



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202332432 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：111147070

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/075 (2006.01)

A61K31/12 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/08 美國

63/287,212

(71)申請人：美商奇奈特生物製藥公司(美國) KINNATE BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72)發明人：卡多爾 史蒂芬 W KALDOR, STEPHEN W. (US)；卡諾尼 托菲克 KANOUNI, TOUFIKE (US)；菲米絲特 安德魯 PHIMISTER, ANDREW (US)；雷迪 潔雅錢 德拉 P REDDY, JAYACHANDRA P. (US)；泰納斯 約翰 TYHONAS, JOHN (US)；恰佩德 夏巴漢 CHOPADE, SHUBHAM (US)；潘迪 皮爾坦蘇 PANDEY, PREETANSHU (US)；考克斯 傑森 COX, JASON (US)；肯尼亞 羅伯特 KANIA, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：194 項 圖式數：22 共 124 頁

(54)名稱

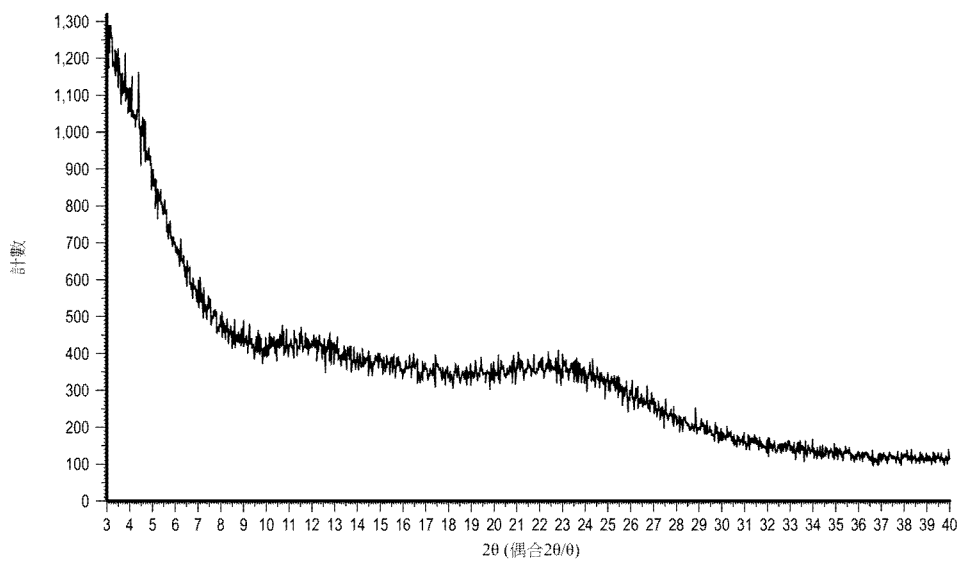
EGFR 抑制劑的固態形式

(57)摘要

本發明係關於 1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之固態形式。此類固態形式適用於製備用於治療疾病之醫藥組合物及劑型。

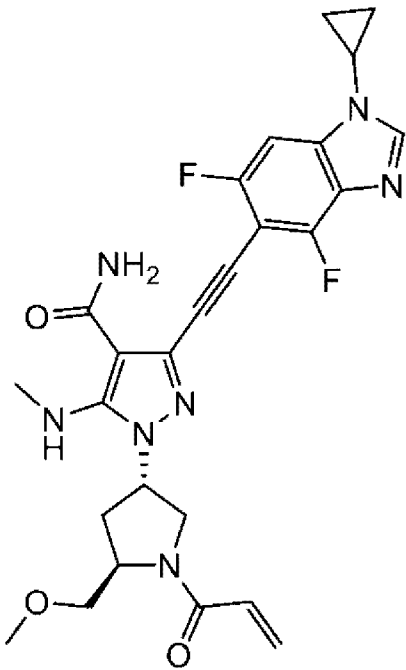
The present disclosure relates to solid state forms of 1-((3S,5R)-1-acryloyl-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl)-3-((1-cyclopropyl-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)ethynyl)-5-(methylamino)-1H-pyrazole-4-carboxamide. Such solid state forms are useful in preparation of pharmaceutical compositions and dosage forms for the treatment of disease.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



化合物1



【發明摘要】

【中文發明名稱】

EGFR抑制劑的固態形式

【英文發明名稱】

SOLID STATE FORMS OF AN FGFR INHIBITOR

【中文】

本發明係關於1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之固態形式。此類固態形式適用於製備用於治療疾病之醫藥組合物及劑型。

【英文】

The present disclosure relates to solid state forms of 1-((3S,5R)-1-acryloyl-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl)-3-((1-cyclopropyl-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)ethynyl)-5-(methylamino)-1H-pyrazole-4-carboxamide. Such solid state forms are useful in preparation of pharmaceutical compositions and dosage forms for the treatment of disease.

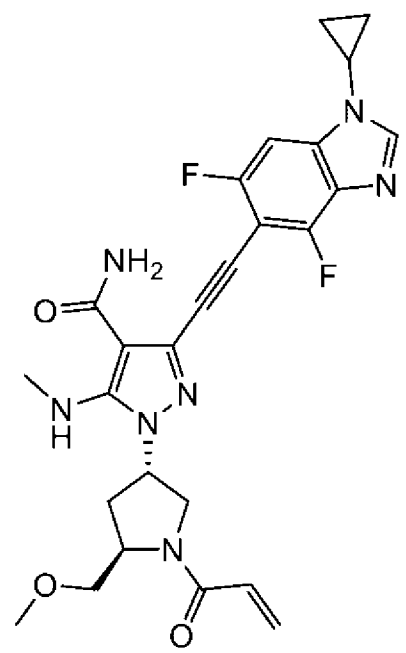
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

EGFR抑制劑的固態形式

【英文發明名稱】

SOLID STATE FORMS OF AN FGFR INHIBITOR

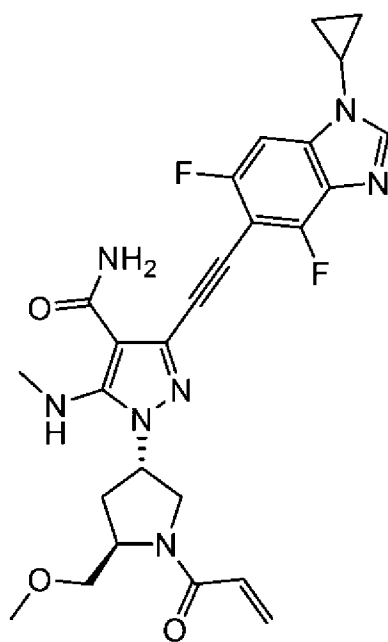
【技術領域】

【先前技術】

【0001】 纖維母細胞生長因子受體(FGFR)為與纖維母細胞生長因子蛋白家族之成員結合的受體酪胺酸激酶(RTK)亞家族。纖維母細胞生長因子/FGF受體網路之失調常在腫瘤中出現。因此，需要靶向異常FGFR激酶活性之療法以用於治療癌症及其他病症。一種此類FGFR激酶調節劑為1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

【發明內容】

【0002】 本發明係關於下文稱為化合物1的1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之固態形式。化合物1之分子結構展示於下文：



化合物1

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0003】 本文揭示一種1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之固體形式。

【0004】 本文揭示一種1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之固體形式，其中該固體形式為結晶。

【0005】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 及 $13.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $9.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $15.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ}\pm 0.3$ 及 $22.3^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉

末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少六個選自 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $13.7^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 、 $18.9^\circ \pm 0.3$ 、 $20.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.8^\circ \pm 0.3$ 、 $22.3^\circ \pm 0.3$ 、 $25.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖4中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含 $193.1^\circ\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖5中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $200^\circ\text{C} \pm 10.0$ 處

展現小於 $1.1\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖5中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0006】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $8.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $12.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $23.9^\circ \pm 0.3$ 及 $24.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 及 $21.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、

23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少六個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖7中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含164.0°C±5.0及190.6°C±5.0之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖8中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至205°C±10.0處展現小於2.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖8中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0007】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現2θ值為5.1°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現2θ值為10.2°±0.3及8.6°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現2θ值為12.2°±0.3及17.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現2θ值為6.4°±0.3、13.4°±0.3及15.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現2θ值為15.8°±0.3及26.0°±0.3之X射線

粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，固體形式展現至少兩個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少六個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖9中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含 $66.2^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 、 $106.4^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 及 $193.6^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖10中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $94^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $2.9\%\pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖10中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式

實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0008】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.1^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $10.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $6.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 及 $15.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $13.5^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體

形式展現至少六個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖11中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含 $105.8^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖12中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $101^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $2.1\%\pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖12中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0009】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $9.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $23.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $19.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $6.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $7.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.3$ 及 $24.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ}\pm 0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ}\pm 0.3$ 、

6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現個至少四選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少六個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖13中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含112.3°C±5.0及193.7±5.0之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖14中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至126°C±10.0處展現小於4.3%±0.5之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖14中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式

實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0010】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $9.8^\circ \pm 0.3$ 及 $23.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $15.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 及 $26.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體

形式展現至少六個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 及 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖15中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含 $120.8^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 及 $195.1^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖16中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $119^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $3.9\%\pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖16中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0011】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 及 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $8.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、

5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3及25.5°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3及25.5°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3及25.5°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3及25.5°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少六個選自5.0°±0.3、5.2°±0.3、5.8°±0.3、8.4°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、10.4°±0.3、14.2°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3及25.5°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖17中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含108.7°C±5.0及195.1°C±5.0之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖18中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至140°C±10.0處展現小於7.4%±0.5之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖18中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0012】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為結晶。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $12.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $6.1^\circ \pm 0.3$ 及 $13.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $7.9^\circ \pm 0.3$ 及 $10.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 及 $25.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現 2θ 值為 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 及 $25.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少一個選自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少兩個選自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少三個選自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少四個選自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少五個選自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現至少六個選自 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、

12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3及25.7°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該固體形式展現如圖19中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，該固體形式展現包含179.3°C±5.0之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式展現如圖20中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至245°C±10.0處展現小於2.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，該固體形式展現如圖20中所示之熱重分析熱分析圖。在一些實施例中，該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，該固體形式實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為2%或更少。

【0013】 本文揭示一種化合物1之固體結晶形式，其中該固體形式為非晶形。在一些實施例中，該固體形式展現如圖1中所示之X射線粉末繞射圖。

【0014】 本文揭示一種醫藥組合物，其包含本文所提供之固體形式中之任一者之固體形式及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含崩解劑。

【0015】 本文揭示一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與組合物，該組合物包含本文所提供之固體形式中之任一者之固體形式及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0016】 本文揭示一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與本文所提供之固體形式中之任一者之固體形式。

【圖式簡單說明】

【0017】 本發明之特徵細緻闡述於隨附申請專利範圍中。將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例之以下詳細描述及隨附圖式來獲得對本發明之特徵的較佳理解，在該等隨附圖式中：

【0018】 圖1展示非晶形化合物1之X射線繞射圖；

【0019】 圖2展示化合物1之結晶形式I之X射線繞射圖；

【0020】 圖3展示化合物1之形式I之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0021】 圖4展示化合物1之結晶形式II之X射線繞射圖；

【0022】 圖5展示化合物1之形式II之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0023】 圖6展示化合物1之結晶形式II之動態氣相吸附等溫線圖及質量圖；

【0024】 圖7展示化合物1之結晶形式III之X射線繞射圖；

【0025】 圖8展示化合物1之形式III之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0026】 圖9展示化合物1之結晶形式IV之X射線繞射圖；

【0027】 圖10展示化合物1之形式IV之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0028】 圖11展示化合物1之結晶形式V之X射線繞射圖；

【0029】 圖12展示化合物1之形式V之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0030】 圖13展示化合物1之結晶形式VI之X射線繞射圖；

【0031】 圖14展示化合物1之形式VI之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0032】 圖15展示化合物1之結晶形式VII之X射線繞射圖；

【0033】 圖16展示化合物1之形式VII之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0034】 圖17展示化合物1之結晶形式VIII之X射線繞射圖；

【0035】 圖18展示化合物1之形式VIII之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0036】 圖19展示化合物1之結晶形式IX之X射線繞射圖；

【0037】 圖20展示化合物1之形式IX之差示掃描熱量測定及熱重分析；

【0038】 圖21展示化合物1之所選固態形式之轉化圖；且

【0039】 圖22展示含化合物1之固體形式之醫藥調配物的例示性錠劑製造製程。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0040】 本申請案主張2021年12月8日申請之美國專利申請案第63/287,212號之權益，該美國專利申請案特此以全文引用之方式併入。

【0041】 本文提供化合物1之十種固態形式。化合物1之固態形式經鑑別為非晶形式及九種指定為形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII及形式IX之結晶形式。在一些實施例中，本文揭示包含化合物1之固態形式的醫藥組合物。在一些實施例中，本文揭示包含非晶形式、形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII、形式IX或其任何組合的醫藥組合物。

【0042】 鑑別九種晶體形式，指定為形式I-IX，包括一種單水合物(形式I)、四種無水物(形式II、III、V及IX)、一種半水合物(形式IV)及三種溶劑合物(形式VI、VII及VIII)。此等形式之表徵資料呈現於表15中。互相轉化研究表明形式II為非水溶劑中最穩定之形式且在 $a_w \leq 0.35$ 及RT

下以及 $a_w \leq 0.55$ 及 50°C 下物理穩定。相較於其他形式，在 $a_w \geq 0.75$ 及 50°C 下以及 $a_w \geq 0.55$ 及RT下，形式I亦顯示優良穩定性。三種溶劑合物(形式VI、VII及VIII)於根據DSC加熱期間在去溶劑化及再結晶之後轉化為形式II。不同形式之轉化圖展示於圖21中。藉由DVS、溶解度及穩定性測試評估形式II。DVS結果指示其略微吸濕性，在90% RH下具有0.47%之水分吸收。溶解度結果顯示其在SGF中之溶解度最高(0.8 mg/mL)且在水中之溶解度低(約3 $\mu\text{g/mL}$)。於24 h時，在FeSSIF中之溶解度比在FaSSIF中之溶解度高約三十倍。形式II在RT/92.5% RH下物理穩定2天，在 $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 下物理及化學穩定6天。在 60°C 下保持3天及7天，純度降低約0.3%，主要歸因於雜質在RRT 0.9、0.91及1.07處增加。

定義

【0043】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。本文所提及之所有專利及公開案以引用之方式併入。

【0044】 如本說明書及申請專利範圍中所用，除非上下文另有明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物。

【0045】 術語「水合物」及「溶劑合物」意謂描述包括一定量之水或溶劑之結晶化合物1形式，藉由來源於差示掃描熱量測定(DSC)實驗、熱重分析(TGA)實驗、X射線繞射實驗及/或用於產生固體結晶形式之程序之資料所支援。在一些實施例中，溶劑合物結晶形式或水合物結晶形式佔如水、溶劑或其組合之樣本之總重量的至少1.5%、1.75%、2.0%、2.5%、3.0%、4.0%、5.0%、6.0%、7.0%、8.0%、9.0%、10.0%、15.0%或20.0%，藉由TGA所測定。在一些實施例中，溶劑合物結晶形式

