699	169.621	23.1%
4	10.669 °	8.28576 Å	202.128	292.105	51.4%
5	11.145 °	7.93292 Å	57.8289	151.256	14.7%
6	11.508 °	7.68301 Å	116.485	211.702	29.6%
7	11.776 °	7.50905 Å	75.0187	171.085	19.1%
8	13.629 °	6.49210 Å	135.730	234.560	34.5%
9	14.033 °	6.30583 Å	109.136	207.207	27.8%
10	14.869 °	5.95304 Å	20.5657	119.651	5.2%
11	15.363 °	5.76289 Å	129.072	231.310	32.8%
12	15.786 °	5.60941 Å	69.0019	172.868	17.5%
13	16.687 °	5.30838 Å	78.5388	186.165	20.0%
14	17.952 °	4.93728 Å	157.254	280.766	40.0%
15	18.770 °	4.72380 Å	217.021	355.314	55.2%
16	19.547 °	4.53768 Å	41.7352	190.634	10.6%
17	20.579 °	4.31246 Å	65.8508	225.098	16.7%
18	21.354 °	4.15763 Å	109.332	275.428	27.8%
19	22.038 °	4.03017 Å	393.221	562.595	100.0%
20	22.358 °	3.97325 Å	279.642	449.662	71.1%
21	23.635 °	3.76130 Å	181.519	348.470	46.2%
22	24.145 °	3.68304 Å	80.9028	244.110	20.6%
23	25.288 °	3.51905 Å	63.5143	220.284	16.2%
24	25.546 °	3.48413 Å	98.4706	255.151	25.0%
25	26.245 °	3.39285 Å	75.2938	229.878	19.1%
26	28.219 °	3.15982 Å	64.6443	198.701	16.4%
27	29.040 °	3.07237 Å	47.2049	169.499	12.0%
28	29.722 °	3.00345 Å	33.2063	145.712	8.4%
29	32.268 °	2.77204 Å	37.1622	144.951	9.5%
30	33.110 °	2.70345 Å	35.8289	141.933	9.1%
31	35.121 °	2.55310 Å	24.1336	128.110	6.1%

[0616] 化合物I磷酸盐形式H4

[0617] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式H4。

[0618] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4是溶剂合物。

[0619] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4是THF溶剂合物。

[0620] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式H4。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式H4。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式H4。

[0621] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现包含在约5.32、22.00和22.34度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现包含在约5.32、10.63、18.74、22.00和22.34度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进

一步包含至少两个选自约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含至少三个选自约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含至少四个选自约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含至少五个选自约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含至少六个选自约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含至少七个选自约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含在约7.41、8.47、11.48、11.75、13.62、14.01、17.90、23.05和23.54度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0622] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现包含在约5.32±0.2、22.00±0.2和22.34±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0623] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现包含在约5.32±0.2、10.63±0.2、18.74±0.2、22.00±0.2和22.34±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0624] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现进一步包含至少两个选自约7.41±0.2、8.47±0.2、11.48±0.2、11.75±0.2、13.62±0.2、14.01±0.2、17.90±0.2、23.05±0.2和23.54±0.2度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0625] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表31的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0626] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现包含下表31中所示的峰的XRPD图案。

[0627] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H4展现基本上类似于图31的XRPD图案。

[0628] 表31.化合物I磷酸盐的形式H4

[0629]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.324 °	16.58593 Å	258.893	348.050	64.3%
2	7.414 °	11.91343 Å	120.530	204.880	29.9%
3	8.468 °	10.43374 Å	118.154	199.719	29.4%
4	10.627 °	8.31783 Å	192.722	277.551	47.9%
5	11.126 °	7.94585 Å	70.3903	159.519	17.5%
6	11.475 °	7.70501 Å	121.671	212.983	30.2%
7	11.747 °	7.52718 Å	67.4131	159.953	16.7%
8	13.622 °	6.49508 Å	128.773	223.801	32.0%
9	14.008 °	6.31690 Å	150.691	245.518	37.4%
10	15.321 °	5.77863 Å	108.204	210.600	26.9%
11	15.754 °	5.62076 Å	79.1854	183.152	19.7%
12	16.640 °	5.32332 Å	77.1263	182.115	19.2%
13	17.900 °	4.95128 Å	127.297	242.927	31.6%
14	18.742 °	4.73080 Å	189.607	319.089	47.1%
15	19.487 °	4.55162 Å	53.0096	192.503	13.2%
16	20.511 °	4.32663 Å	57.6485	210.179	14.3%
17	21.334 °	4.16155 Å	84.9465	243.708	21.1%
18	22.002 °	4.03661 Å	402.549	563.589	100.0%
19	22.336 °	3.97696 Å	259.927	421.170	64.6%
20	23.046 °	3.85614 Å	134.933	294.538	33.5%
21	23.541 °	3.77608 Å	166.255	323.049	41.3%
22	24.100 °	3.68986 Å	79.4614	231.446	19.7%
23	25.375 °	3.50725 Å	70.1630	214.095	17.4%
24	25.520 °	3.48764 Å	85.4600	229.742	21.2%
25	26.204 °	3.39812 Å	77.3229	221.671	19.2%
26	28.163 °	3.16601 Å	32.6293	162.698	8.1%
27	33.042 °	2.70880 Å	23.8317	123.907	5.9%
28	38.383 °	2.34326 Å	25.1729	120.624	6.3%

[0630] 化合物I磷酸盐形式H5

[0631] 在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式H5。

[0632] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5是溶剂合物。

[0633] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5是DMSO溶剂合物。

[0634] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式H5。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式H5。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式H5。

[0635] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现包含在约15.55、18.84和21.66度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现包含在约5.33、15.55、18.84、21.30和21.66度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少两个选自约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少三个选自约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷

酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少四个选自约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少五个选自约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少六个选自约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少七个选自约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含在约7.54、10.63、11.32、13.54、17.98、20.90、22.52和23.36度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0636] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现包含在约15.55±0.2、18.84±0.2和21.66±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0637] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现包含在约5.33±0.2、15.55±0.2、18.84±0.2、21.30±0.2和21.66±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0638] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现进一步包含至少两个选自约7.54±0.2、10.63±0.2、11.32±0.2、13.54±0.2、17.98±0.2、20.90±0.2、22.52±0.2和23.36±0.2度2θ的峰的XRPD图案

[0639] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表32的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0640] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现包含下表32中所示的峰的XRPD图案。

[0641] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H5展现基本上类似于图32的XRPD图案。

[0642] 表32.化合物I磷酸盐的形式H5

[0643]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.331 °	16.56351 Å	396.024	466.392	36.1%
2	7.540 °	11.71541 Å	205.826	268.968	18.8%
3	8.393 °	10.52622 Å	143.669	207.773	13.1%
4	10.628 °	8.31758 Å	219.015	289.189	20.0%
5	11.316 °	7.81346 Å	193.771	266.383	17.7%
6	11.908 °	7.42605 Å	87.8285	159.425	8.0%
7	13.537 °	6.53594 Å	193.757	269.101	17.7%
8	13.989 °	6.32581 Å	58.0518	131.997	5.3%
9	14.561 °	6.07826 Å	29.9231	100.786	2.7%
10	15.250 °	5.80537 Å	64.6203	138.826	5.9%
11	15.553 °	5.69283 Å	593.241	669.233	54.1%
12	16.877 °	5.24900 Å	162.488	243.571	14.8%
13	17.984 °	4.92850 Å	180.887	271.570	16.5%
14	18.840 °	4.70647 Å	1096.07	1196.82	100.0%
15	19.249 °	4.60722 Å	115.909	219.339	10.6%
16	19.867 °	4.46533 Å	60.2427	165.330	5.5%
17	20.395 °	4.35099 Å	98.5757	202.992	9.0%
18	20.900 °	4.24699 Å	195.180	303.434	17.8%
19	21.300 °	4.16802 Å	441.817	554.376	40.3%
20	21.655 °	4.10062 Å	445.324	560.591	40.6%
21	21.958 °	4.04459 Å	111.135	227.901	10.1%
22	22.523 °	3.94441 Å	255.344	372.881	23.3%
23	22.839 °	3.89054 Å	158.291	275.112	14.4%
24	23.358 °	3.80532 Å	163.369	277.236	14.9%
25	23.707 °	3.75012 Å	43.0783	153.717	3.9%
26	25.025 °	3.55546 Å	113.412	219.927	10.3%
27	25.305 °	3.51675 Å	61.7724	170.236	5.6%
28	25.955 °	3.43018 Å	42.2343	152.737	3.9%
29	26.200 °	3.39862 Å	22.7881	133.158	2.1%
30	26.517 °	3.35875 Å	39.1121	148.578	3.6%
31	27.263 °	3.26841 Å	21.1169	125.185	1.9%
32	28.039 °	3.17979 Å	40.4731	140.414	3.7%
33	28.728 °	3.10505 Å	52.4900	152.212	4.8%
34	29.256 °	3.05017 Å	22.6510	119.968	2.1%
35	29.836 °	2.99217 Å	53.1440	145.174	4.8%
36	30.662 °	2.91344 Å	44.0493	132.598	4.0%
37	31.393 °	2.84723 Å	28.7417	116.363	2.6%
38	32.118 °	2.78458 Å	58.5001	146.193	5.3%
39	32.539 °	2.74955 Å	31.5504	118.645	2.9%
40	33.471 °	2.67506 Å	34.6310	115.569	3.2%
41	34.804 °	2.57563 Å	52.5968	137.907	4.8%
42	35.405 °	2.53327 Å	50.4187	141.070	4.6%
43	35.737 °	2.51051 Å	36.5665	128.893	3.3%
44	36.217 °	2.47830 Å	41.5414	134.690	3.8%
45	39.433 °	2.28325 Å	31.5968	124.082	2.9%

[0644] 化合物I磷酸盐形式H6在实施方案中,本公开涉及化合物I磷酸盐的结晶形式,其为形式H6。

[0645] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6是溶剂合物。

[0646] 在本公开的实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6是苄醇溶剂合物。

[0647] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I磷酸盐的形式H6。在另一个实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I磷酸盐的形式H6。在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I磷酸盐的形式H6。

[0648] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含在约5.27、21.64和22.35度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含在约5.27、18.67、21.64、21.99和22.35度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现进一步包含至少两个选自约8.38、10.55、11.47、11.71、13.44、13.96、15.45和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现进一步包含至少三个选自约8.38、10.55、11.47、11.71、13.44、13.96、15.45和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现进一步包含至少四个选自约8.38、10.55、11.47、11.71、13.44、13.96、15.45和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现进一步包含至少五个选自约8.38、10.55、11.47、11.71、13.44、13.96、15.45和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现进一步包含至少六个选自约8.38、10.55、11.47、11.71、13.44、13.96、15.45和23.36度2θ的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现进一步包含在约8.38、10.55、11.47、11.71、13.44、13.96、15.45和23.36度2θ处的峰的XRPD图案,其中误差界限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0649] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含在约5.27±0.2、21.64±0.2和22.35±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0650] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含在约8.38±0.2、10.55±0.2、11.47±0.2、11.71±0.2、13.44±0.2、13.96±0.2、15.45±0.2和23.36±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0651] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含在约5.27±0.2、18.67±0.2、21.64±0.2、21.99±0.2和22.35±0.2度2θ处的峰的XRPD图案。

[0652] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含至少两个选自约8.38±0.2、10.55±0.2、11.47±0.2、11.71±0.2、13.44±0.2、13.96±0.2、15.45±0.2和23.36±0.2度2θ的峰的XRPD图案。

[0653] 在一些实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式展现包含表33的1个峰、2个峰、3个峰、4个峰、5个峰、6个峰、7个峰、8个峰、9个峰或10个峰±0.2度2θ的XRPD图案。

[0654] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现包含下表33中所示的峰的XRPD图案。

[0655] 在实施方案中,化合物I磷酸盐的结晶形式H6展现基本上类似于图33的XRPD图案。

[0656] 表33.化合物I磷酸盐的形式H6

[0657]

指数	角度	d值	净强度	总强度	实际强度
1	5.272 °	16.75008 Å	276.510	367.309	72.9%
2	7.451 °	11.85440 Å	55.0806	144.910	14.5%
3	8.382 °	10.54038 Å	114.233	210.557	30.1%
4	10.547 °	8.38105 Å	134.223	239.582	35.4%
5	11.465 °	7.71161 Å	132.257	243.831	34.9%
6	11.713 °	7.54924 Å	104.767	217.212	27.6%
7	12.361 °	7.15498 Å	22.4485	137.257	5.9%
8	13.435 °	6.58545 Å	204.811	327.561	54.0%
9	13.959 °	6.33940 Å	133.466	260.019	35.2%
10	15.453 °	5.72957 Å	124.116	256.071	32.7%
11	16.727 °	5.29587 Å	71.6346	214.693	18.9%
12	17.917 °	4.94671 Å	91.4590	260.211	24.1%
13	18.665 °	4.75008 Å	237.774	420.963	62.7%
14	19.621 °	4.52073 Å	45.9436	243.050	12.1%
15	20.343 °	4.36189 Å	67.4076	271.650	17.8%
16	21.142 °	4.19891 Å	54.8722	263.632	14.5%
17	21.642 °	4.10299 Å	379.073	588.856	100.0%
18	21.986 °	4.03958 Å	262.731	472.407	69.3%
19	22.348 °	3.97499 Å	309.659	518.515	81.7%
20	23.357 °	3.80552 Å	98.5175	301.238	26.0%
21	24.998 °	3.55920 Å	62.6388	254.217	16.5%
22	25.342 °	3.51172 Å	59.7223	250.095	15.8%
23	27.874 °	3.19825 Å	63.1729	226.270	16.7%
24	29.281 °	3.04766 Å	26.7358	164.699	7.1%

[0658] 化合物I磷酸盐的结晶形式的概述示于下表34中。

[0659] 表34.化合物I的磷酸盐的结晶形式的表征概述

[0660]

结晶形式	推测形式
形式 A*	水合物
形式 B	无水物

[0661]

形式 C	水合物
形式 J	水合物
形式 K	水合物
形式 H2	水合物
形式 E	溶剂合物
形式 F	溶剂合物
形式 G	溶剂合物
形式 I	溶剂合物
形式 H1	溶剂合物
形式 H3	溶剂合物
形式 H4	溶剂合物
形式 H5	溶剂合物
形式 H6	溶剂合物

[0662] 药物组合物和制剂

[0663] 在实施方案中,本公开提供一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式作为活性成分,与药学上可接受的赋形剂或载体组合。在实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式,例如形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6。在实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的化合物I的结晶形式A*和药学上可接受的赋形剂或载体。出于多种目的将赋形剂添加到制剂中。

[0664] 在本公开的一个实施方案中,药物组合物包含作为不同形式的混合物化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物。

[0665] 在实施方案中,药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(例如,形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6),占化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或盐溶剂合物的总量的约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%。在实施方案中,药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(例如,形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-7、形式A-6、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6),占化合物I或其

药学上可接受的盐、其溶剂合物或盐溶剂合物的总量的约99％、98％、97％、96％、95％、94％、93％、92％、91％或90％。在实施方案中，药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(例如，形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)，占化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或盐溶剂合物的总量的约90％、85％、80％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、45％、40％、35％、30％、25％或20％。在一个实施方案中，药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的结晶形式(例如，形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)，占化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或盐溶剂合物的总量的约0.1％、0.2％、0.3％、0.4％、0.5％、0.6％、0.7％、0.8％、0.9％、1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％、5％、5.5％、6％、6.5％、7％、7.5％、8％、8.5％、9％、9.5％、10％、11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、18％或20％。

[0666] 在实施方案中，化合物I可以作为药学上可接受的盐存在于药物组合物中。在实施方案中，化合物I可以作为药物溶剂合物存在于药物组合物中。在实施方案中，化合物I可以作为药用盐溶剂合物存在于药物组合物中。在实施方案中，化合物I可以作为化合物I的无水游离碱的结晶形式存在于药物组合物中。在实施方案中，化合物I可以无水的药学上可接受的盐的结晶形式存在于药物组合物中。

[0667] 在实施方案中，如本文所述的药物组合物还包含一种或多种另外的治疗活性剂。在实施方案中，一种或多种另外的治疗活性剂选自用于治疗癌症、神经变性疾病、自身免疫病症和衰老的治疗剂。

[0668] 在本公开的另一个实施方案中，提供了一种药物组合物，其包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的一种或多种固体形式(例如，结晶形式，诸如形式A、形式A*、形式A**、形式B*、形式A-1、形式B-1、形式A-2、形式B-2、形式A-3、形式B-3、形式C-3、形式A-4、形式A-5、形式A-6、形式A-7、形式B-7、形式A-8、形式B-8、形式A-9、形式B、形式C、形式J、形式K、形式H2、形式E、形式F、形式G、形式I、形式H1、形式H3、形式H4、形式H5或形式H6)，以及药学上可接受的赋形剂或佐剂。出于多种目的，向组合物或制剂中添加药学上可接受的赋形剂和佐剂。在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的一种或多种固体形式的药物组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中，药学上可接受的载体包括药学上可接受的赋形剂、粘结剂和/或稀释剂。在一个实施方案中，合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0669] 在某些实施方案中，本公开的药物组合物可另外含有常规见于药物组合物中的其他辅助组分，其使用水平是本领域中确立的。因此，例如，药物组合物可含有另外的相容性药物活性物质，举例如止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂或抗炎剂，或者可含有可用于本发明的

组合物的各种剂型的物理配制的另外的物质,如染料、调味剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、增稠剂和稳定剂。然而,当添加此类物质时,它们不应过度干扰本发明的组合物的组分的生物活性。可以将制剂灭菌,并且如果需要的话,与助剂混合,这些助剂例如为润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质等,它们不与制剂的寡核苷酸发生不利的相互作用。

[0670] 出于本公开的目的,可将本公开的化合物I的固体形式配制成在含有药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的制剂中通过多种方式施用,包括口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部或经直肠。如本文所用的术语肠胃外包括采用多种输注技术的皮下、静脉内、肌内和动脉内注射。如本文所用的动脉内和静脉内注射包括通过导管施用。

[0671] 可根据适于所需施用途径的常规程序配制本文公开的化合物I的固体形式。因此,本文公开的化合物I的固体形式可以呈诸如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可含有配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。本文公开的化合物I的固体形式也可以被配制为用于植入或注射的制备物(preparation)。因此,例如,化合物I的固体形式可以与合适的聚合或疏水物质(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者作为微溶的衍生物(例如,作为微溶盐)配制。或者,活性成分可呈在使用前用适合媒介物(例如,无菌无热原水)复原的粉末形式。用于这些施用方法中的每一者的合适制剂可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,A.Gennaro编,第20版,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA。

[0672] 在某些实施方案中,采用已知的技术制备本公开的药物组合物,这些技术包括但不限于混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、包封、包埋或压片方法。

[0673] 在实施方案实施方案中,本公开提供包含如本文公开的式(I-A)、(I-B)、(I-C)的化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物连同药学上可接受的载体的药物组合物。在一个实施方案中,合适的药学上可接受的载体包括但不限于惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。药学上可接受的载体是本领域技术人员熟知的,包括但不限于约0.01至约0.1M且优选0.05M的磷酸盐缓冲液或0.8%的盐水。这类药学上可接受的载体可以是水性或非水溶液、悬浮液和乳液。适用于本申请的非水溶剂的示例包括但不限于丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和可注射的有机酯如油酸乙酯。

[0674] 适用于本申请的水性载体包括但不限于水、乙醇、醇/水溶液、甘油、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。口服载体可以是酏剂、糖浆、胶囊、片剂等。

[0675] 适用于本申请的液体载体可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酏剂和加压化合物。活性成分可以被溶解或悬浮在药学上可接受的液体载体中,如水、有机溶剂、这两者的混合物或药学上可接受的油或脂肪。液体载体可含有其他合适的药物添加剂,如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调控剂、稳定剂或渗透调控剂。

[0676] 适用于本申请的液体载体包括但不限于水(部分地含有如上的添加剂,例如纤维素衍生物,优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇,例如二醇)及其衍生物和油(例如分馏椰子油和花生油)。对于肠胃外施用,载体还可以包括油性酯,如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体以包含用于肠胃外施用的化合物I的固体形式的无菌液体形式是有用的。用于本文公开的加压化合物的液体载体可以是卤代烃或其他药学上可接受的

推进剂。

[0677] 适用于本申请的固体载体包括但不限于惰性物质如乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、甘露糖醇等。固体载体可进一步包括充当调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、助压剂、粘结剂或片剂崩解剂的一种或多种物质;其也可以是包封物质。在粉末中,载体可以是与细碎活性化合物混合的细碎固体。在片剂中,活性化合物与具有必要压缩特性的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。粉末和片剂优选含有多达99%的活性化合物。合适的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。可通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备片剂。可通过在合适的机器中压制活性成分来制备压制片剂,该活性成分呈自由流动形式,如粉末或颗粒体,任选与粘结剂(例如,聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)表面活性剂或分散剂混合。可通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模制来制备模制片剂。片剂可任选被包衣或刻痕,并且可使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素进行配制,以便提供其中的活性成分的缓慢或受控释放,从而提供所需的释放曲线。片剂可任选提供有肠溶包衣,以提供在除了胃以外的肠道的部分中的释放。

[0678] 适用于本申请的肠胃外载体包括但不限于氯化钠溶液、林格氏右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸林格氏液和不挥发性油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂,诸如基于林格氏葡萄糖的那些等。还可以存在防腐剂和其他添加剂,诸如例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。

[0679] 可根据需要采用本领域中已知的常规技术将适用于本申请的载体与崩解剂、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘结剂等混合。也可如本领域中通常已知的那样采用不与化合物发生不利反应的方法对载体进行灭菌。

[0680] 可将稀释剂添加到本发明的制剂中。稀释剂增大固体药物组合物和/或组合的体积,并且可以使患者和护理人员更容易处理含有组合物和/或组合的药物剂型。用于固体组合物和/或组合的稀释剂包括例如微晶纤维素(例如,AVICEL)、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡聚糖、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸三钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露糖醇、聚甲基丙烯酸酯(例如,EUDRAGIT(r))、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨糖醇和滑石。

[0681] 另外的实施方案涉及药物制剂,其中制剂选自由固体、粉末、液体和凝胶组成的组。在某些实施方案中,本发明的药物组合物是固体(例如,粉末、片剂、胶囊、颗粒和/或聚集体)。在此类实施方案中的某些实施方案中,固体药物组合物包含一种或多种本领域中已知的成分,包括但不限于淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘结剂和崩解剂。

[0682] 压实成诸如片剂的剂型的固体药物组合物可包括赋形剂,其功能包括在压制后帮助将活性成分及其他赋形剂粘结在一起。用于固体药物组合物和/或组合的粘结剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆(例如,卡波普)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、黄蓍胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如,KLUCEL)、羟丙基甲基纤维素(例如,METHOCEL)、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如,KOLLIDON、PLASDONE)、预胶化淀粉、海藻酸钠和淀粉。

[0683] 可通过向组合物和/或组合中添加崩解剂来增加压实固体药物组合物在患者胃中的溶出速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如,AC-DI-SOL和PRIMELLOSE)、胶态二氧化硅、交联羧甲纤维素钠、交聚维酮(例如,KOLLIDON和POLYPLASDONE)、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(例如,EXPL OTAB)、马铃薯淀粉和淀粉。

[0684] 可添加助流剂以改善非压实固体组合物和/或组合的流动性,并提高给药精度。可用作助流剂的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙。

[0685] 当通过压实粉状组合物来制备诸如片剂的剂型时,组合物经受来自冲头和模具(dye)的压力。一些赋形剂和活性成分具有粘附于冲头和模具的表面的趋势,这会导致产物具有凹痕和其他表面不平整性。可以将润滑剂添加到组合物和/或组合中以降低粘附性,并使产品易于从模具中释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

[0686] 调味剂和增味剂使剂型对患者更加可口。可包括在本发明的组合物和/或组合中的用于药物产品的常见调味剂和增味剂包括麦芽酚、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚和酒石酸。

[0687] 也可以使用任何药学上可接受的着色剂对固体和液体组合物进行染色,以改善其外观和/或便于患者确认产品和单位剂量水平。

[0688] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物是液体(例如,悬浮液、酏剂和/或溶液)。在某些这类实施方案中,使用本领域中已知的成分制备液体药物组合物,这些成分包括但不限于水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。

[0689] 液体药物组合物可以使用化合物I或其药学上可接受的盐、溶剂合物或其盐溶剂合物的一种或多种固体形式和任何其他固体赋形剂来制备,其中组分溶解或悬浮在液体载体中,该液体载体诸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

[0690] 例如,用于肠胃外施用的制剂可含有作为常见赋形剂的无菌水或盐水、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。特别地,生物相容性可生物降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以是控制活性化合物释放的有用赋形剂。其他可能有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。用于吸入施用的制剂含有作为赋形剂的例如乳糖,或者可以是含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液,或用于以滴鼻剂形式施用的油性溶液,或作为要鼻内施加的凝胶。用于肠胃外施用的制剂还可以包括用于经颊施用的甘胆酸盐、用于直肠施用的甲氧基水杨酸盐或用于阴道施用的柠檬酸。

[0691] 液体药物组合物可含有乳化剂,以将活性成分或不溶于液体载体的其他赋形剂均匀地分散在整个组合物和/或组合中。可用于本发明的液体组合物和/或组合中的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯树胶、黄蓍胶、角叉菜、果胶、甲基纤维素、卡波姆、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡醇。

[0692] 液体药物组合物还可以含有粘度增强剂,以改善产品的口感和/或包覆胃肠道的内层。此类剂包括阿拉伯树胶、海藻酸膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或羧甲基纤维素钠、鲸蜡硬脂醇、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基

甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、碳酸亚丙酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉黄蓍胶和黄原胶。

[0693] 可以添加甜味剂如阿斯巴甜、乳糖、山梨糖醇、糖精、糖精钠、蔗糖、阿斯巴甜、果糖、甘露糖醇和转化糖来改善味道。

[0694] 可添加安全摄取水平的防腐剂和螯合剂诸如醇、苯甲酸钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚和乙二胺四乙酸以改善储存稳定性。

[0695] 液体组合物还可含有缓冲液，诸如葡糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。赋形剂和所用量的选择可通过配制科学家基于经验并考虑本领域中的标准程序和参考著作来容易地确定。

[0696] 在一个实施方案中，制备用于通过注射(例如，静脉内、皮下、肌内等)施用的药物组合物。在此类实施方案中的某些实施方案中，药物组合物包含载体，并在水溶液(如水)或生理上相容的缓冲液(如汉克斯溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液)中配制。在某些实施方案中，包括其他成分(例如，有助于溶解或用作防腐剂的成分)。在某些实施方案中，使用适当的液体载体、悬浮剂等制备可注射悬浮液。用于注射的某些药物组合物呈单位剂型，例如在安瓿或多剂量容器中。用于注射的某些药物组合物是在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液，并且可含有配制剂，如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。适用于注射用药物组合物的某些溶剂包括但不限于亲脂性溶剂和脂肪油如芝麻油、合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯以及脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，此类悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加药剂溶解度的试剂，以允许制备高度浓缩的溶液。

[0697] 无菌可注射制备物也可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，如在1,3-丁二醇中的溶液，或者制备为冻干粉末。可以使用的可接受的媒介物和溶剂当中有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌不挥发性油可在常规上用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任意温和的不挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸同样可用于制备注射剂。用于静脉内施用的制剂可包含在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。在必要的情况下，制剂还可以包括增溶剂和局部麻醉剂，以减轻注射部位的疼痛。通常，成分以单位剂型单独提供或混合在一起提供，例如，作为在诸如指示活性剂量的安瓿或小袋的密闭密封容器中的干燥冻干粉末或无水浓缩物。在要通过输注施用化合物I的固体形式的情况下，其可以用含有无菌药物级水、盐水或右旋糖/水的输注瓶分配在制剂中。在通过注射施用化合物I的固体形式的情况下，可提供无菌注射用水或盐水的安瓿，以便可以在施用之前混合各成分。

[0698] 合适的制剂进一步包括水性和非水无菌注射溶液，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、杀菌抗生素和使制剂与预期接受者的体液等渗的溶质；和水性和非水无菌悬浮液，其可包括悬浮剂和增稠剂。

[0699] 在某些实施方案中，本发明的药物组合物被配制为贮库制备物。某些此类贮库制备物通常比非贮库制备物作用时间更长。在某些实施方案中，通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射来施用此类制备物。在某些实施方案中，贮库制备物使用合适的聚合或疏水物质(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来制备，或作为微溶衍生物(例如，作为微溶盐)制备。

[0700] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含递送系统。递送系统的示例包括但不限于脂质体和乳液。某些递送系统可用于制备某些药物组合物,包括包含疏水性化合物的那些。在某些实施方案中,使用某些有机溶剂,如二甲亚砜。

[0701] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含共溶剂体系。此类共溶剂体系中的某些共溶剂体系包含例如苄醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物和水相。在某些实施方案中,此类共溶剂体系用于疏水性化合物。这种共溶剂体系的非限制性示例是VPD共溶剂体系,其是包含3%w/v苄醇、8%w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80和65%w/v聚乙二醇300的无水乙醇的溶液。此类共溶剂体系的比例可在不显著改变其溶解度和毒性特征的情况下有很大变化。此外,可以改变共溶剂组分的种类:例如,可以使用其他表面活性剂代替聚山梨醇酯80;可以改变聚乙二醇的级分大小;其他生物相容性聚合物可替换聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其他糖或多糖可替代右旋糖。

[0702] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含持续释放系统。这种持续释放系统的一个非限制性示例是固体疏水性聚合物的半渗透基质。在某些实施方案中,持续释放系统可根据其化学性质经数小时、数天、数周或数月的时间段释放药剂。

[0703] 本公开的适当药物组合物可根据对受试者施用组合物的任何临床上可接受的途径予以确定。组合物的施用方式部分地取决于病因和/或位置。本领域技术人员将会认识到某些施用途径的优点。该方法包括施用有效量的治疗活性剂或化合物I的一种或多种固体形式(或包含治疗剂或化合物I的组合物)以获得所需的生物响应,例如有效减弱、改善或完全或部分地预防要治疗的疾患(例如,肿瘤学和神经学病症)的症状的量。在各个方面,施用途径是全身性的,例如口服或通过注射。口服、经鼻、经皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、经直肠、胸膜内、鞘内、门静脉内和肠胃外施用治疗剂或化合物I或其药学上可接受的盐或衍生物。或者或此外,施用途径是局部的,例如外用、肿瘤内和肿瘤周围。在一些实施方案中,口服施用化合物I的固体形式。

[0704] 在某些实施方案中,本公开的药物组合物被制备成用于口服施用。在某些这类实施方案中,通过组合一种或多种药剂和药学上可接受的载体来配制药物组合物。某些这类载体使得能够将药物组合物配制为片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,以供受试者口服摄入。合适的赋形剂包括但不限于填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,举例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在某些实施方案中,任选研磨这种混合物,并且任选添加助剂。在某些实施方案中,形成药物组合物以获得片剂或糖衣丸芯。在某些实施方案中,添加崩解剂(例如,交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠)。

[0705] 在某些实施方案中,给糖衣丸芯提供包衣。在某些此类实施方案中,可以使用浓缩的糖溶液,其可任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中。

[0706] 在某些实施方案中,用于口服施用的药物组合物是由明胶制成的推入配合胶囊。此类推入配合胶囊中的某些推入配合胶囊包含一种或多种本发明的药剂,其与一种或多种填充剂如乳糖、粘结剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和任选稳定剂混合。在某些实

施方案中,用于口服施用的药物组合物是由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。在某些软胶囊中,本发明的一种或多种药剂溶解或悬浮在合适的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。

[0707] 在某些实施方案中,制备用于经颊施用的药物组合物。此类药物组合物中的某些药物组合物是以常规方式配制的片剂或锭剂。

[0708] 在某些实施方案中,制备药物组合物用于透粘膜施用。在某些这类实施方案中,在制剂中使用适于要渗透的屏障的渗透剂。这类渗透剂在本领域中一般是已知的。

[0709] 在某些实施方案中,制备用于通过吸入施用的药物组合物。用于吸入的此类药物组合物中的某些药物组合物以在加压包装或喷雾器中的气雾剂喷雾剂的形式制备。此类药物组合物中的某些药物组合物包含推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在使用加压气雾剂的某些实施方案中,可以用递送计量的量的阀来确定剂量单位。在某些实施方案中,可以配制用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒。某些这类制剂包含本发明的药剂和合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0710] 在其他实施方案中,通过静脉内途径施用本公开的化合物I的固体形式。在进一步的实施方案中,可以按推注或通过输注来提供肠胃外施用。

[0711] 在某些实施方案中,制备用于直肠施用的药物组合物,如栓剂或保留灌肠剂。此类药物组合物中的某些药物组合物包含已知的成分,如可可脂和/或其他甘油酯。

[0712] 在某些实施方案中,制备用于局部施用的药物组合物。此类药物组合物中的某些药物组合物包含温和的保湿基质,如软膏或霜剂。示例性的合适软膏基质包括但不限于凡士林、凡士林加挥发性硅酮以及羊毛脂和油包水乳液。示例性的合适霜剂基质包括但不限于冷霜和亲水性软膏。

[0713] 在某些实施方案中,治疗有效量足以预防、减弱或改善疾病的症状或延长所治疗的受试者的生存期。确定治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0714] 在某些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的一种或多种固体形式配制为前药。在某些实施方案中,在体内施用时,前药被化学转化为在生物学、药学或治疗上更具活性的形式。

[0715] 所公开的化合物I的固体形式在药学上可接受的混合物中的浓度将根据若干因素而变化,这些因素包括要施用的化合物I的固体形式的剂量、所用固体形式的药代动力学特征和施用途径。药剂可以按单剂量或重复剂量施用。根据多种因素选择利用本发明的化合物I的固体形式的给药方案,这些因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学疾患;待治疗的疾患的严重程度;施用途径;以及使用的特定固体形式或其盐。可以每天或者更频繁地施用治疗,这取决于许多因素,包括患者的总体健康状况以及选定形式的制剂和施用途径。

[0716] 本公开的化合物I或其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其盐溶剂合物的固体形式或药物组合物可以以单一单位剂量形式或多个单位剂量形式制备和/或施用。

[0717] 治疗用途

[0718] 本公开的结晶形式和药物组合物可用于许多方法中。例如,在一些实施方案中,这些结晶形式和药物组合物可用于调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的方法中。在实施方案中,调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)活性是在哺乳动物细胞中。在实施方案中,调节磷酸肌醇3-激酶

(PI3K)可以在有需要的受试者(例如,哺乳动物受试者)中并且用于治疗本文所述的疾患或疾病,包括其中PI3K的不可逆抑制向患有该疾病或疾患的受试者提供治疗益处的疾病或疾患。

[0719] 在一个实施方案中,调节PI3K与PI3K结合。在其他实施方案中,调节PI3K是抑制PI3K,包括不可逆地抑制PI3K的活性。在实施方案中,抑制PI3K是抑制PI3Kα,包括不可逆地抑制PI3Kα的活性,例如通过与PI3Kα上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0720] 在实施方案中,调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)活性是用于治疗其中PI3K的不可逆抑制向患有疾病或疾患的受试者提供治疗益处的疾病或疾患。在实施方案中,调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)活性是用于治疗至少一种选自由以下组成的组的适应症:癌症、神经变性疾病、自身免疫疾病和衰老。在实施方案中,调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)活性用于治疗至少一种选自由以下组成的组的适应症:壶腹癌、肛门癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈癌、血液癌症、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、皮肤癌、阴道癌和尿道上皮癌。在实施方案中,调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)活性是用于治疗在PIK3CA基因中具有突变的癌症。

