



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115190874 A

(43) 申请公布日 2022.10.14

(21) 申请号 202080085704.7

(22) 申请日 2020.10.09

(30) 优先权数据

62/913,574 2019.10.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.06.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/055129 2020.10.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/072307 EN 2021.04.15

(71) 申请人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 P·R·比克勒 J·J·A·卡迪厄

M·D·坦迪 G·N·比奇

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 马思敏 徐迅

(51) Int.Cl.

C07D 217/04 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

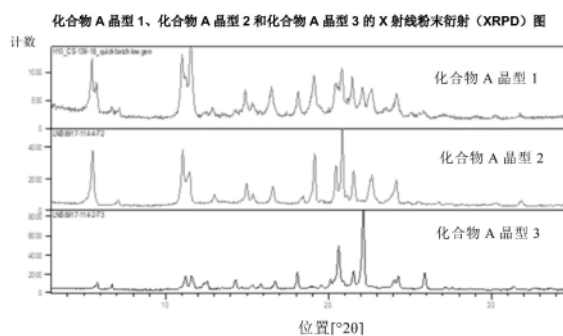
权利要求书2页 说明书68页 附图27页

(54) 发明名称

一种选择性钾通道调节剂的固态结晶形式

(57) 摘要

本公开提供了一种选择性钾通道调节剂的固态形式和包含所述固态结晶形式和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,以及制备和使用所述固态形式及其药物组合物的方法。



1. 一种化合物A的结晶形式。
2. 如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式是化合物A晶型2。
3. 如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式是化合物A晶型4。
4. 如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式是化合物A晶型9。
5. 如权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式是化合物A晶型11。
6. 一种化合物A的固态形式,其包含两种或更多种如权利要求2-5所述的结晶形式。
7. 如权利要求2-5中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式基本上不含其他固态形式。
8. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和化合物A的结晶形式。
9. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型2。
10. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型4。
11. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型9。
12. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型11。
13. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂,载体和/或稀释剂,以及两种或更多种化合物A的结晶形式的混合物。
14. 一种治疗人类癫痫疾病的方法,其中所述方法包括向有此需要的人施用治疗有效量的化合物A的结晶形式。
15. 如权利要求14所述的方法,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型2。
16. 如权利要求14所述的方法,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型4。
17. 如权利要求14所述的方法,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型9。
18. 如权利要求14所述的方法,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型11。
19. 一种治疗人类癫痫疾病的方法,其中所述方法包括向有此需要的人施用治疗有效量的两种或更多种化合物A的结晶形式的混合物。
20. 一种从另一种化合物A的结晶形式制备一种化合物A的结晶形式的方法。
21. 一种制备包含药物赋形剂和化合物A的结晶形式的药物组合物的方法,所述方法包括将化合物A的结晶形式与药物赋形剂组合形成药物组合物。
22. 如权利要求14-19中任一项所述的方法,其中所述化合物A的结晶形式在饭前30分钟至饭后2小时之间施用于人。
23. 如权利要求22所述的方法,其中所述化合物A的结晶形式在膳食期间或在饭后15分钟内给药。
24. 一种化合物A的结晶形式在制备用于治疗有此需要的人的癫痫疾病的药物组合物的用途。
25. 如权利要求24所述的用途,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型2。
26. 如权利要求24所述的用途,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型4。
27. 如权利要求24所述的用途,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型9。
28. 如权利要求24所述的用途,其中所述化合物A的结晶形式是化合物A晶型11。
29. 一种两种或更多种化合物A的结晶形式的混合物在制备用于治疗有此需要的人的癫痫疾病的药物组合物的用途。
30. 如权利要求24-29中任一项所述的用途,其中所述化合物A的结晶形式在饭前30分

钟至饭后2小时之间施用于人。

31. 如权利要求30所述的用途,其中所述化合物A的结晶形式在膳食期间或在饭后15分钟内施用于人。

一种选择性钾通道调节剂的固态结晶形式

1. 技术领域

[0001] 本发明涉及选择性钾通道调节剂的固态结晶形式和包含固态形式和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,以及固态形式和药物组合物的制备方法。些固态晶形及其药物组合物可用于治疗哺乳动物的癫痫症,特别是人类。