或水合物結晶形式在用於產生結晶形式之水或溶劑之沸點的30°C之前或之內展現至少一個DSC吸熱起始。舉例而言，水合物結晶形式可具有在108°C下之DSC吸熱起始，其中吸熱峰位於124°C處。

【0046】 稱為「溶劑合物」或「水合物」之結晶固體形式並不意欲為限制性的。舉例而言，溶劑合物或水合物可包含呈結晶固體形式之水與溶劑之組合。

【0047】 術語「類型」、「形式」及「圖」意欲可互換地使用，且意欲指代具有本文所描述之特性的特定結晶材料。舉例而言，「結晶類型A」、「結晶形式A」及「XRPD圖A」係指相同結晶物質。羅馬數字及整數亦意欲為可互換的，例如「形式1」與「形式I」等效。

【0048】 術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變化性(experimental variability)之內(或在統計實驗誤差之內)的近似值，且因此在一些情況下，數值或數值範圍將在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。

【0049】 如本文所用之術語「實質上類似」意謂分析光譜，諸如XRPD圖、DSC熱分析圖或TGA熱分析圖，其在峰位置及峰強度兩者上在很大程度上類似於參考光譜。

化合物及固態形式之表徵

【0050】 在一個實施例中，本發明提供化合物1之固態形式。在一個實施例中，結晶形式之特徵在於藉由X射線粉末繞射(XRPD)繞射圖測定之晶格間平面間隔。繞射圖通常表示為繪製峰強度與峰位置的圖，亦即，以度為單位的繞射角 2Θ (2θ)。可根據峰位置及其相對強度選擇給定化合物之特徵峰以區分化合物及結晶結構與其他化合物及結晶結構。峰表

格具備對應d-間距以有助於轉換跨X射線輻射來源(例如銅及鉬)之 2θ 量測值。非晶固態形式之特徵亦在於XRPD。非晶固態形式展現不存在晶格間平面間隔。

【0051】 熟習此項技術者認識到，相同化合物之給定結晶形式的X射線繞射(XRD)峰位置及/或強度之量測值將在誤差界限內變化。角度 2θ 之值允許適當之誤差界限。通常，誤差界限由「 $\pm$ 」表示。舉例而言，度數 2θ 「 $8.716^\circ \pm 0.3$ 」表示範圍為 $8.716^\circ + 0.3$ (亦即 9.016°)至 $8.716^\circ - 0.3$ (亦即 8.416°)。視樣本製備技術、對儀器應用之校準技術、人類操作變化及收集溫度而定，熟習此項技術者認識到XRD之誤差界限可為 ± 0.5 、 ± 0.4 、 ± 0.3 、 ± 0.2 、 ± 0.1 、 ± 0.05 或更小。用於XRD分析之方法及設備之額外細節描述於實例部分中。

【0052】 在一個實施例中，結晶形式之特徵在於差示掃描熱量測定(DSC)及熱重分析(TGA)。DSC熱分析圖通常表示為繪製以瓦特/公克(「W/g」)為單位之標準化熱流與以 $^\circ\text{C}$ 為單位的所量測樣本溫度的圖式。通常針對外推起始及結束(開始)溫度、峰溫度及熔化熱評估DSC熱分析圖。DSV熱分析圖之單一最大值通常用作特徵峰以區分一個結晶形式與另一結晶形式。TGA熱分析圖通常表示為繪製重量損失百分比(%)與以 $^\circ\text{C}$ 為單位之所量測樣本溫度的圖式。在本文所揭示之圖中，DSC及TGA熱分析圖已共用X軸(溫度)而繪製，但具有分別對應於TGA及DSC量測值之重量%及熱流的不同Y軸。

【0053】 熟習此項技術者認識到，針對相同化合物之給定結晶形式之DSC及TGA熱分析圖的量測值將在誤差界限內變化。以 $^\circ\text{C}$ 表示之單一最大值之值允許適當的誤差界限。通常，誤差界限由「 $\pm$ 」表示。舉例而

言，單一最大值「 $53.1^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 」指示範圍為 $53.1^{\circ}\text{C}+10.0$ (亦即 63.1°C)至約 $53.1^{\circ}\text{C}-10.0$ (亦即 43.1°C)。視樣本製備技術、結晶條件、對儀器應用之校準技術、人類操作變化等而定，熟習此項技術者認識到，對於本文所描述之粉末繞射反射中之任一者，單一最大值之適當誤差界限可為 ± 10.0 、 ± 7.5 、 ± 5.0 、 ± 2.5 、 ± 2 、 ± 1.5 、 ± 1 、 ± 0.5 或更小。

【0054】 用於DSC及TGA熱分析圖分析之方法及設備的額外細節描述於實例部分中。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式I

【0055】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式I。

【0056】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式I，其中該結晶形式I之特徵在於展現 2θ 值為 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 及 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 及 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 及 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【0057】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-

基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式I，其中結晶形式I之特徵在於至少一個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式I之特徵在於至少兩個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式I之特徵在於至少三個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式I之特徵在於至少四個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式I之特徵在於至少五個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式I之特徵在於至少六個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。

【0058】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式I，其展現如圖2中所示之X射線粉末繞射

圖。

表1.形式I之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
5.015 °	17.60533 Å	100.0%
6.372 °	13.85906 Å	2.0%
7.866 °	11.23075 Å	1.6%
8.267 °	10.68709 Å	3.3%
8.516 °	10.37495 Å	10.9%
9.349 °	9.45255 Å	6.3%
10.087 °	8.76175 Å	22.8%
10.838 °	8.15650 Å	3.1%
12.107 °	7.30470 Å	7.1%
12.318 °	7.17967 Å	2.3%
12.707 °	6.96072 Å	1.1%
12.945 °	6.83316 Å	4.7%
13.244 °	6.67991 Å	1.0%
13.680 °	6.46771 Å	1.4%
14.291 °	6.19248 Å	0.3%
14.912 °	5.93602 Å	0.5%
15.184 °	5.83054 Å	3.7%
15.683 °	5.64595 Å	2.3%
16.326 °	5.42510 Å	3.8%
17.142 °	5.16865 Å	9.0%
17.665 °	5.01667 Å	1.7%
18.192 °	4.87246 Å	1.2%
18.824 °	4.71038 Å	0.7%
19.407 °	4.57026 Å	1.0%
19.972 °	4.44210 Å	2.1%
20.310 °	4.36905 Å	0.6%
20.587 °	4.31088 Å	0.8%
21.041 °	4.21875 Å	2.0%
21.371 °	4.15441 Å	1.2%
21.828 °	4.06843 Å	3.1%
22.332 °	3.97767 Å	0.7%
22.966 °	3.86927 Å	0.4%
23.232 °	3.82561 Å	0.6%
23.961 °	3.71090 Å	0.9%
24.476 °	3.63389 Å	1.2%
24.784 °	3.58955 Å	6.5%
25.055 °	3.55124 Å	1.5%
25.793 °	3.45133 Å	7.9%
26.268 °	3.38999 Å	2.5%
26.752 °	3.32978 Å	2.3%
27.830 °	3.20311 Å	0.3%

角度	d值	相對強度
28.373 °	3.14308 Å	1.5%
28.598 °	3.11889 Å	1.3%
29.237 °	3.05213 Å	1.1%
29.425 °	3.03309 Å	1.3%
30.141 °	2.96257 Å	0.3%
30.598 °	2.91940 Å	0.5%
30.983 °	2.88394 Å	1.3%
31.764 °	2.81487 Å	0.4%
32.447 °	2.75713 Å	0.2%
33.013 °	2.71113 Å	0.7%
34.275 °	2.61417 Å	0.3%
34.753 °	2.57925 Å	0.2%
35.576 °	2.52148 Å	0.4%
35.977 °	2.49428 Å	0.9%
36.563 °	2.45566 Å	0.2%
36.933 °	2.43188 Å	0.4%
37.235 °	2.41285 Å	0.3%
38.884 °	2.31425 Å	1.1%
39.761 °	2.26518 Å	0.2%

【0059】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式I，其展現如圖3中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至76°C±10.0處展現小於約4.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至76°C±10.0處展現小於約3.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至76°C±10.0處展現至少約2.9%±0.5之重量損失。

【0060】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式I，其中DSC之特徵在於如圖3中所示之53.5°C±10.0、106.5°C±5.0及193.7°C±5.0之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於吸熱峰106.5°C±5.0。

【0061】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式I實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0062】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式I實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式II

【0063】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式II。

【0064】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式II，其中結晶形式II之特徵在於展現2θ值為

11.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該結晶形式展現2θ值為7.9°±0.3及13.7°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2θ值為9.5°±0.3、18.9°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2θ值為15.9°±0.3、20.5°±0.3及22.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2θ值為20.8°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【0065】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式II，其中結晶形式I之特徵在於至少一個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式I之特徵在於至少兩個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式II之特徵在於至少三個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式II之特徵在於至少四個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式II之特徵在於至少五個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之2θ值的X射

線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式II之特徵在於至少六個選自 $7.9^{\circ}\pm0.3$ 、 $9.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm0.3$ 、 $13.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.9^{\circ}\pm0.3$ 、 $18.9^{\circ}\pm0.3$ 、 $20.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $20.8^{\circ}\pm0.3$ 、 $22.3^{\circ}\pm0.3$ 、 $25.7^{\circ}\pm0.3$ 及 $26.3^{\circ}\pm0.3$ 之 2θ 值 的X射線繞射圖反射。

【0066】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式II，其展現如圖4中所示之X射線粉末繞射圖。

表2.形式II之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
6.465 °	13.66052 Å	12.0%
7.852 °	11.25009 Å	62.0%
9.484 °	9.31796 Å	36.5%
11.272 °	7.84321 Å	10.2%
11.750 °	7.52549 Å	100.0%
13.024 °	6.79233 Å	7.8%
13.664 °	6.47532 Å	44.3%
14.050 °	6.29832 Å	4.6%
15.419 °	5.74191 Å	11.1%
15.864 °	5.58185 Å	16.6%
16.491 °	5.37118 Å	13.9%
17.771 °	4.98694 Å	13.0%
18.929 °	4.68442 Å	43.5%
19.803 °	4.47975 Å	19.6%
20.541 °	4.32026 Å	26.9%
20.797 °	4.26785 Å	20.8%
21.565 °	4.11742 Å	2.1%
22.327 °	3.97857 Å	26.7%
23.128 °	3.84263 Å	15.1%
23.508 °	3.78130 Å	14.4%
23.764 °	3.74115 Å	7.8%
24.514 °	3.62836 Å	2.0%
25.681 °	3.46615 Å	26.9%
26.315 °	3.38397 Å	25.7%
26.785 °	3.32566 Å	33.1%
29.403 °	3.03523 Å	11.2%
30.062 °	2.97021 Å	7.5%
31.189 °	2.86544 Å	3.2%
31.946 °	2.79921 Å	5.0%

角度	d值	相對強度
33.078 °	2.70599 Å	5.9%
34.144 °	2.62389 Å	1.7%
36.746 °	2.44383 Å	4.5%

【0067】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式II，其展現如圖5中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至200°C±10.0處展現小於0.1%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至200°C±10.0處展現小於1.1%±0.5之重量損失。

【0068】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式II，其中DSC之特徵在於如圖5中所示之193.1°C±5.0之吸熱峰。

【0069】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式II實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0070】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式II實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之

量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式III

【0071】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式III。

【0072】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式III，其中結晶形式III之特徵在於展現2 θ 值為 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 及 $12.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為 $23.9^{\circ}\pm 0.3$ 及 $24.3^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為 $11.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $21.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為 $11.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【0073】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式III，其中結晶形式III之特徵在於至少一個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之

2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式III之特徵在於至少兩個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式III之特徵在於至少三個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式III之特徵在於至少四個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式III之特徵在於至少五個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式III之特徵在於至少六個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。

【0074】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式III，其展現如圖7中所示之X射線粉末繞射圖。

表3.形式III之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
4.947 °	17.84963 Å	56.3%
5.148 °	17.15250 Å	15.6%
6.610 °	13.36200 Å	9.1%
7.753 °	11.39423 Å	19.3%

角度	d值	相對強度
8.281 °	10.66901 Å	15.5%
8.692 °	10.16555 Å	100.0%
9.348 °	9.45269 Å	9.9%
9.812 °	9.00680 Å	9.7%
10.030 °	8.81180 Å	7.2%
11.474 °	7.70623 Å	31.0%
11.632 °	7.60126 Å	22.8%
12.010 °	7.36316 Å	6.2%
12.755 °	6.93471 Å	64.2%
13.537 °	6.53600 Å	11.7%
14.171 °	6.24466 Å	20.3%
14.709 °	6.01745 Å	12.0%
15.374 °	5.75889 Å	21.6%
15.843 °	5.58918 Å	23.0%
16.373 °	5.40942 Å	19.9%
17.450 °	5.07817 Å	9.7%
17.945 °	4.93913 Å	21.9%
18.542 °	4.78127 Å	8.3%
18.858 °	4.70186 Å	10.9%
18.835 °	4.70770 Å	9.8%
19.801 °	4.48011 Å	17.0%
20.320 °	4.36675 Å	24.7%
20.490 °	4.33109 Å	10.9%
20.684 °	4.29079 Å	8.8%
21.221 °	4.18346 Å	33.1%
22.205 °	4.00019 Å	5.5%
23.865 °	3.72561 Å	32.4%
24.306 °	3.65892 Å	40.7%
24.711 °	3.59998 Å	9.1%
25.143 °	3.53900 Å	4.9%
25.728 °	3.45990 Å	18.1%
26.309 °	3.38482 Å	9.0%
26.348 °	3.37980 Å	7.0%
26.686 °	3.33784 Å	11.7%
27.166 °	3.27988 Å	9.0%
27.516 °	3.23895 Å	6.1%
28.112 °	3.17164 Å	3.9%
28.658 °	3.11244 Å	4.4%
29.717 °	3.00395 Å	3.5%
30.595 °	2.91972 Å	4.1%

【0075】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯鹽基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-

1H-吡啶-4-甲醯胺之結晶形式III，其展現如圖8中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $205^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現小於 $2.9\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $205^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現小於 $1.9\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $205^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現至少 $0.9\% \pm 0.5$ 之重量損失。

【0076】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡啶-4-甲醯胺之結晶形式III，其中DSC之特徵在於如圖8中所示之 $164.0^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 及 $190.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於 $190.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。

【0077】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式III實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0078】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式III實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更

少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式IV

【0079】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IV。

【0080】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IV，其中結晶形式IV之特徵在於展現2 θ 值為5.1°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為10.2°±0.3及8.6°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為12.2°±0.3及17.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為6.4°±0.3、13.4°±0.3及15.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為15.8°±0.3及26.0°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【0081】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IV，其中結晶形式IV之特徵在於至少一個選自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之2 θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IV之特徵在於至少兩個選自5.1°±0.3、