[0721] 在本公开的实施方案中,提供了治疗癌症、神经变性疾病、自身免疫疾病或衰老的方法。

[0722] 在本公开的实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者的与细胞增殖相关的疾患的方法。在一个实施方案中,本发明提供治疗癌症或肿瘤(例如,实体肿瘤)的方法。在实施方案中,本公开提供治疗在PIK3CA基因中具有突变的癌症的方法。在另一个实施方案中,本公开提供了治疗壶腹癌、肛门癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈癌、血液癌症、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、皮肤癌、阴道癌或尿道上皮癌的方法。

[0723] 在本公开的实施方案中,提供了一种减少、抑制或改善有需要的患者中的细胞增殖的方法。在实施方案中,本文公开的方法中的减少、抑制或改善是体内的。在另一实施方案中,减少、抑制或改善是体外的。在实施方案中,本文公开的方法中的细胞是癌细胞。在实施方案中,癌细胞是前列腺癌细胞。

[0724] 在实施方案中,与细胞增殖相关的疾患或疾病是癌症。在实施方案中,癌症在PIK3CA基因中具有突变。在本文公开的方法的实施方案中,癌症选自由以下组成的组:壶腹癌、肛门癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈癌、血液癌症、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、皮肤癌、阴道癌和尿道上皮癌。

[0725] 在本公开的实施方案中,用于减少或预防肿瘤生长的方法包括使肿瘤细胞与本文公开的化合物或药物组合物接触。在一个实施方案中,减少或阻止肿瘤生长包括减小肿瘤体积。在一个实施方案中,减少或预防肿瘤生长包括完全消除肿瘤。在一个实施方案中,减少或预防肿瘤生长包括使现有的肿瘤停止或中止生长。在一个实施方案中,减少或预防肿瘤生长包括降低肿瘤生长速率。

[0726] 实施例

[0727] 现已总体上描述公开,参考以下实施例将更容易理解本发明,这些实施例被包括在内仅出于说明本发明的某些方面和实施方案的目的并且不意图限制本发明。

[0728] 以下实施例旨在是示例性的,并且已经努力确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但是一些实验误差和偏差应当在本领域技术人员的知识范围内考虑。除非另有说明,温度为摄氏度。试剂购自商业供应商,诸如Sigma-Aldrich、Alfa Aesar或TCI,并且除非另外指明,否则不经进一步纯化而使用。

[0729] 一般程序-分析方法

[0730]

X 射线粉末衍射仪(XRPD)	
仪器	Bruker D8 Advance
方法 1 (约 10 分钟)	
检测器	LYNXEYE_XE_T(1D 模式)
开角	2.94°
辐射	Cu/K-α1 (λ=1.5406Å)
X 射线发生器功率	40kV，40mA
初级光束路径狭缝	样品长度为 10.0 mm 的双初级电动狭缝；SollerMount 轴向索勒 2.5°
次级光束路径狭缝	检测器 OpticsMount 索勒狭缝 2.5°；双次级电动狭缝 5.2mm
扫描模式	连续扫描
扫描类型	锁定耦合
步长	0.02°
每步时间	0.3 秒/步
扫描范围	2°至 40°
样品转速	15rpm
样品架	单晶硅，具有空腔

[0731]

差示扫描量热(DSC)	
仪器	TA Discovery 2500
方法	
样品盘	带 0.7mm 直径针孔的 Tzero 盘和 Tzero 密封盖
温度范围	0 至 250°C
加热速率	10°C/分钟
氮气流量	50mL/min
样品质量	约 1-2mg
热重分析(TGA)	
仪器	Discovery 5500 或 Q5000
样品盘	铝，开口
起始温度	环境条件(低于 35°C)
最终温度	300°C
加热速率	10°C/分钟
氮气流量	平衡 10mL/min；样品室 25mL/min
样品质量	约 2-10mg
高通量动态蒸气吸附(高通量 DVS)	
方法	
仪器	SPSadv-1μ
总气体流量	4000ml/min
烘箱温度	25°C
溶剂	水
方法	周期：40-95-0-95-40%RH 阶段步长：10% dm/dt=0.002%/min 平衡：每步 240min
样品质量	约 10-100mg
Karl Fischer (KF)	
仪器	Mettler Toledo Coulometric KF 滴定仪 C30
方法	Coulometric
样品质量	约 3-10mg
核磁共振(NMR)	
仪器	Bruker Avance-AV 400M (对于 ^{1}H-NMR)
频率	400MHz
探针	5 mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z108618/0406 (对于 ^{1}H-NMR)
扫描次数	8
温度	297.6K
弛豫延迟	1 秒
离子色谱法(IC)	
仪器	Metrohm 940 professional IC

[0732]

样品中心	889 IC
检测器	电导率检测器
洗脱液(阴离子)	3.2 mmol/L Na_2CO_3 + 1.0 mmol/L $NaHCO_3$
抑制剂溶液	0.5% H_2SO_4
柱:	Anion A SUPP 5-150
柱温:	30℃
流速:	0.7mL/min (阴离子)
稀释剂:	乙腈/H_2O=1:1 (v:v)
进样量:	20μL

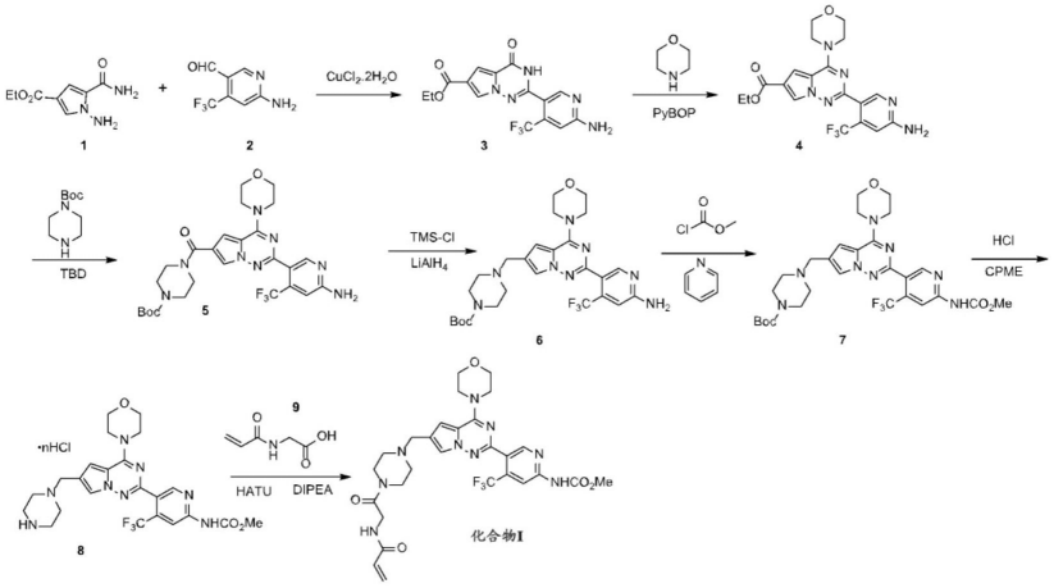
[0733] 高效液相色谱(HPLC)

[0734]

仪器	Agilent 1260 infinityII 二元泵
HPLC 方法	波长: 254nm 柱: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4.6mm*150mm 5-微米或 Zorbax SB-C18, 3.5-微米, 4.6*150mm 检测器: DAD 柱温: 40℃ 流速: 1.2mL/min 流动相 A: 0.1% TFA/水 流动相 B: 乙腈 稀释剂: 乙腈/H_2O=1:1 (v:v) 进样量: 5μL 梯度

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	95	5
9	5	95
13	5	95
13.1	95	5
17	95	5

[0735] 实施例1:(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯的结晶形式(化合物I形式A)的合成和表征

[0736] 

[0737] 1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1)的合成。

[0738] 

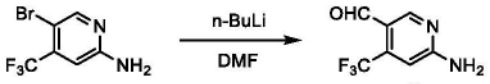
[0739] 1-氨基-1H-吡咯-2,4-二甲酸二乙酯。向20L反应容器中负载1H-吡咯-2,4-二甲酸二乙酯(1002g,1当量,4.507mol)和NMP(7.8L)。然后添加叔丁醇钾(557.3g,1.1当量,4.967mol),混合物变为粉红色,并且温度达到37℃。搅拌混合物直至所有叔丁醇钾溶解并使其冷却至21℃。随后,分批添加O-(4-硝基苯甲酰基)羟胺(839.6g,1.02当量,4.610mol)(放热,达到36℃)。反应混合物变成深紫色悬浮液。将反应混合物在45℃下搅拌过夜(缓慢滴加,混合物变为橙色)。18小时后取样并用ACN/水稀释用于HPLC分析。然后,缓慢添加连二亚硫酸钠(478.6g,0.6当量,2.749mol)在水(2.5L)中的溶液,保持温度低于30℃。将反应混合物转移到50L分液漏斗中。添加甲苯(15L)和水(5L),并且分离各相。用甲苯(3×1L)萃取水相。将合并的有机相用水(5×1L)、饱和碳酸氢钠(5×1L)和盐水(1L)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈橙色油状(81% QNMR纯度)的1-氨基-1H-吡咯-2,4-二甲酸二乙酯(1077g,3.90mol,86%),其在静置时固化。^{1}H NMR(299MHz,DMSO-d6)δ7.52(d,J=2.1Hz,1H),7.03(d,J=2.1Hz,1H),6.51(d,J=1.8Hz,2H),4.34-4.06(m,4H),1.38-1.14(m,6H)。LCMS(ESI):实测值227.0[M+H]$^+$(计算值227.1[M+H]$^+$)。

[0740] 1-氨基-4-(乙氧羰基)-1H-吡咯-2-甲酸锂。向10L反应容器中装入1-氨基-1H-吡咯-2,4-二甲酸二乙酯(1077g,1当量,3.90mol)、乙醇(3.8L)和水(1.9L)。添加氢氧化锂一水合物(163.9g,56重量%,0.99当量,3.831mol)并将混合物在60℃下搅拌。通过LCMS分析监测转化率。6小时后停止反应并冷却至RT。将混合物用2L甲苯稀释并分离各层。将水相用甲苯(3×750ml)洗涤并在旋转蒸发器中在60℃下浓缩。将所得固体悬浮于TBME(2L)中,过滤并用TBME(1L)洗涤。获得呈浅黄色固体状(83% QNMR纯度)的1-氨基-4-(乙氧基羰基)-1H-吡咯-2-甲酸锂(853.1g,3.50mol,90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ7.37(s,2H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),6.63(d,J=2.2Hz,1H),4.12(q,J=7.1Hz,2H),1.22(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(ESI):实测值199.0[M-Li+2H]$^+$(计算值199.1[M-Li+2H]$^+$)。

[0741] 1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1)。向1-氨基-4-(乙氧基羰基)-1H-

吡咯-2-甲酸锂(835.8g,1当量,3.399mmol)在DMF(3.4L)/MeTHF(8.5mL)的混合物中的悬浮液中添加碳酸铵(2939g,9.00当量,30.59mol),随后添加HOBt(1041g,2.0当量,6.797mol)、EDCI HCl(1303g,2.0当量,6.797mol)和DIPEA(2.96L,5当量,16.99mol)。添加试剂引起吸热。将烧瓶在室温(悬浮液)下搅拌3天。通过LCMS分析监测转化率。将固体滤出并用MeTHF(2L)洗涤并将滤液在60℃下浓缩。将粗材料(2kg)再溶解于MeTHF(10L)中并用饱和碳酸氢钠溶液(2×2L)洗涤。形成三个相。分离上层相(产物级分),经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将所得粗材料(908g)从EtOH(1.8L)中重结晶。过滤固体,用EtOH(200mL)洗涤并干燥,得到呈白色固体状的第一批1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(67g)。将母液浓缩(794g)并通过柱色谱法(2kg二氧化硅,梯度:DCM至5%MeOH)纯化。将纯化的材料(505g)从EtOH(750mL)中重结晶并用EtOH(100mL)洗涤,得到第二批1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(68g)。将浓缩的母液(435g)通过柱色谱法(6kg二氧化硅,梯度:DCM至5%MeOH)再次纯化。将产物级分重结晶,得到另外的一批61g的1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯。合并所有产物,得到呈白色固体状的1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1)(195.7g,992.4mmol,29%)。^{1}H NMR(299MHz,DMSO-d6)δ7.96(s,1H),7.36(d,J=2.0Hz,1H),7.31(s,1H),7.13(d,J=2.1Hz,1H),6.86(d,J=1.8Hz,2H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),1.25(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(ESI):实测值198.0[M+H]$^+$(计算值198.1[M+H]$^+$)。

[0742] 6-氨基-4-(三氟甲基)烟碱醛的合成

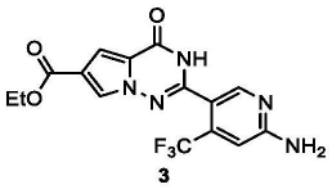
[0743] 

2

[0744] 6-氨基-4-(三氟甲基)烟碱醛(2)。向配备有温度计和在氮气下的5L三颈烧瓶中装入5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺(200.0g,1当量,829.8mmol)和无水THF(2000mL)。将溶液冷却至-70℃。经90min逐滴添加正丁基锂在己烷中的2.5M溶液(995.8mL,3.00当量,2.49mol),保持温度低于-60℃。将混合物在-70℃下搅拌15min。然后,经45min逐滴添加DMF(160.6mL,2.50当量,2.074mol),保持温度低于-60℃。将混合物在-70℃下搅拌30min。将混合物温热至-40℃并小心地用水(74.8mL,5当量,4.149mol)淬灭。将所得溶液温热至室温并搅拌过夜。将混合物进一步用水/乙酸乙酯(1L/1L)稀释并转移至分液漏斗。用水(5×300mL)洗涤有机层。用乙酸乙酯(3×300mL)萃取合并的水相。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩直至留下小体积的溶剂并形成固体。将混合物冷却至室温并用庚烷(300mL)稀释。将混合物过滤,将固体用庚烷洗涤并干燥,得到呈橙色固体状的6-氨基-4-(三氟甲基)烟碱醛(2)(51.5g,271mmol,33%)。

[0745] ^{1}H NMR(299MHz,DMSO-d6)δ9.80(q,J=1.7Hz,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),7.73(s,2H),6.84(d,J=2.0Hz,1H)。LCMS(ESI):实测值191.0[M+H]$^+$(计算值191.0[M+H]$^+$)。

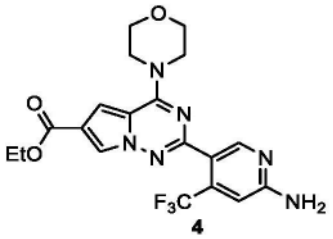
[0746] 步骤1:2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(3)的合成。

[0747] 

3

[0748] 向配备有冷凝器、温度探针和机械搅拌器的3L 3颈烧瓶中装入1-氨基-5-氨基甲酰基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1)(195.7g,1.00当量,962.7mmol)和6-氨基-4-(三氟甲基)烟碱醛(2)(192.7g,1.00当量,962.7mmol)在DMSO(1.9L)中的溶液。然后添加氯化铜二水合物(213.4g,1.30当量,633.4mmol)并将混合物在100℃下搅拌18小时。将混合物冷却至室温并倒入冰水(10L)中,导致产物沉淀。将悬浮液搅拌30min,然后过滤(Buchner过滤器)。将浅棕色滤饼用水(3×1L)和TBME(3×1L)洗涤。在旋转蒸发器上用甲苯(3×1L)汽提固体以去除残余的水。获得呈固体状的2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(3)(340.6g,760.0mmol,79%)。^{1}H NMR(299MHz,DMSO-d6)δ12.20(s,1H),8.08(d,J=1.8Hz,1H),7.23(d,J=1.8Hz,1H),7.05(s,1H),6.87(s,1H),4.26(q,J=6.9Hz,2H),1.29(t,J=7.1,3H)。LCMS(ESI):实测值368.0[M+H]$^+$(计算值368.1[M+H]$^+$);366.0[M-H]$^-$(计算值366.1[M-H]$^-$)。

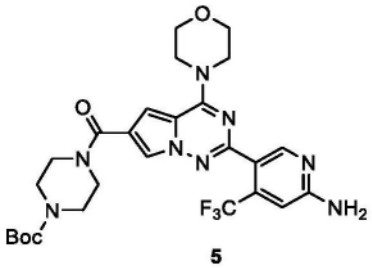
[0749] 步骤2:2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(4)的合成。

[0750] 

4

[0751] 向在氮气下和配备有温度计的5L三颈烧瓶中装入2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(3)(335.6g,1当量,749.2mmol)、DMF(2.5L)和吗啉(400mL,6.2当量,2.580mol)。然后分几份添加PyBOP(606.9g,1.55当量,1.166mol),保持温度约15℃(放热)。将混合物在室温搅拌48小时。将反应混合物转移到20L容器中并缓慢添加水(12.5L)。用Buchner过滤器过滤悬浮液,用水(3×5L)和TBME(2×5L)洗涤。将剩余的粘土样物质在回流下再溶解于乙酸乙酯中。将热的悬浮液在玻璃过滤器上用硅藻土过滤以去除铜,并且将滤液浓缩。在60℃下将剩余固体悬浮于乙酸乙酯(1L)中。将悬浮液以3000rpm离心。将所得溶液倾析并浓缩。将残余物用温热的乙酸乙酯再处理三次。将所有有机相浓缩,并且将获得的固体过滤,用TBME洗涤,并且在60℃下真空干燥。将固体用甲苯(2×1L)汽提,得到呈QNMR纯度为91%的浅黄色固体状的2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(4)(206.5g,473.2mmol,63%)。^{1}H NMR(300MHz,cdcl$_3$)δ8.56(s,1H),8.09(d,J=1.6Hz,1H),7.19(d,J=1.6Hz,1H),6.81(s,1H),4.88(s,2H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),4.08(t,J=4.8Hz,4H),3.84(t,J=4.8Hz,4H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(ESI):实测值437.2[M+H]$^+$(计算值437.2[M+H]$^+$)。

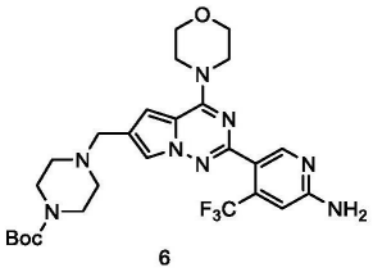
[0752] 步骤3:4-(2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)的合成

[0753] 

5

[0754] 向在氮气下的3L三颈烧瓶中装入2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(4)(206.5g,91重量%,1当量,473.2mmol)和THF(2L)。然后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(440.7g,5.0当量,2.366mol)和TBD(65.87g,1.0当量,473.2mmol),并且将溶液在65℃下搅拌2天。通过LCMS和质子NMR分析监测转化率。将反应混合物在50℃下浓缩以去除大部分THF。将材料溶解于乙酸乙酯(1L)中,并且用1M硫酸氢钾溶液(2×500mL)、水(3×500ml,用盐水稀释以增强分离)和盐水(250mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在50℃下浓缩(发泡棕色油状物)。用甲苯(1.5L)汽提棕色泡沫以去除痕量的乙酸乙酯,得到呈QNMR纯度为70%的棕色泡沫状的4-(2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(382.0g,464mmol,98%)。^{1}H NMR(300MHz,cdcl$_3$)δ8.52(s,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),6.98(d,J=1.7Hz,1H),6.80(s,1H),4.06(t,J=4.9Hz,4H),3.82(t,J=4.9Hz,4H),3.77-3.66(m,与THF信号重叠,但减去另一THF信号得到4H),3.48(t,J=5.0Hz,4H),1.47(m,27H)。LCMS(ESI):实测值577.2[M+H]$^+$(计算值577.3[M+H]$^+$)。

[0755] 步骤4:4-((2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)。

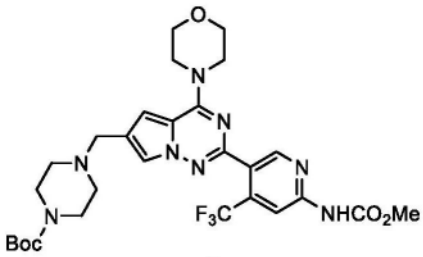
[0756] 

6

[0757] 向在氮气下的5L三颈烧瓶中装入4-(2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(271.0g,1当量,470.0mmol)和无水THF(2L)。将所得溶液冷却至0℃并添加TMS-Cl(107.0mL,1.80当量,846.0mmol)在无水THF(100mL)中的溶液(混合物形成棕色悬浮液)。将混合物进一步冷却至-20℃并经80分钟添加含2.4M $LiAlH_4$的THF(294.0mL,1.50当量,705.0mmol)。将反应混合物在-20℃下搅拌60分钟。在-20℃至-10℃之间缓慢添加2M罗谢尔盐溶液(1L)(开始时剧烈放热,放出气体)(混合物变得非常稠,添加100ml后形成固体。固体在-8℃下缓慢溶解并且变得更容易再次搅拌)。将混合物温热至RT过夜。收集有机层,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(6kg二氧化硅;洗脱液:DCM/3.5M NH_3/MeOH)纯化,得到呈灰白色蓬松固体状的4-((2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)(172.2g,306.1mmol,65%)。^{1}H NMR(299MHz,cdcl$_3$)δ8.53(s,1H),7.58(d,J=1.5Hz,

1H),6.80(s,1H),6.67(d,J＝1.6Hz,1H),4.82(s,2H),4.14-3.95(m,4H),3.82(t,J＝4.8Hz,4H),3.58(s,2H),3.44(t,J＝5.3Hz,4H),2.43(t,J＝5.1Hz,4H),1.45(d,J＝1.4Hz,9H)。LCMS(ESI):实测值563.3[M+H]$^+$(计算值563.3[M+H]$^+$);561.2[M-H]$^-$(计算值561.3[M-H]$^-$)。

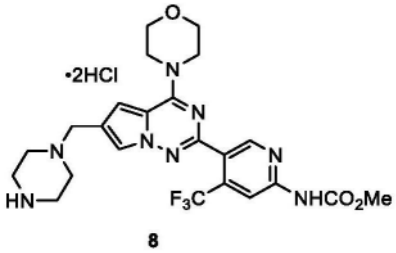
[0758] 步骤5:4-((2-(6-((甲氧基羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)。

[0759] 

7

[0760] 向3L三颈烧瓶中装入4-((2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)(172.2g,1当量,306.1mmol)、DCM(1.4L)和吡啶(74mL,3.0当量,918.2mmol),并且将溶液冷却至0℃。经30min将氯甲酸甲酯(26.1mL,1.10当量,336.7mmol)添加到反应混合物中。使混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。HPLC分析显示约90％转化率。经5min滴加另外的氯甲酸甲酯(2.4mL,0.10当量,30.6mmol)并在室温下搅拌混合物。在4h后,HPLC分析显示完全转化达到完全转化。将反应混合物倒入冷水(500ml)中并转移到分液漏斗中。收集有机层,用水(3×500ml)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用甲苯汽提残余物,得到呈固体状的4-((2-(6-((甲氧基羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)(174.1g,280.5mmol,92％产率)。^{1}H NMR(299MHz,cdcl$_3$)δ8.87(s,1H),8.74(s,1H),8.43(s,1H),7.59(d,J＝1.5Hz,1H),6.69(d,J＝1.6Hz,1H),4.05(t,J＝4.8Hz,4H),3.84(d,J＝7.1Hz,7H),3.59(s,2H),3.45(t,J＝5.1Hz,4H),2.44(t,J＝4.9Hz,4H),1.45(s,9H)。LCMS(ESI):实测值621.3[M+H]$^+$(计算值621.8[M+H]$^+$);619.2[M-H]$^-$(计算值619.3[M-H]$^-$)。

[0761] 步骤6:(5-(4-吗啉代-6-(哌嗪-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯盐酸盐(8)。

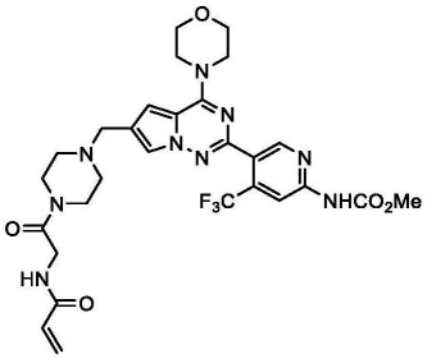
[0762] 

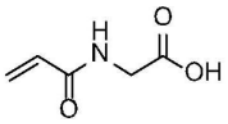
8

[0763] 在氮气下向烧瓶中装入4-((2-(6-((甲氧基羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)(172.1g,1当量,277.3mmol)和CPME(1.0L)(白色悬浮液),并且将混合物冷却至6℃。经30min添加HCl在CPME中的溶液(1.5L,3.0摩尔,16.2当量,4.50mol)(仅轻微放热)并将混合物在室温下搅拌(立即形成黄色沉淀)过夜。HPLC分析显示完全转化。过滤混合物,用250ml CPME和500ml

TBME洗涤固体。将固体转移到烧瓶中,但是因为它非常粘(可能吸湿),所以使用MeOH转移固体。将混合物在旋转蒸发器中浓缩并将固体干燥,得到198g粗产物。将材料用甲苯(2×1L)汽提,然后重结晶。将粗材料(191g)从MeOH(300mL)中重结晶。通过过滤收集固体,用冷MeOH(50mL)洗涤并干燥,得到呈固体状的(5-(4-吗啉代-6-(哌嗪-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯二盐酸盐(8)(88.8g,150mmol,54%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ12.13(s,1H),10.92(s,1H),9.59(s,2H),8.73(s,1H),8.31(s,1H),8.07(s,1H),7.38(s,1H),4.41(s,2H),4.02(t,J=4.9Hz,4H),3.80-3.69(m,8H),3.69-3.33(m,13H),3.16(s,3H)。LCMS(ESI):实测值521.2[M+H]$^+$(计算值521.2[M+H]$^+$)。

[0764] 步骤7:(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(化合物1)。

[0765] 

[0766] 

丙烯酰基甘氨酸

丙烯酰甘氨酸。向2 L RBF中装入甘氨酸(200 g,1.0当量,2.66 mol)、去离子水(88 mL)和氢氧化钠(710 mL,30重量%,2.0当量,5.32 mol)。将混合物冷却至-5℃,然后添加丙烯酰氯(225mL,96重量%,1.0当量,2.66mol),同时将温度保持在约0℃。将混合物在0℃下搅拌1h。在1h后,将混合物用HCl(310mL,12摩尔,1.4当量,3.72mol)酸化直至pH 2。将混合物用硫酸钠(±100g)饱和并用温热的MeTHF(300mL)稀释。分离各相,并且用MeTHF(3×250mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。在约500mL的体积下,进行溶剂交换成乙酸乙酯(添加500mL)。在去除500mL乙酸乙酯后,再重复溶剂转换两次。在室温下搅拌所得浆液1h,随后收集固体且用乙酸乙酯(2×60mL)冲洗,在真空下干燥,并且在旋转蒸发器上进一步干燥,得到呈白色固体状的丙烯酰基甘氨酸(76.00g,588.6mmol,22%产率)。^{1}H NMR(299MHz,DMSO-d6)δ12.58(s,1H),8.42(t,J=6.0Hz,1H),6.30(ddd,J=17.1,10.1,0.8Hz,1H),6.10(ddd,J=17.2,2.3,0.8Hz,1H),5.62(ddd,J=10.1,2.3,0.8Hz,1H),3.84(dd,J=6.0,0.8Hz,2H)。LCMS(ESI):实测值130.1[M+H]$^+$(计算值130.1[M+H]$^+$)。

[0767] 向(5-(4-吗啉代-6-(哌嗪-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯二盐酸盐(8)(73.2g,1当量,123mmol)在THF(750mL)中的混悬液中添加DIPEA(100mL,4.7当量,416mmol),并且混合物缓慢变成溶液,然后再次浑浊。添加丙烯酰基甘氨酸(23.9g,1.5当量,185mmol),然后添加HATU(93.8g,2当量,247mmol),并且在室温下搅拌混合物(黄色)。在20min后,混合物变成黑色悬浮液。在1h后,反应结束,

用600mL乙酸乙酯稀释并用600mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离有机相并用饱和碳酸氢钠溶液(600mL)和盐水(2×400mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈红色粘性油状的147.2g粗材料。在室温下将粗材料溶解于NMP(600mL)中并逐滴添加水(1.5L)。将混合物在室温下搅拌1h,然后滤出。将残余物用水和TBME充分洗涤以去除大部分NMP。将获得的固体溶解在DMSO(470mL)中并通过添加水(900mL)沉淀。再次,用水和TBME充分洗涤残余物以去除大部分NMP和DMSO。在40℃下在循环烘箱中将材料干燥过夜后,获得呈固体状的(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(化合物I)(57.7g,91.4mmol,74%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.89(s,1H),8.72(s,1H),8.30(s,1H),8.20(t,J=5.5Hz,1H),7.75(d,J=1.5Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),6.37(dd,J=17.1,10.2Hz,1H),6.09(dd,J=17.1,2.2Hz,1H),5.59(dd,J=10.2,2.2Hz,1H),4.02(d,J=5.5Hz,2H),3.98(t,J=4.9Hz,4H),3.74(d,J=4.4Hz,7H),3.57(s,2H),3.52-3.37(m,4H),2.39(dt,J=17.8,4.9Hz,4H)。LCMS(ESI):实测值632.4[M+H]$^{+}$(计算值632.3[M+H]$^{+}$);630.2[M-H]$^{-}$(计算值630.2[M-H]$^{-}$)。

[0768] 化合物I游离碱形式A

[0769] 通过HPLC测定的化学纯度为97.1%[面积%]。

[0770] 对化合物I的结晶形式A的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图1A中。特征峰包括表1中所示的一个或多个峰。本研究成功测定了形式A,并且结果表明其为无水物。

[0771] 还获得了化合物I的形式A的DSC和TGA热谱图,分别如图1B和图1C中所示。DSC显示在约12℃的小吸热峰,其可对应于游离水的蒸发和在199.2℃的T_{onset}的分解吸热峰。其在熔融时分解。TGA显示在约160℃下约0.6%的重量损失。^{1}H-NMR显示没有可检测的残余溶剂。

[0772] 在25℃下对化合物I的形式A进行DVS(动态蒸气吸附)分析,如图1D中所示。化合物I的形式A是略微吸湿性的,从40%至95%RH具有约1.4%的水吸收。在DVS测试之后,所获得的样品仍是游离碱A型。

[0773] 实施例2:化合物I的盐多晶型物的制备和表征

[0774] 实验如下进行。

[0775] 条件A将约30mg化合物I的游离碱形式和1当量的酸添加到2mL玻璃瓶中的DCM中。将获得的混合物在25℃下搅拌至少72小时。

[0776] 条件B/C将约30mg化合物I的游离碱形式A和1当量的酸添加到2mL玻璃瓶中的MeOH或丙酮中。将得到的混合物在50℃搅拌2小时,然后在25℃搅拌至少72小时。

[0777] 将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。在50℃下在真空干下燥2h后,通过XRPD分析固体。参见例如图5A、图6A、图7A、图8A、图9A、图10A、图11A、图12A、图13A、图14A、图15A、图16A、图17、图18A和图19A。

[0778] 结果概述在下表A中。

[0779] 表A.化合物I的盐的制备

[0780]

实验 ID	反离子	A	B	C
		DCM	MeOH	丙酮
1	仅游离碱	化合物 I 的形式 A	化合物 I 的形式 A	化合物 I 的形式 A
2	HCl (1.0 当量)	化合物 I 的形式 A	化合物 I HCl 盐的形式 A-1	化合物 I HCl 盐的形式 B-1
3	硫酸(1.0 当量)	游离碱 A 型	化合物 I 硫酸盐的形式 A-2	化合物 I 硫酸盐的形式 B-2
4	磷酸(1.0 当量)	游离碱 A 型	化合物 I 磷酸盐的形式 A*	游离碱 A 型
5	甲磺酸(1.0 当量)	化合物 I 甲磺酸盐的形式 A-3	化合物 I 甲磺酸盐的形式 B-3	化合物 I 甲磺酸盐的形式 C-3
6	苯磺酸(1.0 当量)	化合物 I 苯磺酸盐的形式 A**	化合物 I 苯磺酸盐的形式 A**	化合物 I 苯磺酸盐的形式 A**
7	对甲苯磺酸(1.0 当量)	化合物 I 甲苯磺酸盐的形式 A-4	化合物 I 甲苯磺酸盐的形式 A-4	化合物 I 甲苯磺酸盐的形式 A-4
8	富马酸(1.0 当量)	化合物 I 富马酸盐的形式 A-5	游离碱 A 型	游离碱 A 型
9	马来酸(1.0 当量)	化合物 I 马来酸盐的形式 A-6	化合物 I 马来酸盐的形式 B*	化合物 I 马来酸盐的形式 A-6
10	L-苹果酸(1.0 当量)	粘性样品	游离碱 A 型	粘性样品
11	L-酒石酸(1.0 当量)	化合物 I L-酒石酸盐的形式 A-7 低结晶度	化合物 I L-酒石酸盐的形式 A-7 低结晶度	化合物 I L-酒石酸盐的形式 B-7 低结晶度
12	马尿酸(1.0 当量)	游离碱 A 型+马尿酸	游离碱 A 型	游离碱 A 型+马尿酸

[0781]

实验ID	反离子	A DCM	B MeOH	C 丙酮
13	柠檬酸(1.0 当量)	游离碱 A 型	化合物 I 柠檬酸盐的形式 A-8	化合物 I 柠檬酸盐的形式 B-8
14	琥珀酸(1.0 当量)	化合物 I 琥珀酸盐的形式 A-9,低结晶度	游离碱 A 型	游离碱 A 型
15	己二酸 (1.0 当量)	游离碱 A 型+己二酸	游离碱 A 型	游离碱 A 型
16	L-天冬氨酸(1.0 当量)	游离碱 A 型	游离碱 A 型	游离碱 A 型

[0782] 实施例3:(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯磷酸盐的结晶形式(化合物I磷酸盐形式A*)的制备和表征。

[0783] 3-1:从MeOH/水体系中结晶

[0784] 使用以下程序制备化合物I磷酸盐的结晶形式A*:

[0785] 将500mg化合物I的游离碱形式A称量到20mL玻璃小瓶中。在50℃下在搅拌下将6mL MeOH和40μL水添加到小瓶中。接下来,将约1.05当量的磷酸添加到所得悬浮液中。然后将约2mg化合物I磷酸盐形式A*晶种添加到悬浮液中。将悬浮液在50℃下搅拌约2小时,然后冷却至25℃并在25℃下保持搅拌约5天。接着,将500mg化合物I的游离碱形式A称量到20mL玻璃小瓶中并添加到上述悬浮液中,并且将另外4mL MeOH和40μL水添加到小瓶中。将所得悬浮液在50℃下搅拌,并且将约1.05当量磷酸添加到悬浮液中,并且将所得悬浮液在50℃下搅拌约2小时,然后冷却至25℃并在25℃下保持搅拌约1天。通过抽滤收集固体,然后在50℃真空干燥约2小时,得到1.1g化合物I磷酸盐的结晶形式A*,产率为95%。通过HPLC测定的化学纯度为97.4%[面积%]。

[0786] 对化合物I磷酸盐的结晶形式A*的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图2A中。特征峰包括表2中所示的一个或多个峰。本研究成功测定了形式A,并且结果表明其为水合物。Karl Fischer(KF)显示化合物I磷酸盐的结晶形式A*含有按重量计约4.5%的水,相当于1.9个水分子。

[0787] 还获得了化合物I磷酸盐的形式A*的DSC和TGA热谱图,分别如图2B和图2C中所示。DSC显示约9℃的脱水峰和188.7℃的T_{onset}处的分解吸热峰。其在熔融时分解。TGA显示在约170℃下约3.7%的重量损失。离子色谱法(IC)显示游离碱:PO_4^{3-}为1:1.1。^{1}H-NMR显示没有可检测的残余溶剂。

[0788] 在25℃下对化合物I磷酸盐的形式A*进行DVS(动态蒸气吸附)分析,如图2D中所示。化合物I磷酸盐的形式A*在<90% RH下略微吸湿。然后它变得吸湿并显示从40% RH至95% RH的3.3%水吸收。化合物I磷酸盐的形式A*在<30% RH脱水并且其在>30% RH转化为水合物形式。在DVS测试后,所获得的样品仍为化合物I磷酸盐的形式A*。