2. 背景技术

[0002] 癫痫是一种常见的神经系统疾病,全球估计患病率为人口的0.7% (5000万人) (参见Hirtz,D.等人,神经病学. (2007),68:326-337)。它的特点是脑中的异常电活动导致癫痫发作。与一般人群相比,癫痫患者的死亡风险增加,主要是由于该疾病的病因。然而,在患有不受控制癫痫的患者中,与癫痫发作相关的最大死亡风险是由于癫痫突然意外死亡(SUDEP) (参见,Hitiris,N.等人,癫痫与行为(2007年),10:363-376。参与研究性抗癫痫药物(AED)临床试验的患者通常患有癫痫症10年以上,并且多次AED治疗均失败。

[0003] N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺(本文称为“化合物A”)是目前正在开发用于治疗癫痫症的小分子。美国专利号8,293,911和美国专利号8,993,593中公开了化合物A及其作为电压门控钾通道调节剂的用途,这些专利的公开内容通过引用整体并入本文。

[0004] 多晶型,即同一分子的不同固态结晶形式的出现,是某些分子和分子复合物的特性。单个分子可能会产生具有不同晶体结构和物理特性(如熔点)的多种多晶型物,这些多晶型物可以使用一系列技术进行测量,例如差示扫描量热法(DSC)或热重分析(TG)、X射线衍射(XRPD或SCRXD)、红外吸收指纹(FT-IR)和固态核磁共振光谱(SS-NMR)。这些技术中的一种或多种可用于区分分子的不同多晶型形式。

[0005] 发现药物产品的新固态结晶形式可产生具有所需加工性质的材料,例如易于处理、易于加工、储存稳定性、易于纯化或作为促进转化为其他多晶型形式的所需中间结晶形式。可药用化合物的新固态结晶形式也可以提供改善药物产品性能特征的机会。它扩大了配方科学家可用于配方优化的材料库,例如通过提供具有不同特性的产品,例如,不同的结晶习性、更高的结晶度或多晶型稳定性,可以提供更好的加工或处理特性,改进溶解曲线,或延长保质期(化学/物理稳定性)。

[0006] 因此,需要了解和开发化合物A的固态结晶形式,特别是当用于治疗时,例如用于治疗癫痫症。

3. 发明内容

[0007] 本公开一般涉及化合物A的固态形式,特别是固态结晶形式,其制备方法,含有所述固态形式的药物组合物以及使用所述固态形式和所述药物组合物的方法。

[0008] 因此,在一个实施方案中,本公开涉及化合物A的一种结晶形式。

[0009] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型I的化合物A的结晶形式。

- [0010] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型2的化合物A的结晶形式。
- [0011] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型3的化合物A的结晶形式。
- [0012] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型4的化合物A的结晶形式。
- [0013] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型5的化合物A的结晶形式。
- [0014] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型6的化合物A的结晶形式。
- [0015] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型7的化合物A的结晶形式。
- [0016] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型8的化合物A的结晶形式。
- [0017] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型9的化合物A的结晶形式。
- [0018] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型10的化合物A的结晶形式。
- [0019] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文中称为化合物A晶型11的化合物A的结晶形式。
- [0020] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文公开的两种或更多种晶体形式的混合物。
- [0021] 在另一个实施方案中,本公开涉及本文公开的化合物A的结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或者晶型11)基本上不含本文公开的任何其他固态形式的化合物A。
- [0022] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的化合物A的结晶形式。
- [0023] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型1的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。
- [0024] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型2的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。
- [0025] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型3的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。
- [0026] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型4的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。
- [0027] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和

治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型5的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0028] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型6的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0029] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型7的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0030] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型8的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0031] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型9的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0032] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型10的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0033] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的在本文中称为化合物A晶型11的化合物A的结晶形式,任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0034] 在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的本文公开的化合物A的两种或多种结晶形式的混合物。

[0035] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有此需要的人施用治疗有效量的本文公开的化合物A的结晶形式。

[0036] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型1,所述的化合物A晶型1任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0037] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型2,所述的化合物A晶型2任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0038] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型3,所述的化合物A晶型3任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0039] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型4,所述的化合物A晶型4任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0040] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型5,所述的化合物A晶型5任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0041] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型6,所述的化合物A晶型6任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0042] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型7,所述的化合物A晶型7任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0043] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型8,所述的化合物A晶型8任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0044] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型9,所述的化合物A晶型9任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0045] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型10,所述的化合物A晶型10任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0046] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的化合物A晶型11,所述的化合物A晶型11任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0047] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种治疗人类癫痫发作的方法,其中,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的本文公开的化合物A的两种或多种结晶形式的混合物。