6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IV之特徵在於至少三個選自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IV之特徵在於至少四個選自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IV之特徵在於至少五個選自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之值2θ的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IV之特徵在於至少六個選自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。

【0082】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IV，其展現如圖9中所示之X射線粉末繞射圖。

表4.形式IV之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
5.063 °	17.43962 Å	100.0%
6.434 °	13.72583 Å	2.5%
7.935 °	11.13263 Å	0.4%
8.580 °	10.29804 Å	5.4%
9.413 °	9.38766 Å	1.8%
10.189 °	8.67505 Å	25.1%
10.938 °	8.08234 Å	2.0%
12.174 °	7.26460 Å	3.3%

角度	d值	相對強度
12.520 °	7.06440 Å	0.4%
13.128 °	6.73853 Å	1.8%
13.355 °	6.62459 Å	2.6%
13.841 °	6.39315 Å	0.5%
15.315 °	5.78084 Å	2.4%
15.739 °	5.62617 Å	2.0%
16.491 °	5.37097 Å	0.9%
17.265 °	5.13216 Å	3.2%
17.887 °	4.95502 Å	0.7%
18.957 °	4.67754 Å	0.6%
19.608 °	4.52371 Å	0.8%
20.085 °	4.41743 Å	0.8%
21.312 °	4.16570 Å	0.4%
21.551 °	4.12009 Å	0.5%
21.963 °	4.04376 Å	1.1%
23.413 °	3.79652 Å	0.5%
25.265 °	3.52229 Å	1.7%
25.980 °	3.42683 Å	2.0%
26.474 °	3.36405 Å	0.6%
26.876 °	3.31460 Å	0.8%
28.559 °	3.12298 Å	0.4%
29.503 °	3.02516 Å	0.3%
29.605 °	3.01500 Å	0.4%
31.105 °	2.87296 Å	0.2%
32.706 °	2.73588 Å	0.3%

【0083】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IV，其展現如圖10中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至94°C±10.0處展現小於2.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至94°C±10.0處展現小於1.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至94°C±10.0處展現至少0.9%±0.5之重量損失。

【0084】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-

1H-吡啶-4-甲醯胺之結晶形式IV，其中DSC之特徵在於如圖10中所示之 $66.2^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 、 $106.4^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 及 $193.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於 $106.4^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。

【0085】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式IV實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0086】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式IV實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式V

【0087】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡啶-4-甲醯胺之結晶形式V。

【0088】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式V，其中結晶形式V之特徵在於展現 2θ 值為 $5.1^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $10.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $6.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 及 $15.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $13.5^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【0089】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式V，其中結晶形式V之特徵在於至少一個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式V之特徵在於至少兩個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式V之特徵在於至少三個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式V之特徵在於至少四個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式V之特徵在於至少五個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、

8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3及25.6°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式V之特徵在於至少六個選自5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3及25.6°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。

【0090】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式V，其展現如圖11中所示之X射線粉末繞射圖。

表5.形式V之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
5.130 °	17.21082 Å	100.0%
6.422 °	13.75299 Å	8.9%
8.116 °	10.88471 Å	1.4%
8.659 °	10.20331 Å	5.2%
9.287 °	9.51492 Å	1.6%
10.362 °	8.52992 Å	34.8%
11.049 °	8.00161 Å	1.9%
11.878 °	7.44488 Å	6.9%
12.854 °	6.88132 Å	0.9%
12.892 °	6.86141 Å	1.2%
13.528 °	6.54015 Å	6.1%
15.118 °	5.85576 Å	0.7%
15.582 °	5.68227 Å	4.3%
16.045 °	5.51928 Å	0.7%
17.433 °	5.08304 Å	2.8%
18.737 °	4.73211 Å	1.5%
25.773 °	3.45392 Å	4.4%
25.642 °	3.47125 Å	6.4%

【0091】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式V，其展現如圖12中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至101°C±10.0處展現小

於 $2.1\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $101^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現小於 $1.1\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $101^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現至少 $0.6\% \pm 0.5$ 之重量損失。

【0092】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式V，其中DSC之特徵在於如圖12中所示之 $105.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。

【0093】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式V實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0094】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式V實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二

氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式VI

【0095】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VI。

【0096】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VI，其中結晶形式VI之特徵在於展現 2θ 值為 $9.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $5.2^\circ \pm 0.3$ 及 $23.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 及 $19.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 及 $26.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 及 $24.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【0097】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VI，其中結晶形式VI之特徵在於至少一個選自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.8^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VI之特徵在於至少兩個選自 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 及 $26.8^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實

施例中，結晶形式VI之特徵在於至少三個選自 $5.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $5.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $6.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $7.4^{\circ}\pm0.3$ 、 $9.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $23.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $24.7^{\circ}\pm0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm0.3$ 之 2θ 值 的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VI之特徵在於至少四個選自 $5.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $5.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $6.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $7.4^{\circ}\pm0.3$ 、 $9.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $23.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $24.7^{\circ}\pm0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VI之特徵在於至少五個選自 $5.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $5.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $6.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $7.4^{\circ}\pm0.3$ 、 $9.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $23.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $24.7^{\circ}\pm0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VI之特徵在於至少六個選自 $5.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $5.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $6.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $7.4^{\circ}\pm0.3$ 、 $9.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $10.2^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $15.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.0^{\circ}\pm0.3$ 、 $19.5^{\circ}\pm0.3$ 、 $23.7^{\circ}\pm0.3$ 、 $24.7^{\circ}\pm0.3$ 及 $26.8^{\circ}\pm0.3$ 之 2θ 值 的X射線繞射圖反射。

【0098】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VI，其展現如圖13中所示之X射線粉末繞射圖。

表6.形式IV之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
5.118 °	17.25220 Å	96.8%
5.661 °	15.59764 Å	68.1%
6.480 °	13.62986 Å	51.7%
7.426 °	11.89546 Å	25.9%
8.449 °	10.45656 Å	4.7%
9.473 °	9.32850 Å	100.0%
10.160 °	8.69938 Å	59.7%
10.694 °	8.26621 Å	7.1%

角度	d值	相對強度
10.936 °	8.08352 Å	5.4%
11.407 °	7.75083 Å	13.5%
11.966 °	7.39015 Å	4.7%
12.710 °	6.95911 Å	2.5%
13.249 °	6.67733 Å	9.6%
14.276 °	6.19910 Å	12.0%
14.949 °	5.92168 Å	18.6%
15.481 °	5.71904 Å	33.3%
17.018 °	5.20585 Å	5.8%
19.015 °	4.66351 Å	29.9%
19.528 °	4.54219 Å	60.5%
20.454 °	4.33846 Å	17.0%
21.145 °	4.19832 Å	3.7%
21.464 °	4.13670 Å	14.8%
22.078 °	4.02288 Å	10.9%
22.959 °	3.87056 Å	15.1%
23.673 °	3.75533 Å	81.8%
24.355 °	3.65178 Å	12.7%
24.678 °	3.60461 Å	29.6%
25.978 °	3.42711 Å	14.7%
26.218 °	3.39632 Å	12.4%
26.821 °	3.32138 Å	31.3%
27.309 °	3.26304 Å	3.4%
27.944 °	3.19029 Å	3.3%
28.794 °	3.09806 Å	12.3%
29.839 °	2.99193 Å	10.4%
30.119 °	2.96477 Å	7.5%
31.038 °	2.87898 Å	4.0%
31.284 °	2.85696 Å	3.4%
31.919 °	2.80150 Å	4.2%
34.018 °	2.63328 Å	5.3%
36.369 °	2.46830 Å	2.9%
36.671 °	2.44865 Å	2.6%

【0099】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VI，其展現如圖14中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至126°C±10.0處展現小於5.3%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至126°C±10.0處展現小於4.3%±0.5之重量損失。在一些實施

例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $126^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現至少 $3.3\% \pm 0.5$ 之重量損失。

【0100】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VI，其中DSC之特徵在於如圖14中所示之 $112.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 及 $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於 $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於 $151^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之放熱峰。

【0101】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式VI實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0102】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式VI實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二

氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式VII

【0103】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VII。

【0104】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VII，其中結晶形式VII之特徵在於展現 2θ 值為 $5.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $9.8^\circ \pm 0.3$ 及 $23.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $15.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 及 $26.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【0105】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VII，其中結晶形式VII之特徵在於至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VII之特徵在於至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VII之特徵在於至少三個選自

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、
15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3及27.2°±0.3之2θ 值 的X射
線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VII之特徵在於至少四個選自
5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、
15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3及27.2°±0.3之2θ 值 的X射
線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VII之特徵在於至少五個選自
5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、
15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3及27.2°±0.3之2θ 值 的X射
線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VII之特徵在於至少六個選自
5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、
15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3及27.2°±0.3之2θ 值 的X射
線繞射圖反射。

【0106】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-
基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-
1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VII，其展現如圖15中所示之X射線粉末繞
射圖。

表7.形式VII之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
5.011 °	17.62041 Å	27.4%
5.411 °	16.32039 Å	100.0%
6.951 °	12.70685 Å	2.4%
8.517 °	10.37300 Å	4.2%
9.009 °	9.80757 Å	6.2%
9.770 °	9.04571 Å	30.4%
10.084 °	8.76462 Å	25.2%
10.887 °	8.12038 Å	3.4%
13.598 °	6.50642 Å	12.0%
15.233 °	5.81186 Å	20.6%
18.127 °	4.89002 Å	4.2%
18.638 °	4.75703 Å	2.3%

角度	d值	相對強度
19.521 °	4.54372 Å	2.8%
21.029 °	4.22119 Å	4.8%
23.404 °	3.79791 Å	26.8%
24.482 °	3.63307 Å	1.6%
25.589 °	3.47833 Å	9.6%
26.693 °	3.33700 Å	11.2%
27.204 °	3.27541 Å	5.3%
28.644 °	3.11397 Å	2.9%
30.906 °	2.89104 Å	3.6%
36.172 °	2.48132 Å	1.2%

【0107】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VII，其展現如圖16中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至119°C±10.0處展現小於3.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至119°C±10.0處展現小於2.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至119°C±10.0處展現至少1.9%±0.5之重量損失。

【0108】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VII，其中DSC之特徵在於如圖16中所示之120.8°C±5.0及195.1°C±5.0之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於195.1°C±5.0之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於163.3°C±5.0之放熱峰。

【0109】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式VII實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為

10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0110】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式VII實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式VIII

【0111】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VIII。

【0112】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VIII，其中結晶形式VIII之特徵在於展現 2θ 值為 $5.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $5.2^\circ \pm 0.3$ 及 $15.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $10.1^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施

例中，結晶形式展現 2θ 值為 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 及 $23.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現 2θ 值為 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【0113】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VIII，其中結晶形式VIII之特徵在於至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VIII之特徵在於至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VIII之特徵在於至少三個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VIII之特徵在於至少四個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VIII之特徵在於至少五個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式VIII之特徵在於至少六個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之 2θ 值的X射線繞射圖反射。

線繞射圖反射。

【0114】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VIII，其展現如圖17中所示之X射線粉末繞射圖。

表8.形式VIII之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
4.980 °	17.72969 Å	57.8%
5.154 °	17.13212 Å	64.4%
5.746 °	15.36778 Å	100.0%
8.418 °	10.49541 Å	31.3%
9.541 °	9.26238 Å	6.7%
9.790 °	9.02768 Å	38.3%
10.076 °	8.77188 Å	48.7%
10.392 °	8.50586 Å	22.2%
11.081 °	7.97852 Å	3.6%
11.620 °	7.60953 Å	10.0%
12.306 °	7.18670 Å	3.0%
12.933 °	6.83954 Å	21.1%
14.167 °	6.24659 Å	25.9%
15.192 °	5.82717 Å	60.9%
18.143 °	4.88550 Å	11.9%
18.629 °	4.75914 Å	6.5%
19.490 °	4.55090 Å	6.1%
20.989 °	4.22923 Å	4.1%
21.476 °	4.13425 Å	2.8%
22.311 °	3.98144 Å	3.4%
23.417 °	3.79584 Å	37.5%
24.364 °	3.65040 Å	7.4%
25.535 °	3.48561 Å	25.6%
26.685 °	3.33795 Å	10.4%
27.198 °	3.27612 Å	8.4%
28.648 °	3.11350 Å	3.3%
30.780 °	2.90253 Å	7.3%
36.087 °	2.48693 Å	1.8%

【0115】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VIII，其展現如圖18中所示之TGA圖案。在

一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現小於 $7.4\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現小於 $6.4\% \pm 0.5$ 之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 處展現至少 $5.4\% \pm 0.5$ 之重量損失。

【0116】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式VIII，其中DSC之特徵在於如圖18中所示之 $108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 及 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於 $108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 或 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 之吸熱峰。在一些實施例中，DSC之特徵在於 169.2 之放熱峰。

【0117】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式VIII實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0118】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式VIII實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，

雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式IX

【0119】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IX。

【0120】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IX，其中結晶形式IX之特徵在於展現2 θ 值為12.3° $\pm$ 0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為6.1° $\pm$ 0.3及13.4° $\pm$ 0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，該結晶形式展現2 θ 值為7.9° $\pm$ 0.3及10.5° $\pm$ 0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為11.8° $\pm$ 0.3、25.0° $\pm$ 0.3及25.7° $\pm$ 0.3之X射線粉末繞射反射。在一些實施例中，結晶形式展現2 θ 值為18.6° $\pm$ 0.3、23.0° $\pm$ 0.3及25.2° $\pm$ 0.3之X射線粉末繞射反射。

【0121】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IX，其中結晶形式IX之特徵在於至少一個選自6.1° $\pm$ 0.3、7.9° $\pm$ 0.3、10.5° $\pm$ 0.3、11.8° $\pm$ 0.3、12.3° $\pm$ 0.3、13.4° $\pm$ 0.3、18.6° $\pm$ 0.3、23.0° $\pm$ 0.3、25.0° $\pm$ 0.3、25.2° $\pm$ 0.3及25.7° $\pm$ 0.3之

2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IX之特徵在於至少兩個選自6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3及25.7°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IX之特徵在於至少三個選自6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3及25.7°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IX之特徵在於至少四個選自6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3及25.7°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IX之特徵在於至少五個選自6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3及25.7°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。在一些實施例中，結晶形式IX之特徵在於至少六個選自6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3及25.7°±0.3之2θ值的X射線繞射圖反射。

【0122】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IX，其展現如圖19中所示之X射線粉末繞射圖。

表9.形式IX之結晶固態形式之X射線粉末繞射圖的峰清單。

角度	d值	相對強度
5.875 °	15.03174 Å	4.7%
6.101 °	14.47472 Å	62.2%
7.916 °	11.16015 Å	23.9%
10.031 °	8.81127 Å	2.8%