[0789] 可变湿度XRPD(VH-XRPD)实验。

[0790] 使用约10mg化合物I磷酸盐的形式A*作为起始材料。在25℃下在各特定相对湿度

下进行XRPD分析。步骤:40% RH(初始)-60%RH(4h)-80% RH(4h)-40% RH(4h)-20% RH(4h)-0% RH(4h)-40%RH(4h)。

[0791] 可变湿度XRPD(VH-XRPD)实验

[0792]

实验 ID	25℃下的相对湿度(平衡时间)	XRPD
初始	磷酸盐形式 A*	
1	40% RH (初始)	化合物 I 磷酸盐的形式 A*
2	60% RH (4 h)	化合物 I 磷酸盐的形式 A*
3	80% RH (4 h)	化合物 I 磷酸盐的形式 A*
4	40% RH (4 h)	化合物 I 磷酸盐的形式 A*
5	20% RH (4 h)	化合物 I 磷酸盐的形式 A*
6	< 20% RH (4 h)	化合物 I 磷酸盐的形式 B
7	40% RH (4 h)	化合物 I 磷酸盐的形式 A*

[0793] 根据可变湿度XRPD实验和DVS等温线,化合物I磷酸盐的形式A*在RH<20% RH时脱水并逐渐转化为化合物I磷酸盐的无水合物结晶形式B。化合物I磷酸盐的无水合物形式B在≥±20% RH下回复成化合物I磷酸盐的水合物形式A*。

[0794] 3-2:从EtOH/水体系中结晶:

[0795]

溶剂体系	程序	XRPD	纯度 (HPLC)	产率
溶剂(12V): EtOH/水=2/1 反溶剂(28V): EtOH 总计: 40V	电荷游离碱, 12V 溶剂混合物和 1.1 当量 H_3PO_4 调节至 65℃并搅拌直至溶解 调节至 40℃ 装入 1% w/w 晶种 在 40℃下搅拌 2 h 调节至 35℃ 经 3 h 滴加 28V 反溶剂 在 35℃下搅拌 2 h 经 1 h 冷却至 25℃ 在 25℃下搅拌, 取样过滤和洗涤 在 50℃下仅通过真空干燥 18 h。 在 25℃下通过湿 N_2 干燥 18 h。	化合物 I 磷酸盐的形式 A*	98.6%	87%

[0796] 加湿干燥过程

[0797] 为了避免干燥过程中的形式转化,开发了如下的加湿干燥过程:

[0798] 测试1:将湿样品在25℃和30-40%的相对湿度(RH)下加湿干燥43小时,EtOH小于0.01%,而KF为约6.0%,结晶形式为化合物I磷酸盐的形式A*。

[0799] 测试2:将湿样品在30℃和60-70% RH下加湿干燥43小时,EtOH小于0.01%,KF为

约6.3％,结晶形式为化合物I磷酸盐的形式A*。

[0800] 测试3:将湿样品在35℃和30-40％的相对湿度(RH)下加湿干燥67小时,EtOH小于0.01％,而KF为约5.7％,结晶形式为化合物I磷酸盐的形式A*。

[0801] 测试4:将湿样品在35℃和60-70％的相对湿度(RH)下加湿干燥67小时,EtOH小于0.01％,而KF为约6.1％,结晶形式为化合物I磷酸盐的形式A*。

[0802] 实施例4:(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯苯磺酸盐的结晶形式(化合物I苯磺酸盐形式A**)的制备和表征。

[0803] 使用以下程序制备化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**:

[0804] 将500mg化合物I游离碱形式A称重到20mL玻璃小瓶中。将2.5mL MeOH添加到小瓶中并在50℃下搅拌所得悬浮液。接着,将约1.05当量苯磺酸溶解于1mL MeOH中并添加至悬浮液中。接着将约2mg化合物I苯磺酸盐晶种的结晶形式A**添加到以上悬浮液中。将所得悬浮液在50℃下搅拌约2小时,然后冷却至25℃并在25℃下保持搅拌约5天。将500mg化合物I的游离碱形式A称重到20mL玻璃小瓶中并添加到上述悬浮液中。将另外4.5mL MeOH添加到小瓶中并在50℃下搅拌悬浮液。接着,将约1.05当量苯磺酸溶解在1mL MeOH中,然后将该澄清溶液添加到悬浮液中。将所得悬浮液在50℃下搅拌约2小时,然后冷却至25℃并在25℃下保持搅拌约1天。通过抽滤收集固体,然后在50℃真空干燥约2小时,得到1.14g化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**,产率为91％。通过HPLC测定的化学纯度为97.3％[面积％]。

[0805] 对化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图3A中。特征峰包括表3中所示的一个或多个峰。本研究成功测定了形式A,并且结果表明其为无水物。

[0806] 还获得了化合物I苯磺酸盐的形式A**的DSC和TGA热谱图,分别如图3B和图3C中所示。DSC显示其在熔融时分解(约250℃)。TGA显示在约190℃下约1.1％的重量损失。^{1}H-NMR显示游离碱:苯磺酸为1:1。^{1}H-NMR显示没有可检测的残余溶剂。

[0807] 在25℃下对化合物I苯磺酸盐的形式A**进行DVS(动态蒸气吸附)分析,如图3D中所示。化合物I苯磺酸盐的形式A**是略微吸湿的,从40％至95％ RH具有约1.4％的水吸收。在DVS测试后,所获得的样品仍为化合物I苯磺酸盐的形式A**。

[0808] 实施例5:(5-(6-((4-(丙烯酰基甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯马来酸盐的结晶形式(化合物I马来酸盐形式B*)的制备和表征。

[0809] 使用以下程序制备化合物I马来酸盐的结晶形式B*:

[0810] 将1.0g化合物I的游离碱形式A称量到20mL玻璃小瓶中。将11mL MeOH和40μL水添加到小瓶中,并且在50℃下搅拌所得悬浮液。将马来酸(1.05当量)添加到悬浮液中,然后添加约2mg化合物I马来酸盐的结晶形式B*的晶种。将所得悬浮液在50℃下搅拌约2小时,然后冷却至25℃并在25℃下保持搅拌约2天。通过抽滤收集固体,然后在50℃真空干燥约2小时,得到1.1g化合物I马来酸盐的结晶形式B*,产率为92％。通过HPLC测定的化学纯度为97.9％[面积％]。

[0811] 对化合物I马来酸盐的结晶形式B*的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图4A中。特征峰包括表4中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I

马来酸盐的形式B*,并且结果表明其为水合物。KF显示其含有约3.2重量%的水,相当于1.4个水分子。

[0812] 还获得了化合物I马来酸盐的形式B*的DSC和TGA热谱图,如图4B和图4C中所示。DSC显示约10℃的脱水峰和166.2℃的T_{onset}处的分解吸热峰。其在熔融时分解。TGA显示在约130℃下约1.8%的重量损失。^{1}H-NMR显示游离碱:马来酸为1:1.1。^{1}H-NMR还显示没有可检测的残余溶剂。

[0813] 在25℃下对化合物I马来酸盐的形式B*进行DVS(动态蒸气吸附)分析,如图4D中所示。化合物I马来酸盐的形式B*显示取决于RH的几乎单调的水吸附-解吸行为。这表明化合物I马来酸盐的形式B*可以是通道水合物。它显示从40%至90% RH的2.7%水吸收。在DVS测试后,所得样品仍为化合物I马来酸盐的形式B*。

[0814] 实施例6:化合物I磷酸盐的结晶形式B的制备

[0815] 化合物I磷酸盐的结晶形式B如下制备:将化合物I磷酸盐的形式A*加热至100℃并在氮气流下干燥,或将化合物I磷酸盐的形式A*置于25℃的0% RH下4小时。

[0816] 对化合物I磷酸盐的结晶形式B的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图20中。特征峰包括表20中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式B,并且结果表明其为无水物。

[0817] 实施例7:化合物I磷酸盐的结晶形式C的制备

[0818] 通过在丙酮/水(a.w.=0.3*,v:v=97:3)中平衡由化合物I磷酸盐的形式A*制备化合物I磷酸盐的结晶形式C,在25℃下持续约11天并且在50℃下持续约1周。

[0819] 在50℃下平衡约1周:

[0820] 将50mg化合物I磷酸盐的形式A*用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率在50℃下在0.2-1mL丙酮/水(a.w.=0.9,v:v=35:65)中平衡1周。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0821] 对化合物I磷酸盐的结晶形式C的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图21A中。特征峰包括表21中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式C,并且结果表明其为水合物。

[0822] 还获得了化合物I磷酸盐的形式B的DSC和TGA热谱图,如图21B和图21C中所示。DSC显示在约6.2℃的脱水峰和在161℃的T_{onset}的吸热峰。TGA显示在约130℃下约5.23%的重量损失。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.1。

[0823] 在不同溶剂中进行化合物I磷酸盐的形式A*和化合物I磷酸盐的形式C之间的竞争熟化。形式A*比形式C更稳定。在n-PrOH或IPA中从形式C到A*的转化比MeOH或EtOH慢。

[0824] 在50/25℃下在不同溶剂中化合物I磷酸盐的形式A*与形式C之间的竞争熟化

[0825]

编号	输入	程序	溶剂	温度	0h	18h	64h
1	形式A*/形式C=1/1	制备化合物I磷酸盐的形式A*的饱和溶液 将化合物I磷酸盐的形式A* 20 mg和形式C 20 mg装入饱和溶液中 搅拌并取样品用于XRPD	MeOH/水=9/1	25℃	A*+C	A*	B
2			EtOH/水=9/1		A*+C	A*	B
3			n-PrOH/水=9/1		A*+C	A*+C	B
4			IPA/水=9/1		A*+C	A*+C	A*+C
5			MeOH/水=9/1	50℃	A*	A*	A*
6			EtOH/水=9/1		A*	A*	A*
7			n-PrOH/水=9/1		A*	A*	A*
8			IPA/水=9/1		A*	A*	A*

[0826] 实施例8:化合物I磷酸盐的结晶形式J的制备

[0827] 化合物I磷酸盐的结晶形式J通过从MeOH中快速蒸发化合物I磷酸盐的形式A*来制备。

[0828] 将约20mg化合物I磷酸盐的形式A*溶解于MeOH中。所得溶液通过0.45μm尼龙膜过滤器以14,000rpm离心过滤。将获得的澄清溶液在室温(约20-25℃)在干燥氮气流下快速蒸发。

[0829] 对化合物I磷酸盐的结晶形式J的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图22A中。特征峰包括表22中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式J,并且结果表明其为水合物。

[0830] 还获得了化合物I磷酸盐的形式J的DSC和TGA热谱图,如图22B和图22C所示。DSC显示在约7.6℃的脱水峰和158℃和194℃的宽吸热峰。其在熔融时分解。TGA显示在约160℃下约7.1%的重量损失。^{1}H-NMR显示没有可检测的残余溶剂。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.1。

[0831] 实施例9:化合物I磷酸盐的结晶形式K的制备

[0832] 通过从水中快速蒸发化合物I磷酸盐的形式A*和通过从水和MeOH中缓慢蒸发制备化合物I磷酸盐的结晶形式K。

[0833] 例如,将20mg化合物I磷酸盐的形式A*溶解于水中。将获得的溶液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。在环境条件(约20-25℃,40%-70% RH)下缓慢蒸发获得的澄清溶液。

[0834] 对化合物I磷酸盐的结晶形式K的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图23A中。特征峰包括表23中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式K,并且结果表明其为水合物。

[0835] 还获得了化合物I磷酸盐的结晶形式K的DSC和TGA热谱图,如图23B和图23C中所示。DSC显示在约5℃的脱水峰和152.6℃的熔融开始。其在熔融时分解。TGA显示在约120℃下约5.8%的重量损失。^{1}H-NMR显示没有可检测的残余溶剂。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.1。不进行KF,因为K型是不可再现的。通过使用相同的制备程序获得A*型。

[0836] 实施例10:化合物I磷酸盐的结晶形式H2的制备

[0837] 化合物I磷酸盐的结晶形式H2由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在MeOH/DCM(v:v=1:1)中平衡2周来制备。所获得的悬浮液通过0.45μm尼龙膜过滤器以14,000rpm离心过滤。

[0838] 对化合物I磷酸盐的结晶形式H2的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图24中。特征峰包括表24中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式H2,并且结果表明其为水合物。^{1}H-NMR显示没有可检测的残余溶剂。KF显示2.5%重量水(按摩尔比计1.0当量)。

[0839] 实施例11:化合物I磷酸盐的结晶形式E的制备

[0840] 化合物I磷酸盐的结晶形式E由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下平衡DMSO/水(a.w.=0.9*,v:v=24:76)持续2周来制备,并且还由化合物I磷酸盐的形式A*(50mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下平衡DMSO/水(a.w.=0.9*,v:v=24:76)持续1周来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0841] 对化合物I磷酸盐的结晶形式E的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图25A中。特征峰包括表25中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式E,并且结果表明其为DMSO溶剂合物。

[0842] 还获得了化合物I磷酸盐的结晶形式E的DSC和TGA热谱图,如图25B和图25C中所示。DSC显示分别来自55.5℃、118.0℃和159.6℃的3个吸热峰。其从约250℃去溶剂化。TGA显示在约190℃下约0.9%的重量损失。^{1}H-NMR显示3.3当量(26.2重量%)DMSO。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.1。

[0843] 实施例12:化合物I磷酸盐的结晶形式F的制备

[0844] 化合物I磷酸盐的结晶形式F由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在DMSO/ACN(v:v=1:4)中平衡2周来制备;并且还由化合物I磷酸盐的形式A*(50mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下在DMSO/ACN(v:v=1:4)中平衡1周来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0845] 对化合物I磷酸盐的结晶形式F的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图26A中。特征峰包括表26中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式F,并且结果表明其为DMSO溶剂合物。

[0846] 还获得了化合物I磷酸盐的结晶形式E的DSC和TGA热谱图,如图26B和图26C中所示。DSC显示分别来自2.1℃、127.5℃、153.3℃和172.5℃的多个去溶剂化峰。脱溶剂后未观察到熔点。TGA显示在约70℃下约3.2%的重量损失、从70℃至140℃的约3.8%的重量损失和从140℃至240℃的约3.8%的重量损失。^{1}H-NMR显示2.6当量DMSO(21.8重量%)和0.3重量%残余ACN。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.0。

[0847] 实施例13:化合物I磷酸盐的结晶形式G的制备

[0848] 化合物I磷酸盐的结晶形式G由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在DMSO/EtOH(v:v=1:4)、DMSO/丙酮(v:v=1:4)和DMSO/乙酸乙酯(v:v=1:4)中平衡2周来制备。化合物I磷酸盐的结晶形式G还由化合物I磷酸盐的形式A*(50mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下在DMSO/EtOH

(v:v=1:4)、DMSO/丙酮(v:v=1:4)和DMSO/乙酸乙酯(v:v=1:4)中平衡1周来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0849] 对化合物I磷酸盐的结晶形式G的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图27A中。特征峰包括表27中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式G,并且结果表明其为DMSO-水溶剂合物。

[0850] 还获得了化合物I磷酸盐的结晶形式G的DSC和TGA热谱图,如图27B和图27C中所示。DSC显示分别来自5.0℃、129.9℃和174.1℃的多个去溶剂化峰。脱溶剂后未观察到熔点。TGA显示在约100℃下的约4.7%重量损失和从100℃至250℃的约13.2%的重量损失。^{1}H-NMR显示4.4当量(32.1重量%)DMSO。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.1。

[0851] 实施例14:化合物I磷酸盐的结晶形式I的制备

[0852] 化合物I磷酸盐的结晶形式I由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在TFE/CAN(v:v=1:4)和TFE/DCM(v:v=1:4)中平衡2周来制备。化合物I磷酸盐的结晶形式I还由化合物I磷酸盐的形式A*(50mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下在TFE/DCM(v:v=1:4)和TFE/水(v:v=1:4)中平衡1周来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0853] 对化合物I磷酸盐的结晶形式I的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图28A中。特征峰包括表28中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式I,并且结果表明其为2,2,2-三氟乙醇(TFE)溶剂合物。

[0854] 还获得了化合物I磷酸盐的结晶形式I的DSC和TGA热谱图,如图28B和图28C中所示。DSC显示126.2℃的宽去溶剂化峰。其在去溶剂化时分解。脱溶剂后未观察到熔点。TGA显示在约230℃下约20%的重量损失。^{1}H-NMR显示1.9当量(20.7%重量%)TFE。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.0。

[0855] 实施例15:化合物I磷酸盐的结晶形式H1的制备

[0856] 化合物I磷酸盐的结晶形式H1由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在DMF:ACN(v:v=1:4)和DMF:DCM(v:v=1:4)中平衡2周来制备。化合物I磷酸盐的结晶形式H1还用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下在DMF:ACN(v:v=1:4)和DMF:DCM(v:v=1:4)中平衡1周来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0857] 对化合物I磷酸盐的结晶形式H1的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图29A中。特征峰包括表29中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式H1,并且结果表明其为DMF-水杂溶剂合物。

[0858] 还获得了化合物I磷酸盐的结晶形式H1的DSC和TGA热谱图,如图29B和图29C中所示。DSC显示5.7℃和77.2℃的脱水/去溶剂化吸热峰。然后其在160.4℃开始熔融。其在熔融时分解。TGA显示在约150℃下的约4.6%的重量损失。^{1}H-NMR显示2.0%重量的DMF(按摩尔比计约0.2当量)。KF显示3.6重量%水(按摩尔比计1.5当量)。IC显示游离形式:磷酸盐的化学计量比为1:1.0。

[0859] 实施例16:化合物I磷酸盐的结晶形式H3的制备

[0860] 化合物I磷酸盐的结晶形式H3由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在丙酮:水(v:v=9:1)中平衡约15天来制备。化合

物I磷酸盐的结晶形式H3还用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下在丙酮:水(v:v=9:1)中平衡约15天来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0861] 对化合物I磷酸盐的结晶形式H3的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图30中。特征峰包括表30中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式H3,并且结果表明其为丙酮溶剂合物。^{1}H-NMR显示0.3当量(2.3重量%)丙酮。

[0862] 实施例17:化合物I磷酸盐的结晶形式H4的制备

[0863] 化合物I磷酸盐的结晶形式H4由化合物I磷酸盐的形式A*(30mg)用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在25℃下在THF中平衡约11天并且通过在25℃下在THF/水(v:v=9:1)中平衡约15天来制备。化合物I磷酸盐的结晶形式H4还用磁力搅拌板上的搅拌棒以400rpm的速率通过在50℃下在THF、THF/水(a.w.=0.3*,v:v=97:3)中平衡约11天来制备。将获得的悬浮液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤。

[0864] 对化合物I磷酸盐的结晶形式H4的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图31中。特征峰包括表31中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式H4,并且结果表明其为THF溶剂合物。^{1}H-NMR显示0.2当量(1.9重量%)THF。

[0865] 实施例18:化合物I磷酸盐的结晶形式H5的制备

[0866] 化合物I磷酸盐的结晶形式H5由化合物I磷酸盐的形式A*通过蒸气扩散由DMSO/丙酮制备。在4-8mL无盖玻璃瓶中在环境温度(约20℃-25℃)下将约30mg化合物I磷酸盐的形式A*溶解在DMSO(0.4mL)中。然后将8mL无盖小瓶置于20mL-40mL玻璃小瓶中。向20mL-40mL小瓶中添加反溶剂丙酮(1.6mL)。然后将20mL-40mL小瓶加盖并在环境条件下放置长达14天。通过0.45μm尼龙膜过滤器以14,000rpm离心过滤收集沉淀物。

[0867] 对化合物I磷酸盐的结晶形式H5的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图32中。特征峰包括表32中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式H5,并且结果表明其为DMSO溶剂合物。^{1}H-NMR显示2.5当量(21.2重量%)DMSO。

[0868] 实施例19:化合物I磷酸盐的结晶形式H6的制备

[0869] 化合物I磷酸盐的结晶形式H6由化合物I磷酸盐的形式A*通过从苄醇中缓慢蒸发来制备。将约20mg化合物I磷酸盐的形式A*溶解于苄醇中。将获得的溶液以14,000rpm离心,通过0.45μm尼龙膜过滤器过滤,并且在环境条件(约20℃-25℃,40%-70% RH)下缓慢蒸发。

[0870] 对化合物I磷酸盐的结晶形式H6的固体晶体进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD示于图33中。特征峰包括表33中所示的一个或多个峰。本研究中成功地测定了化合物I磷酸盐的形式H6,并且结果表明其为苄醇溶剂合物。^{1}H-NMR通过在苄醇中缓慢蒸发显示0.9当量(11.8重量%苄醇)。

[0871] 化合物I磷酸盐的形式H1、形式H2、形式H3、形式H4、形式H5和形式H6是具有类似XRPD的杂溶剂合物,表明它们是异晶体结构。形式H2是它们的含水状态。

[0872] 实施例20:溶解度实验

[0873] 评价化合物I的游离碱结晶形式A、化合物I磷酸盐的结晶形式A*、化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**和化合物I马来酸盐的结晶形式B*的溶解度。

[0874] 将20mg化合物I的游离碱形式A称量到20mL玻璃小瓶中。将相当于20mg无水游离碱

的盐的量称量到玻璃小瓶中。添加10mL可溶性介质。将所得悬浮液/溶液在37℃下以400rpm搅拌并分别在2小时和24小时取样。将样品在37℃下以14,000rpm离心5分钟。分别用HPLC和pH计分析上清液的溶解度和pH值。来自24小时样品的残余固体(湿滤饼)也通过XRPD表征以确定物理形式。

[0875] 化合物I的游离碱结晶形式A和化合物I磷酸盐的结晶形式A*、化合物I苯磺酸盐的结晶形式A**和化合物I马来酸盐的结晶形式B*的溶解度在7水性pH缓冲液和生物相关流体(包括pH 1.2HCl溶液(0.1N)、pH 4.5乙酸盐缓冲液(50mM)、pH 6.8磷酸盐缓冲液(50mM)、pH 7.4磷酸盐缓冲液(50mM)、pH 2.0SGF、pH 6.5FaSSIF-v1和pH 5.0FeSSIF-v1)中在37℃下分别测量2小时和24小时。通过XRPD分析溶解度测试后的残余固体。

[0876] 化合物I磷酸盐的形式A*显示最高的溶解度,随后是化合物I马来酸盐的形式B*。在pH 4.5的缓冲液中,化合物I磷酸盐的形式A*的过饱和可以维持比化合物I马来酸盐的结晶形式B*更长的时间。这两种盐显示出比化合物I的形式A总体更高的溶解度。化合物I苯磺酸盐的形式A**显示总体上低于化合物I的形式A的溶解度。

[0877] 结果示于下表35中。

[0878]

表 35. 结晶形式 A、A*、A和 B*的溶解度结果**

实验	在 37°C下的溶解度，平衡 2 小时或 24 小时，LOQ：0.05 μg/mL											
		化合物 I 的游离碱形式 A			化合物 I 磷酸盐的形式 A*			化合物 I 苯磺酸盐的形式 A**			化合物 I 马来酸盐的形式 B*	
	可溶性介质	2 小时溶解度(pH)	24 小时溶解度(pH)	XRPD	2 小时溶解度(pH)	24 小时溶解度(pH)	XRPD	2 小时溶解度(pH)	24 小时溶解度(pH)	XRPD	2 小时溶解度(pH)	24 小时溶解度(pH)	XRPD
ES1	pH 1.2 HCl 溶液(0.1 N)	1.2 mg/mL (1.2)	1.0 mg/mL (1.0)	具有一个额外峰的无定形形式	1.2 mg/mL (1.2)	1.0 mg/mL (1.0)	具有一个额外峰的无定形形式	0.3 mg/mL (1.2)	0.4 mg/mL (1.0)	无形式变化	1.4 mg/mL (1.3)	1.5 mg/mL (1.3)	没有足够的固体用于 XRPD 表征
ES2	pH 4.5 乙酸盐缓冲液(50 mM)	0.2 mg/mL (4.5)	0.3 mg/mL (4.4)	无形式变化	>2 mg/mL (4.4)	>2 mg/mL mg/mL (4.4)	//	0.2 mg/mL (4.5)	0.3 mg/mL (4.4)	无形式变化	>2 mg/mL (4.5)	0.3 mg/mL (4.5)	解离为游离碱基 B 型
ES3	pH 6.8 磷酸盐缓冲液(50 mM)	2.9 μg/mL (6.8)	5.1 μg/mL (6.7)	无形式变化	8.8 μg/mL (6.6)	6.4 μg/mL (6.5)	解离为游离碱基 B 型	8.5 μg/mL (6.7)	6.9 μg/mL (6.6)	解离为游离碱基 B 型	6.6 μg/mL (6.6)	4.7 μg/mL (6.6)	解离为游离碱基 B 型
ES4	pH 7.4 磷酸盐缓冲液(50 mM)	2.2 μg/mL (7.5)	3.8 μg/mL (7.4)	无形式变化	6.1 μg/mL (7.2)	4.1 μg/mL (7.1)	解离为游离碱基 B 型	5.7 μg/mL (7.3)	4.1 μg/mL (7.3)	解离为游离碱基 B 型	1.5 μg/mL (7.3)	1.4 μg/mL (7.3)	解离为游离碱基 B 型
ES5	SGF，pH 2.0	>2 mg/mL (2.0)	>2 mg/mL (1.9)	//	>2 mg/mL (1.9)	>2 mg/mL (1.8)	//	0.2 mg/mL (2.0)	0.3 mg/mL (1.8)	无形式变化	>2 mg/mL (2.0)	>2 mg/mL (2.0)	//

[0879]

实验	在37℃下的溶解度，平衡2小时或24小时，LOQ：0.05 μg/mL											
		化合物I的游离碱形式A			化合物I磷酸盐的形式A*		化合物I苯磺酸盐的形式A**			化合物I马来酸盐的形式B*		
	可溶性介质	2小时溶解度(pH)	24小时溶解度(pH)	XRPD	2小时溶解度(pH)	24小时溶解度(pH)	XRPD	2小时溶解度(pH)	24小时溶解度(pH)	XRPD	2小时溶解度(pH)	24小时溶解度(pH)	XRPD
ES6	FaSSIF-v1，pH 6.5	9.4 μg/mL (6.5)	11.5 μg/mL (6.5)	无形式变化	26.8 μg/mL (6.2)	21.1 μg/mL (6.1)	解离为游离碱基B型	19.6 μg/mL (6.3)	18.6 μg/mL (6.2)	解离为游离碱基B型	22.9 μg/mL (6.1)	16.2 μg/mL (6.1)	解离为游离碱基B型
ES7	FeSSIF-v1，pH 5.0	0.6 mg/mL (5.0)	0.6 mg/mL (5.0)	无形式变化	1.6 mg/mL (5.0)	1.7 mg/mL (4.9)	具有NaCl峰的无定形形式	0.7 mg/mL (5.0)	0.8 mg/mL (4.9)	无形式变化	1.1 mg/mL (5.0)	1.0 mg/mL (5.0)	解离为游离碱基B型

“/”：未进行，因为未获得足够的固体

[0880] 实施例21:用于NanoBRET筛选的转染方案和读出

[0881] 将人胚肾293-H(HEK 293,Gibco 293-H,#11631017)细胞系在37℃和5％ CO2下在

水饱和的培养箱中维持在补充有10％胎牛血清(FBS,Gibco,#10082147)和1×青霉素-链霉素(100×溶液,Gibco,#15140148)的杜尔贝克改良的伊格尔培养基、高葡萄糖、丙酮酸盐(DMEM,Gibco,#11995065)中。使用0.05％或0.25％胰蛋白酶-EDTA溶液(胰蛋白酶-EDTA,酚红,Gibco,#25200056(0.25％)或#25300054)将细胞胰蛋白酶化。将补充有10％胎牛血清的Opti-MEM培养基(Opti-MEM I还原的血清培养基,无酚红,Gibco,#11058021)用于培养细胞过夜以用于NanoBRET读出实验。

[0882] 在测定前适当培养HEK293细胞。通过抽吸从细胞烧瓶中去除培养基,用PBS洗涤1×,然后抽吸,胰蛋白酶化,并且使细胞从烧瓶中解离。使用生长培养基中和胰蛋白酶,并且通过以200×g离心5分钟沉淀细胞。吸出培养基并使用补充有10％ FBS的Opti-MEM I将细胞再悬浮于单细胞悬浮液中。在无菌锥形管中在补充有10％ FBS的Opti-MEM I中将细胞密度调节至2×10^5个/mL。将细胞转染并直接等分在96孔板中以用于第二天的NanoBRET测定,因此将细胞在Opti-MEM中培养过夜。还将细胞批量转染并分配到96孔板中以使细胞粘附到板上过夜,从而能够进行洗脱研究。

[0883] 如下制备脂质:DNA复合物:

[0884] 在不含血清的Opti-MEM中制备10μg/mL DNA溶液。该溶液含有以下比率的载体DNA和与生物靶标融合的编码NanoLuc的DNA。可以保证连续稀释步骤以精确稀释NanoLuc融合DNA。依次添加以下试剂至无菌聚苯乙烯试管中:1mL不含酚红的Opti-MEM;9.0μg/mL的载体DNA;1.0μg/mL的NanoLuc融合DNA(对于一些靶标,量较少)。将试剂充分混合。向每mL DNA混合物中添加30μL的FuGENE HD以形成脂质:DNA复合物。小心操作,使得FuGENE HD不接触管的塑料侧并直接吸入管中的液体。通过上下吸移5-10次将其混合,并且在室温下孵育20分钟以使复合物形成。将1份(例如,1mL)脂质:DNA复合物与20份(例如,20mL)悬浮的HEK293细胞以2×10^5个/mL混合,并且通过在无菌锥形管中上下吸移5次来轻轻混合。使用这个比率,相应地放大更大或更小的整体转染。将100μL细胞+脂质:DNA复合物分配到无菌、组织培养处理的96孔板(20,000个细胞/孔)中并孵育至少16小时以允许表达。然后将细胞在37℃+5％CO2培养箱中孵育>16小时。在100％ DMSO中以100×最终浓度制备连续稀释的化合物I。在PCR板中制备连续稀释的化合物I储备液。将1μL/孔的100×系列稀释的抑制剂/化合物添加到已经瞬时转染过夜的96孔板中的细胞中并通过用手轻敲该板来混合。将板在37℃+5％CO2培养箱中孵育过夜。在Opti-Mem中制备底物混合物(500×储备液)和适当浓度的示踪剂的1×溶液。通过每次添加200μL PBS,将洗板器置于96孔板中,在PBS pH 7.4中将细胞洗涤5次。将细胞在37℃下孵育2小时。添加100μL 1×底物示踪剂溶液并轻轻敲打96孔板以混合。在接下来的6小时中,每小时读取读板器上的板。结合测定结果显示化合物I提供大于80％的PI3K靶标抑制。

[0885] 实施例22:细胞增殖测定

[0886] 本研究的目的是研究化合物I在3天处理后对13种细胞系的细胞增殖的影响,并且确定化合物I在每种细胞系中的IC50。测试的细胞系包括如下:UM-UC-3(膀胱)、KYSE-410(HN/食管)、SW1463(直肠)、Calu-1(肺)、NCI-H358(肺)、SW837(直肠)、SW756(子宫颈)、NCI-H2122(肺)、NCI-H1373(肺)、NCI-H1792(肺)、NCI-H23(肺)、MIA PaCa-2(胰腺)和HC44。

[0887] 回收细胞并维持在适当的培养基中。在对数生长期分别收获细胞。然后将细胞重悬并使用Vi细胞计数器计数(通过台盼蓝排除测定测量细胞活力)。然后稀释细胞,并且根

据最终细胞密度的板图在96孔板中使用90μL细胞悬浮液。设置两个复制板。一个用于第0天读数(T0),另一个在培养箱中培养以用于在终点读数。在37℃与5% CO2的潮湿培养箱中孵育所孵育的板过夜。

[0888] 在第0天,每孔添加10μL培养基以用于T0读数。向每个孔中添加10μL培养基以用于T0读数。然后,向每个孔中添加50μl CellTiter-Glo®试剂。然后将内容物放在定轨振荡器上混合2分钟,以促进细胞裂解。然后将板在室温下孵育10分钟以稳定发光信号。然后使用EnVision Multi Label读取器记录发光。然后将测试化合物即化合物I和对照顺铂以各种浓度从10mM储备溶液稀释。将化合物I稀释,从工作溶液中取10μL每种10×化合物I,浓度范围从10μM至约0.005μM。将顺铂稀释至约3.33mM至约150nM。然后将筛选板放回培养箱中适当的处理时间(3天)。

[0889] 对于终点CTG读数,向每个孔中添加50μL CellTiter-Glo®试剂。然后将内容物放在定轨振荡器上混合2分钟,以促进细胞裂解。将板在室温下孵育10分钟以稳定发光信号。然后使用EnVision Multi Label读取器记录发光。测定每种细胞系的IC50。该测定表明化合物I对多种癌细胞系具有抑制作用,包括对NCI-H358的实质性抑制作用(参见表38)。

[0890] 表36:IC50增殖测定

[0891]

细胞系名称	绝对 IC50 (μM) 化合物 I	绝对 IC50 (μM)顺铂
UM-UC-3 (膀胱)	> 10	1.8642
KYSE-410 (HN/食管)	2.0231	15.8034
SW1463 (直肠)	3.8582	12.2245
Calu-1 (肺)	> 10	10.1785
NCI-H358 (肺)	1.69	12.4619
SW837 (直肠)	> 10	42.4853
SW756 (子宫颈)	7.2855	10.2600
NCI-H2122 (肺)	3.7651	17.787
NCI-H1373 (肺)	> 10	8.7241

[0892]

NCI-H1792 (肺)	> 10	4.8783
NCI-H23 (肺)	> 10	3.5848
MIA PaCa-2 (胰腺)	> 10	7.0279
HCC44 (肺)	7.92	7.9621