[0048] 在另一个实施方案中,本公开涉及所述化合物A的任何一种结晶形式用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物包含本文公开的化合物A的结晶形式和药学上可接受的赋形剂。

[0049] 在另一个实施方案中,本公开涉及制备所述化合物A的结晶形式的方法。

[0050] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型1的方法,所述的化合物A晶型1任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0051] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型2的方法,所述的化合物A晶型2任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0052] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型3的方法,所述的化合物A晶型3任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0053] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型4的方法,所述的化合物A晶型4任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0054] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型5的方法,所述的化合物A晶型5任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0055] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型6的方法,所述的化合物A晶型6任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0056] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型7的方法,所述的化合物A晶型7任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0057] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型8的方法,所述的化合物A晶型8任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0058] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型9的方法,所述的化合物A晶型9任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0059] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型10的方法,所述的化合物A晶型10任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0060] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备所述化合物A晶型11的方法,所述的化合物A晶型11任选地基本上不含任何其他本文公开的化合物A的固态形式。

[0061] 在另一个实施方案中,本公开涉及一种制备上述药物组合物的方法,所述药物组合物包含任何一种所述化合物A的结晶形式和药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,所述方法包括将任何一种所述化合物A的结晶形式与至少一种药学上可接受的赋形剂组合。

[0062] 在另一个实施方案中,本公开涉及任何一种化合物A的结晶形式或药物组合物的用途,所述药物组合物作为一种用于治疗人类癫痫发作的药物,包含任何一种化合物A的结晶形式和药学上可接受的赋形剂。

[0063] 在本发明方法和用途的一些实施方案中,将一种或多种化合物A的结晶形式在进食前30分钟至进食后2小时期间口服给人们,例如,化合物A的一种或多种晶体形式可以在膳食期间或在吃饭后15分钟内口服给哺乳动物。

[0064] 在另一个实施方案中,本公开涉及所述的化合物A的一种或多种结晶形式,其具有有利性质,其中有利性质选自下组中的至少一种或多种:化学纯度,流动性,溶解度,溶解速率,形态或晶体习惯,稳定性,例如化学稳定性以及关于多晶型转化的热稳定性和机械稳定性、脱水稳定性和/或储存稳定性,残留溶剂含量低,吸湿度较低,以及有利的加工和处理特性,如压缩性和散装密度。

[0065] 在一个实施方案中,一种化合物A的结晶形式表现出比无定形化合物A或另一种化合物A的固态结晶形式更好的流动性(即,卓越的流变性质)。

[0066] 下面更详细地描述这些实施例。为此,本文阐述了很多参考文献,其更详细地描述了某些背景信息,程序,化合物和/或组合物,并且各自通过引用整体并入本文。

4. 附图说明

[0067] 图1是化合物A晶型1,化合物A晶型2和化合物A晶型3的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0068] 图2是化合物A晶型1的非偏振和偏振光显微镜图像。