角度	d值	相對強度
10.517 °	8.40485 Å	35.6%
11.801 °	7.49288 Å	19.3%
12.345 °	7.16409 Å	100.0%
13.352 °	6.62584 Å	37.5%
13.661 °	6.47673 Å	0.3%
15.448 °	5.73118 Å	4.8%
16.298 °	5.43422 Å	1.4%
17.798 °	4.97964 Å	2.5%
18.616 °	4.76243 Å	14.2%
19.323 °	4.58990 Å	5.3%
19.621 °	4.52084 Å	1.6%
19.867 °	4.46542 Å	3.4%
20.275 °	4.37637 Å	0.6%
20.506 °	4.32765 Å	0.3%
20.949 °	4.23722 Å	0.5%
21.248 °	4.17815 Å	7.5%
21.542 °	4.12189 Å	3.5%
21.762 °	4.08071 Å	1.2%
22.362 °	3.97255 Å	7.0%
22.949 °	3.87216 Å	8.8%
23.328 °	3.81015 Å	0.9%
23.521 °	3.77926 Å	5.9%
23.824 °	3.73192 Å	0.2%
24.149 °	3.68236 Å	1.0%
24.604 °	3.61531 Å	1.6%
24.968 °	3.56338 Å	11.1%
25.176 °	3.53453 Å	8.9%
25.730 °	3.45958 Å	16.1%
26.681 °	3.33846 Å	4.0%
27.227 °	3.27267 Å	2.3%
27.703 °	3.21750 Å	0.5%
28.142 °	3.16833 Å	5.3%
28.640 °	3.11437 Å	1.8%
29.534 °	3.02207 Å	2.6%
29.993 °	2.97689 Å	0.7%
30.282 °	2.94911 Å	0.8%
30.772 °	2.90325 Å	0.6%
31.307 °	2.85487 Å	0.3%
31.803 °	2.81146 Å	2.4%
32.096 °	2.78649 Å	0.9%
32.604 °	2.74424 Å	0.5%
33.412 °	2.67967 Å	2.9%
34.057 °	2.63036 Å	0.7%
34.602 °	2.59020 Å	0.6%
35.008 °	2.56108 Å	1.2%

角度	d值	相對強度
35.761 °	2.50887 Å	0.3%
36.179 °	2.48085 Å	0.8%
37.367 °	2.40462 Å	1.0%
37.903 °	2.37187 Å	2.2%
39.081 °	2.30300 Å	0.7%

【0123】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IX，其展現如圖20中所示之TGA圖案。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至245°C±10.0處展現小於2.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至245°C±10.0處展現小於1.9%±0.5之重量損失。在一些實施例中，藉由熱重分析所測定，結晶形式在達至245°C±10.0處展現至少0.9%±0.5之重量損失。

【0124】 本文提供1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式IX，其中DSC之特徵在於如圖20中所示之179.3°C±5.0之吸熱峰。

【0125】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式IX實質上不含其他結晶或非晶形式。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，其他結晶或非晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0126】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中結晶形式IX實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一

些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之非晶形式

【0127】 在一些實施例中，本發明提供一種亦稱為化合物1之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺的非晶形固態。在一些實施例中，化合物1之非晶形固態展現與圖1所展示實質上類似之X射線粉末繞射圖。

【0128】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中化合物1之非晶形固態實質上不含結晶形式。在一些實施例中，結晶形式之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，結晶形式之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例中，結晶形式之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，結晶形式之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，結晶形式之量為1% (w/w)或更少。

【0129】 在一些實施例中，本文提供一種組合物，其中化合物1之非晶形固態實質上不含雜質。在一些實施例中，雜質之量為20% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為15% (w/w)或更少。在一些實施例

中，雜質之量為10% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為2% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.5% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.1% (w/w)或更少。在一些實施例中，雜質之量為0.01% (w/w)或更少。

醫藥組合物

【0130】 在某些實施例中，化合物1係呈純化學品形式投與。在其他實施例中，化合物1與在所選投與途徑及標準醫藥學實踐的基礎上選擇的醫藥學上適合的或可接受的載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合的(或可接受的)賦形劑、生理學上適合的(或可接受的)賦形劑、或生理學上適合的(或可接受的)載劑)組合，如例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所描述。

【0131】 本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物1中之至少一者以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若載劑(或賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即，個體或患者)無害，則該載劑為可接受的或適合的。

【0132】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1。

【0133】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物的方法，其包含使化合物1與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0134】 在某些實施例中，化合物1實質上為純的，因為其含有低於約5%、或低於約1%、或低於約0.1%之其他有機小分子，諸如在例如合

成方法步驟中之一或多者中產生之未反應中間物或合成副產物。

【0135】 適合之口服劑型包括例如硬或軟明膠、甲基纖維素或容易溶解於消化道中之另一適合物質的錠劑、丸劑、藥囊或膠囊。在一些實施例中，使用適合之無毒性固體載劑，其包括例如醫藥級之甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似物。(參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

【0136】 在一些實施例中，調配物包含：化合物1；醫藥學上可接受之載劑；及崩解劑。在一些實施例中，崩解劑係選自由以下組成之群：天然澱粉、預膠凝化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、交聯之交聯羧甲纖維素、諸如羥基乙酸澱粉鈉之交聯澱粉、諸如交聯聚維酮之交聯聚合物、交聯之聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、黏土或膠狀物。在一些實施例中，崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。

【0137】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之非晶形式。

【0138】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式I。

【0139】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式II。

【0140】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式III。

【0141】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受

之賦形劑及化合物1之結晶形式IV。

【0142】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式V。

【0143】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式VI。

【0144】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式VII。

【0145】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式VIII。

【0146】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物1之結晶形式IX。

【0147】 包含化合物1之組合物劑量視個體或患者(例如人類)之病況而不同。在一些實施例中，此類因素包括一般健康狀況、年齡及其他因素。

【0148】 以適合於待治療(或預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將由諸如以下之因素決定：患者之病況、患者之疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，適當劑量及治療方案會提供呈足以提供治療效益及/或預防效益(例如改善之臨床結果，諸如較頻繁的完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來確定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、體重或血容量而定。

【0149】 口服劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天一至

四次或更多次。

治療方法

【0150】 一個實施例提供化合物1，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【0151】 一個實施例提供化合物1，其用於治療癌症或贅生性疾病的方法中。

【0152】 一個實施例提供化合物1在製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥物中的用途。

【0153】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0154】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之非晶形式。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之非晶形式及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0155】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式I。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式I及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0156】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式II。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合

物1之結晶形式II及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0157】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式III。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式III及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0158】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式IV。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式IV及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0159】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式V。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式V及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0160】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式VI。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式VI及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0161】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式VI。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式VI及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0162】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式VII。在一些實施例中，本

文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式VII及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0163】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式VIII。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式VIII及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0164】 在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與化合物1之結晶形式IX。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與包含化合物1之結晶形式IX及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0165】 本文提供其中醫藥組合物係經口投與之方法。本文提供其中醫藥組合物係藉由注射投與之方法。

【0166】 根據本發明，其他實施例及用途對於熟習此項技術者將顯而易見。以下實例僅為說明各種實施例而提供，且不應視為以任何方式限制本發明。

實例

【0167】 藉由以下實例進一步說明本發明，該等實例不應以任何方式解釋為限制性的。下文更詳細地論述產生所示資料之實驗程序。已以說明性方式描述本發明，且應理解，所使用之術語意欲具有描述而非限制之性質。

通用實驗、儀器及方法細節

【0168】 1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡

唑-4-甲醯胺之通用合成描述於PCT/US2020/057132中之段落中。

X射線粉末繞射(XRPD)

【0169】 對於XRPD分析，使用配備有LynxEye偵測器的Bruker D8 AdvanceX射線粉末繞射儀。所使用之XRPD參數列於表10中。

表10.XRPD實驗之參數

儀器	Bruker, D8 Advance
輻射	Cu K α (λ = 1.5418 Å)
偵測器	LynxEye
掃描角	3-40° (2 θ)
掃描步進	0.02° (2 θ)
掃描速度	0.2秒/步驟
管電壓/電流	40 kV/40 mA
發散狹縫	0.6 mm
旋轉	開
樣本支架	Zero-background樣本盤

差示掃描熱量測定(DSC)

【0170】 使用Discovery DSC 250(TA Instruments,US)進行DSC。將樣本置放於鋁針孔密封盤中且準確記錄重量。以10°C/min之速率將樣本25°C加熱至最終溫度。所用之DSC參數列於表11中。

表11.DSC實驗之參數

儀器	TA, Discovery DSC 250
樣本盤	鋁，針孔
溫度範圍	25-300°C
加熱速率	10°C/min
吹掃氣體	N2
流動速率	50 mL/min

熱解重量分析(TGA)

【0171】 於Discovery TGA 55 (TA Instruments, US)上進行TGA。將樣本置放於開放式去皮鋁盤中，自動稱重，且插入至TGA爐中。以10°C/min之速率將樣本自環境溫度加熱至最終溫度。所用之TGA參數列

於表12中。

表12.TGA實驗之參數

儀器	TA, Discovery TGA 55
樣本盤	鋁，開放
溫度範圍	RT-300℃
加熱速率	10℃/min
吹掃氣體	N2
流動速率	平衡腔室：40 mL/min
	樣本腔室：25 mL/min

動態氣相吸附(DVS)

【0172】 於DVS Intrinsic PLUS (SMS, UK)上收集濕氣吸附/解吸附資料。將樣本置放於去皮樣本腔室中且自動稱重。在40℃/0% RH下乾燥樣本，直至dm/dt小於0.002%為止，且冷卻至25℃。所用之DVS參數列於表13中。

表13.DVS實驗之參數

儀器	SMS, DVS Intrinsic PLUS
dm/dt	0.002%/min
乾燥/量測溫度	40℃/25℃
循環	完整循環
儲存資料速率	5 s
總流動速率	200 ccm
實驗後總流量	200 ccm
每步驟最短時間	30 min
每步驟最長時間	120 min
方法	吸附：0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90
	解吸附：80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0

偏光顯微術(PLM)

【0173】 使用偏光顯微鏡ECLIPSE LV100POL (Nikon, JPN)執行光學顯微術。將少量樣本置放於含或不含浸漬油之載玻片上，且用蓋玻片覆蓋。藉由顯微鏡觀測樣本。

質子核磁共振(1H-NMR)

【0174】 於Bruker 400 MHz儀器上收集¹H-NMR譜。除非規定，否則在DMSO-d6溶劑中製備樣本。使用MestReNova分析資料。

高效液相層析(HPLC)方法

【0175】 用Agilent HPLC 1260系列儀器執行HPLC分析。用於溶解度及穩定性測試之HPLC方法列於表14中。

表14.HPLC實驗之參數

儀器	Agilent 1260系列		
管柱	Ascentis Express C18，4.6*100 mm，2.7 μm		
管柱溫度	40°C		
移動相	A：0.1% TFA/H2O B：0.1% TFA/ACN		
流動速率	1.0 mL/min		
注入體積	4 μL		
偵測器及波長	DAD; 225 nm		
運行時間	12 min		
後期時間	3 min		
稀釋劑	ACN/水(1:1)		
梯度	時間(min)	%A	%B
	0.0	80	20
	6.0	30	70
	8.0	0	100

實例1：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式I

【0176】 首先在50°C下於水中自漿液實驗鑑別，且隨後自於水中之逐滴溶劑研磨及於水性系統中之反溶劑沈澱獲得形式I，該水性系統包括MeOH/水、EtOH/水、丙酮/水、ACN/水及THF/水。藉由TGA觀測到歸因於水之3.87%的重量損失，且藉由DSC觀測到歸因於脫水的自RT至76°C之吸熱峰。1 mol水之理論含水量為3.3%，表明形式I為單水合物。DSC亦展現脫水後的104°C及194°C之兩個熔融峰，其分別對應於形式V及形式II

之熔融。

實例2：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式II

【0177】 於許多溶劑(包括在RT下之MEK及IPAC，以及在50°C下之MTBE、MEK、甲苯、IPA、EA)中自漿液實驗獲得形式II。亦藉由於THF/正庚烷或丙酮/MTBE中之反溶劑沈澱及緩慢冷卻結晶形式EA來製備形式II。藉由TGA未觀測到重量損失，且DSC展現歸因於熔融的191°C之吸熱峰。因此，形式II為無水物。DVS結果顯示形式II略微吸濕，在90% RH下具有0.47%之水分吸收，且晶體形式在DVS測試之後保持不變。

實例3：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式III

【0178】 於正庚烷中在50°C下自漿液實驗獲得形式III。形式III為無水物，具有155°C之熔點及吸濕性。藉由TGA觀測到兩個步驟中在RT至205°C下約1.9%之重量損失，其歸因於吸附之水。DSC顯示該熔融峰之後緊隨161°C之相變峰及191°C之熔融峰，表明形式III在加熱期間轉化成形式II。

實例4：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式IV

【0179】 在RT下於水中持續3天自漿液實驗獲得形式IV。分別藉由TGA及DSC觀測到兩個步驟中在RT至94°C下之重量損失為1.8%及歸因於

脫水的41至66℃之寬吸熱峰。0.5 mol之理論含水量為1.65%，表明形式IV為半水合物。基於DSC資料，形式IV可在脫水之後轉化成形式V，且隨後在加熱期間轉化成形式II。

實例5：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式V

【0180】 可藉由使形式I脫水而獲得形式V。形式V為無水物，具有102℃之熔點及吸濕性。在TGA中觀測到在RT至100℃下之重量損失為約1%，歸因於所吸附水之損失。

實例6：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式VI

【0181】 在RT下於甲苯中自漿液研究產生形式VI。基於TGA、DSC及¹H NMR資料，形式VI為甲苯溶劑合物(根據NMR，甲苯為3.5%)。去溶劑化後，根據DSC，形式VI在加熱期間轉化成形式II。

實例7：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式VII

【0182】 在RT下於IPA中自漿液研究鑑別形式VII。形式VII為IPA溶劑合物，於TGA中在RT至140℃下之重量損失為2.9%，歸因於2.8% IPA，此係根據NMR。1 mol IPA之理論IPA含量為10.3%。去溶劑化後，形式VII在加熱期間轉化成形式II。

實例8：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-

環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式VIII

【0183】 藉由快速冷卻結晶自IPA獲得形式VIII。與形式VII類似，形式VIII亦可為IPA之溶劑合物，其於TGA中在兩個步驟中於RT至140°C下之重量損失為6.3%，主要歸因於5% IPA之損失，此係根據NMR。1 mol IPA之理論IPA含量為10.3%，表明形式VIII為半IPA溶劑合物。去溶劑化後，形式VIII亦將在加熱期間轉化成形式II。

實例9：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之結晶形式IX

【0184】 在60°C下自EA沈澱出形式IX。基於¹H-NMR資料，TGA顯示，分別歸因於吸附之水及殘餘溶劑的兩個步驟中在RT至245°C下之重量損失為1.8%。DSC展現歸因於熔融的176°C之急劇吸熱峰，表明形式IX為含有在熔融期間釋放所殘餘溶劑的無水物。