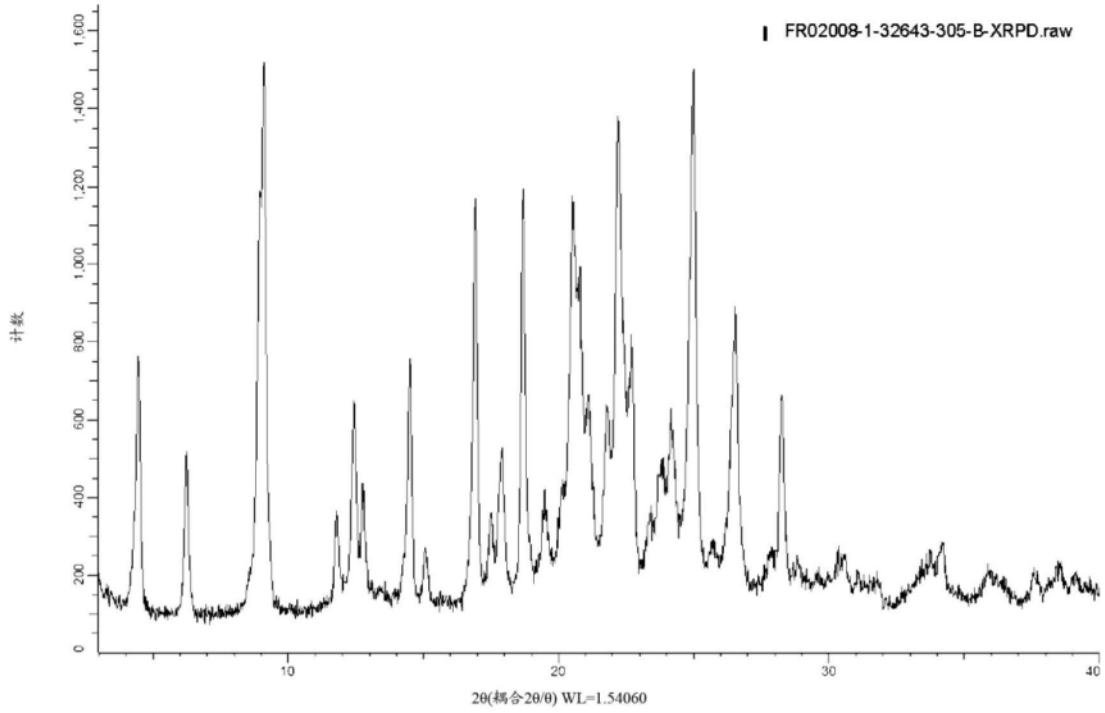

FR02008-1-32643-305-B-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图1A

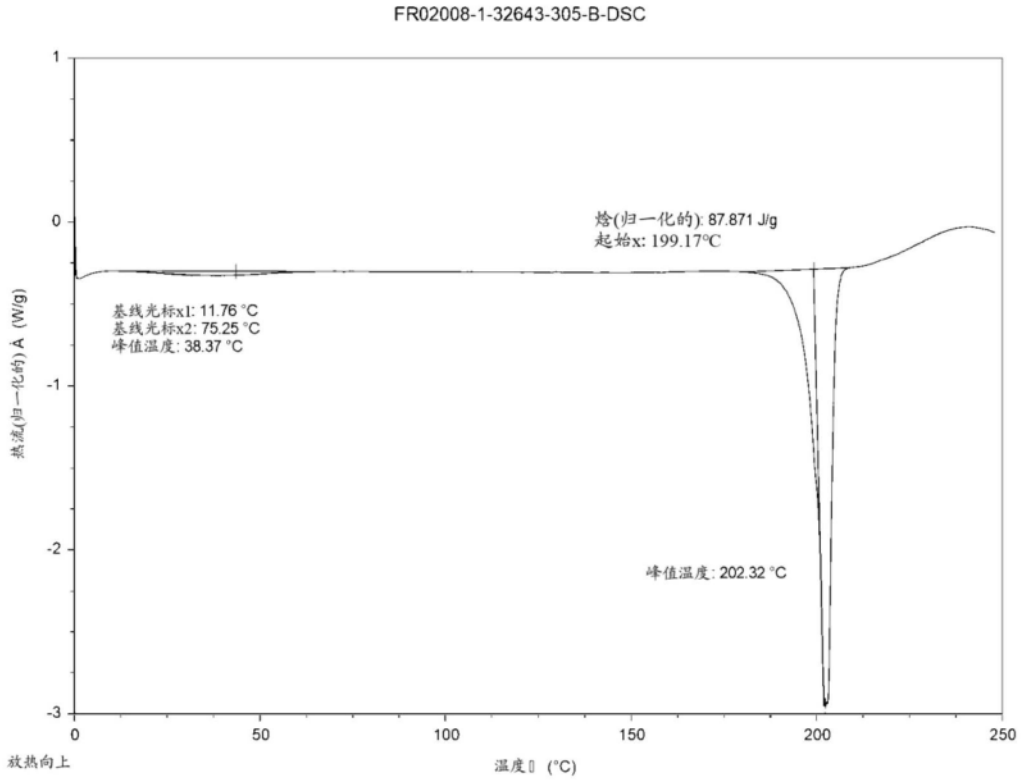

FR02008-1-32643-305-B-DSC
焓(归一化的): 87.871 J/g
起始x: 199.17°C
基线光标x1: 11.76 °C
基线光标x2: 75.25 °C
峰值温度: 38.37 °C
峰值温度: 202.32 °C
热流(归一化的) (W/g)
放热向上
温度 (°C)

图1B

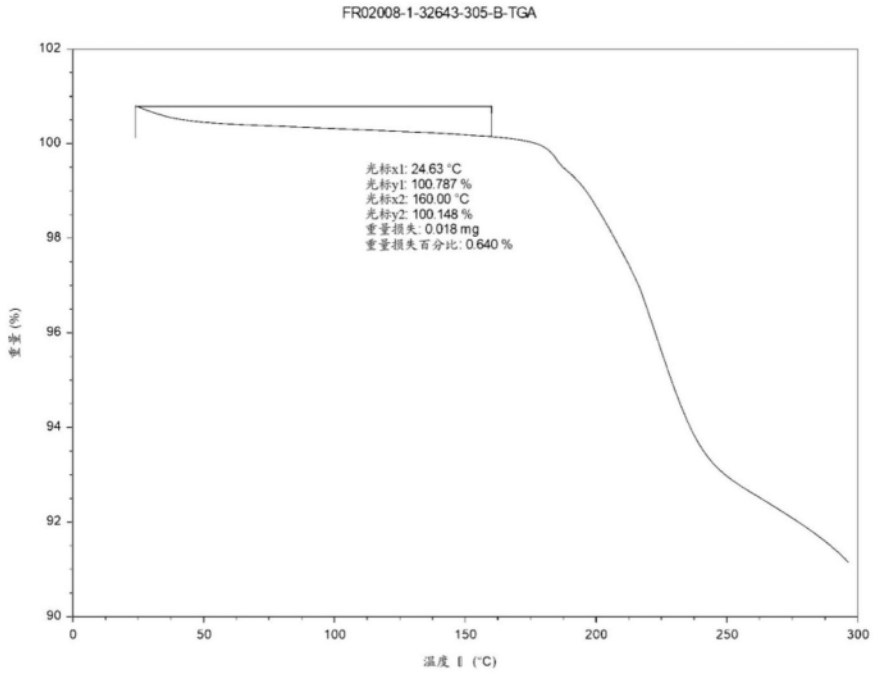

FR02008-1-32643-305-B-TGA
光标x1: 24.63 °C
光标y1: 100.787 %
光标x2: 160.00 °C
光标y2: 100.148 %
重量损失: 0.018 mg
重量损失百分比: 0.640 %
重量 (%)
温度 (°C)

图1C

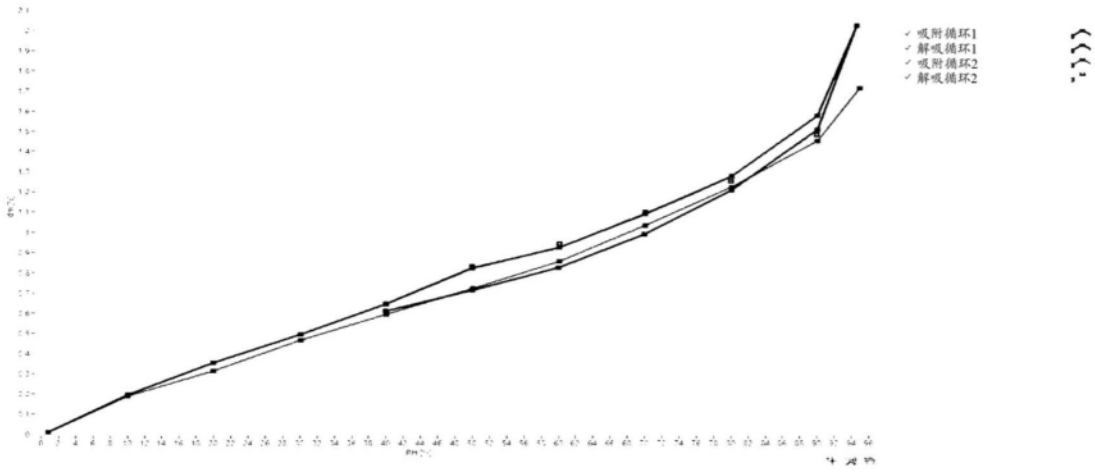

吸附循环1
解吸循环1
吸附循环2
解吸循环2

图1D

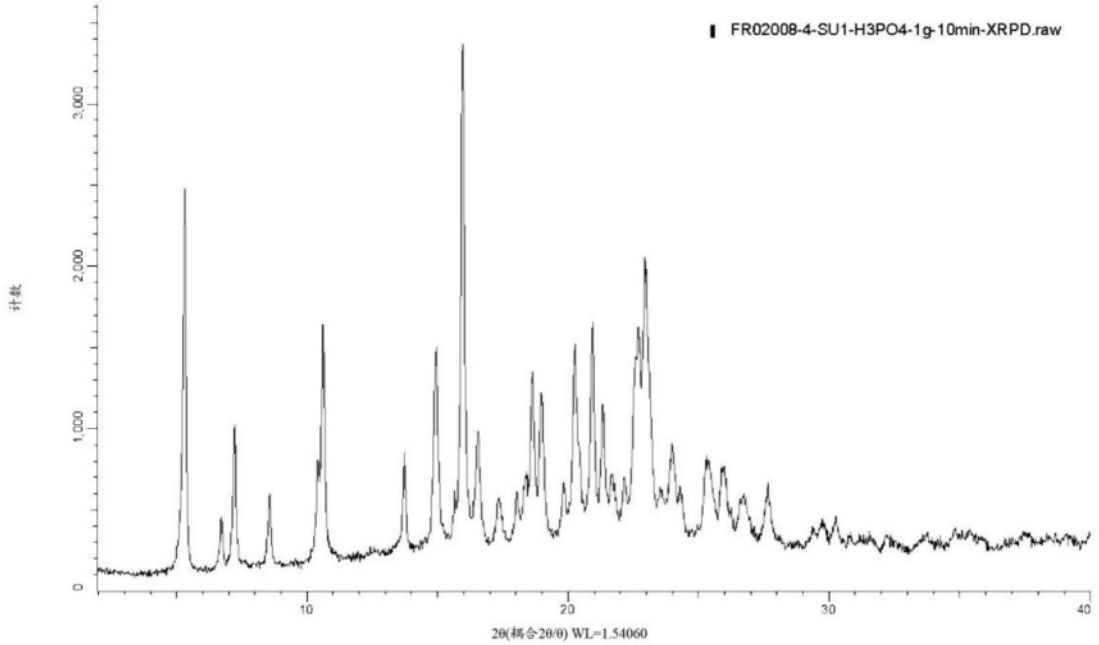

FR02008-4-SU1-H3PO4-1g-10min-XRPD.raw
计数
3,000
2,000
1,000
0
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图2A

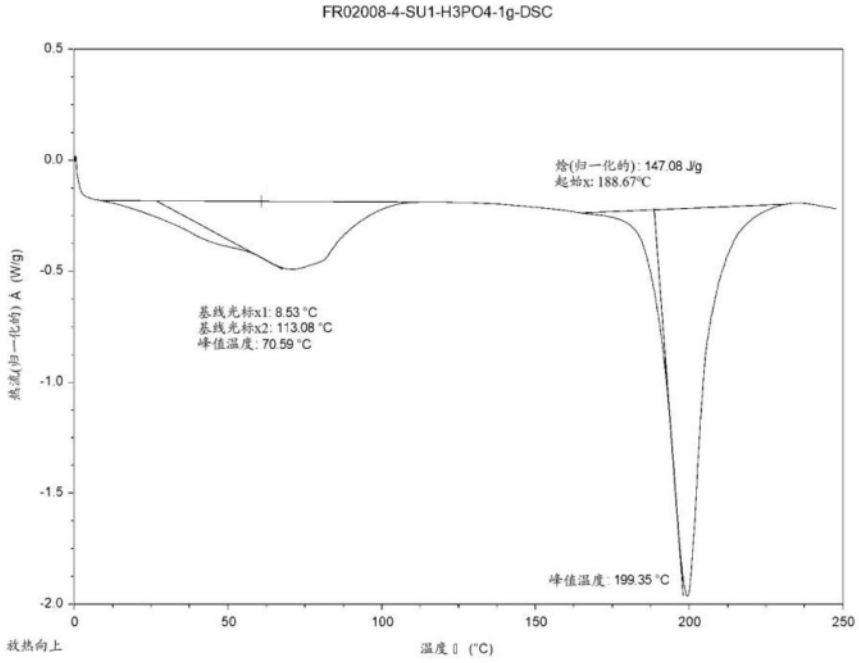

FR02008-4-SU1-H3PO4-1g-DSC
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
热流(归一化的) A (W/g)
焓(归一化的): 147.08 J/g
起始x: 188.67°C
基线光标x1: 8.53 °C
基线光标x2: 113.08 °C
峰值温度: 70.59 °C
峰值温度: 199.35 °C
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图2B

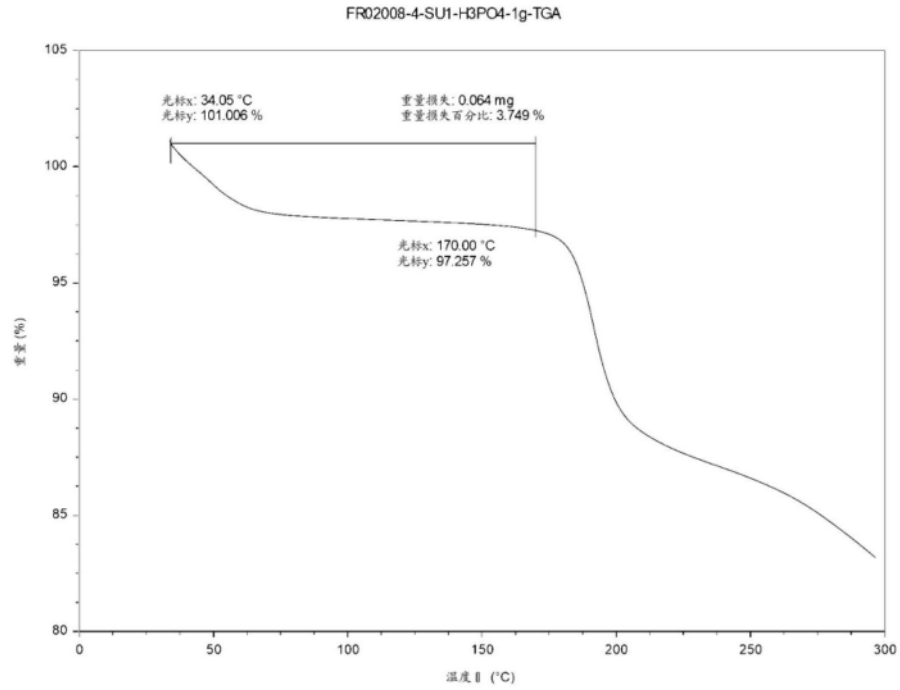

FR02008-4-SU1-H3PO4-1g-TGA
光标X: 34.05 °C
光标y: 101.006 %
重量损失: 0.064 mg
重量损失百分比: 3.749 %
光标X: 170.00 °C
光标y: 97.257 %
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
温度 ∥ (°C)

图2C

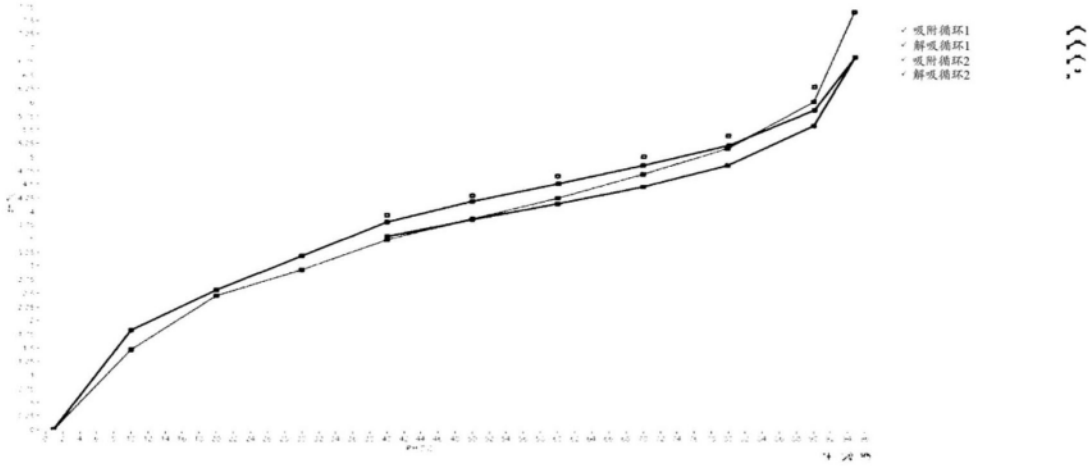

吸附循环1
解吸循环1
吸附循环2
解吸循环2

图2D

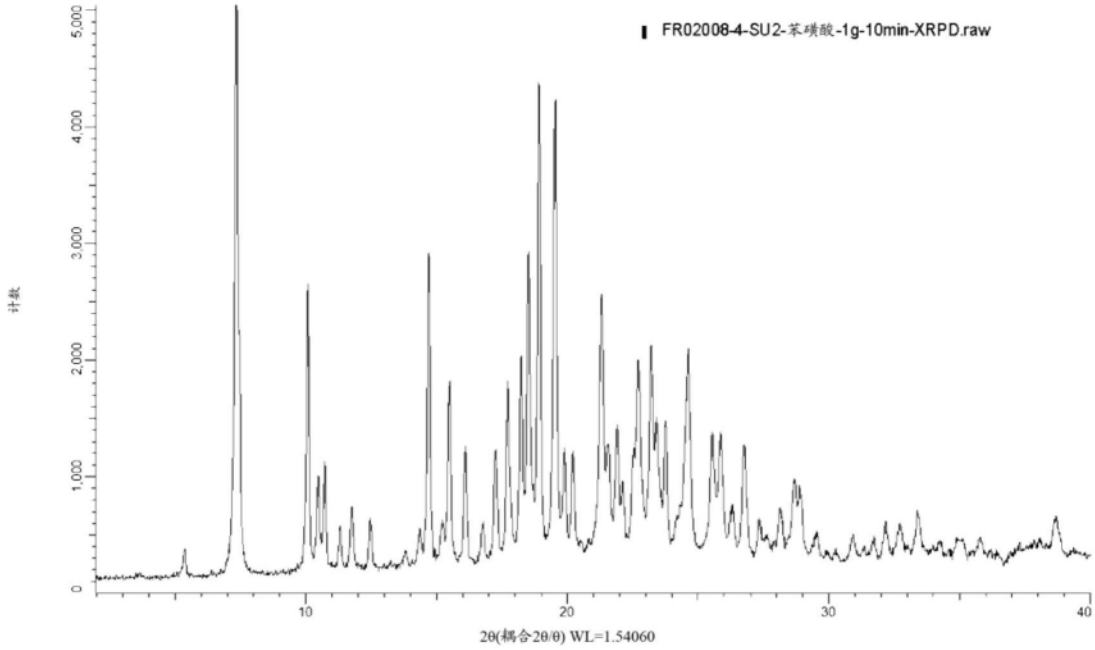

FR02008-4-SU2-苯磺酸-1g-10min-XRPD.raw
计数
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图3A

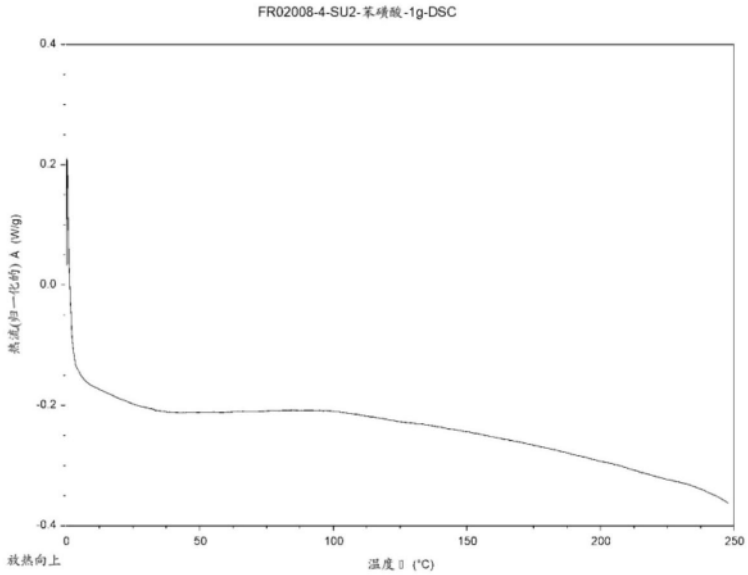

FR02008-4-SU2-苯磺酸-1g-DSC
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
热流(归一化的) A (W/g)
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图3B

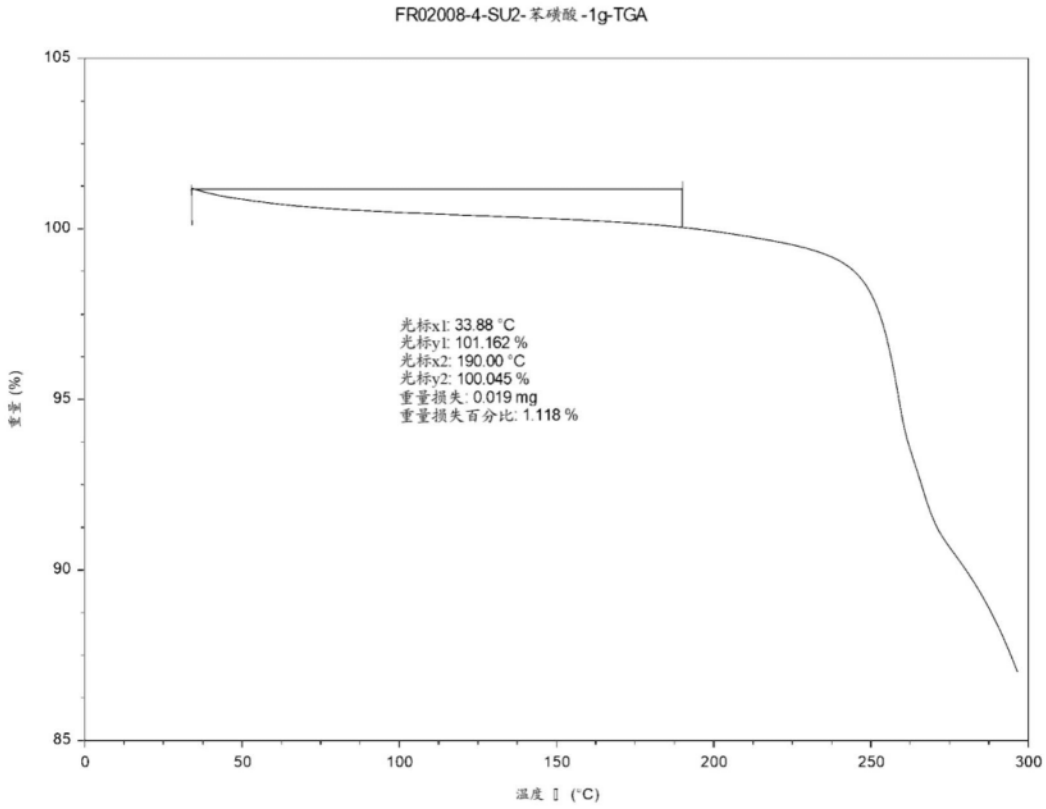

FR02008-4-SU2-苯磺酸-1g-TGA
105
100
95
90
85
重量 (%)
0
50
100
150
200
250
300
温度 ℃ (°C)
光标x1: 33.88 °C
光标y1: 101.162 %
光标x2: 190.00 °C
光标y2: 100.045 %
重量损失: 0.019 mg
重量损失百分比: 1.118 %

图3C

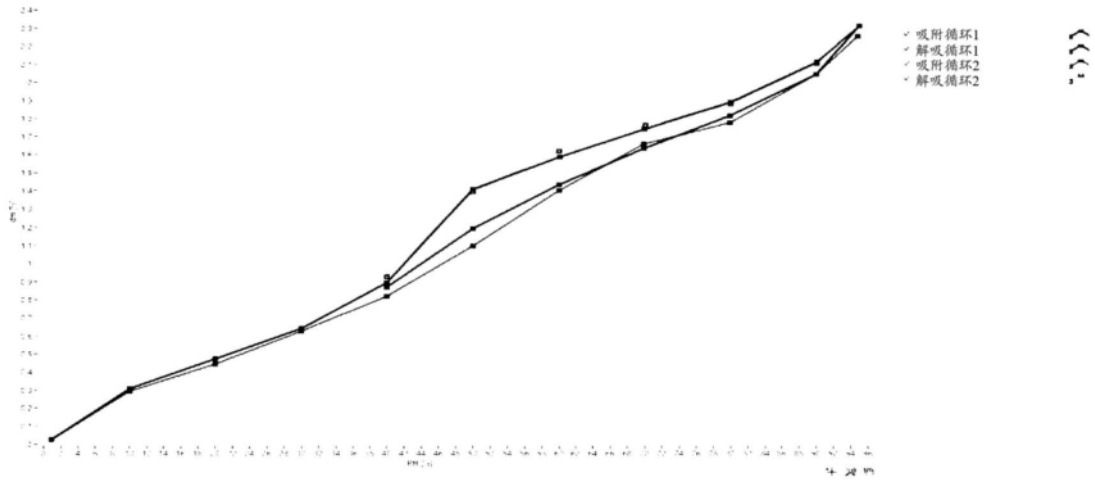

吸附循环1
解吸循环1
吸附循环2
解吸循环2

图3D

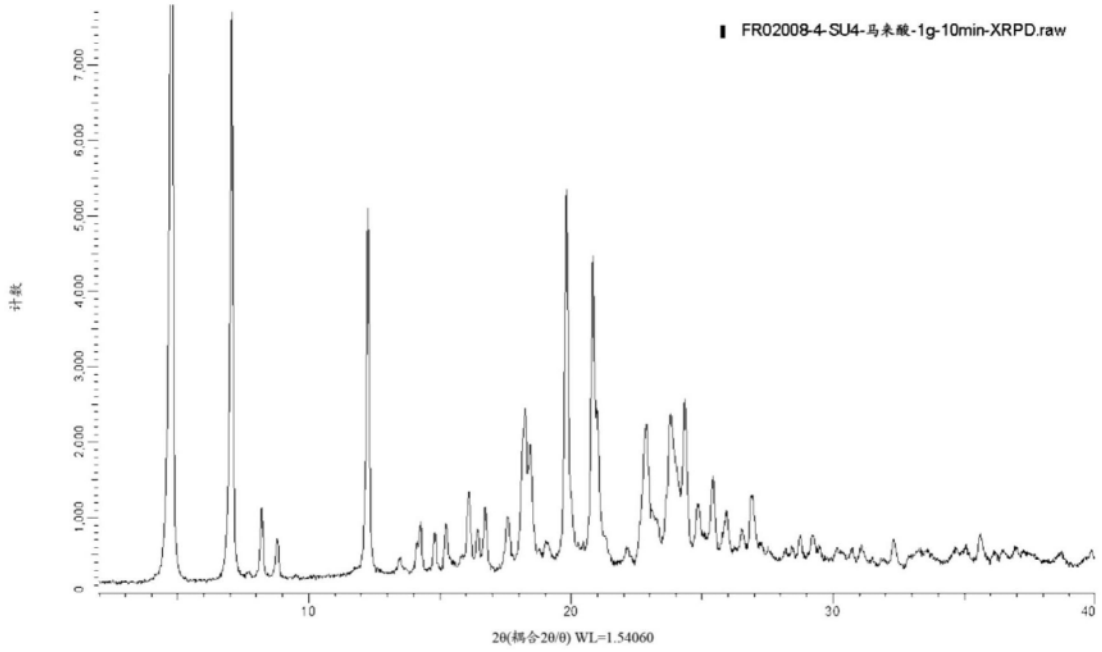

FR02008-4-SU4-马来酸-1g-10min-XRPD.raw
计数
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
7,000
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图4A

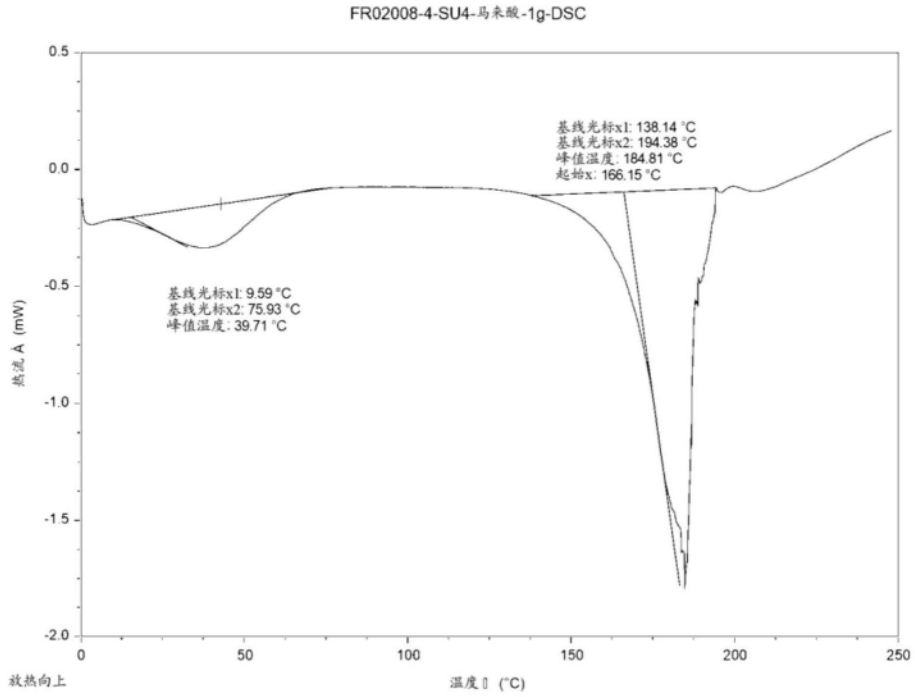

FR02008-4-SU4-马来酸-1g-DSC
基线光标x1: 138.14 °C
基线光标x2: 194.38 °C
峰值温度: 184.81 °C
起始x: 166.15 °C
基线光标x1: 9.59 °C
基线光标x2: 75.93 °C
峰值温度: 39.71 °C
热流 A (mW)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图4B

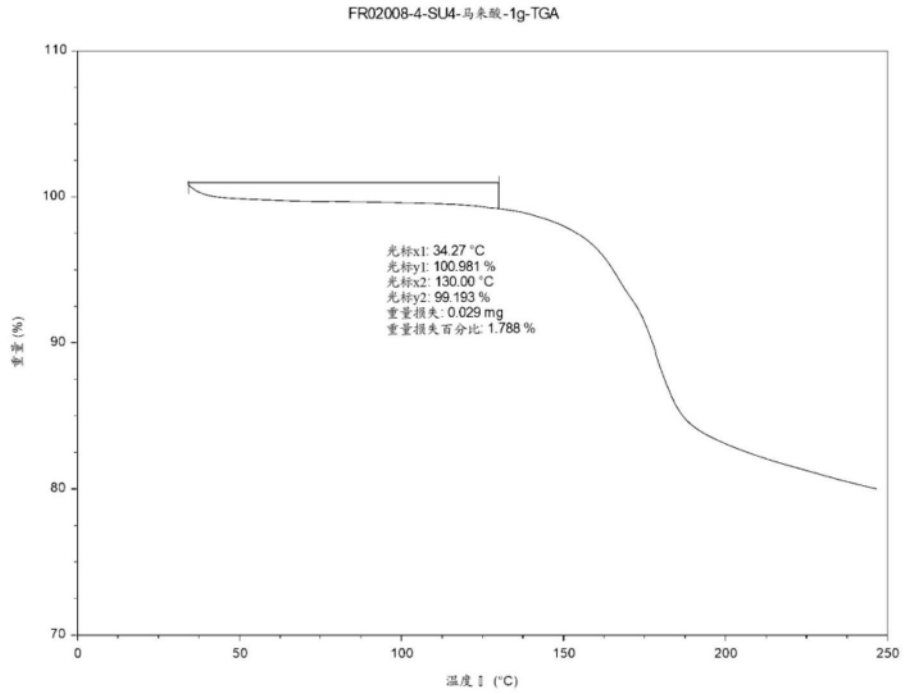

FR02008-4-SU4-马来酸-1g-TGA
光标x1: 34.27 °C
光标y1: 100.981 %
光标x2: 130.00 °C
光标y2: 99.193 %
重量损失: 0.029 mg
重量损失百分比: 1.788 %
重量 (%)
温度 I (°C)
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250

图4C

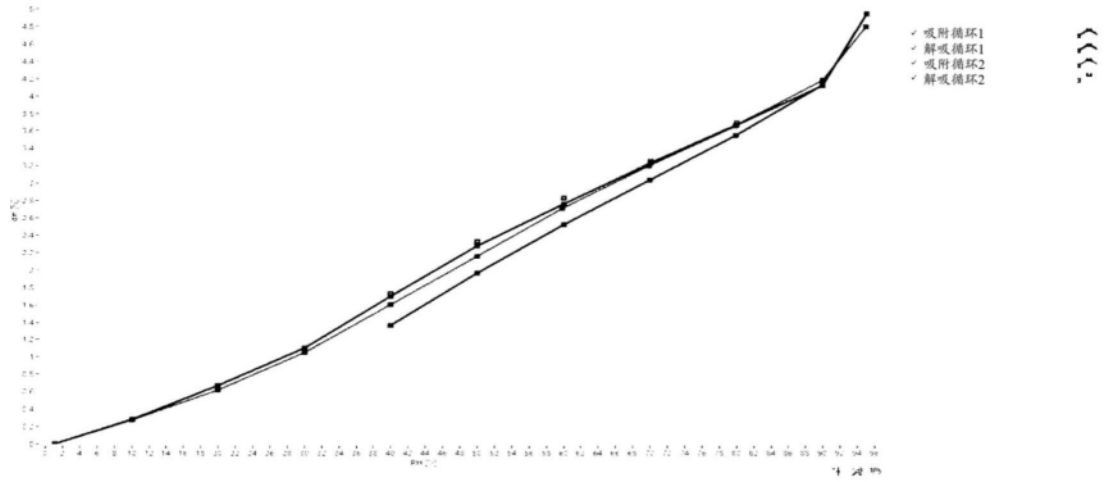

吸附循环1
解吸循环1
吸附循环2
解吸循环2

图4D

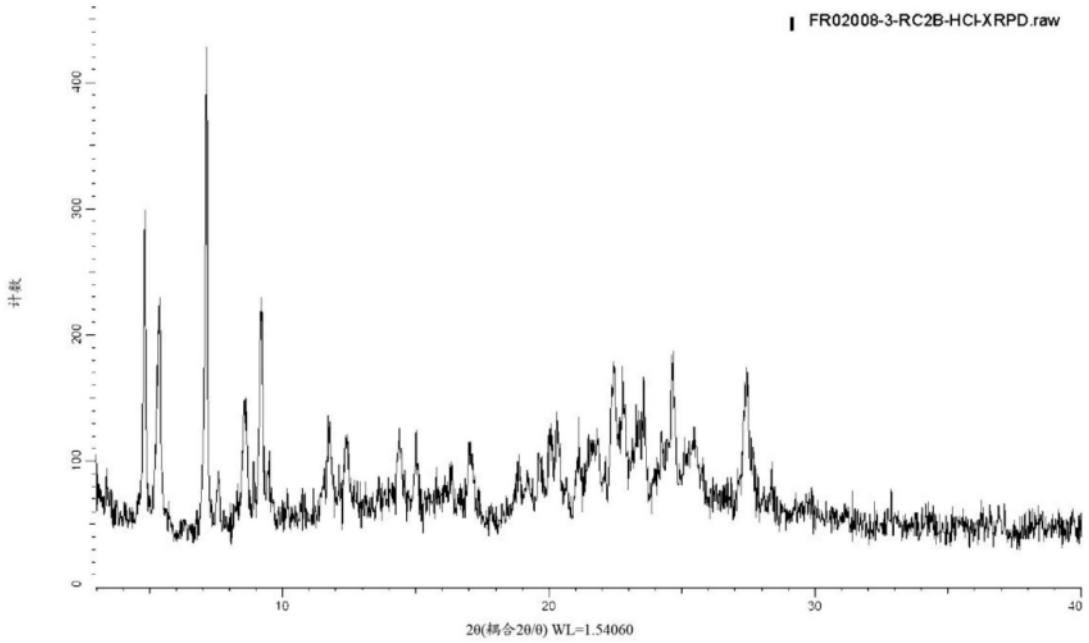

FR02008-3-RC2B-HCl-XRPD.raw
计数
0
100
200
300
400
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图5A