[0069] 图3是化合物A晶型1的热重分析/差热分析(TG/DTA)热谱图。

[0070] 图4是化合物A晶型1的差示扫描量热法(DSC)热谱图(初始加热循环)。

[0071] 图5是化合物A晶型1的DSC热谱图(冷却循环)。

[0072] 图6是化合物A晶型1的DSC热谱图(第二加热循环)。

[0073] 图7是化合物A晶型1的¹H NMR谱图。

[0074] 图8是化合物A晶型2的XRPD衍射图。

[0075] 图9是化合物A晶型2的非偏振和偏振光显微镜图像。

[0076] 图10是化合物A晶型2的TG/DTA热谱图。

- [0077] 图11是化合物A晶型2的DSC热谱图(初始加热循环)。
- [0078] 图12是化合物A晶型2的DSC热谱图(冷却循环)。
- [0079] 图13是化合物A晶型2的DSC热谱图(第二加热循环)。
- [0080] 图14是化合物A晶型2的¹H NMR谱图。
- [0081] 图15是化合物A晶型2的FTIR谱图。
- [0082] 图16是化合物A晶型3的XRPD衍射图。
- [0083] 图17是化合物A晶型4的XRPD衍射图。
- [0084] 图18是化合物A晶型4的非偏振和偏振光显微镜图像。
- [0085] 图19是化合物A晶型4的TG/DTA热谱图。
- [0086] 图20是化合物A晶型4的DSC热谱图(初始加热循环)。
- [0087] 图21是化合物A晶型4的DSC热谱图(冷却循环)。
- [0088] 图22是化合物A晶型4的DSC热谱图(第二加热循环)。
- [0089] 图23是化合物A晶型4的¹H NMR谱图。
- [0090] 图24是化合物A晶型4的FTIR谱图。
- [0091] 图25是化合物A晶型5的XRPD衍射图。
- [0092] 图26是化合物A晶型6的XRPD衍射图。
- [0093] 图27是化合物A晶型7的XRPD衍射图。
- [0094] 图28是化合物A晶型8的XRPD衍射图。
- [0095] 图29是化合物A晶型9的XRPD衍射图。
- [0096] 图30是化合物A晶型9的非偏振和偏振光显微镜图像。
- [0097] 图31是化合物A晶型9的TG/DTA热谱图。
- [0098] 图32是化合物A晶型9的DSC热谱图(初始加热循环)。
- [0099] 图33是化合物A晶型9的DSC热谱图(冷却循环)。
- [0100] 图34是化合物A晶型9的DSC热谱图(第二加热循环)。
- [0101] 图35是化合物A晶型9的¹H NMR谱图。
- [0102] 图36是化合物A晶型9的FTIR谱图。
- [0103] 图37是化合物A晶型10的XRPD衍射图。
- [0104] 图38是化合物A晶型10的TG/DTA热谱图。
- [0105] 图39是化合物A晶型11的XRPD衍射图。
- [0106] 图40是化合物A晶型11的非偏振和偏振光显微镜图像。
- [0107] 图41是化合物A晶型11的TG/DTA热谱图。
- [0108] 图42是化合物A晶型11的DSC热谱图(初始加热循环)。
- [0109] 图43是化合物A晶型11的DSC热谱图(冷却循环)。
- [0110] 图44是化合物A晶型11的DSC热谱图(第二加热循环)。
- [0111] 图45是化合物A晶型11的¹H NMR谱图。
- [0112] 图46是化合物A晶型11的FTIR谱图。

5. 具体实施方式

- [0113] 在以下描述中,阐述了某些特定细节以便提供对各种实施例的透彻理解。然而,本

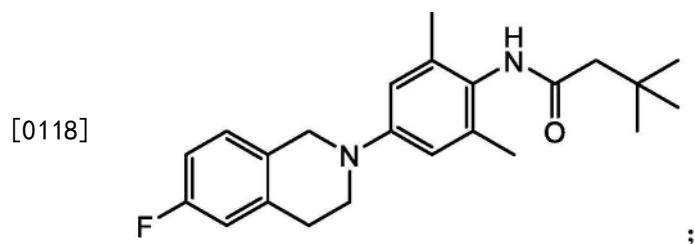
领域技术人员应理解本公开可以在没有这些细节的情况下实施。在其他情况下,众所周知的结构没有详细的示出或描述,以避免实施例不必要地模糊描述。除非上下文另有要求,否则在整个说明书和权利要求之后,“包括”字样和其变体,例如“包括”和“包括”被解释为开放,包容性的感觉,即“包括,但不限于。”此外,本文提供的标题仅用于方便起见并且不解释所要求保护的公开的范围或含义。

[0114] 在本说明书中引用到“一个实施例”或“实施例”意味着结合该实施例描述的特定特征,结构或特征被包括在至少一个实施例中。因此,在整个说明书中的不同位置出现短语“在一个实施例中”和“在一个实施例中”不必然全部参考同一实施例。此外,在一个或多个实施例中,可以以任何合适的方式组合特定特征,结构或特性。而且,如本说明书和所附权利要求中所用,单数形式“一”,“一个”和“该”包括复数指示物,除非内容另有明确规定。还应注意,术语“或”通常在其意义上使用,包括“和/或”,除非内容另有明确规定。此外,本文所用的术语“约”是指所述值的 $\pm 20\%$,在更具体的实施方案中,是所述值的 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 。

[0115] 5.1定义

[0116] 如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非指定相反,否则以下术语和缩写具有指示的含义:

[0117] 本文中,“化合物A”是指具有以下化学结构的化合物:



[0119] 和N-(4-(6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2,6-二甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺的化学名称。化合物A的制备及其作为一种选择性钾通道调节剂的用途,特别是一种Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)开放剂公开于美国专利No.8,293,911和美国专利No.8,993,593中。化合物A的作用机理与最著名的AED不同,因为它涉及电压门控钾通道Kv7.2和Kv7.3(Kv7.2/Kv7.3)的增强或增强开放,这在控制神经元兴奋性中非常重要。化合物A被用于本文所述的方法和用途。

[0120] 一种化合物A的固态形式,例如结晶形式,在本文中可称为由“如图所示”或“基本上如图所示”的图形数据表征。这些数据包括例如X射线粉末衍射图,DSC热谱图或NMR图谱。如本领域众所周知的,这种图形数据可能提供额外的技术信息,以进一步限定相应的固态形式(所谓的“指纹”),其不一定通过仅引用数值或峰值位置来描述。在任何情况下,本领域技术人员都将理解,数据的这种图形表示可能会有小的变化,例如,由于某些因素导致的峰值相对强度和峰值位置,比如但不限于,仪器响应的变化以及样品浓度和纯度的变化,这是本领域技术人员公知的。然而,本领域技术人员能够容易地将本文附图中的图形数据与未知晶形产生的图形数据进行比较,并确认两组图形数据是否表征相同的晶形或两种不同的晶形。本文中所指的以“如图中所描绘”或“基本上如图中所描绘”的图形数据表征的化合物A的固态形式将因此被理解为包括以与本文示意图相比有所述的小变化的图形数据表征的化合物A的任何固态形式,如本领域技术人员所公知的。

[0121] 本文中，“被称为化合物A晶型1的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型1的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型1”或“晶型1”是指可以通过检测如图1所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0122] 本文中，“被称为化合物A晶型2的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型2的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型2”或“晶型2”是指可以通过检测如图8所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0123] 本文中，“被称为化合物A晶型3的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型3的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型3”或“晶型3”是指可以通过检测如图16所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0124] 本文中，“被称为化合物A晶型4的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型4的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型4”或“晶型4”是指可以通过检测如图17所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0125] 本文中，“被称为化合物A晶型5的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型5的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型5”或“晶型5”是指可以通过检测如图25所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0126] 本文中，“被称为化合物A晶型6的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型6的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型6”或“晶型6”是指可以通过检测如图26所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0127] 本文中，“被称为化合物A晶型7的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型7的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型7”或“晶型7”是指可以通过检测如图27所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0128] 本文中，“被称为化合物A晶型8的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型8的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型8”或“晶型8”是指可以通过检测如图28所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0129] 本文中，“被称为化合物A晶型9的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型9的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型9”或“晶型9”是指可以通过检测如图29所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0130] 本文中，“被称为化合物A晶型10的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型10的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型10”或“晶型10”是指可以通过检测如图37所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0131] 本文中，“被称为化合物A晶型11的化合物A的固态形式”，“如本文称为化合物A晶型11的化合物A的固态形式”，“化合物A晶型11”或“晶型11”是指可以通过检测如图39所示的X-射线粉末衍射图的峰来鉴定组分的化合物A的固态形式。

[0132] “AUC”指血浆浓度-时间曲线下面积。AUC反映了在血管外给予一定剂量的化合物A的固态形式后，对化合物A的固态形式的实际全身性暴露，并以小时乘以血浆中化合物A的固态形式的浓度来表示。为了本公开的目的，AUC以小时乘以ng/ml表示。

[0133] “AUC_{inf}”指的是从时间零点到无穷大的AUC。

[0134] “AUC_{infobs}”是指观察到的从时间零点到无穷大的AUC。

[0135] “AUC_{last}”是指从时间零点到最后可检测血浆浓度的AUC。

[0136] “%AUC_{ext}”是指从时间零点到无穷大推断的AUC占总AUC的百分比。

[0137] “生物利用度”是指化合物A的固态形式被吸收并变得可全身利用以进一步分布到作用部位的速率和程度。

[0138] “C_{max}”是指观察到的最大血浆浓度。

[0139] “h”指小时。

[0140] “高脂肪餐”是指任何食品,固体或液体,约50%的食品热量来自脂肪。

[0141] “高卡路里餐”是指任何约800至1000卡路里的膳食。一种代表性的高脂肪,高卡路里的膳食应分别从蛋白质,碳水化合物和脂肪中获得大约150,250和500-600卡路里。