實例10：合成1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之非晶形式

【0185】 於ACN、丙酮、甲醇、MEK、乙醇、乙酸乙酯及異丙醇中進行緩慢蒸發得到非晶形化合物1。

實例10：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物1)之固體形式的表徵及比較

【0186】 所鑑別之化合物1之固體形式之表徵之概述在下文展示於

表15中。圖21展示化合物1之固態形式之轉化圖。

表15.表徵資料之概述

形式 溶合作用	DSC, 起始 (°C) (ΔH, J/g)	TGA %重量損失/@T	¹ H-NMR 殘餘溶劑	備註
形式I 單水合 物	26 (102) 102 (12.5) 193 (0.99)	3.9//RT - 76°C	未偵測到	藉由於水中漿化獲得
形式II 無水 物	191 (66)	~0/ RT-200°C	未偵測到	在大部分條件下獲得， 略微吸濕性的，重量增加 0.47% 在90%RH下
形式III 無水 物	155 (6.1) 161 (13.4, 放 熱) 191 (47.2)	0.5/RT - 59°C 1.36/59 - 205°C	未偵測到	吸濕性的
形式IV 半水 合物	41 (93.7), 102 (10.2) 194 (0.9)	0.85/RT - 52°C 1.0/52 - 94°C	未偵測到	藉由在RT下於水中漿化獲 得， 不可重複
形式V 無水物	102 (13)	1.1/RT - 101°C	未偵測到	脫水之形式I
形式VI 甲苯溶劑合 物	107 (22.5) 138 (31.5, 放 熱) 190 (36)	0.6/RT - 61°C 3.65/61 - 128°C	3.5%之甲苯	藉由在RT下於甲苯中漿化 獲得
形式VII IPA 溶劑合物	113 (29, 寬) 151 (30, 放熱) 193 (35)	2.8/RT - 119°C	2.8%之IPA	藉由在RT下於IPA中漿化獲 得
形式VIII IPA 溶劑合物	106 (53) 154 (10, 放熱) 194 (16)	3.3/RT - 103°C 3.1/61 - 140°C	5%之IPA	於IPA中快速冷卻
形式IX 無水 物	176 (62.7)	1.23/RT - 155°C 0.65/155 - 245°C	0.6%之EA	在60°C下自EA獲得。

溶解度測試

【0187】 在RT下於14中所選溶劑中使用溶劑添加方法經由樣本之視覺評定來估計化合物1 (形式V)之初始溶解度。結果概述於表16中。物質顯示在MeOH、THF、丙酮、MEK及ACN中之相對較高溶解度(>20 mg/mL)，而在非極性溶劑及水中幾乎不可溶(<1 mg/mL)。

表16.化合物1之溶解度

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

漿液研究

【0188】 在RT下持續3天且50℃下持續1天於多種溶劑中用形式V作為起始物質進行漿液研究。結果概述於表17中。自大部分溶劑獲得形式II。在50℃下分別自水及庚烷獲得形式I及形式III。在RT下分別自水、甲苯及IPA獲得形式IV、形式VI及形式VII。

表17.漿液研究

溫度	溶劑	漿液濃度(mg/mL)	XRPD結果
50℃	水	30	形式I
	MTBE	30	形式II
	庚烷	30	形式III
	異丁醇	34	凝膠
	MEK	70	形式II
	IPAC	50	形式II+ 形式III
	甲苯	50	形式II
	IPA	50	形式II
	EA	50	形式II
RT	水	30	形式IV
	MTBE	30	幾乎非晶形
	庚烷	30	形式IV+V
	異丁醇	50	凝膠
	MEK	70	形式II
	IPAC	50	形式II
	甲苯	50	形式VI
	IPA	50	形式VII
	EA	50	凝膠

互相轉化研究

【0189】 在RT及50°C 下於IPAC中進行形式I、II及V之競爭性漿化。結果顯示各混合物在3天後完全轉化為形式II。分別在RT及50°C下於IPA及IPAC中進行形式III及形式II之競爭性漿化，且所有混合物在1天後轉化為形式II。亦在RT及50°C下於IPA及IPAC中進行形式II及IX之競爭性漿化。結果顯示混合物在50°C下於IPA中在1天後完全轉化成形式II。在RT下於IPA中且在RT及50°C下於IPA及EA中，所有混合物易於轉化成形式II。發現形式II為在非水溶劑中之最穩定形式。

水活性研究

【0190】 亦在RT及50°C下於不同含水量之IPA/水中進行形式I、II及V之水活性研究。結果顯示形式II在 $aw \leq 0.35$ 及RT下且在 $aw \leq 0.55$ 及50°C下物理穩定，而形式I在 $aw \geq 0.75$ 及50°C下且在 $aw \geq 0.55$ 及RT下比形式II更穩定。發現形式II為在非水溶劑中更穩定之形式，且在 $aw \leq 0.35$ 及RT下且在 $aw \leq 0.55$ 及50°C下亦物理穩定。

穩定性研究

【0191】 分別在60°C下7天、40°C/75% RH下6天及RT/92.5% RH下2天來評估形式II之固體穩定性。形式II在40°C/75%RH下持續6天為物理及化學穩定的。在60°C下保持3天及7天，化合物1之純度降低約0.3%，主要歸因於雜質在RRT 0.9、0.91及1.07處增加。形式II處於高濕度條件下2天為物理穩定的。

藥品調配物及製造製程

【0192】 藥品之調配物提供化合物1在大約1 hr之時段內的立即釋放。隨著錠劑暴露於水且開始崩解，藥物物質自錠劑核心快速釋放。錠劑意欲完全溶解於胃中，溶解度在胃中最高。為了實現快速溶解，將諸如交

聯羧甲基纖維素鈉之超崩解劑(super-disintegrant)添加至調配物。調配物之其他組分包括諸如微晶纖維素及甘露糖醇之填充劑、諸如二氧化矽之助滑劑及諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。使用含有諸如聚乙烯醇之聚合物、諸如PEG之塑化劑、二氧化鈦及所需之其他染色顏料的非功能性包衣對錠劑包覆膜衣。

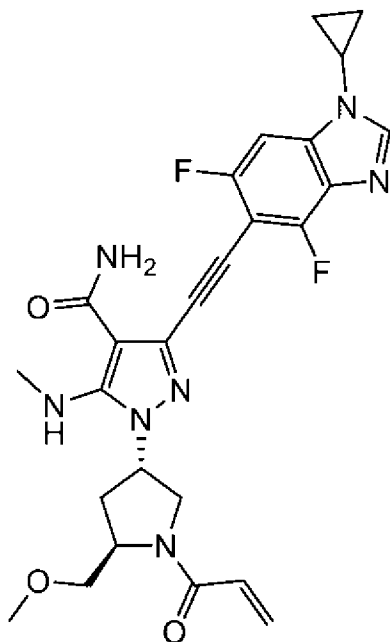
【0193】 圖22繪示用於例示性藥品之製造製程。選擇乾式粒化製程製造錠劑以便改良製錠機之摻合物流量及錠劑核心調配物之重量均勻性。錠劑製造製程由首先在摻合器中摻合化合物1、微晶纖維素、甘露糖醇及交聯羧甲基纖維素鈉組成。使所摻合物質穿過Comil以分解所有聚集物，隨後添加硬脂酸鎂且進一步摻合。藉由諸如輥壓之製程乾式粒化經潤滑摻合物以增加物質密度，之後研磨。為粒化經研磨之物質，添加交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽及硬脂酸鎂。使顆粒及顆粒外賦形劑之此混合物摻合以製備用於製錠之最終組合物。使用旋轉式壓片機壓製錠劑核心。壓製後，使用水基膜衣包覆系統於鍋包衣機中包覆錠劑核心。

【0194】 儘管本文已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將明白，此類實施例僅為了舉例而提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變化形式、改變及替代。應理解，在實踐本發明時可採用對本文描述之本發明實施例的各種替代方案。希望以下申請專利範圍限定本發明之範疇，且因此涵蓋此申請專利範圍及其等效者之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之固體形式，下文描繪為化合物1，



化合物1。

【請求項2】

一種1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之固體形式，其中該固體形式為結晶。

【請求項3】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $11.8^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項4】

如請求項3之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $7.9^\circ \pm 0.3$ 及

13.7°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項5】

如請求項3或4中任一項之固體形式，其中該固體形式展現2θ值為9.5°±0.3、18.9°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項6】

如請求項3至5中任一項之固體形式，其中該固體形式展現2θ值為15.9°±0.3、20.5°±0.3及22.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項7】

如請求項3至6中任一項之固體形式，其中該固體形式展現2θ值為20.8°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項8】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項9】

如請求項8之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項10】

如請求項9之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、

20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項11】

如請求項10之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項12】

如請求項11之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項13】

如請求項12之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、15.9°±0.3、18.9°±0.3、20.5°±0.3、20.8°±0.3、22.3°±0.3、25.7°±0.3及26.3°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項14】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖4中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項15】

如請求項3至14中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含193.1°C±5.0之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項16】

如請求項3至15中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖5中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項17】

如請求項3至16中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $200^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $1.1\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項18】

如請求項3至17中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖5中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項19】

如請求項3至18中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項20】

如請求項19之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項21】

如請求項3至20中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項22】

如請求項21之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項23】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項24】

如請求項23之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $10.1^\circ \pm 0.3$ 及 $17.1^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項25】

如請求項23或24中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項26】

如請求項23至25中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 及 $16.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項27】

如請求項23至26中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $12.1^\circ \pm 0.3$ 及 $15.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項28】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項29】

如請求項28之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.5^\circ \pm 0.3$ 、 $9.3^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $12.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $16.4^\circ \pm 0.3$ 、 $17.1^\circ \pm 0.3$ 、 $24.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項30】

如請求項29之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項31】

如請求項30之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項32】

如請求項31之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項33】

如請求項32之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項34】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖2中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項35】

如請求項23至34中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含 $53.5^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 、 $106.5^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 及 $193.7^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項36】

如請求項23至35中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖3中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項37】

如請求項23至36中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $76^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $4.9\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項38】

如請求項23至37中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖3中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項39】

如請求項23至38中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項40】

如請求項39之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項41】

如請求項23至40中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項42】

如請求項41之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項43】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $8.7^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項44】

如請求項43之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $12.8^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項45】

如請求項43或44中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $23.9^\circ \pm 0.3$ 及 $24.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項46】

如請求項43至45中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 及 $21.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項47】

如請求項43至46中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.9^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項48】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $20.3^\circ \pm 0.3$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.9^\circ \pm 0.3$ 、 $24.3^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項49】

如請求項48之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.6^\circ \pm 0.3$ 、 $12.8^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、

20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項50】

如請求項49之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項51】

如請求項50之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項52】

如請求項51之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項53】

如請求項52之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3及25.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項54】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖7中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項55】

如請求項43至54中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含 $164.0^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 及 $190.6^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項56】

如請求項43至55中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖8中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項57】

如請求項43至56中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $205^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $2.9\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項58】

如請求項43至57中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖8中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項59】

如請求項43至58中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項60】

如請求項59之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項61】

如請求項43至60中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項62】

如請求項61之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項63】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.1^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項64】

如請求項63之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $10.2^\circ \pm 0.3$ 及 $8.6^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項65】

如請求項63或64中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $12.2^\circ \pm 0.3$ 及 $17.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項66】

如請求項63至65中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 及 $15.3^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項67】

如請求項63至66中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $15.8^\circ \pm 0.3$ 及 $26.0^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項68】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.6^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $12.2^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $15.3^\circ \pm 0.3$ 、 $15.8^\circ \pm 0.3$ 、 $17.3^\circ \pm 0.3$ 及 $26.0^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項69】

如請求項68之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、
15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項70】

如請求項69之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自
5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、
15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項71】

如請求項70之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自
5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、
15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項72】

如請求項71之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自
5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、
15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項73】

如請求項72之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自
5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、
15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3及26.0°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項74】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖9中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項75】

如請求項63至74中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含

66.2°C±5.0、106.4°C±5.0及193.6°C±5.0之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項76】

如請求項63至75中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖10中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項77】

如請求項63至76中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至94°C±10.0處展現小於2.9%±0.5之重量損失。

【請求項78】

如請求項63至77中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖10中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項79】

如請求項63至78中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項80】

如請求項79之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項81】

如請求項63至80中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項82】

如請求項81之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項83】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.1^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項84】

如請求項83之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $10.4^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項85】

如請求項83或84中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $6.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項86】

如請求項83至85中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 及 $15.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項87】

如請求項83至86中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $13.5^\circ \pm 0.3$ 及 $25.8^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項88】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項89】

如請求項88之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 及 $25.6^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項90】

如請求項89之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項91】

如請求項90之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項92】

如請求項91之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項93】

如請求項92之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自 $5.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項94】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖11中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項95】

如請求項83至94中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含 $105.8^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項96】

如請求項83至95中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖12

中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項97】

如請求項83至96中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $101^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $2.1\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項98】

如請求項83至97中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖12中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項99】

如請求項83至98中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項100】

如請求項99之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項101】

如請求項83至100中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項102】

如請求項101之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項103】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $9.5^{\circ}\pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項104】

如請求項103之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 及

23.7°±0.3的X射線粉末繞射反射。

【請求項105】

如請求項103或104中任一項之固體形式，其中該固體形式展現2θ值為5.7°±0.3、10.2°±0.3及19.5°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項106】

如請求項103至105中任一項之固體形式，其中該固體形式展現2θ值為6.5°±0.3、15.5°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項107】

如請求項103至106中任一項之固體形式，其中該固體形式展現2θ值為7.4°±0.3、15.0°±0.3、19.0°±0.3及24.7°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項108】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項109】

如請求項108之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項110】

如請求項109之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、

15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項111】

如請求項110之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項112】

如請求項111之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項113】

如請求項112之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自5.2°±0.3、5.7°±0.3、6.5°±0.3、7.4°±0.3、9.5°±0.3、10.2°±0.3、15.0°±0.3、15.5°±0.3、19.0°±0.3、19.5°±0.3、23.7°±0.3、24.7°±0.3及26.8°±0.3之X射線粉末繞射反射。

【請求項114】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖13中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項115】

如請求項103至114中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含112.3°C±5.0及193.7°C±5.0之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項116】

如請求項103至115中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖14中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項117】

如請求項103至116中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $126^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $4.3\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項118】

如請求項103至117中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖14中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項119】

如請求項103至118中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項120】

如請求項119之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項121】

如請求項103至120中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項122】

如請求項121之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項123】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項124】

如請求項123之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $9.8^\circ \pm 0.3$ 及 $23.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項125】

如請求項123或124中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $15.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項126】

如請求項123至125中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 及 $26.7^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項127】

如請求項123至126中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項128】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項129】

如請求項128之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 及 $27.2^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項130】

如請求項129之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 及 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項131】

如請求項130之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 及 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項132】

如請求項131之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 及 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項133】

如請求項132之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 及 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項134】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖15中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項135】

如請求項123至134中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含 $120.8^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 及 $195.1^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項136】

如請求項123至135中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖16中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項137】

如請求項123至136中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $119^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $3.9\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項138】

如請求項123至137中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖16中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項139】