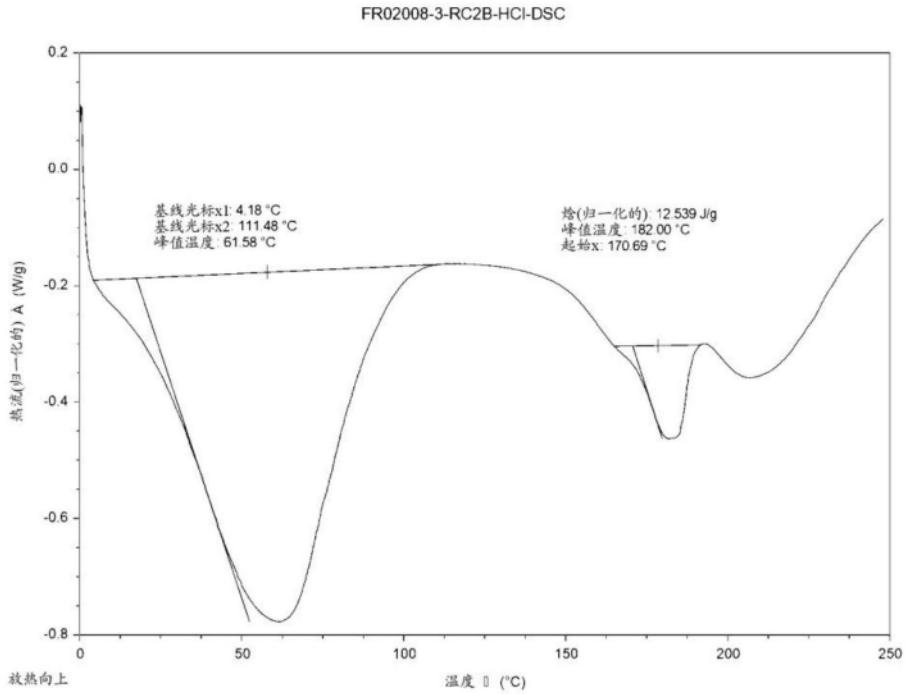

FR02008-3-RC2B-HCl-DSC
基线光标x1: 4.18 °C
基线光标x2: 111.48 °C
峰值温度: 61.58 °C
焓(归一化的): 12.539 J/g
峰值温度: 182.00 °C
起始x: 170.69 °C
热流(归一化的) A (W/g)
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图5B

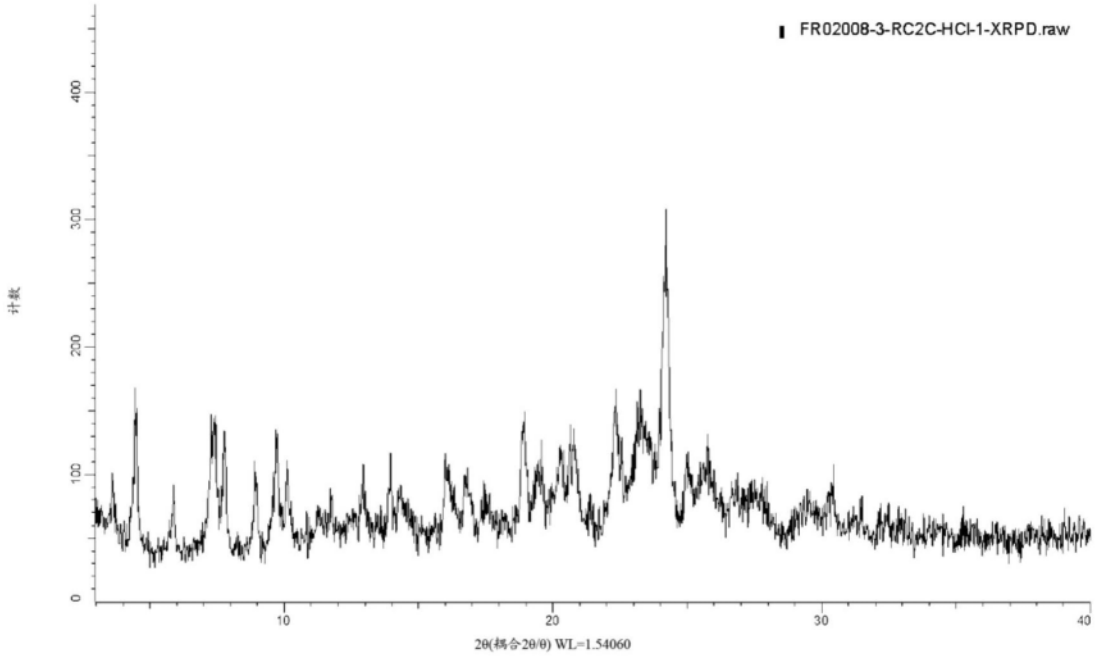

FR02008-3-RC2C-HCl-1-XRPD.raw
计数
0
100
200
300
400
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图6A

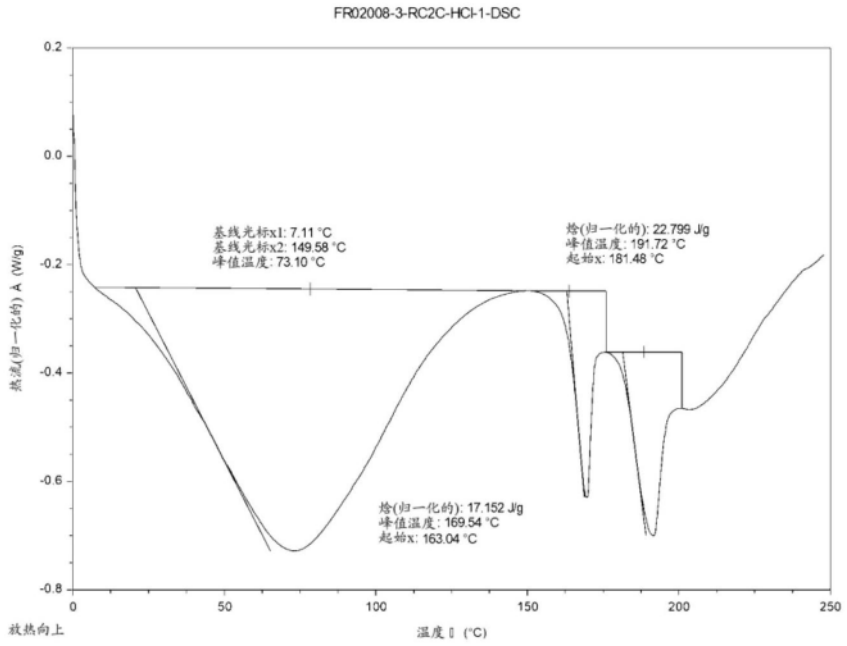

FR02008-3-RC2C-HCl-1-DSC
基线光标x1: 7.11 °C
基线光标x2: 149.58 °C
峰值温度: 73.10 °C
焓(归一化的): 22.799 J/g
峰值温度: 191.72 °C
起始x: 181.48 °C
焓(归一化的): 17.152 J/g
峰值温度: 169.54 °C
起始x: 163.04 °C
热流(归一化的) A (W/g)
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 [(°C)

图6B

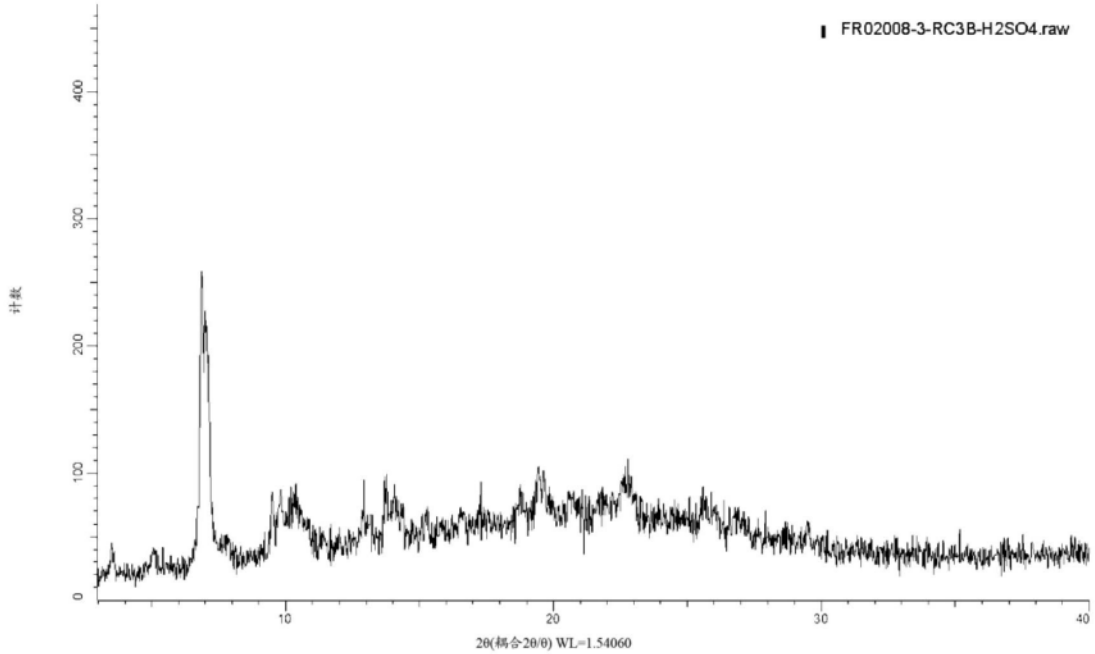

FR02008-3-RC3B-H2SO4.raw
计数
0
100
200
300
400
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图7A

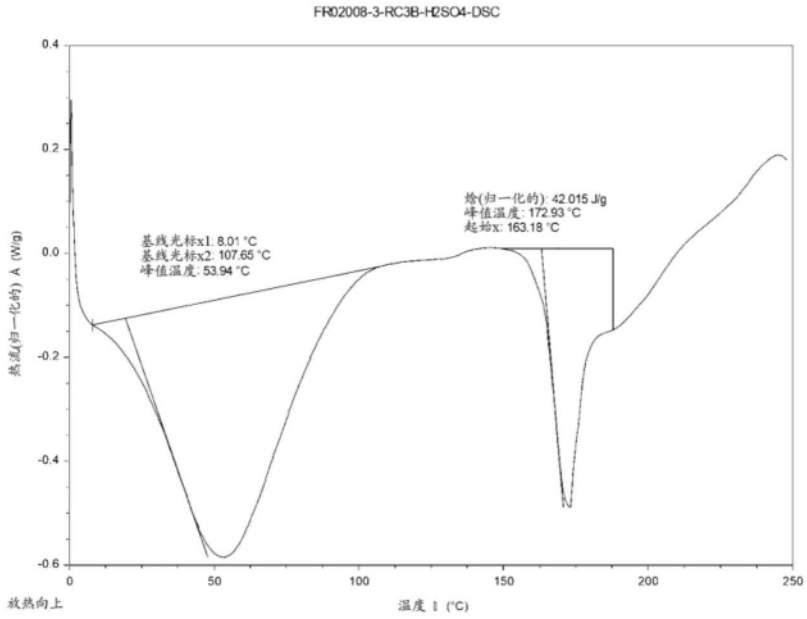

FR02008-3-RC3B-H2SO4-DSC
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
0
50
100
150
200
250
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
温度 I (°C)
基线光标x1: 8.01 °C
基线光标x2: 107.65 °C
峰值温度: 53.94 °C
焓(归一化的): 42.015 J/g
峰值温度: 172.93 °C
起始x: 163.18 °C

图7B

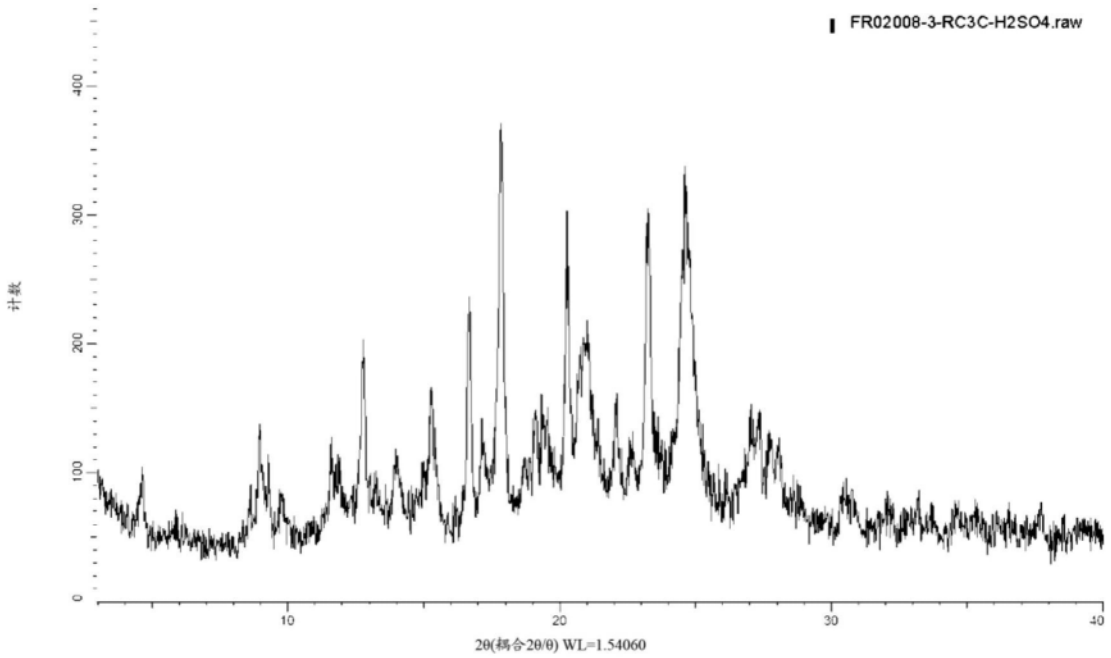

FR02008-3-RC3C-H2SO4.raw
计数
0
100
200
300
400
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图8A

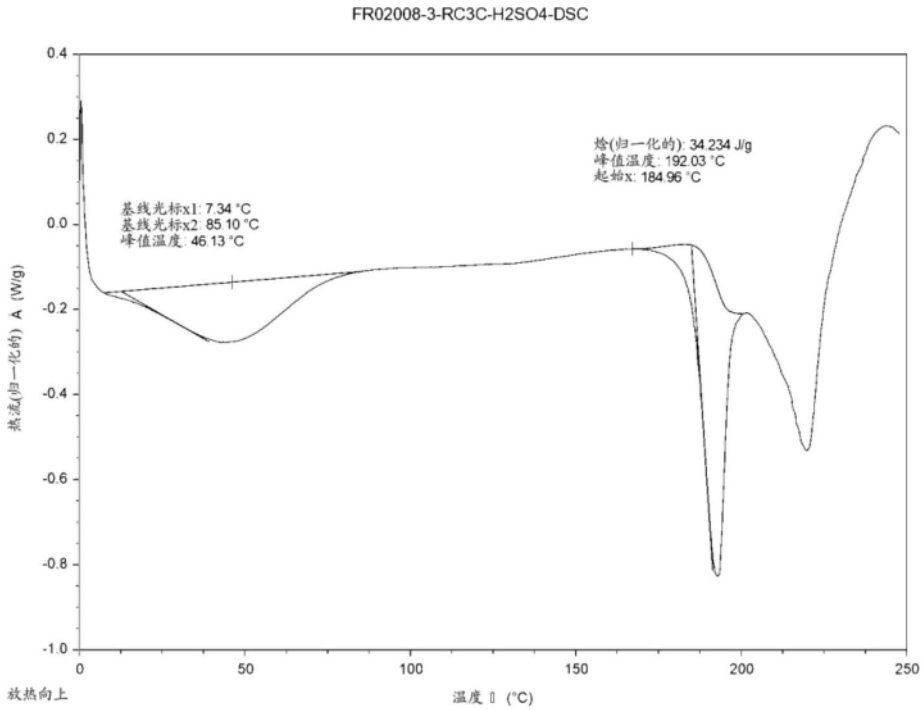

FR02008-3-RC3C-H2SO4-DSC
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流(归一化的) A (W/g)
基线光标x1: 7.34 °C
基线光标x2: 85.10 °C
峰值温度: 46.13 °C
焓(归一化的): 34.234 J/g
峰值温度: 192.03 °C
起始x: 184.96 °C
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图8B

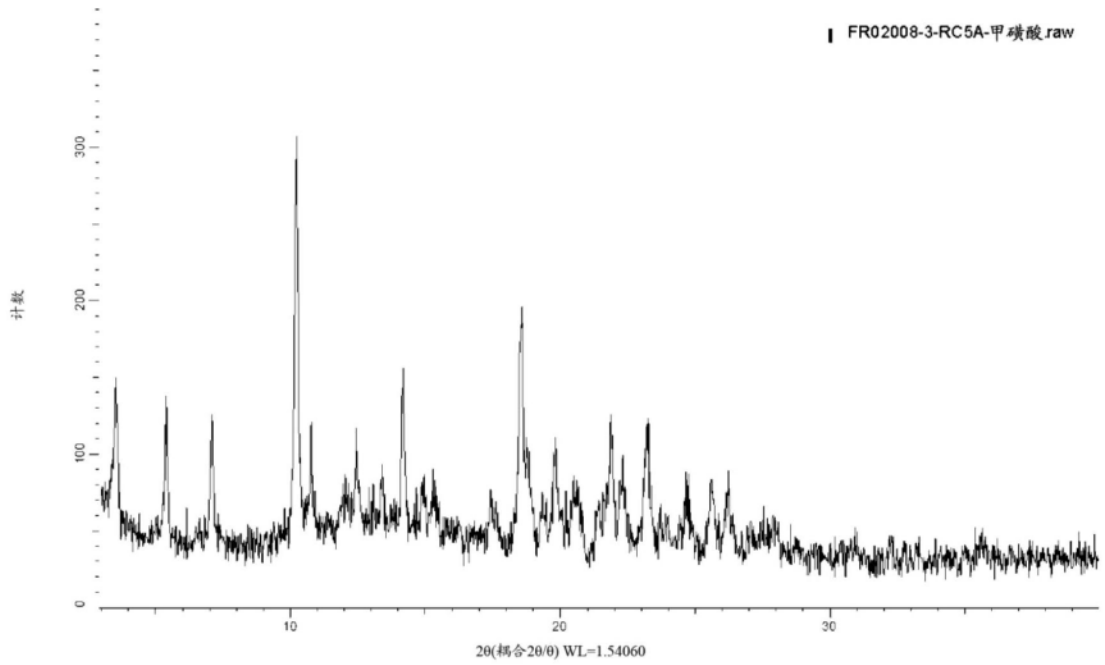

FR02008-3-RC5A-甲磺酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图9A

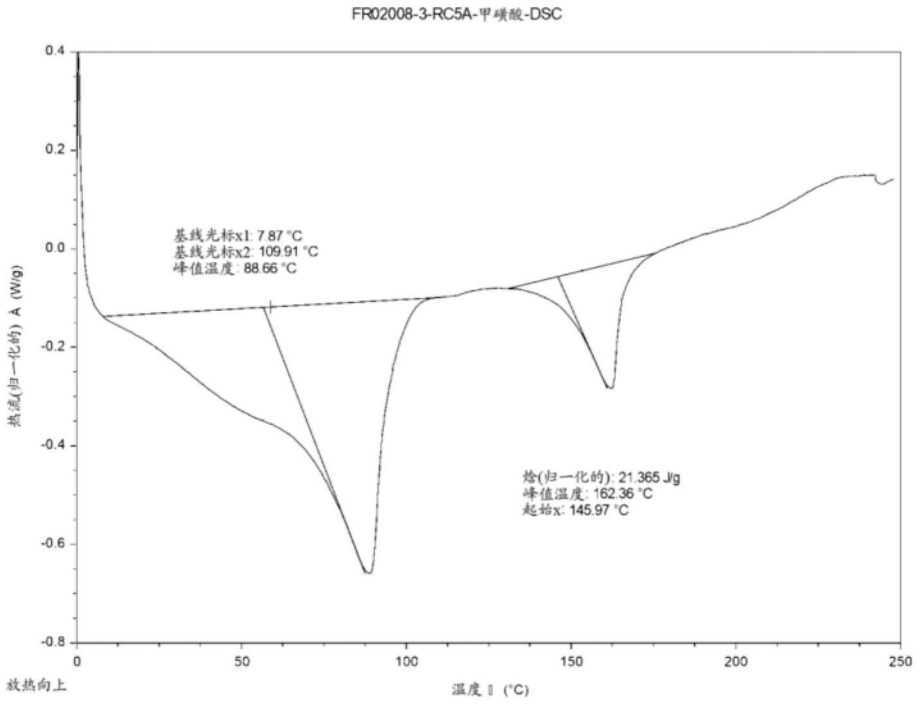

FR02008-3-RC5A-甲磺酸-DSC
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
热流(归一化的) A (W/g)
基线光标x1: 7.87 °C
基线光标x2: 109.91 °C
峰值温度: 88.66 °C
焓(归一化的): 21.365 J/g
峰值温度: 162.36 °C
起始x: 145.97 °C
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 I (°C)

图9B

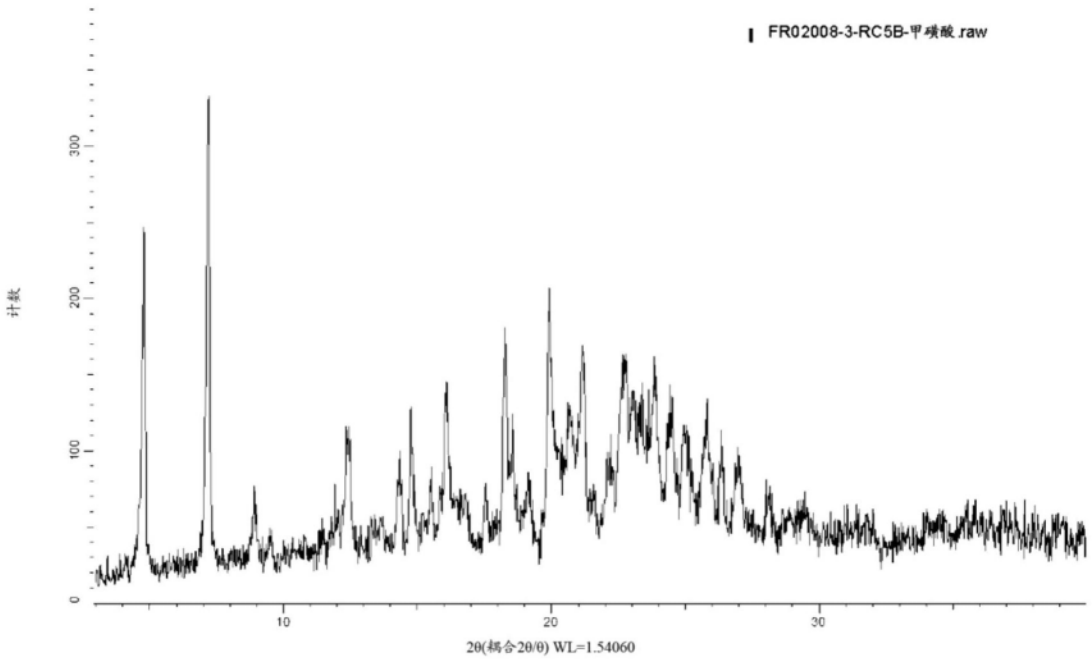

FR02008-3-RC5B-甲磺酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图10A

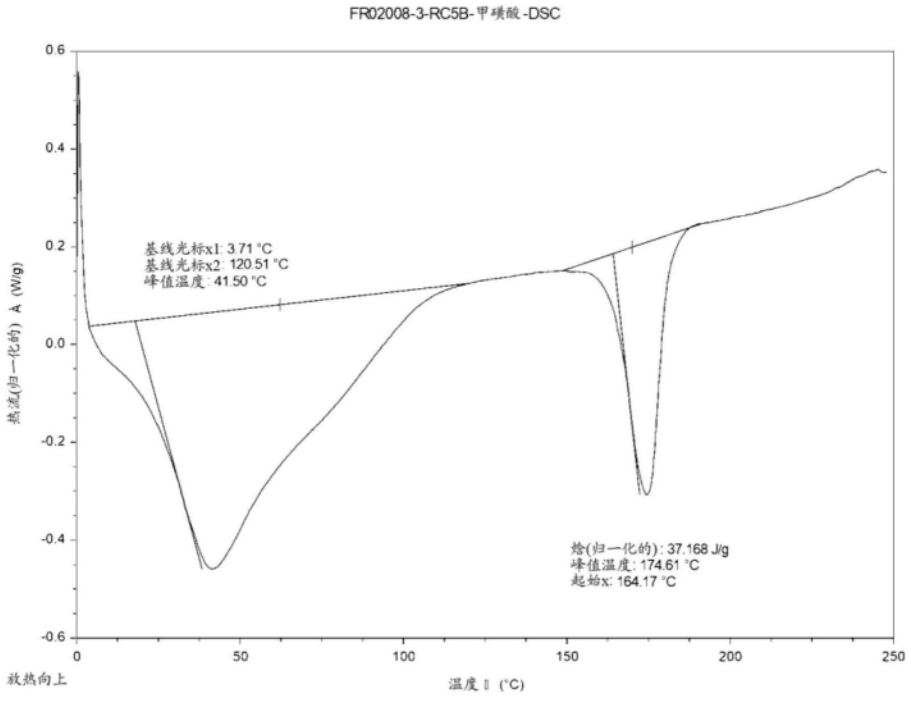

FR02008-3-RC5B-甲磺酸-DSC
热流(归一化的) ∧ (W/g)
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
基线光标x1: 3.71 °C
基线光标x2: 120.51 °C
峰值温度: 41.50 °C
焓(归一化的): 37.168 J/g
峰值温度: 174.61 °C
起始x: 164.17 °C
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 ‖ (°C)

图10B

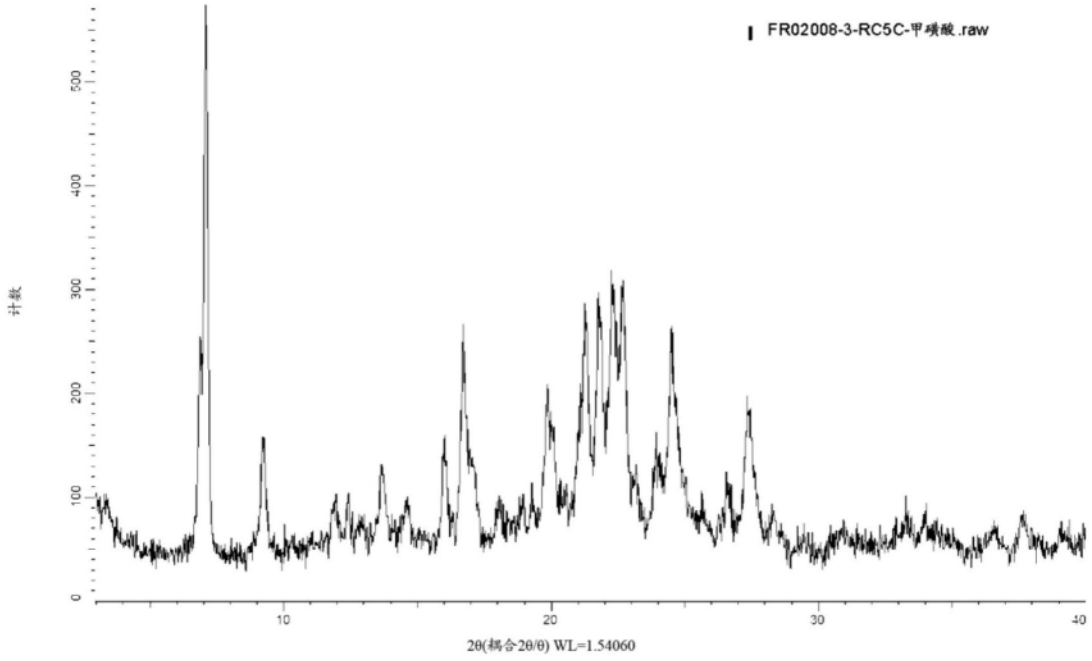

FR02008-3-RC5C-甲磺酸.raw
计数
0
100
200
300
400
500
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图11A

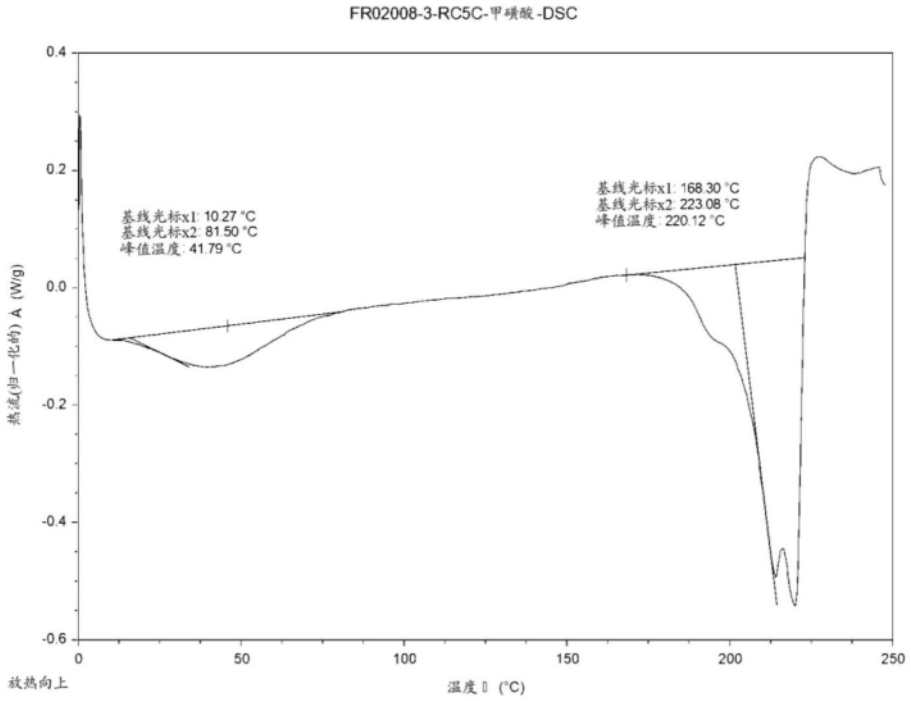

FR02008-3-RC5C-甲磺酸-DSC
基线光标x1: 10.27 °C
基线光标x2: 81.50 °C
峰值温度: 41.79 °C
基线光标x1: 168.30 °C
基线光标x2: 223.08 °C
峰值温度: 220.12 °C
热流(归一化的) A (W/g)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图11B

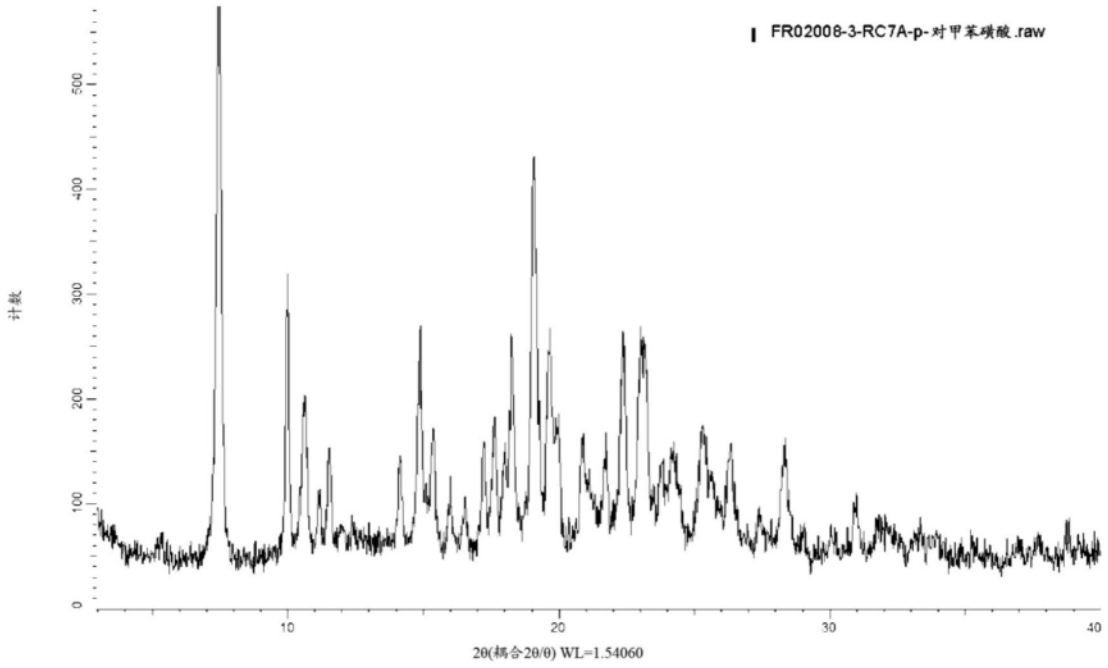

FR02008-3-RC7A-p-对甲苯磺酸.raw
计数
0
100
200
300
400
500
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图12A

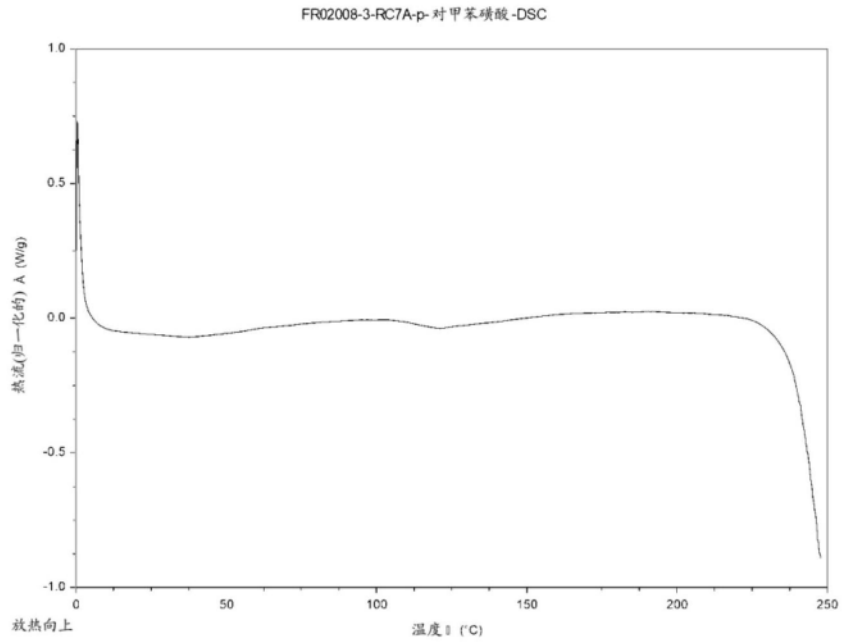

FR02008-3-RC7A-p-对甲苯磺酸-DSC
热流(归一化的) A (W/g)
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图12B