[0142] 本文中,关于化合物A的固态形式的术语“高度可溶性”对应于在室温下具有高于100毫克/毫升的溶解度的化合物A的固态形式。在一个实施方案中,化合物A的固态形式高度溶于溶剂,例如,1,4-二氧六环,1-丁醇,1-丙醇,丙酮,苯甲醚,氯仿,环己酮,二氯甲烷,二甲亚砜,乙醇,乙酸乙酯,2-丙醇,甲基乙基酮,N-甲基2-吡咯烷酮,四氢呋喃和四氢呋喃/水(99:1v/v)。

[0143] 过程或步骤在本文中可称为“过夜”进行。这是指时间间隔,例如,对于该过程或步骤,其跨越夜间的时间,此时该过程或步骤可能不会被主动观察。该时间间隔为约8至约20小时,或约10-18小时,或通常约16小时。

[0144] “药学上可接受的赋形剂”被理解为可被应用于人或家畜,包括但不限于任何佐剂,载体,赋形剂,助流剂,甜味剂,稀释剂,防腐剂,染料/着色剂,风味增强剂,表面活性剂,润湿剂,分散剂,悬浮剂,稳定剂,等渗剂,溶剂或乳化剂。

[0145] 当一种混合物,如化合物A的一种固态形式和溶剂,在本文中被描述为处于或允许达到“室温”或“环境温度”(通常缩写为“RT”),其旨在表示物体或混合物的温度接近或等于物体或混合物所处的空间(例如房间或通风柜)的温度。通常,室温为约20℃至约30℃,或约22℃至约27℃,或约25℃。

[0146] “SD”是指标准偏差。

[0147] “癫痫发作疾病”是指癫痫发作以及与癫痫发作相关的疾病,如部分发作(局灶性)癫痫、光敏性癫痫、自诱发性晕厥、顽固性癫痫、安格曼(Angelman)综合征、良性外侧裂性癫痫(benign rolandic epilepsy)、CDKL5病症、儿童和青少年失神癫痫、婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet syndrome)、额叶癫痫、GLUT1缺乏综合征、下丘脑错构瘤、婴儿痉挛/韦斯特综合征(West's syndrome)、青少年肌阵挛性癫痫、小儿癫痫发作诱发失语综合征(Landau-Kleffner syndrome)、Lennox-Gastaut氏综合征(LGS)、肌阵挛性失神性癫痫、大田原(Ohtahara)综合征、Panayiotopoulos氏综合征、PCDH19癫痫、进行性肌阵挛性癫痫、拉斯马森(Rasmussen)综合征、20号环状染色体综合征、反射性癫痫、颞叶癫痫、Lafora进行性肌阵挛癫痫、神经皮肤综合征、结节性硬化症、早期婴儿癫痫性脑病、早发性癫痫性脑病、全身性癫痫伴热性惊厥+、雷特氏综合征、多发性硬化症、阿尔茨海默病、自闭症、共济失调、肌张力低下和阵发性运动障碍。在某些实施方案中,术语“癫痫发作病症”是指局灶性发作癫痫,也称为部分发作(局灶性)癫痫。

[0148] 本文中,当提及化合物A的固态形式时,“基本上不含”是指本发明的固态形式含有20%(w/w)或更少的化合物A的任何其它固态形式或化合物A的特定固态形式。

[0149] “T_{1/2λz}”是指血浆中的化合物A的固态形式终末消除半衰期(即,在终末消除阶段

期间,化合物A的固态形式的血浆浓度减少一半所需的时间)。

[0150] “ $T_{\max}$ ”是指在血管外施用化合物A的固态形式后达到最大(峰值)血浆浓度的时间。

[0151] 本文中的“治疗有效量”是指,化合物A的固态形式的量足以治疗所述疾病、障碍或病症或具有所需的所述效果,包括改善或预防所述疾病、障碍或病症或所述疾病,障碍或病症的一种或多种潜在机制。在某些实施方案中,当给予化合物A的固态形式以治疗癫痫发作时,治疗有效量是指当施用于人时,治疗、改善或预防人癫痫发作病症,或在患有癫痫疾病的人中表现出可检测的治疗或预防效果的化合物A的固态形式的量的范围。例如,通过癫痫发作的减少(频率)或癫痫发作的严重程度(质量)来检测效果。给定人类的精确治疗有效量取决于人类的大小和健康,癫痫发作的性质和程度,任何伴随药物的存在,以及本领域技术人员已知的其他变量。给定情况的治疗有效量可以通过常规实验确定,并且在临床医生的能力范围内。