如請求項123至138中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項140】

如請求項139之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項141】

如請求項103至140中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項142】

如請求項141之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項143】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.8^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項144】

如請求項143之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.2^\circ \pm 0.3$ 及 $15.2^\circ \pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項145】

如請求項143或144中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $5.0^\circ \pm 0.3$ 及 $10.1^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項146】

如請求項143至145中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 及 $23.4^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項147】

如請求項143至146中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項148】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項149】

如請求項148之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.8^\circ \pm 0.3$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 及 $25.5^\circ \pm 0.3$ 之X射線粉末

繞射反射。

【請求項150】

如請求項149之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項151】

如請求項150之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項152】

如請求項151之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項153】

如請求項152之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項154】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖17中所示之X射線

粉末繞射圖。

【請求項155】

如請求項143至154中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含 $108.7^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 及 $195.1^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項156】

如請求項143至155中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖18中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項157】

如請求項143至156中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $140^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $7.4\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項158】

如請求項143至157中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖18中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項159】

如請求項143至158中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項160】

如請求項159之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項161】

如請求項143至160中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含雜質。

【請求項162】

如請求項161之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項163】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項164】

如請求項163之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $6.1^{\circ}\pm 0.3$ 及 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 的X射線粉末繞射反射。

【請求項165】

如請求項163或164中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 及 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項166】

如請求項163至165中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項167】

如請求項163至166中任一項之固體形式，其中該固體形式展現 2θ 值為 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項168】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現至少一個選自 $6.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項169】

如請求項168之固體形式，其中該固體形式展現至少兩個選自

$6.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項170】

如請求項169之固體形式，其中該固體形式展現至少三個選自 $6.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項171】

如請求項170之固體形式，其中該固體形式展現至少四個選自 $6.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項172】

如請求項171之固體形式，其中該固體形式展現至少五個選自 $6.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項173】

如請求項172之固體形式，其中該固體形式展現至少六個選自 $6.1^{\circ}\pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ}\pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ}\pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ}\pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ}\pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ}\pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ}\pm 0.3$ 及 $25.7^{\circ}\pm 0.3$ 之X射線粉末繞射反射。

【請求項174】

如請求項2之固體形式，其中該固體形式展現如圖19中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項175】

如請求項163至174中任一項之固體形式，其中該固體形式展現包含 $179.3^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 之吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項176】

如請求項163至175中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖20中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項177】

如請求項163至176中任一項之固體形式，其中藉由熱重分析所測定，該固體形式在達至 $245^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 處展現小於 $2.9\%\pm 0.5$ 之重量損失。

【請求項178】

如請求項163至177中任一項之固體形式，其中該固體形式展現如圖20中所示之熱重分析熱分析圖。

【請求項179】

如請求項163至178中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不含其他結晶或非晶形式。

【請求項180】

如請求項189之固體形式，其中其他結晶或非晶形式之量為5% (w/w) 或更少。

【請求項181】

如請求項163至180中任一項之固體形式，其中該固體形式實質上不

含雜質。

【請求項182】

如請求項181之固體形式，其中雜質之量為2%或更少。

【請求項183】

如請求項1之固體形式，其中該固體形式為非晶形。

【請求項184】

如請求項183之固體形式，其中該固體形式展現如圖1中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項185】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至184中任一項之固體形式及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項186】

一種醫藥組合物，其包含如請求項3至22中任一項所描述之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項187】

一種醫藥組合物，其包含如請求項23至42中任一項中所描述之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項188】

如請求項186或187之醫藥組合物，其進一步包含崩解劑。

【請求項189】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與包含如請求項1至184中任一項之固體形式及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的組合物。

【請求項190】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項1至184中任一項之固體形式。

【請求項191】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項186之組合物。

【請求項192】

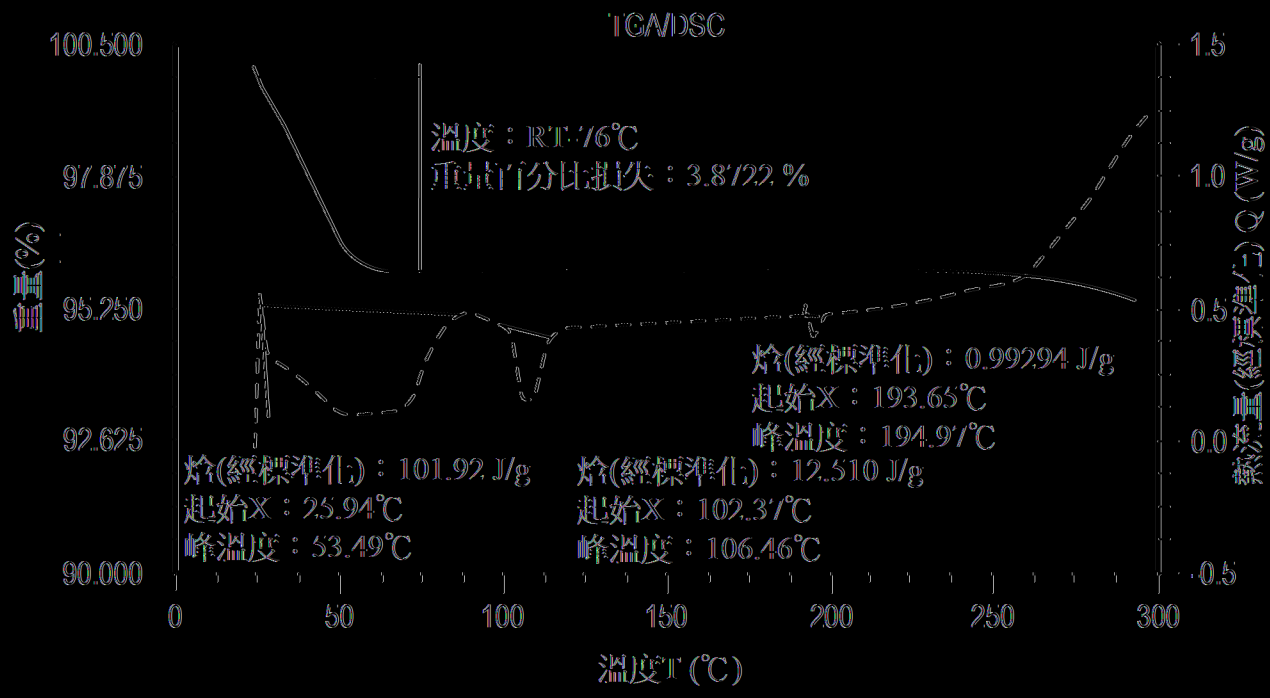
一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項187之組合物。

【請求項193】

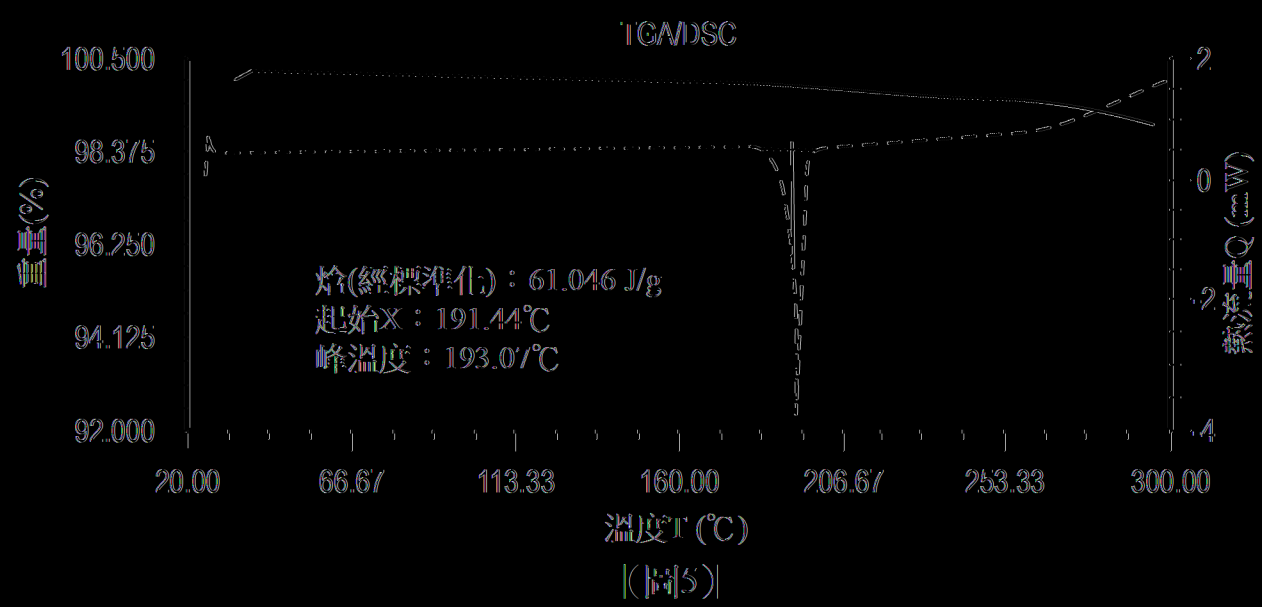
一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項3至22中任一項中所描述之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式。

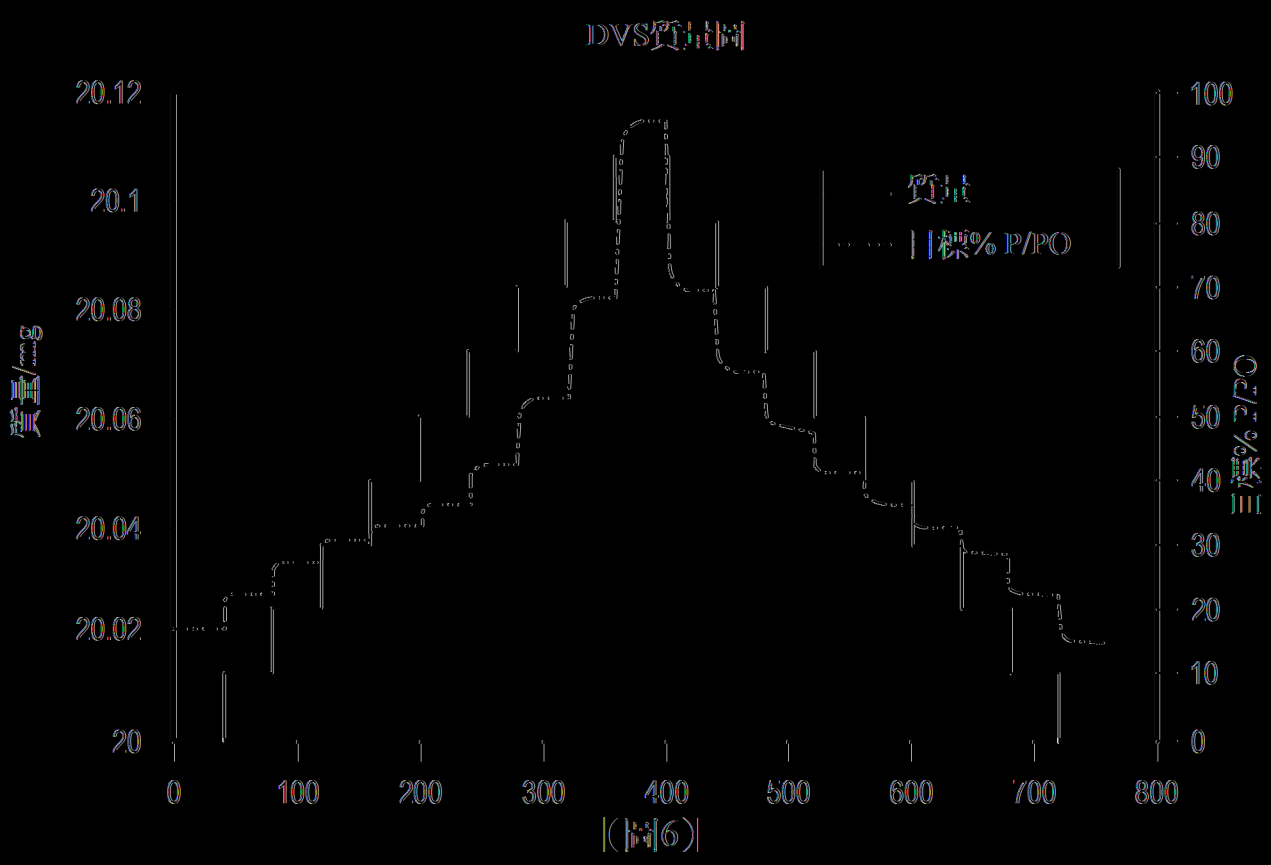
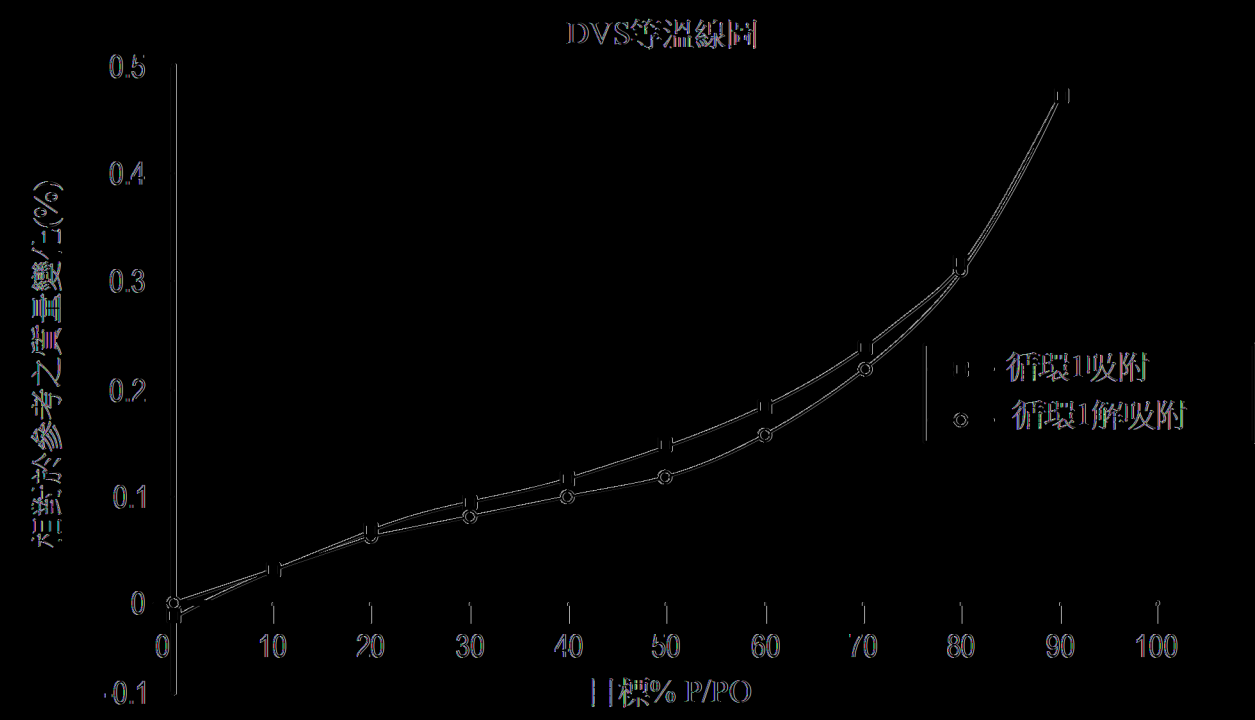
【請求項194】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項23至42中任一項中所描述之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之結晶形式。