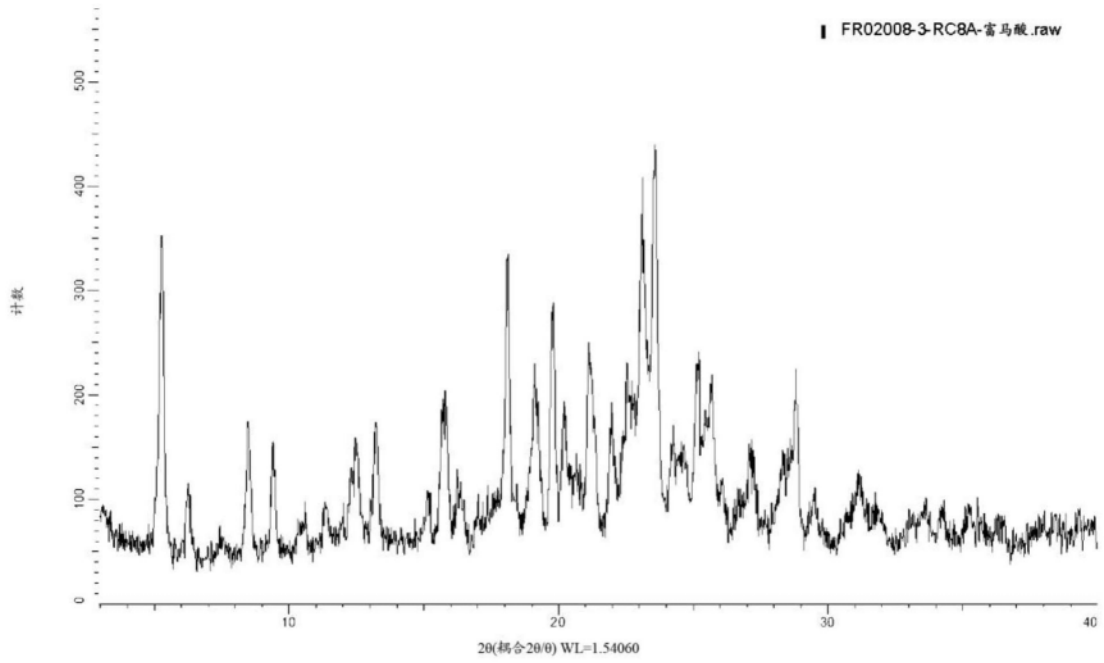

FR02008-3-RC8A-富马酸.raw
计数
0
100
200
300
400
500
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图13A

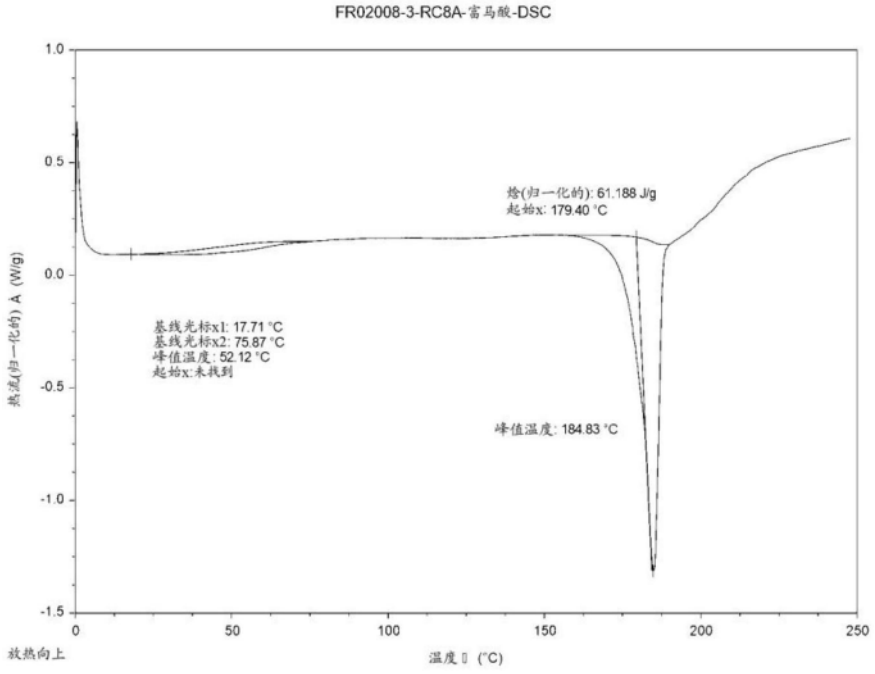

FR02008-3-RC8A-富马酸-DSC
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
0
50
100
150
200
250
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
温度 (°C)
焓(归一化的): 61.188 J/g
起始x: 179.40 °C
基线光标x1: 17.71 °C
基线光标x2: 75.87 °C
峰值温度: 52.12 °C
起始x:未找到
峰值温度: 184.83 °C

图13B

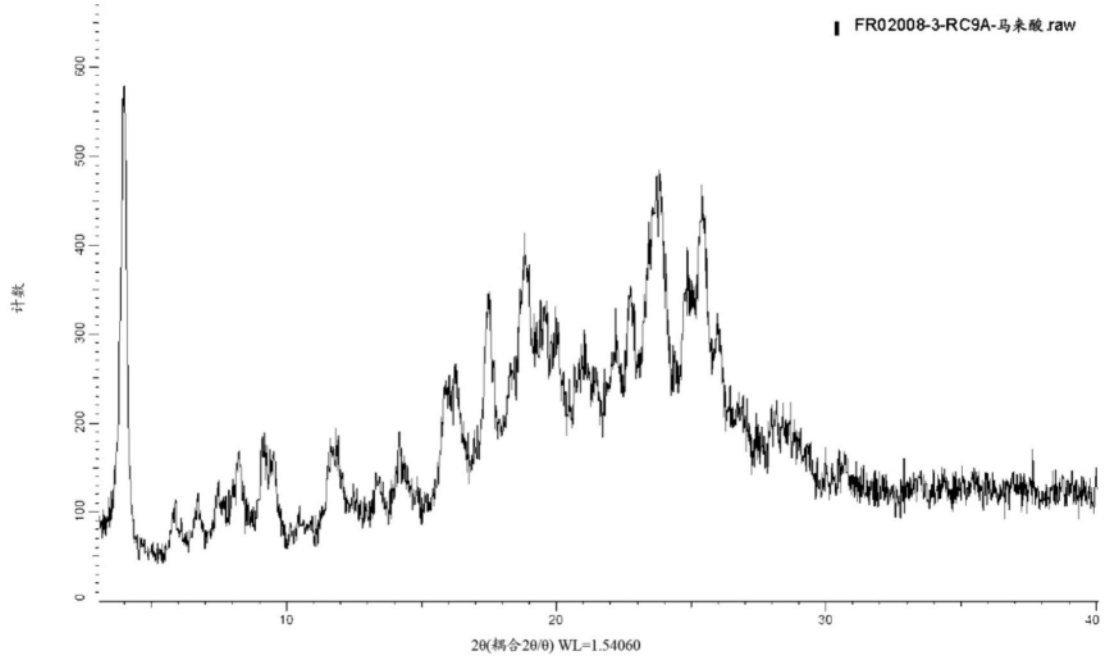

FR02008-3-RC9A-马来酸.raw
计数
0
100
200
300
400
500
600
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图14A

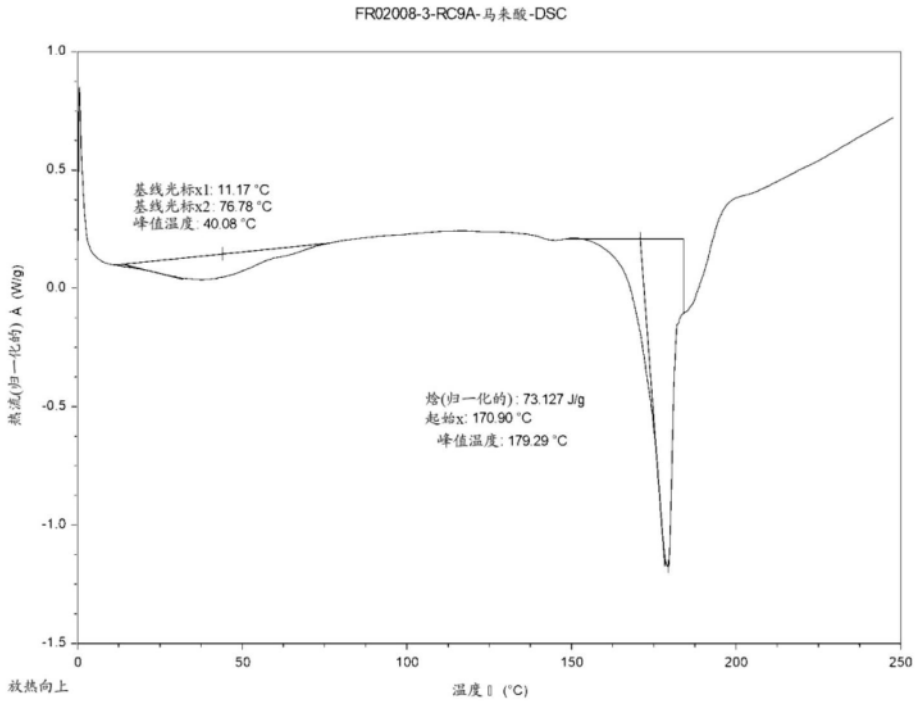

FR02008-3-RC9A-马来酸-DSC
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
基线光标x1: 11.17 °C
基线光标x2: 76.78 °C
峰值温度: 40.08 °C
焓(归一化的): 73.127 J/g
起始x: 170.90 °C
峰值温度: 179.29 °C
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
0
50
100
150
200
250
温度 ℃ (°C)

图14B

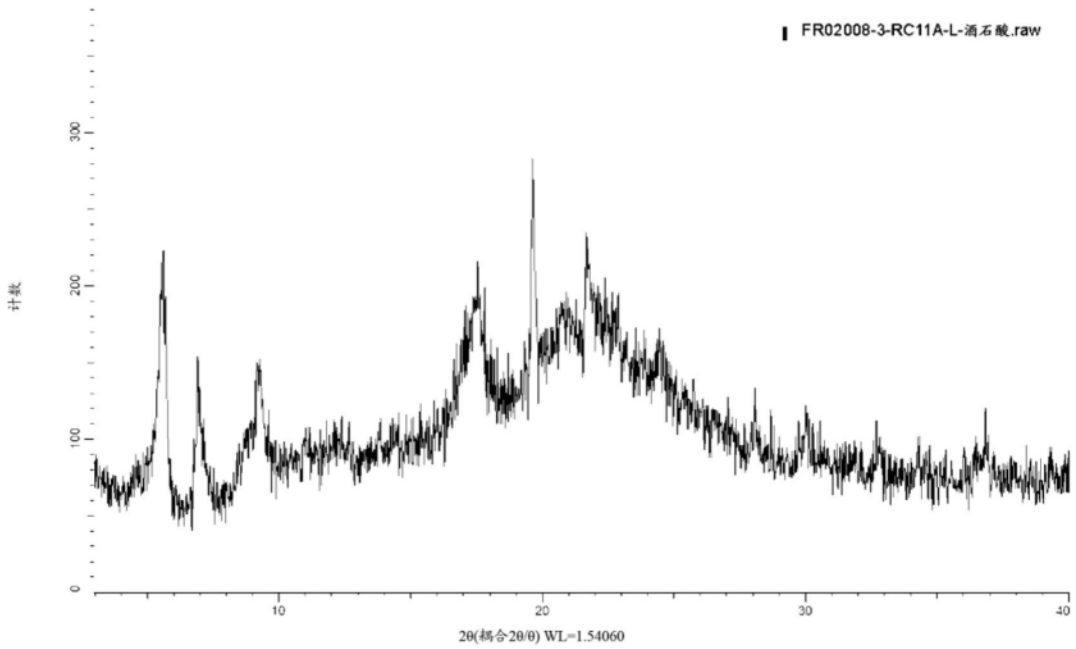

FR02008-3-RC11A-L-酒石酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图15A

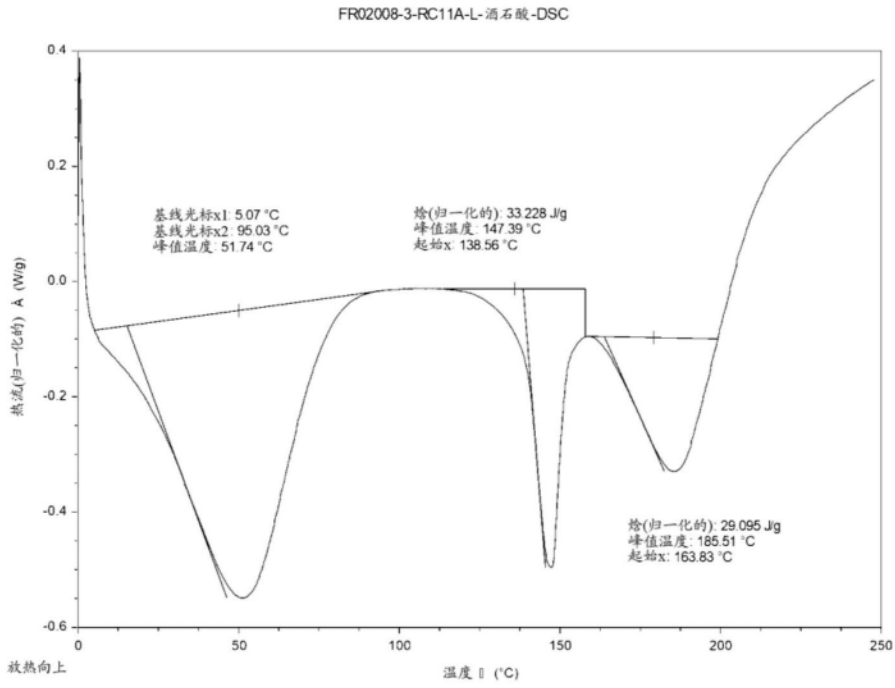

FR02008-3-RC11A-L-酒石酸-DSC
基线光标x1: 5.07 °C
基线光标x2: 95.03 °C
峰值温度: 51.74 °C
焓(归一化的): 33.228 J/g
峰值温度: 147.39 °C
起始x: 138.56 °C
焓(归一化的): 29.095 J/g
峰值温度: 185.51 °C
起始x: 163.83 °C
热流(归一化的) A (W/g)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 ℃ (°C)

图15B

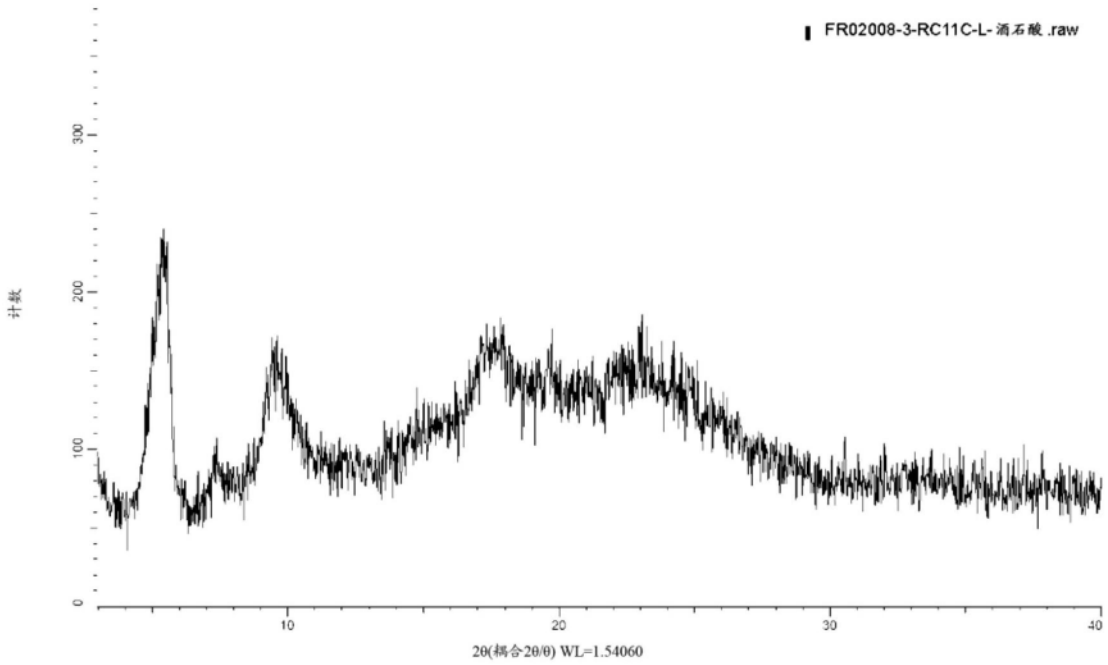

FR02008-3-RC11C-L-酒石酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图16A

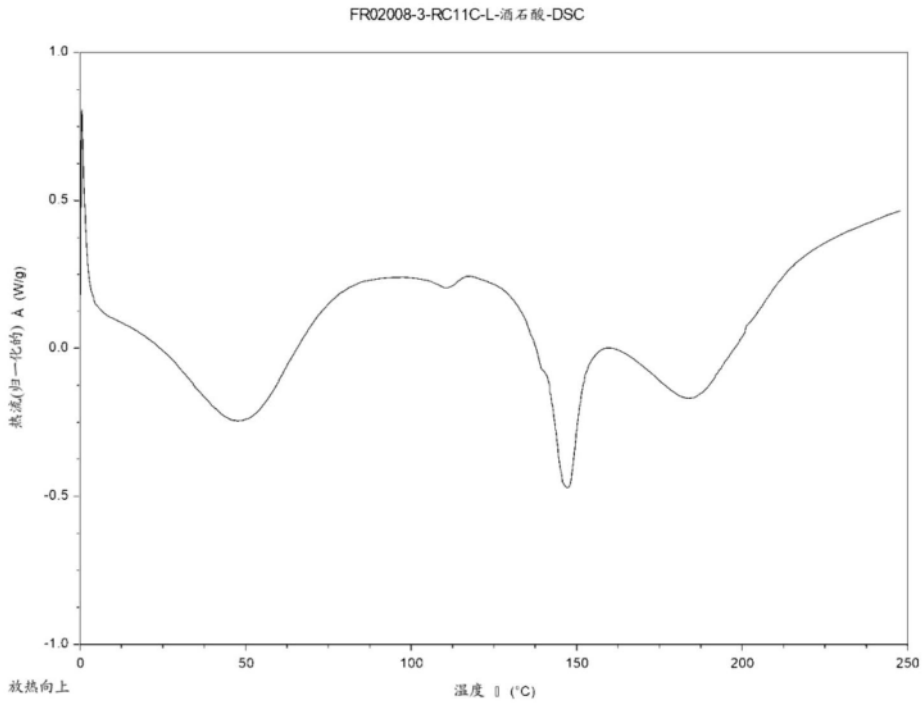

FR02008-3-RC11C-L-酒石酸-DSC
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
0
50
100
150
200
250
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
温度 ℃ (°C)

图16B

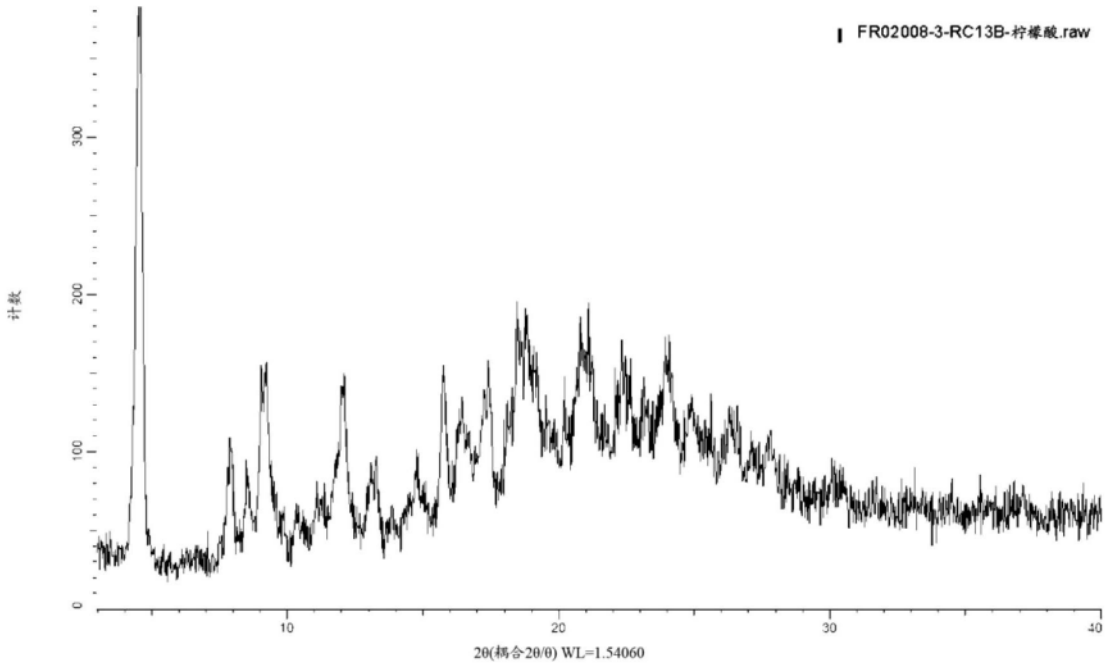

FR02008-3-RC13B-柠檬酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图17A

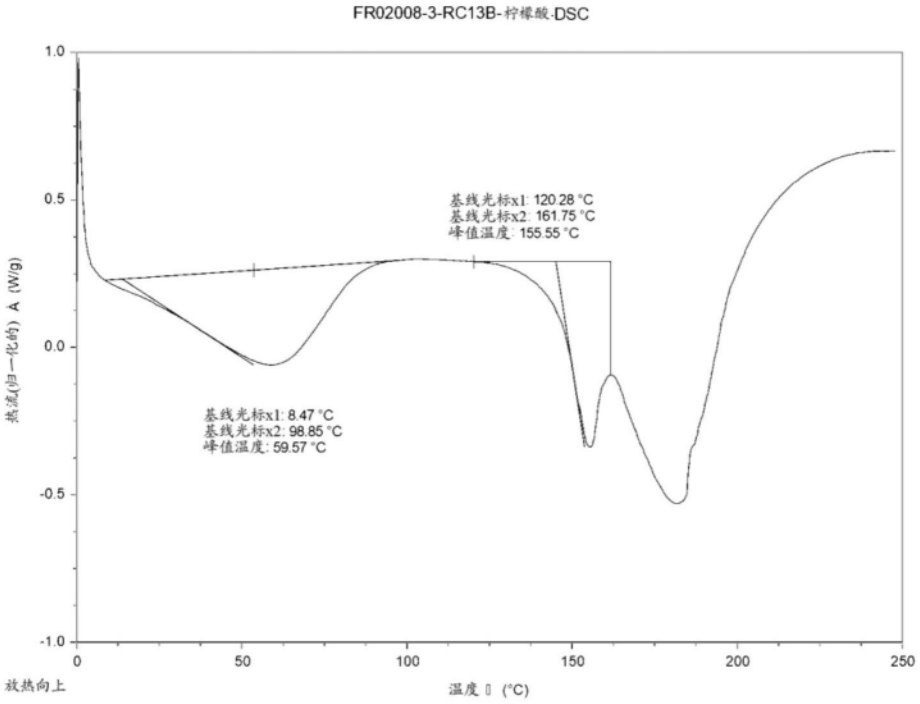

FR02008-3-RC13B-柠檬酸-DSC
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
热流(归一化的) A (W/g)
基线光标x1: 120.28 °C
基线光标x2: 161.75 °C
峰值温度: 155.55 °C
基线光标x1: 8.47 °C
基线光标x2: 98.85 °C
峰值温度: 59.57 °C
0
50
100
150
200
250
放热向上
温度 (°C)

图17B

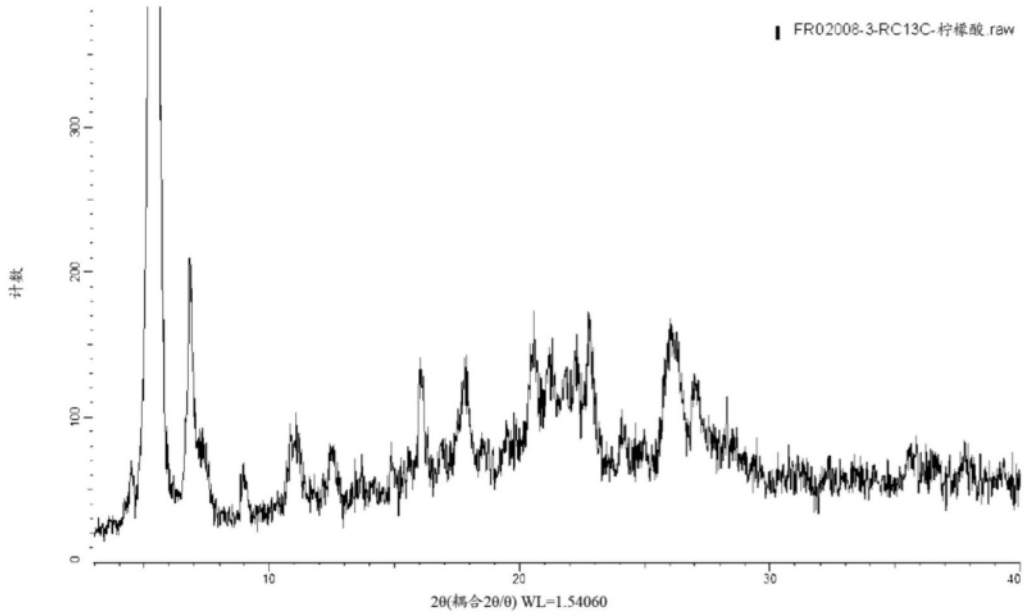

FR02008-3-RC13C-柠檬酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图18A

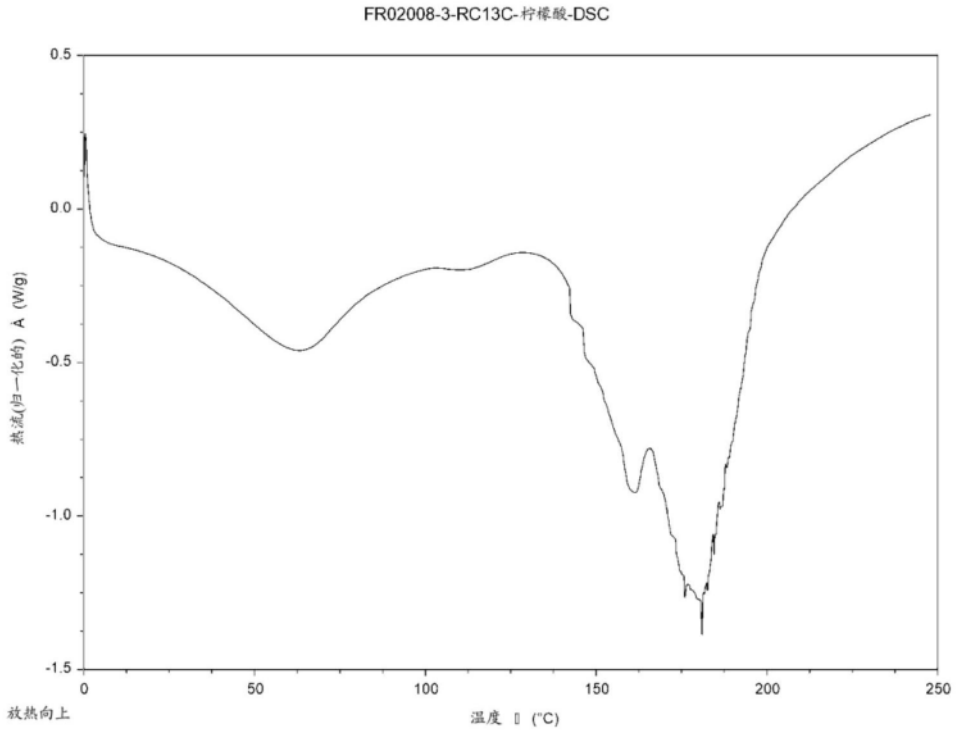

FR02008-3-RC13C-柠檬酸-DSC
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
0
50
100
150
200
250
温度 ℃ (°C)

图18B

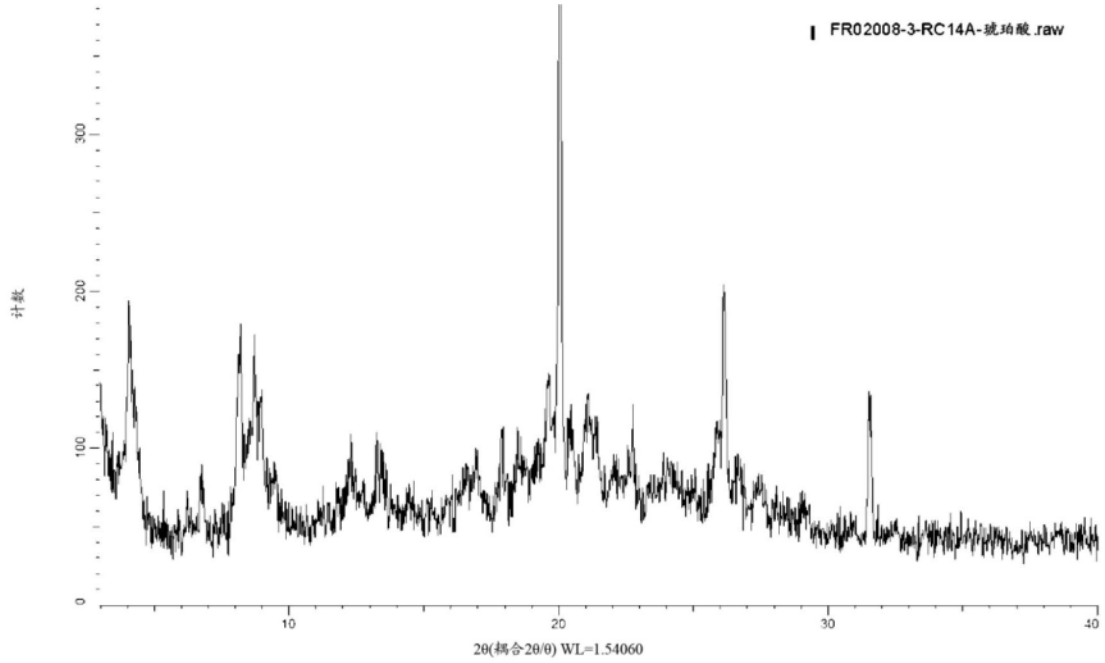

FR02008-3-RC14A-琥珀酸.raw
计数
0
100
200
300
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图19A

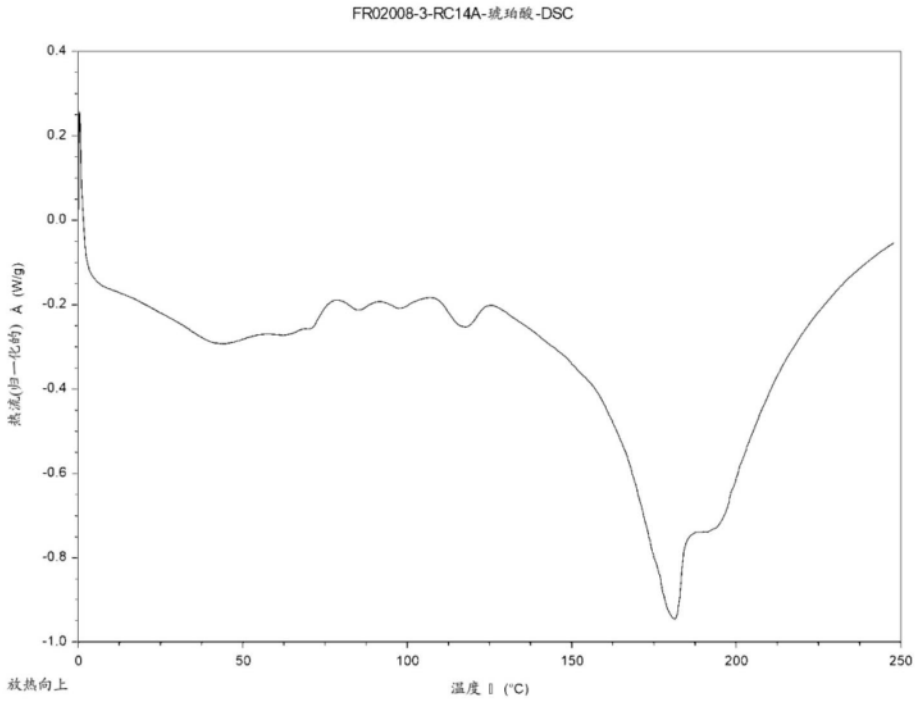

FR02008-3-RC14A-琥珀酸-DSC
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
0
50
100
150
200
250
温度 ℃ (°C)

图19B

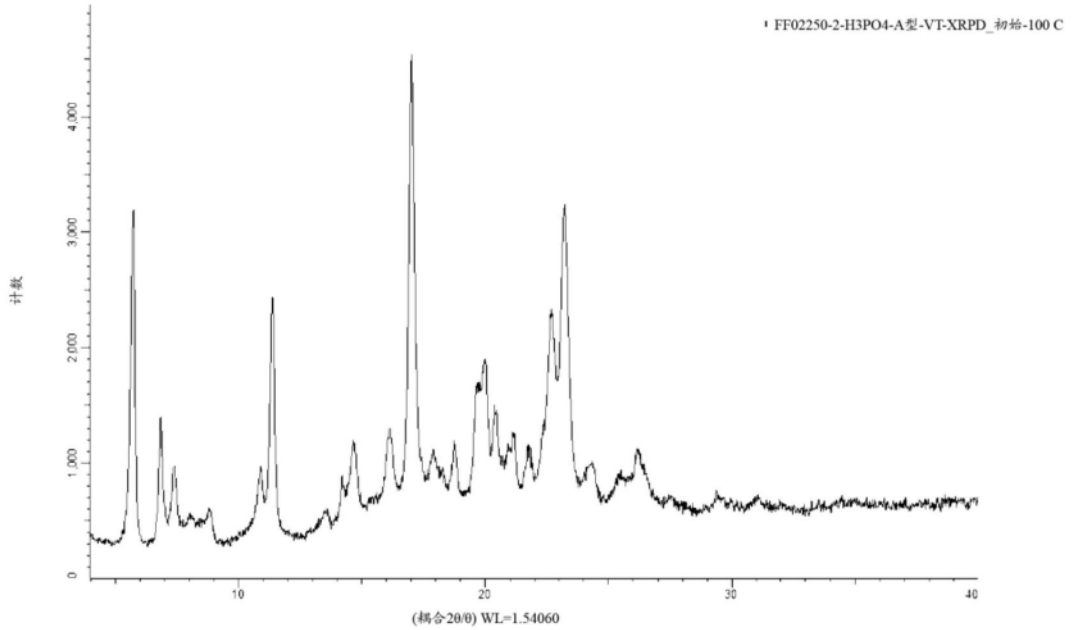

FF02250-2-H3PO4-A型-VT-XRPD_初始-100 C
计数
4,000
3,000
2,000
1,000
0
10
20
30
40
(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图20

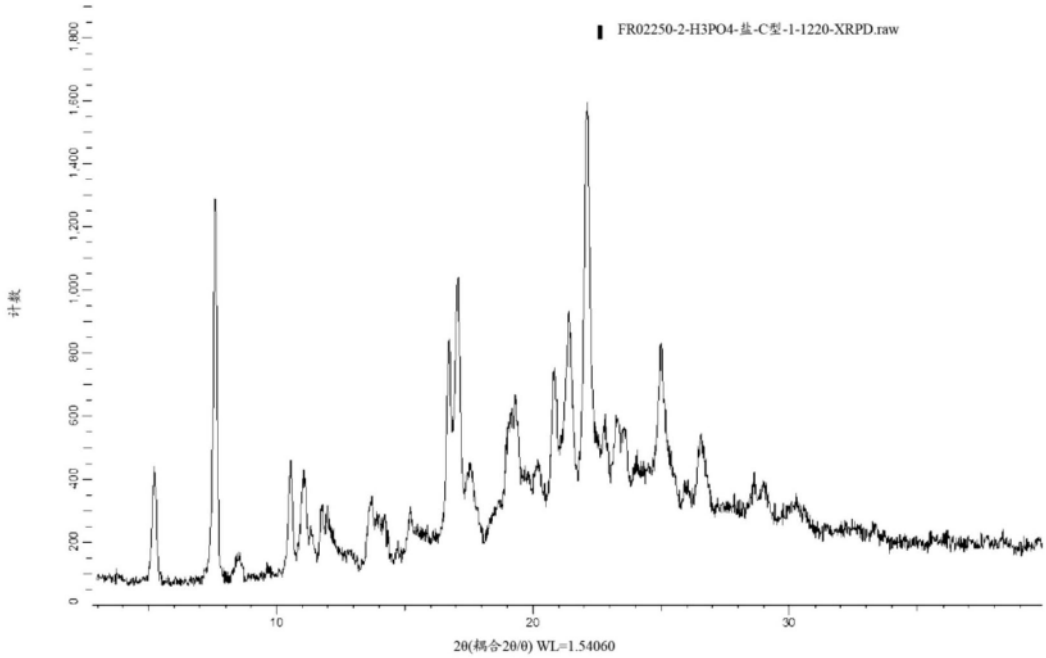

FR02250-2-H3PO4-盐-C型-1-1220-XRPD.raw
计数
1,800
1,600
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图21A