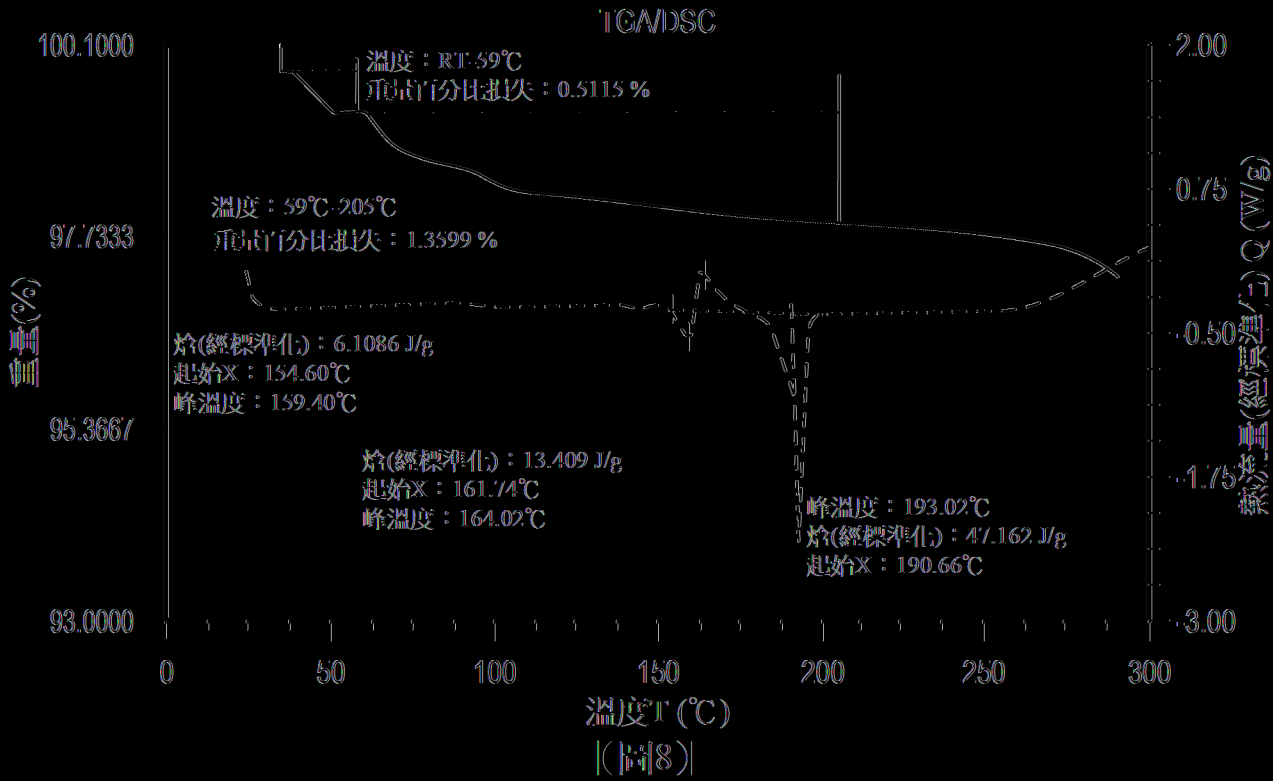


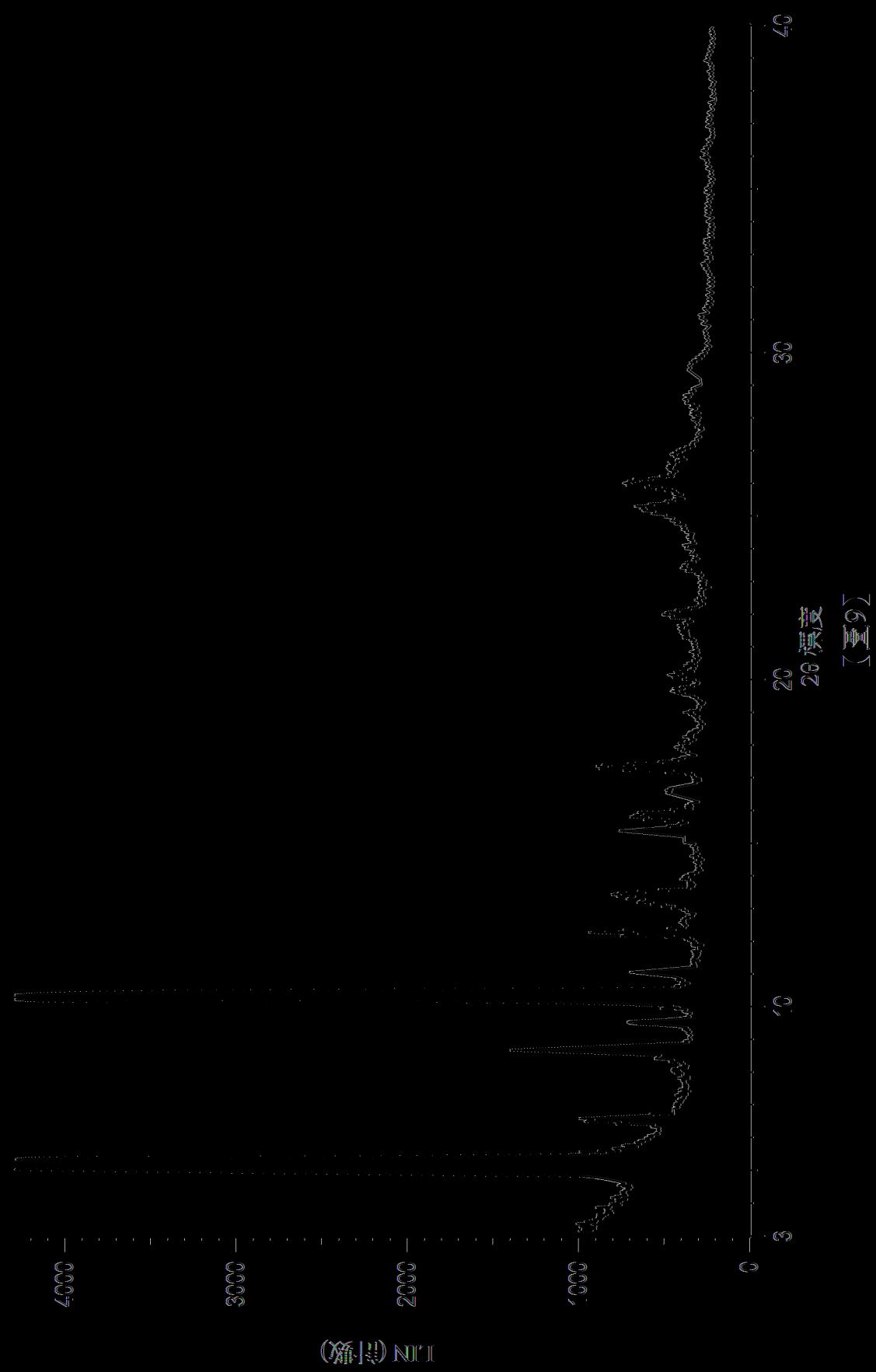
|(圖3)|

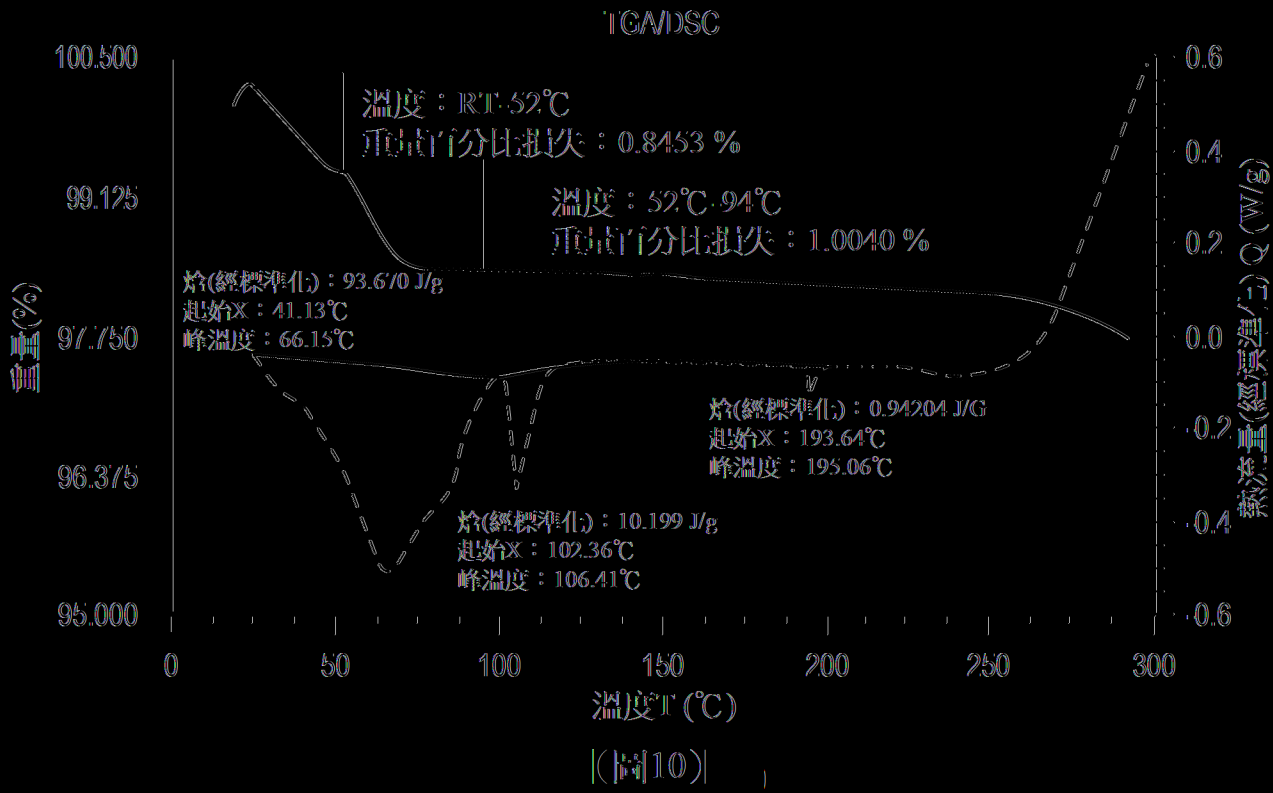




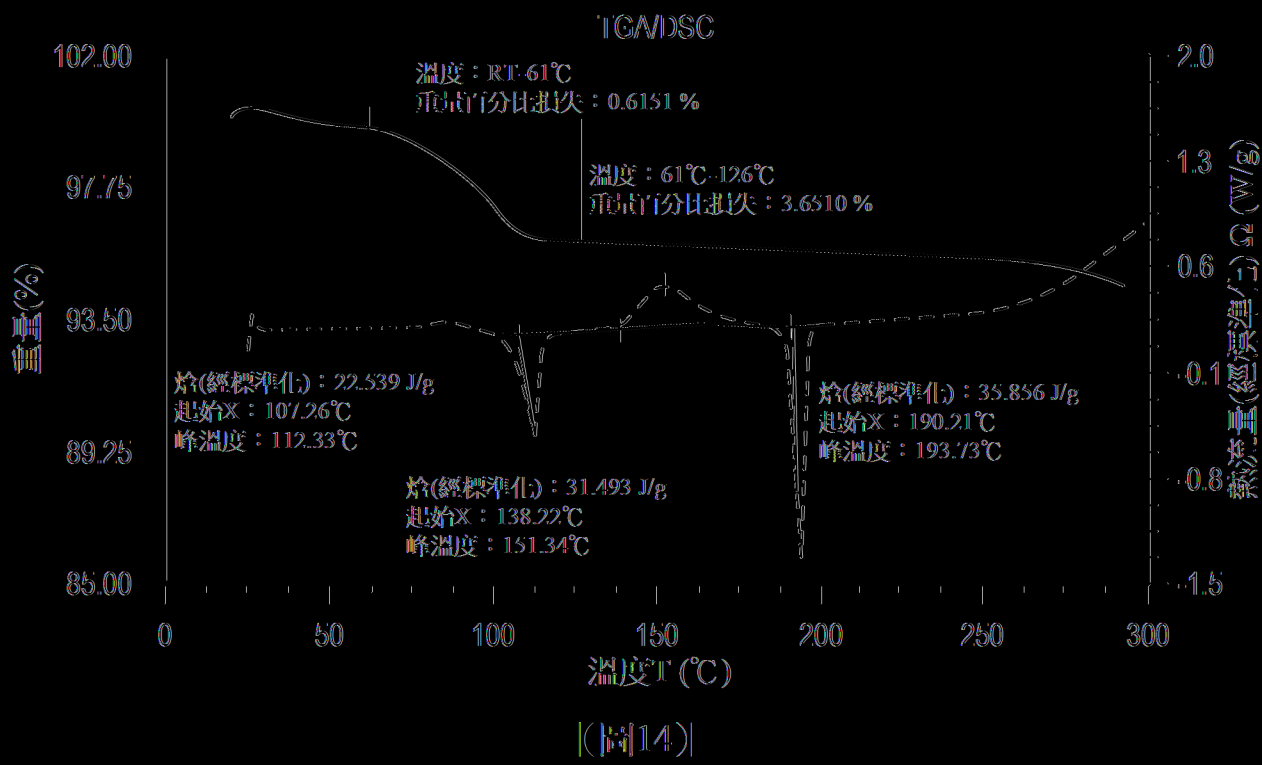


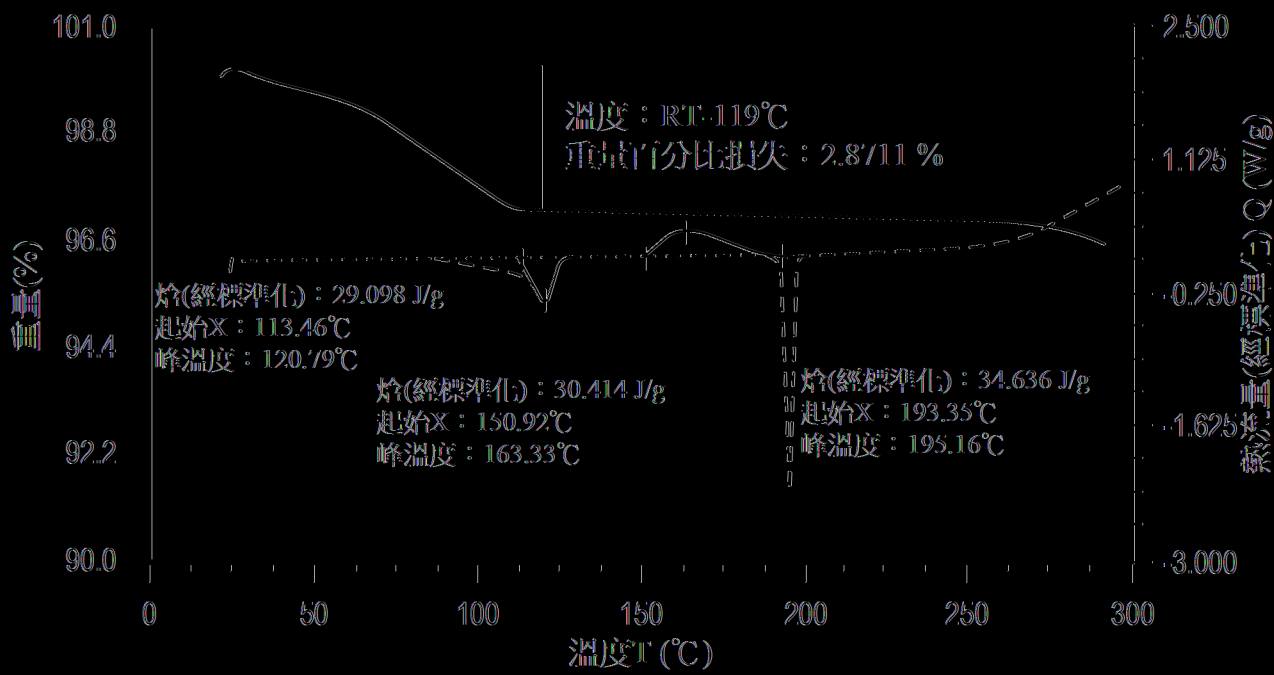




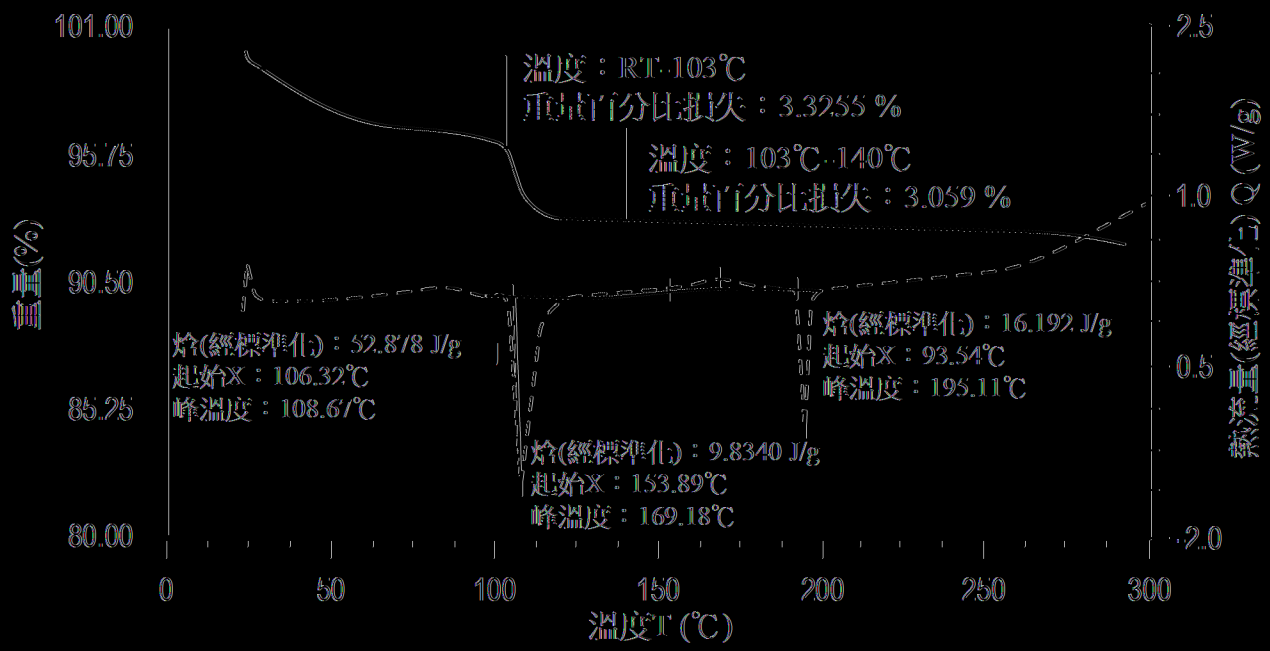




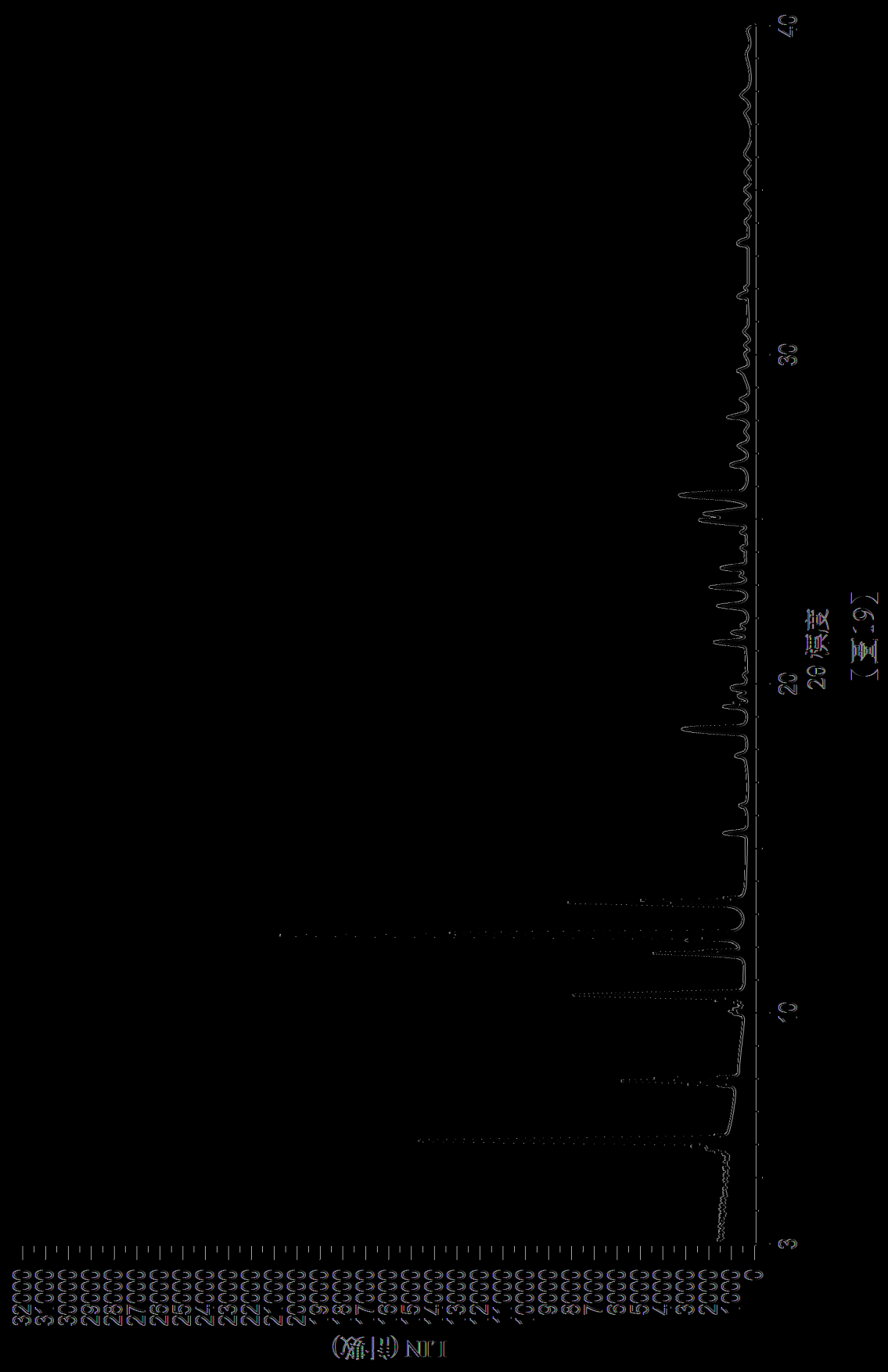


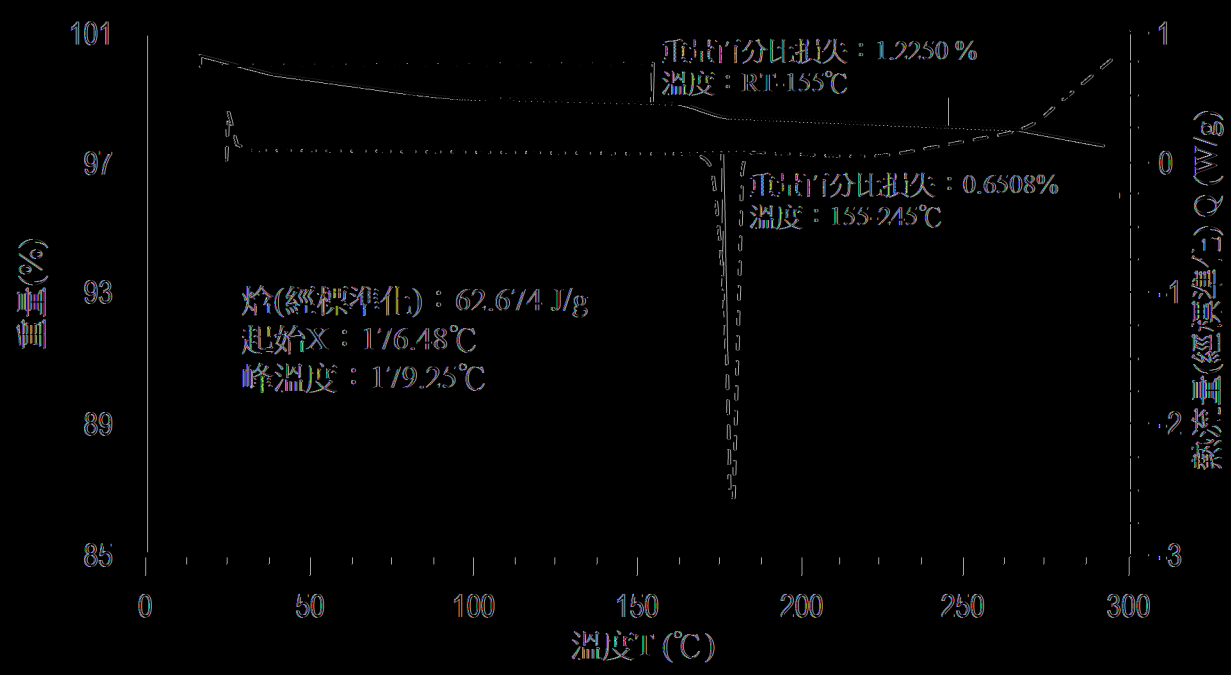


[(圖16)]

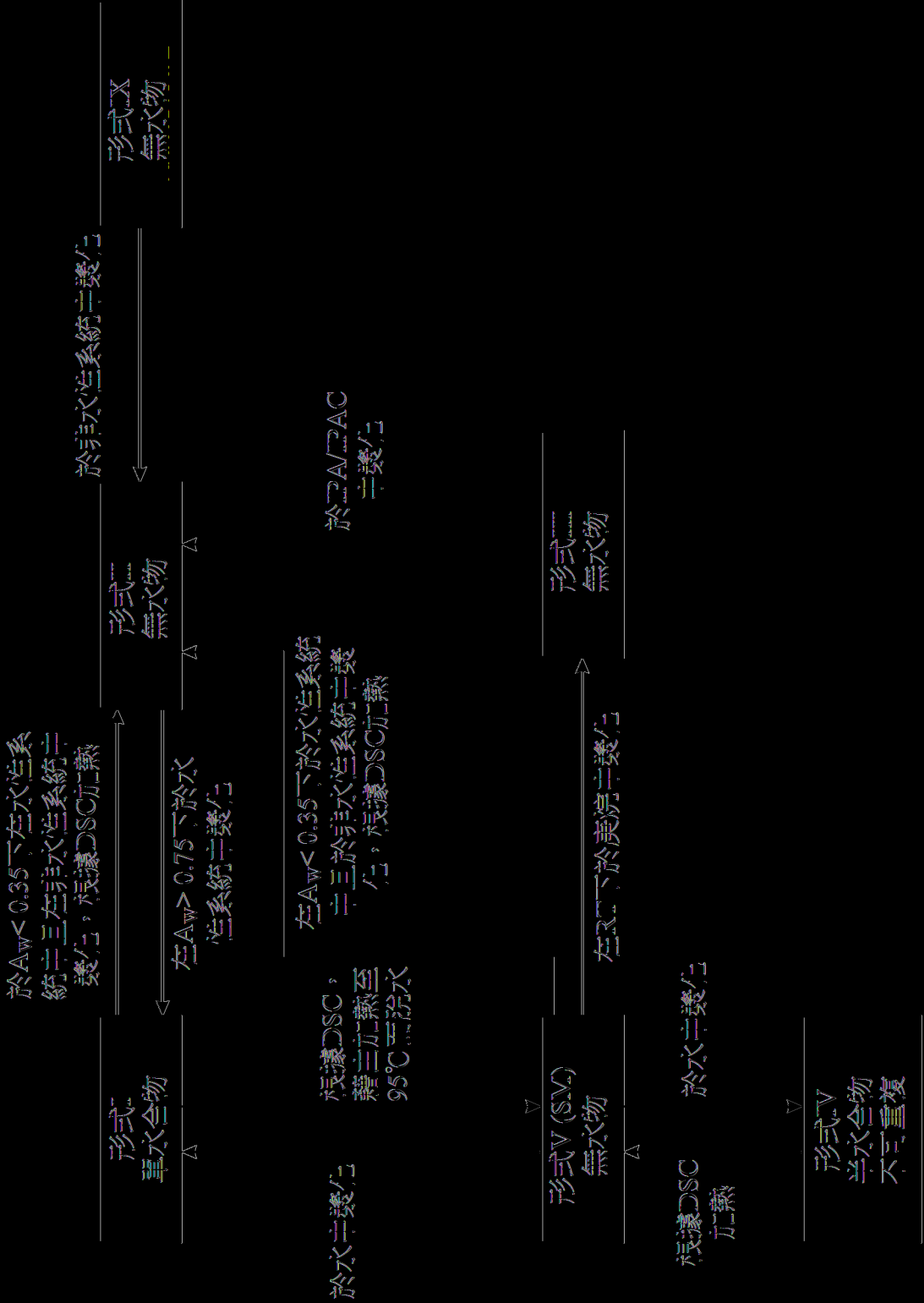


〔圖18〕





|(圖2.0)|



【圖21】