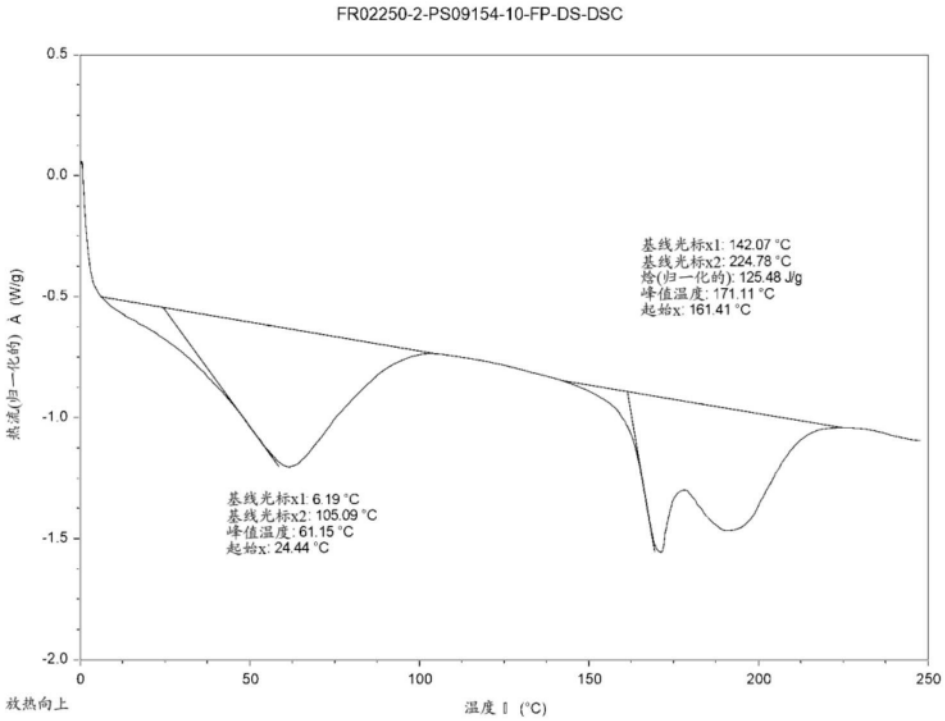

FR02250-2-PS09154-10-FP-DS-DSC
热流(归一化的) A (W/g)
放热向上
温度 ℃ (°C)
基线光标x1: 142.07 °C
基线光标x2: 224.78 °C
焓(归一化的): 125.48 J/g
峰值温度: 171.11 °C
起始x: 161.41 °C
基线光标x1: 6.19 °C
基线光标x2: 105.09 °C
峰值温度: 61.15 °C
起始x: 24.44 °C

图21B

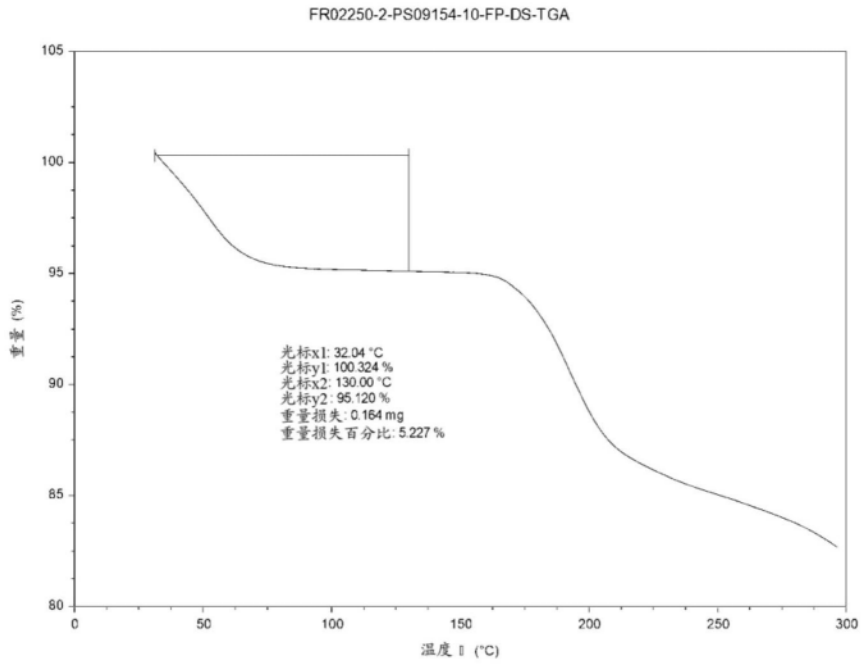

FR02250-2-PS09154-10-FP-DS-TGA
重量 (%)
温度 ℃ (°C)
光标x1: 32.04 °C
光标y1: 100.324 %
光标x2: 130.00 °C
光标y2: 95.120 %
重量损失: 0.164 mg
重量损失百分比: 5.227 %

图21C

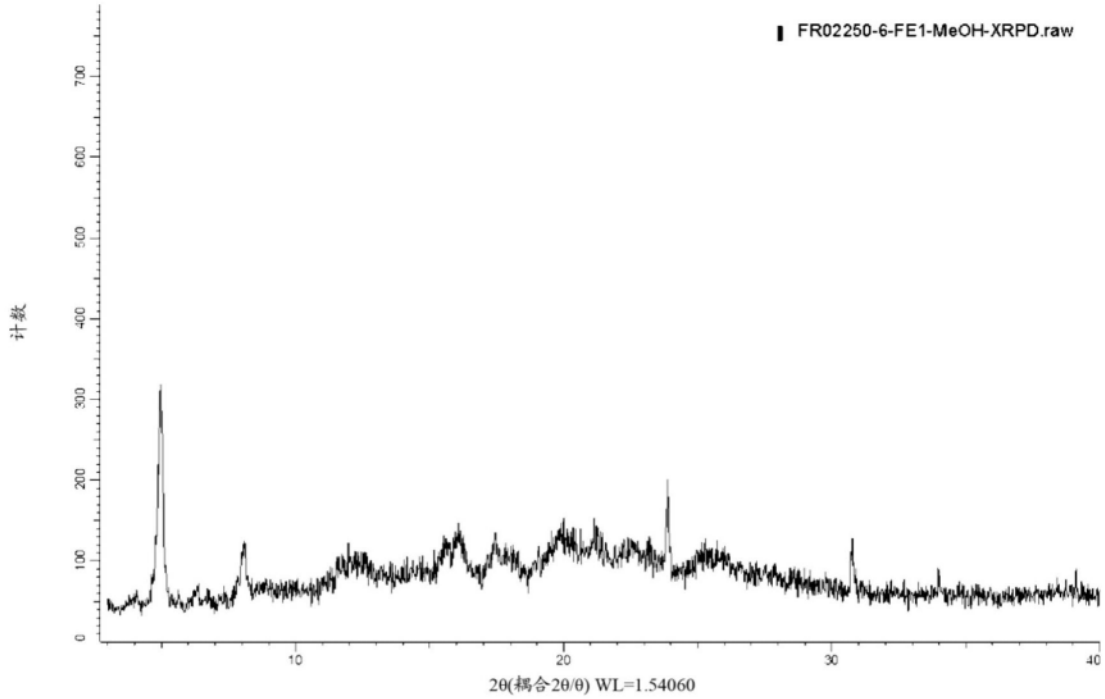

FR02250-6-FE1-MeOH-XRPD.raw
计数
0
100
200
300
400
500
600
700
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图22A

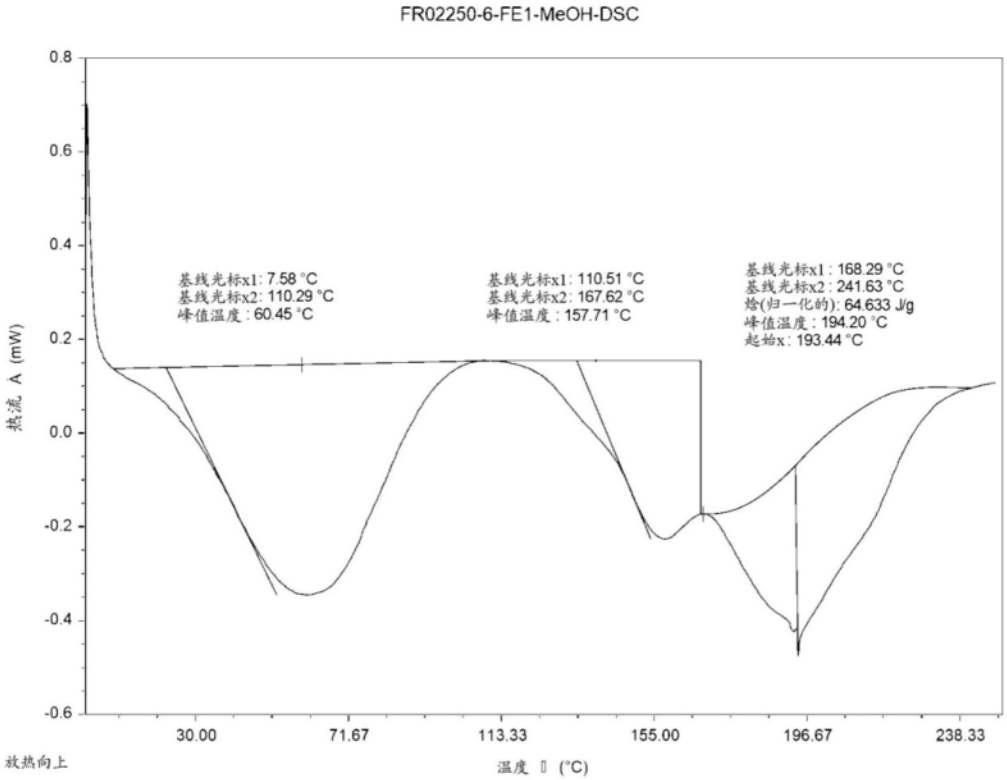

FR02250-6-FE1-MeOH-DSC
基线光标x1: 7.58 °C
基线光标x2: 110.29 °C
峰值温度 : 60.45 °C
基线光标x1: 110.51 °C
基线光标x2: 167.62 °C
峰值温度 : 157.71 °C
基线光标x1 : 168.29 °C
基线光标x2 : 241.63 °C
焓(归一化的): 64.633 J/g
峰值温度 : 194.20 °C
起始x : 193.44 °C
热流 A (mW)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
30.00
71.67
113.33
155.00
196.67
238.33
放热向上
温度 (°C)

图22B

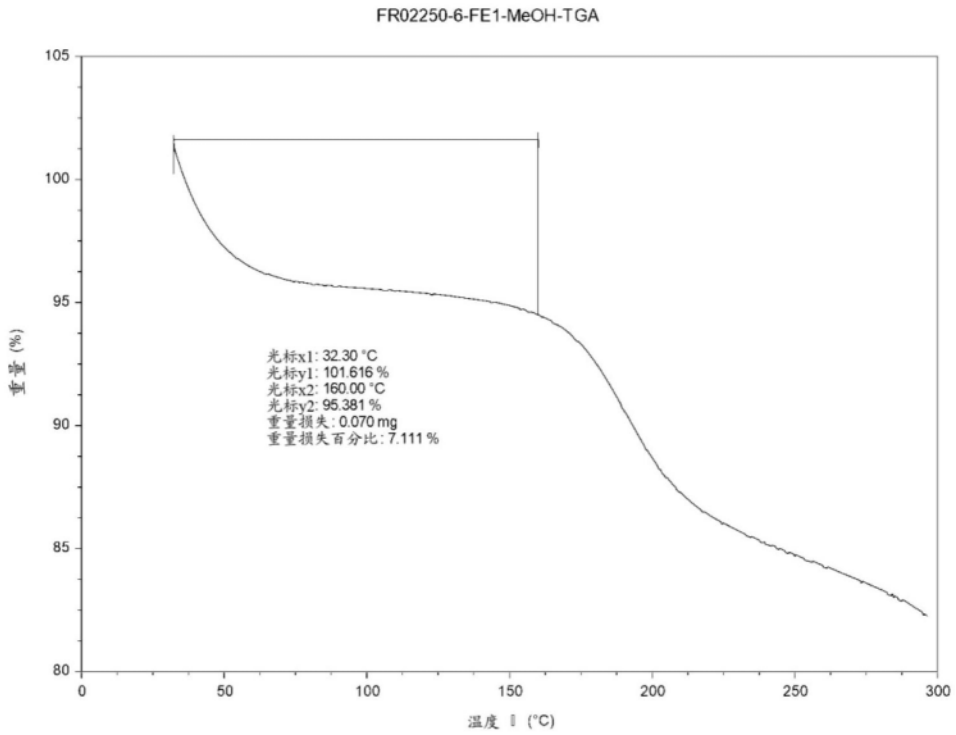

FR02250-6-FE1-MeOH-TGA
重量 (%)
温度 ℃ (°C)
光标x1: 32.30 °C
光标y1: 101.616 %
光标x2: 160.00 °C
光标y2: 95.381 %
重量损失: 0.070 mg
重量损失百分比: 7.111 %

图22C

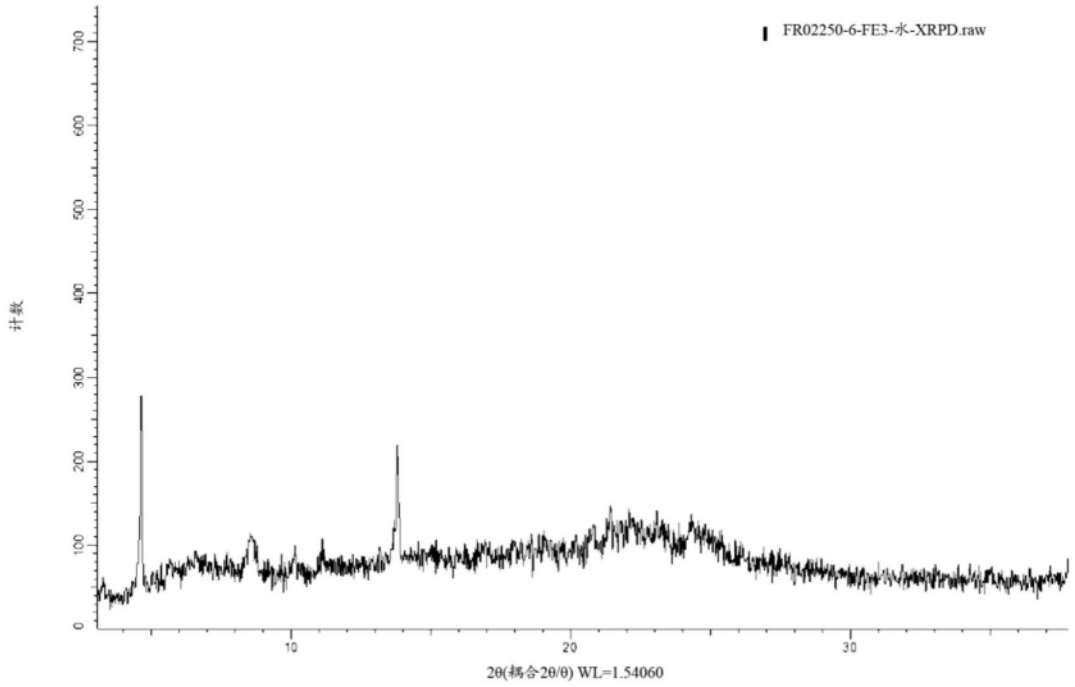

FR02250-6-FE3-水-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图23A

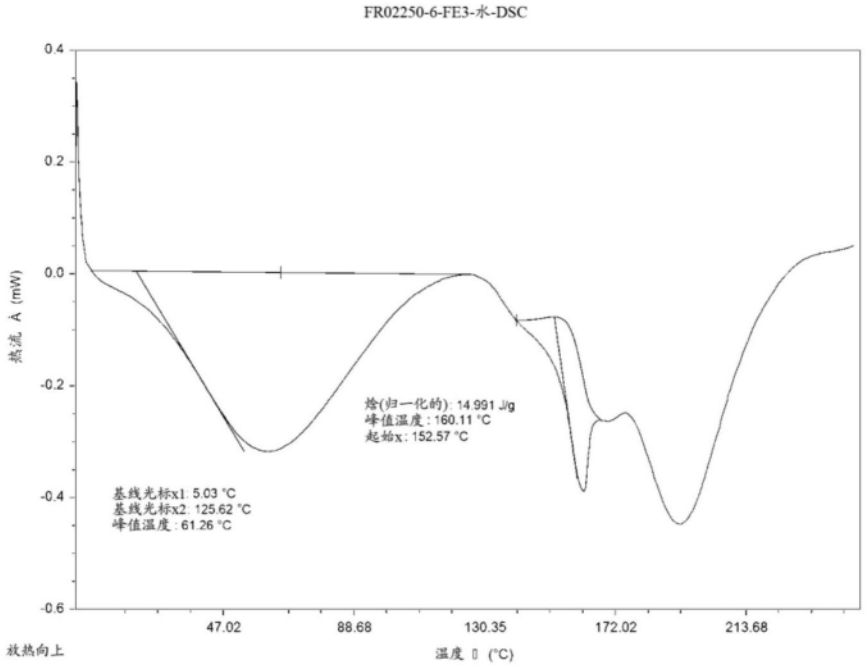

FR02250-6-FE3-水-DSC
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
热流 A (mW)
焓(归一化的): 14.991 J/g
峰值温度 : 160.11 °C
起始x : 152.57 °C
基线光标x1: 5.03 °C
基线光标x2: 125.62 °C
峰值温度 : 61.26 °C
47.02
88.68
130.35
172.02
213.68
放热向上
温度 (°C)

图23B

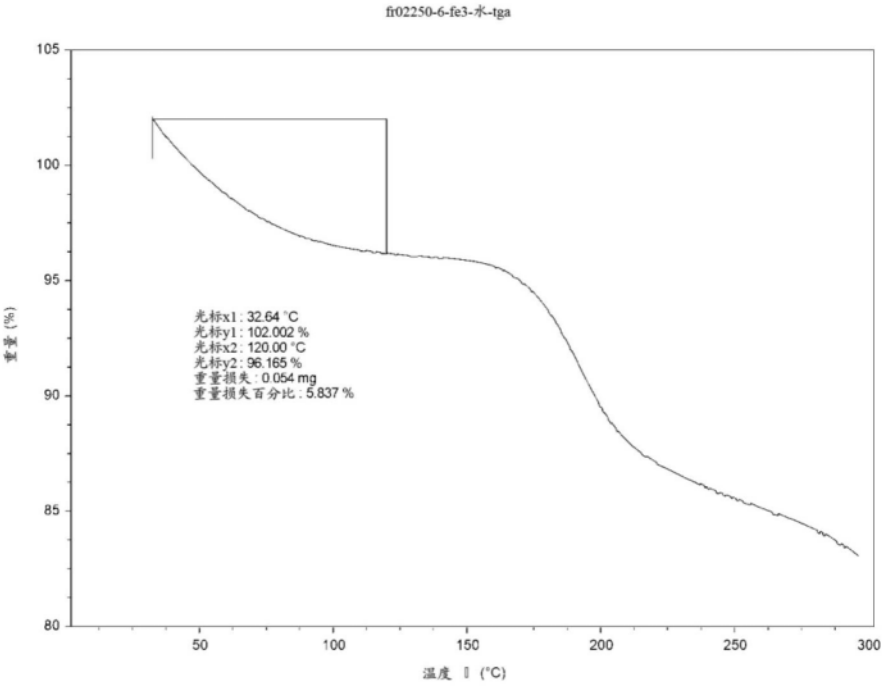

fr02250-6-fe3-水-tga
105
100
95
90
85
80
重量 (%)
光标x1 : 32.64 °C
光标y1 : 102.002 %
光标x2 : 120.00 °C
光标y2 : 96.165 %
重量损失 : 0.054 mg
重量损失百分比 : 5.837 %
50
100
150
200
250
300
温度 (°C)

图23C

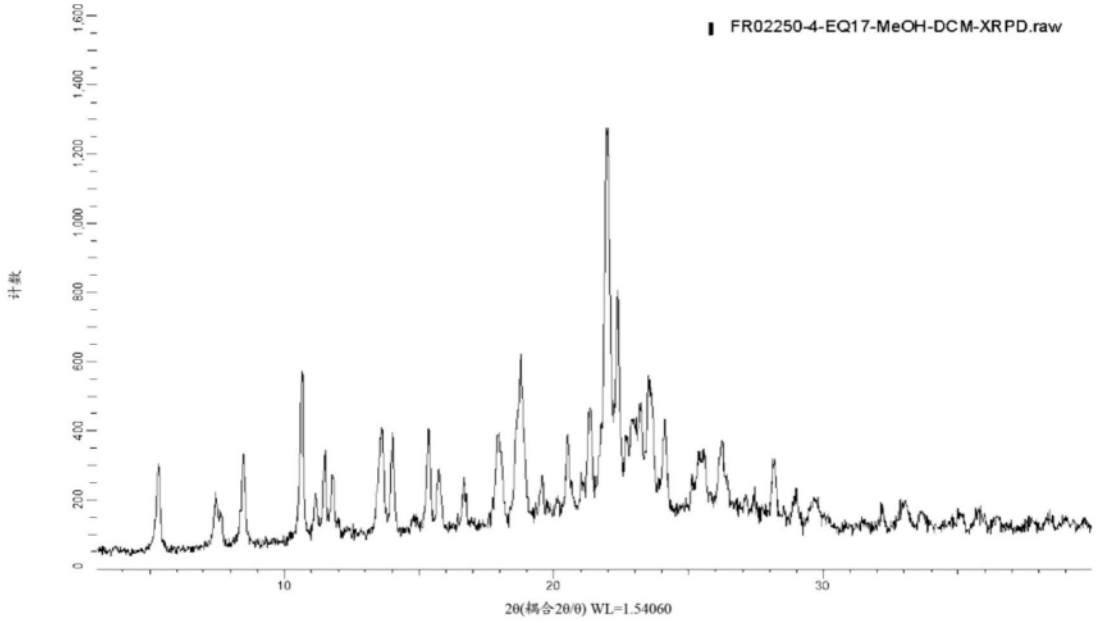

FR02250-4-EQ17-MeOH-DCM-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图24

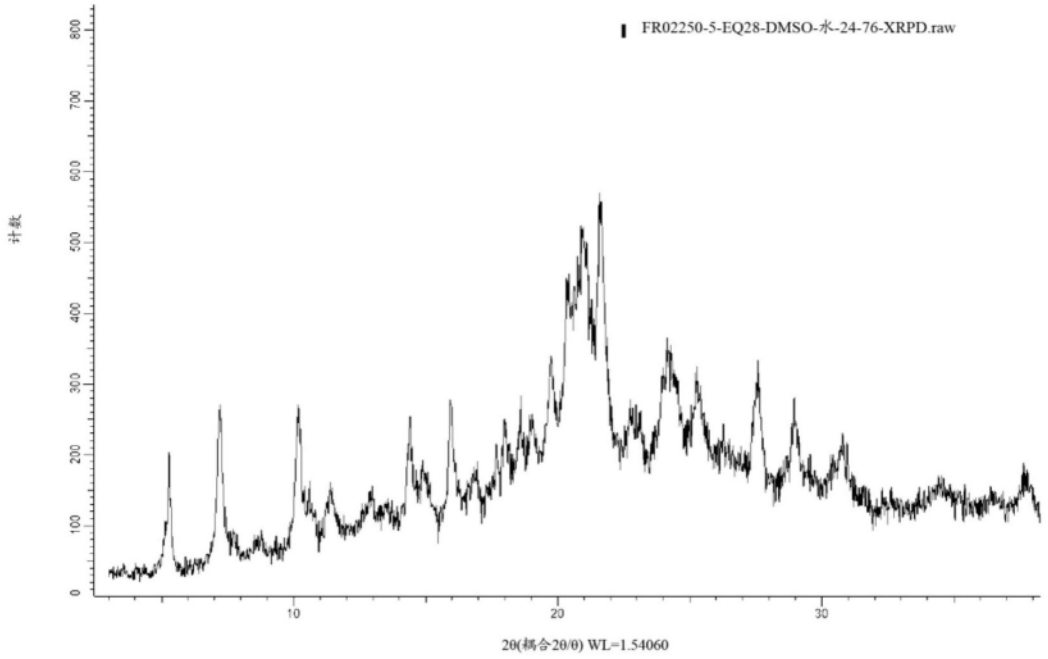

FR02250-5-EQ28-DMSO-水-24-76-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图25A

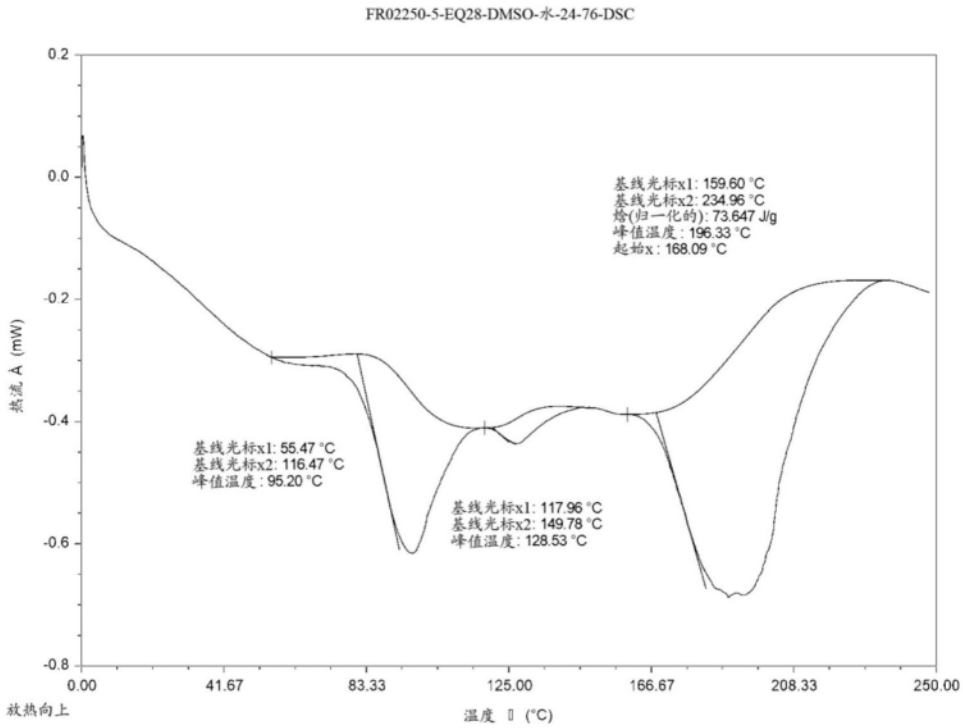

FR02250-5-EQ28-DMSO-水-24-76-DSC
基线光标x1: 159.60 °C
基线光标x2: 234.96 °C
焓(归一化的): 73.647 J/g
峰值温度: 196.33 °C
起始x: 168.09 °C
基线光标x1: 55.47 °C
基线光标x2: 116.47 °C
峰值温度: 95.20 °C
基线光标x1: 117.96 °C
基线光标x2: 149.78 °C
峰值温度: 128.53 °C
热流 A (mW)
放热向上
温度 (°C)

图25B

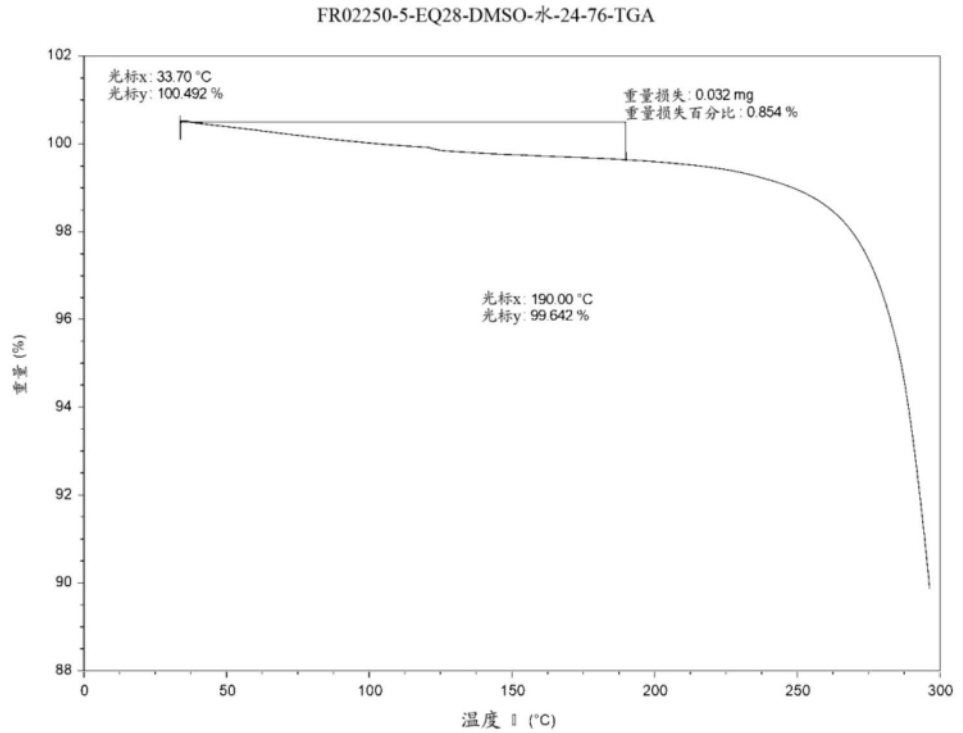

FR02250-5-EQ28-DMSO-水-24-76-TGA
光标x: 33.70 °C
光标y: 100.492 %
重量损失: 0.032 mg
重量损失百分比: 0.854 %
光标x: 190.00 °C
光标y: 99.642 %
重量 (%)
温度 (°C)

图25C

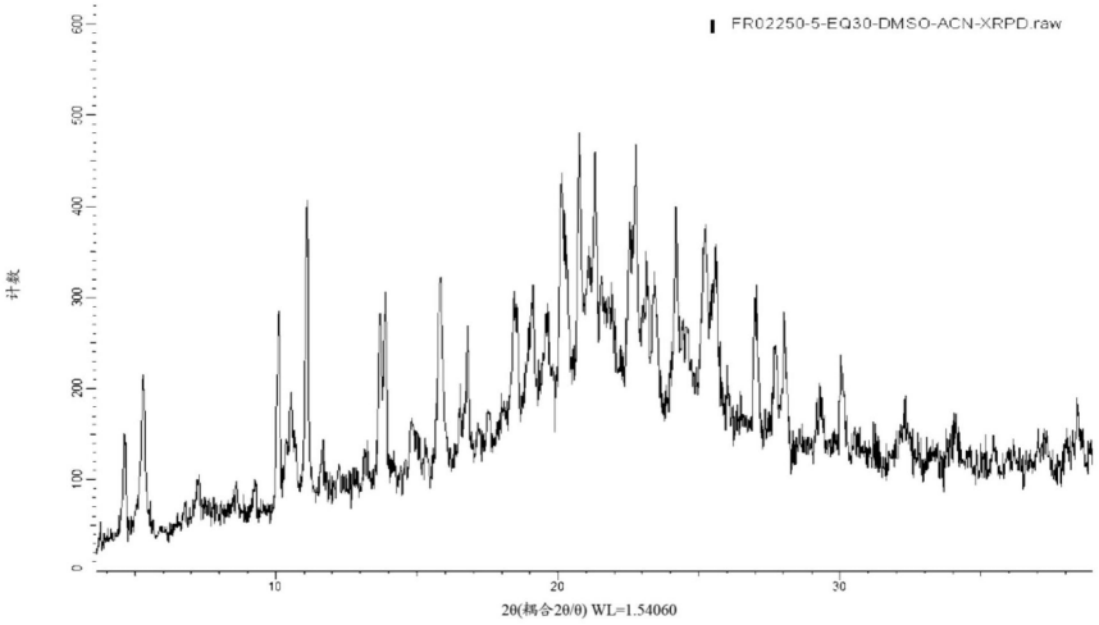

FR02250-5-EQ30-DMSO-ACN-XRPD.raw
计数
0
100
200
300
400
500
600
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图26A

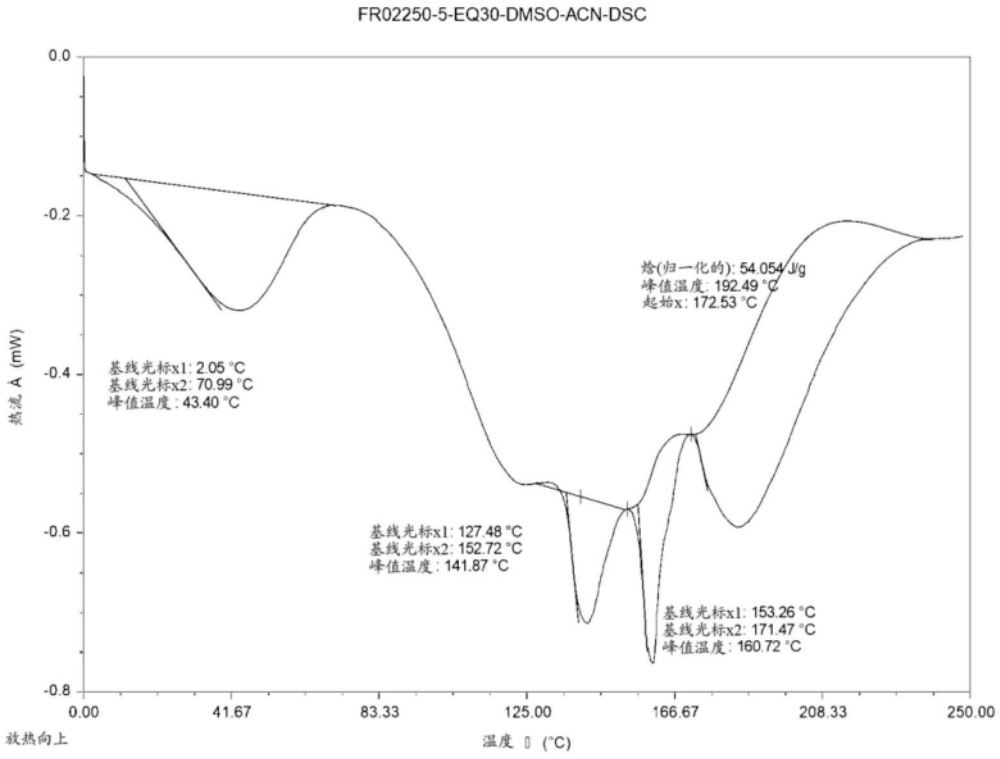

FR02250-5-EQ30-DMSO-ACN-DSC
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
热流 A (mW)
放热向上
0.00
41.67
83.33
125.00
166.67
208.33
250.00
温度 (°C)
基线光标x1: 2.05 °C
基线光标x2: 70.99 °C
峰值温度: 43.40 °C
焓(归一化的): 54.054 J/g
峰值温度: 192.49 °C
起始x: 172.53 °C
基线光标x1: 127.48 °C
基线光标x2: 152.72 °C
峰值温度: 141.87 °C
基线光标x1: 153.26 °C
基线光标x2: 171.47 °C
峰值温度: 160.72 °C

图26B

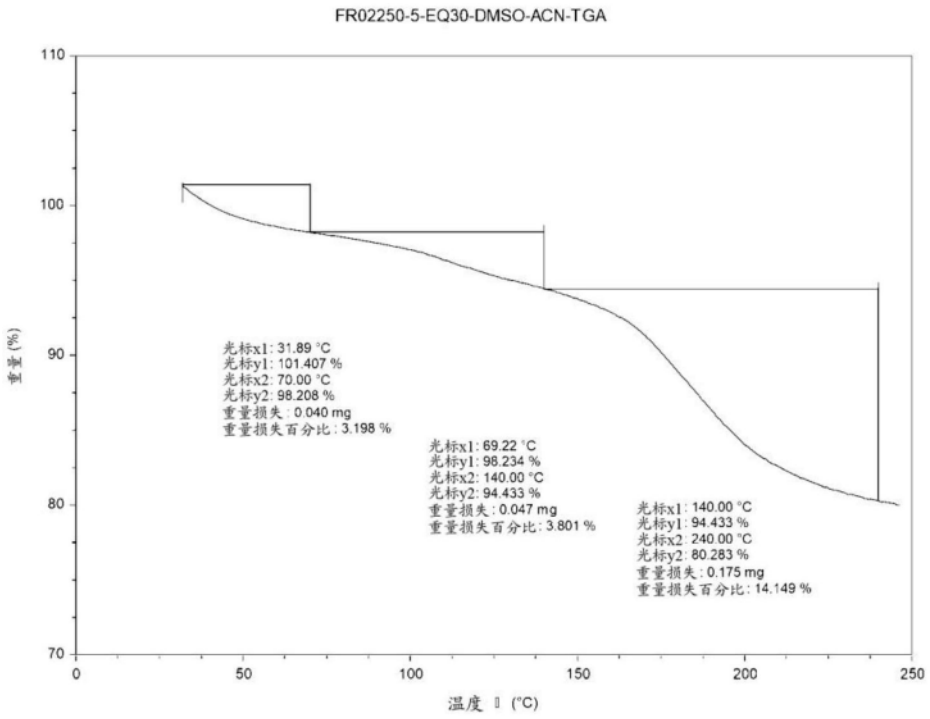

FR02250-5-EQ30-DMSO-ACN-TGA
重量 (%)
温度 ℃ (°C)
光标x1: 31.89 °C
光标y1: 101.407 %
光标x2: 70.00 °C
光标y2: 98.208 %
重量损失: 0.040 mg
重量损失百分比: 3.198 %
光标x1: 69.22 °C
光标y1: 98.234 %
光标x2: 140.00 °C
光标y2: 94.433 %
重量损失: 0.047 mg
重量损失百分比: 3.801 %
光标x1: 140.00 °C
光标y1: 94.433 %
光标x2: 240.00 °C
光标y2: 80.283 %
重量损失: 0.175 mg
重量损失百分比: 14.149 %

图26C

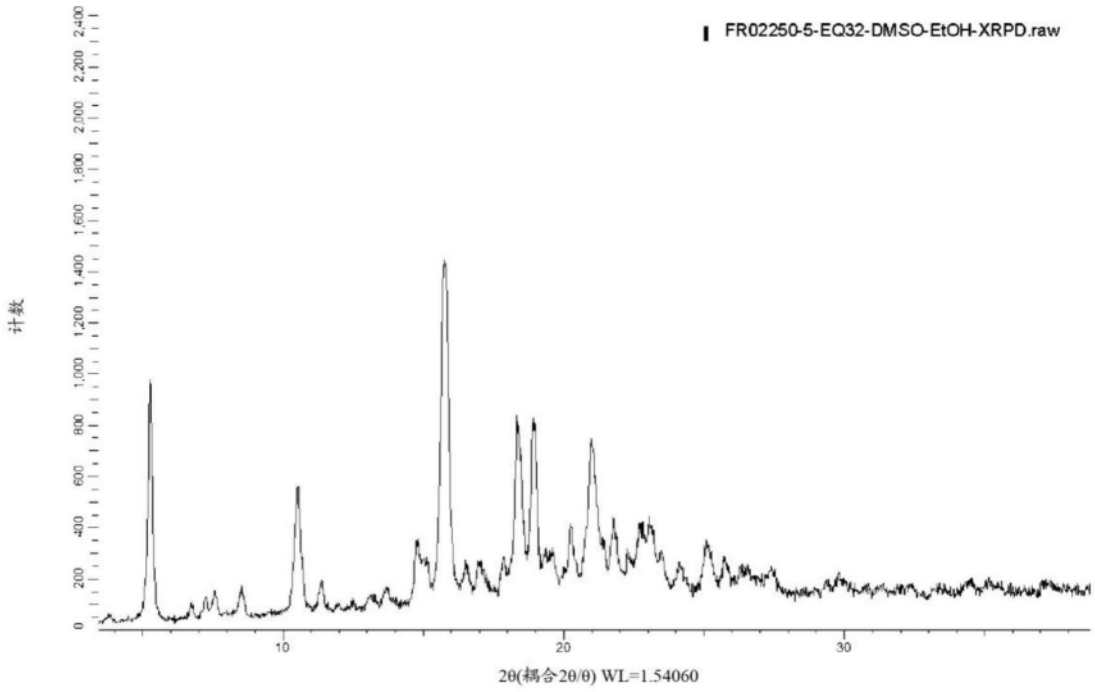

FR02250-5-EQ32-DMSO-EtOH-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图27A

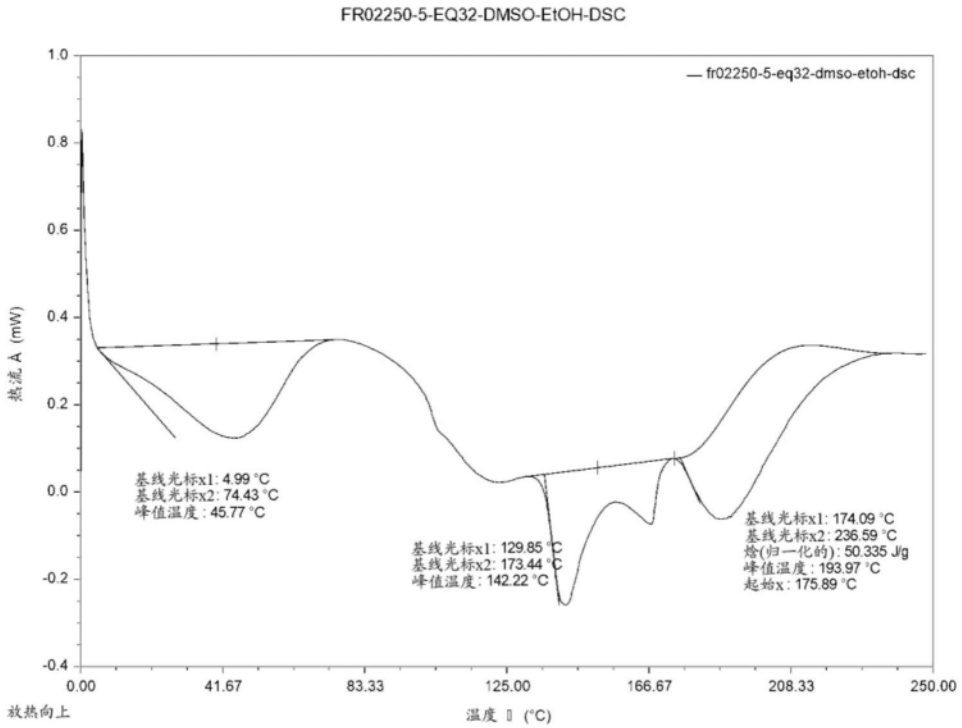

FR02250-5-EQ32-DMSO-EtOH-DSC
— fr02250-5-eq32-dmso-etoh-dsc
热流 A (mW)
基线光标x1: 4.99 °C
基线光标x2: 74.43 °C
峰值温度: 45.77 °C
基线光标x1: 129.85 °C
基线光标x2: 173.44 °C
峰值温度: 142.22 °C
基线光标x1: 174.09 °C
基线光标x2: 236.59 °C
焓(归一化的): 50.335 J/g
峰值温度: 193.97 °C
起始x: 175.89 °C
放热向上
温度 (°C)

图27B

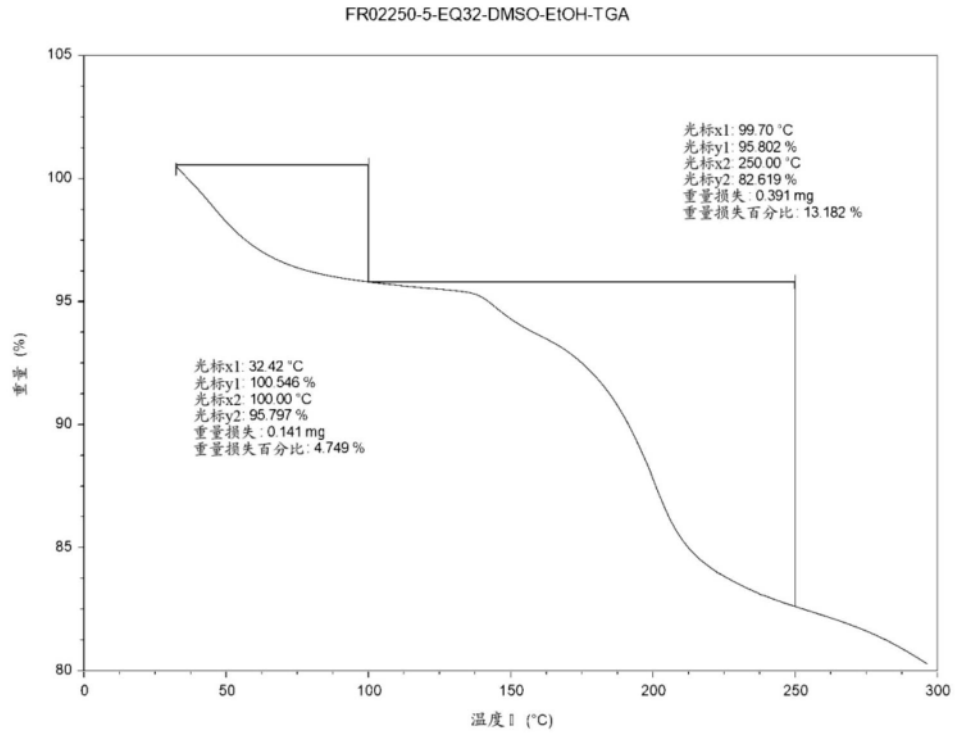

FR02250-5-EQ32-DMSO-EtOH-TGA
光标x1: 99.70 °C
光标y1: 95.802 %
光标x2: 250.00 °C
光标y2: 82.619 %
重量损失: 0.391 mg
重量损失百分比: 13.182 %
光标x1: 32.42 °C
光标y1: 100.546 %
光标x2: 100.00 °C
光标y2: 95.797 %
重量损失: 0.141 mg
重量损失百分比: 4.749 %
重量 (%)
温度 (°C)

图27C

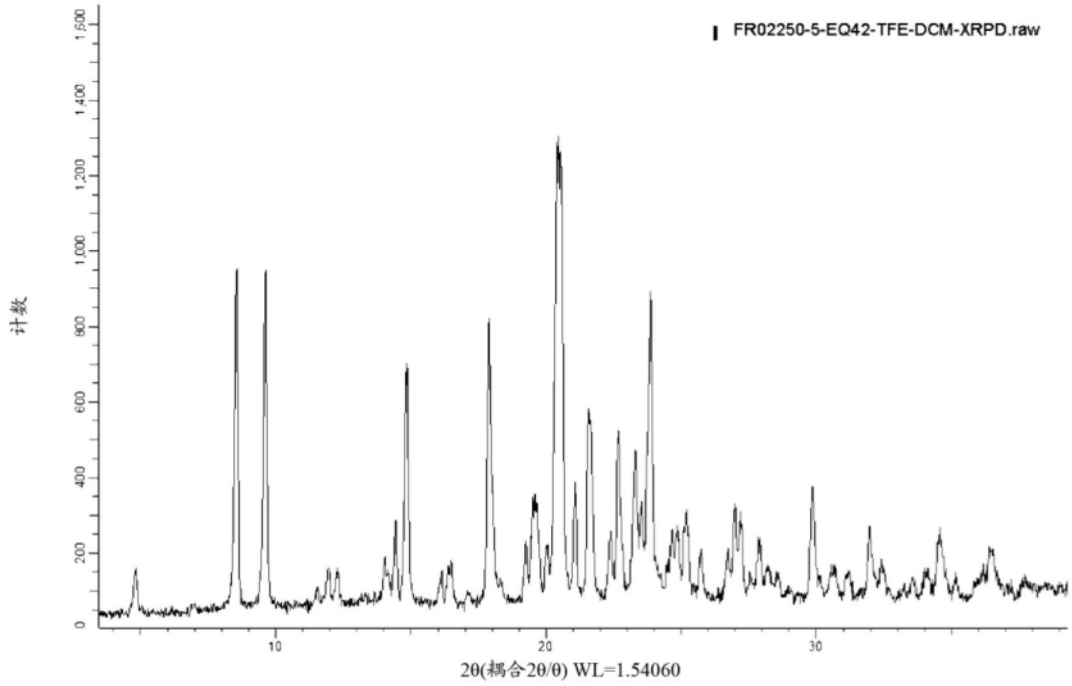

FR02250-5-EQ42-TFE-DCM-XRPD.raw
计数
0
200
400
600
800
1,000
1,200
1,400
1,600
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图28A

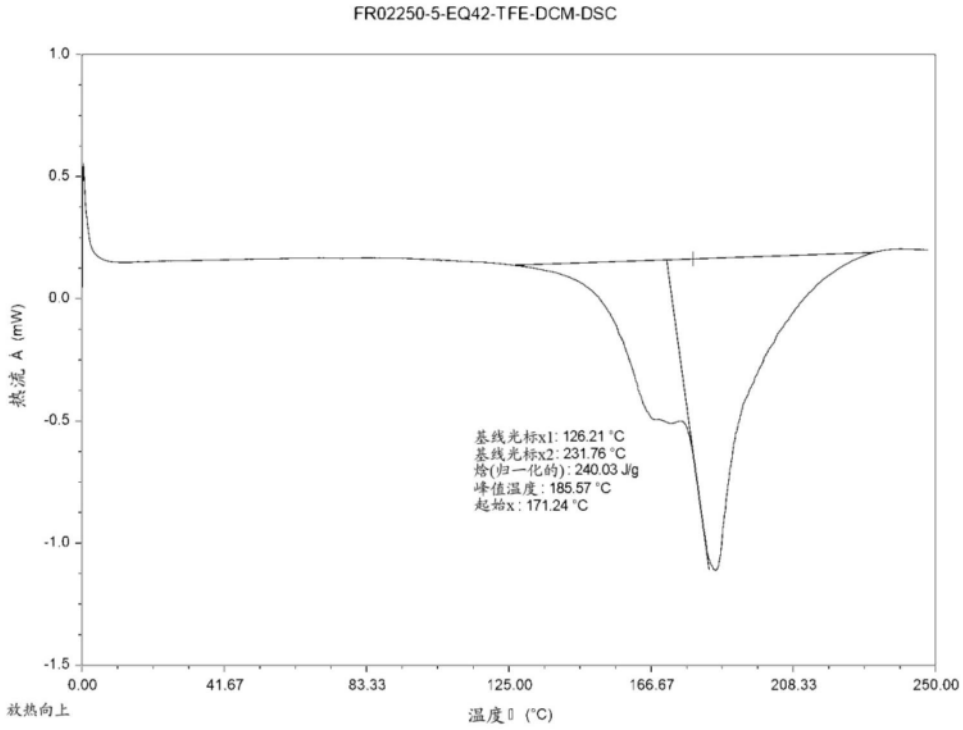

FR02250-5-EQ42-TFE-DCM-DSC
热流 A (mW)
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
基线光标x1: 126.21 °C
基线光标x2: 231.76 °C
焓(归一化的): 240.03 J/g
峰值温度: 185.57 °C
起始x: 171.24 °C
0.00
41.67
83.33
125.00
166.67
208.33
250.00
放热向上
温度 (°C)

图28B

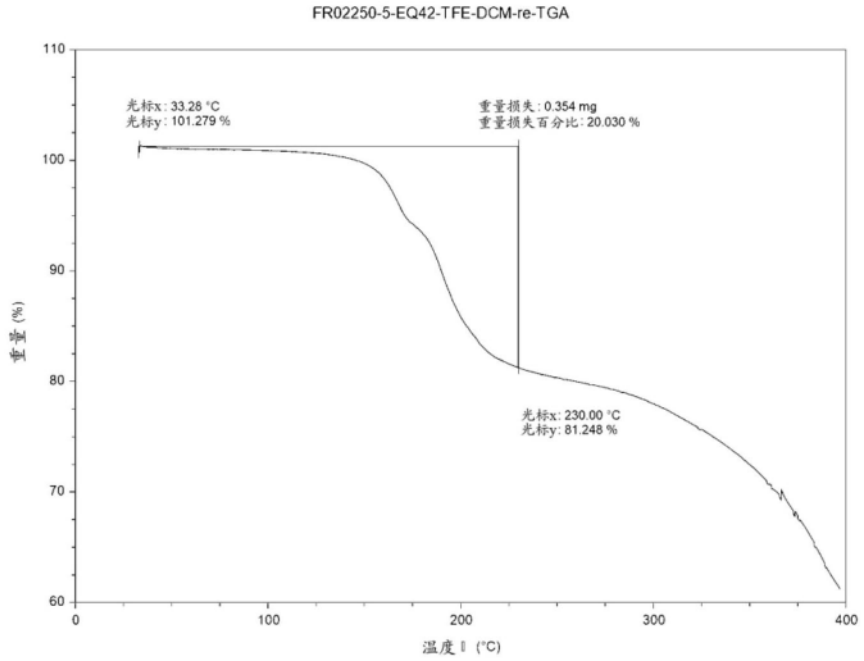

FR02250-5-EQ42-TFE-DCM-re-TGA
光标x: 33.28 °C
光标y: 101.279 %
重量损失: 0.354 mg
重量损失百分比: 20.030 %
光标x: 230.00 °C
光标y: 81.248 %
重量 (%)
温度 I (°C)

图28C

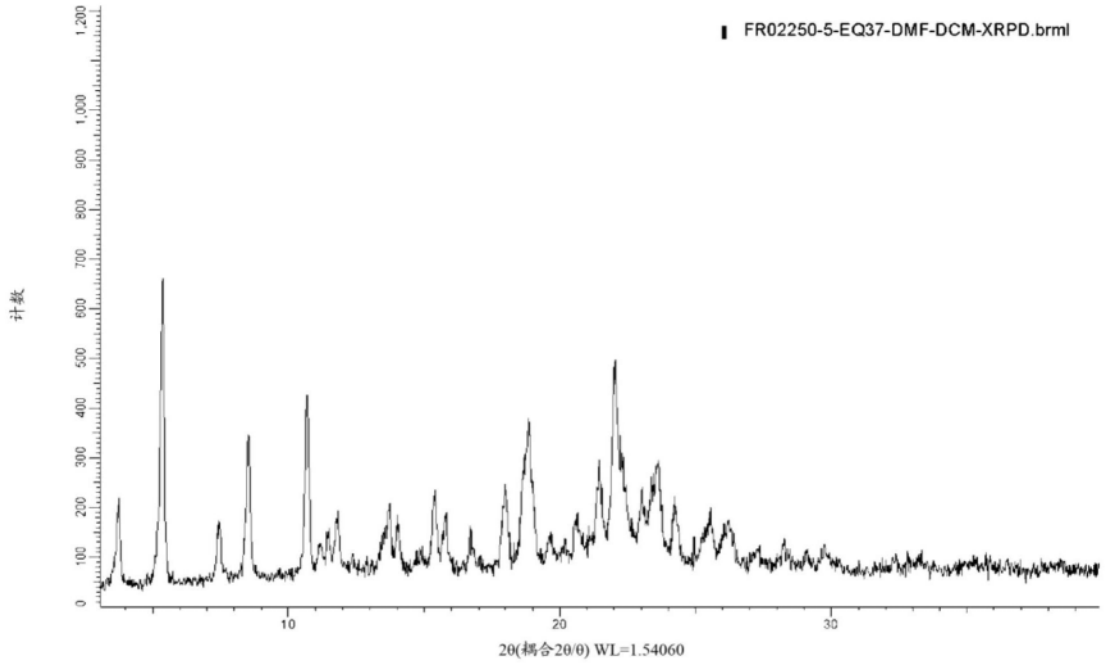

FR02250-5-EQ37-DMF-DCM-XRPD.brml
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图29A

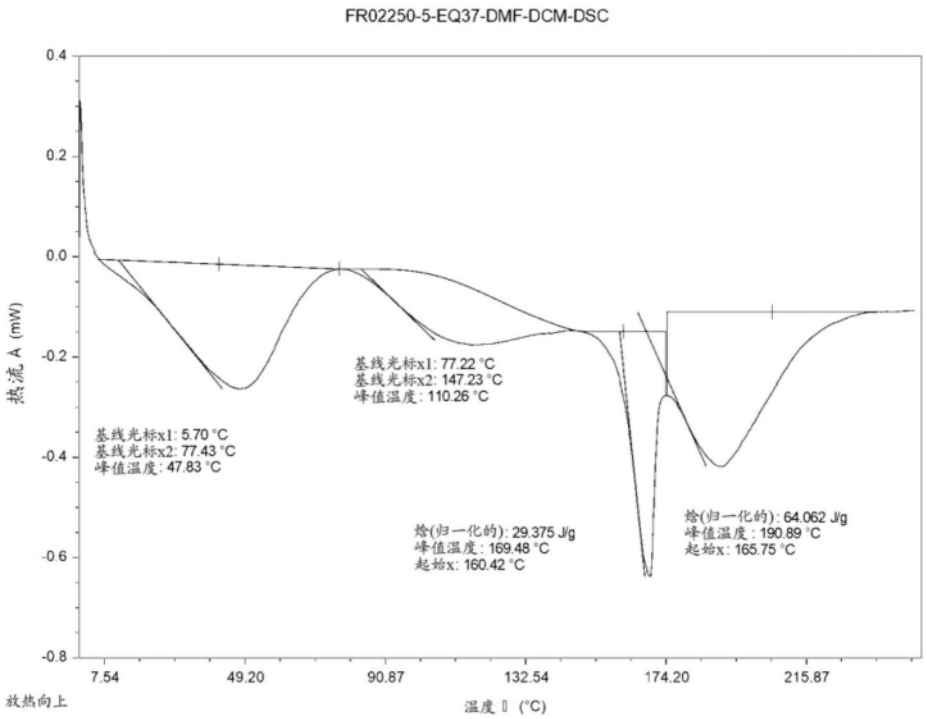

FR02250-5-EQ37-DMF-DCM-DSC
热流 A (mW)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
基线光标x1: 5.70 °C
基线光标x2: 77.43 °C
峰值温度: 47.83 °C
基线光标x1: 77.22 °C
基线光标x2: 147.23 °C
峰值温度: 110.26 °C
焓(归一化的): 29.375 J/g
峰值温度: 169.48 °C
起始x: 160.42 °C
焓(归一化的): 64.062 J/g
峰值温度: 190.89 °C
起始x: 165.75 °C
7.54
49.20
90.87
132.54
174.20
215.87
放热向上
温度 ℃ (°C)

图29B

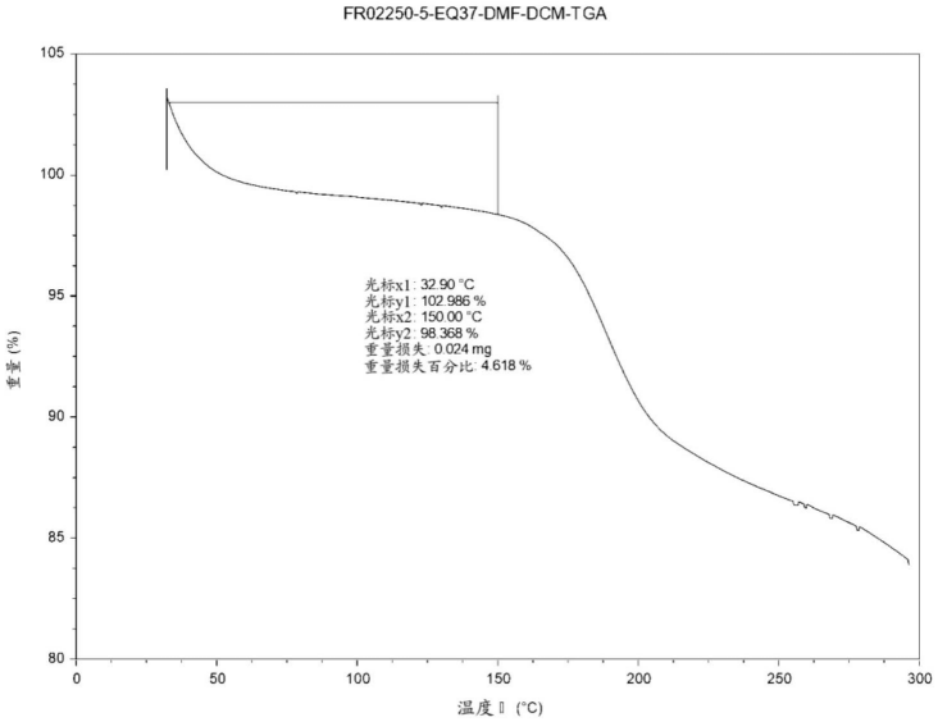

FR02250-5-EQ37-DMF-DCM-TGA
重量 (%)
105
100
95
90
85
80
光标x1: 32.90 °C
光标y1: 102.986 %
光标x2: 150.00 °C
光标y2: 98.368 %
重量损失: 0.024 mg
重量损失百分比: 4.618 %
0
50
100
150
200
250
300
温度 ℃ (°C)

图29C

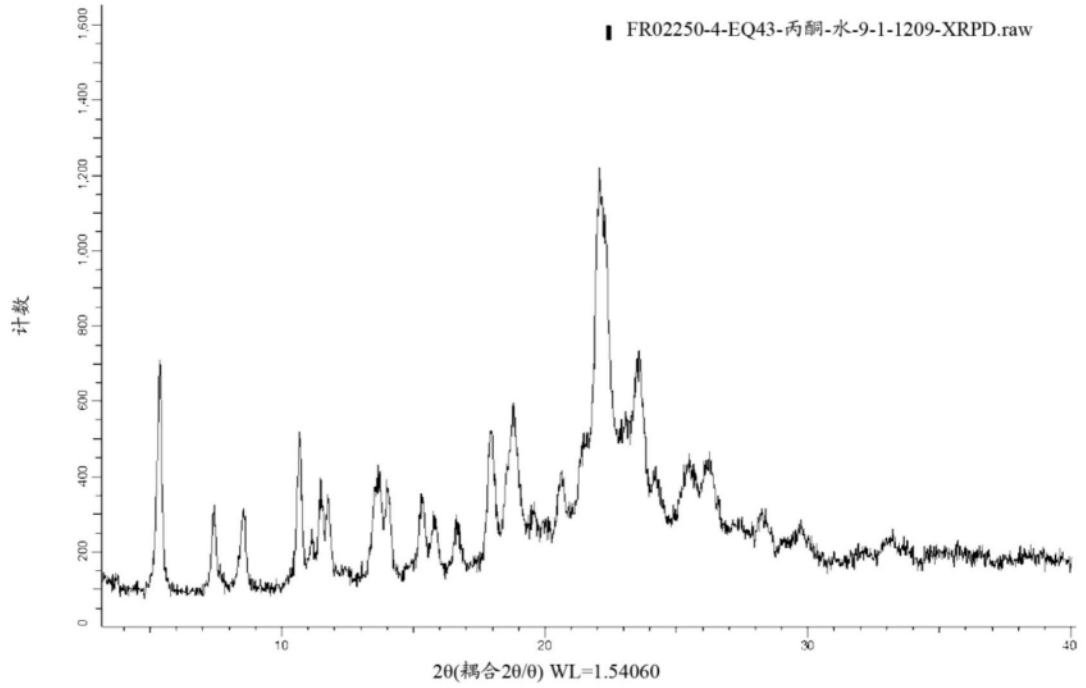

FR02250-4-EQ43-丙酮-水-9-1-1209-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图30

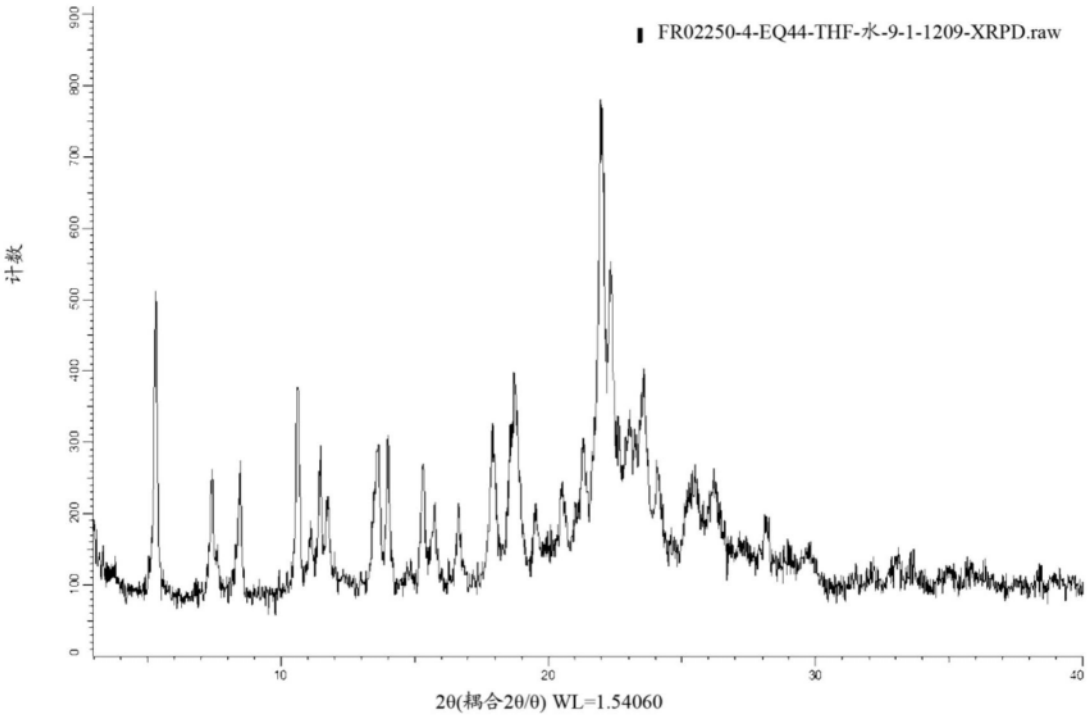

FR02250-4-EQ44-THF-水-9-1-1209-XRPD.raw
计数
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

图31

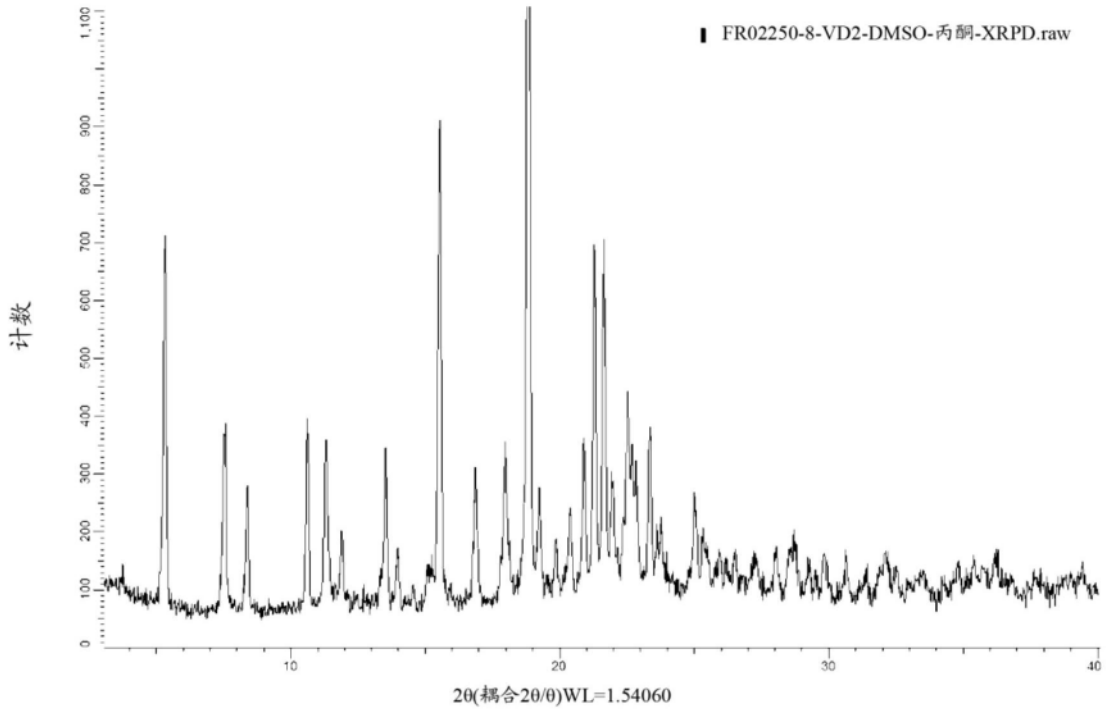

FR02250-8-VD2-DMSO-丙酮-XRPD.raw
计数
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1,100
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ)WL=1.54060

图32

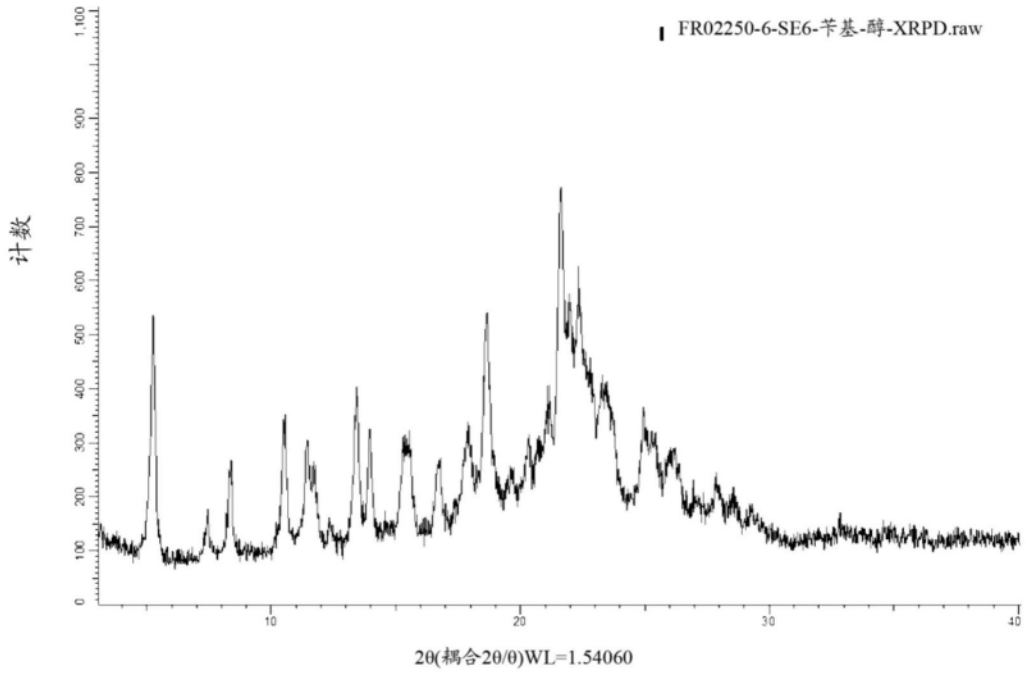

FR02250-6-SE6-苄基-醇-XRPD.raw
计数
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1,100
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ)WL=1.54060

图33