[0152] 本文中“治疗”是指与施用化合物A的固态形式相关的治疗应用,其改善或预防所述疾病、障碍或病症或所述疾病、障碍或病症的一种或多种潜在机制,包括减缓或停止所述疾病,障碍或病症或一种或多种潜在机制的进展。在某些实施方案中,当施用化合物A的固态形式以治疗癫痫发作症时,治疗是指减缓或停止癫痫发作病症的进展的治疗性应用、防止癫痫发作病症发展的预防性应用和/或癫痫发作病症的逆转。癫痫发作的逆转与减缓或停止癫痫发作的治疗应用的不同之处在于,逆转方法不仅完全停止了癫痫发作的进展,细胞行为也在某种程度上向正常状态移动,这在没有癫痫发作的情况下可以观察到。

[0153] “在进食条件下”是指在这段时间内消耗食物的情况。时间段从口服有效量(例如,在治疗有效剂量范围内)化合物A的固态形式前约4小时到给药化合物A的固态形式后约4小时。食物可以是固体,液体或固体和液体食物的混合物,其具有足够的体积和脂肪含量,使其不能在胃中迅速溶解和吸收。在某些情况下,食物是一顿饭,如早餐,午餐,晚餐或其他,婴儿食品(例如,配方或母乳)。化合物A的固态形式的治疗有效量可以口服给予受试者,例如,在吃饭前约30分钟至饭后2小时之间,最有利地,化合物A的固态形式的剂量单位在进餐期间或进餐后15分钟内口服给药。在进食条件下,这种与在人体中施用化合物A有关的“食物效应”可以在美国公开的专利申请No. 2019-0343823中发现,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0154] “在禁食条件下”是指在这段时间内没有进食的情况。时间段从口服治疗有效量的化合物A的固态形式前约4小时到给药化合物A的固态形式后约4小时。

[0155] 本文中,术语在真空或真空中是指小于大气压的压力。

[0156] 在化学过程(例如反应或结晶)中使用的溶剂的量在本文中可称为“体积”或“vol”或“V”的数量。例如,材料可以被称为悬浮在10体积(或10vol或10V)的溶剂中。在这种情况下,该表述将被理解为是指每克被悬浮的材料的溶剂的毫升数,使得将5克材料悬浮在10体积的溶剂中是指溶剂以每克被悬浮的材料10毫升溶剂的量使用,在该实施例中为50毫升的溶剂。在另一种情况下,术语“V/V”可用于表示基于该混合物的体积加入到液体混合物中的溶剂的体积数。例如,将溶剂X(1.5v/v)加到100毫升反应混合物中表明加入150毫升溶剂X。

[0157] 5.2实施方式

[0158] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶

型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)含有20% (w/w) 或更低,19% (w/w) 或更低,18% (w/w) 或更低,17% (w/w) 或更低,16% (w/w) 或更低,15% (w/w) 或更低,14% (w/w) 或更低,13% (w/w) 或更低,12% (w/w) 或更低,11% (w/w) 或更低,10% (w/w) 或更低,9% (w/w) 或更低,8% (w/w) 或更低,7% (w/w) 或更低,6% (w/w) 或更低,5% (w/w) 或更小,4% (w/w) 或更低,3% (w/w) 或更低,2% (w/w) 或更低,1% (w/w) 或更低,0.5% (w/w) 或更低,或0.2% (w/w) 或更低的本文公开的化合物A的任何其他固态结晶形式或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式。

[0159] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)含有从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w) 从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w) 的本文公开的化合物A的任何其他固态结晶形式或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式。

[0160] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)含有从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (W/W) 的本文公开的化合物A的任何其他固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式。

[0161] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)含有从0.1%到10% (w/w),从0.2%到10% (w/w),从0.5%到10% (w/w),从1%到10% (w/w),从2%到10% (w/w),从3%到10% (w/w),从4%到10% (w/w),从5%到10% (w/w),从6%到10% (w/w),7%至10% (w/w),从8%至10% (w/w),或从9%到10% (W/W) 的本文公开的化合物A的任何其他固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式。

[0162] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)含有从0.1%到5% (w/w),从0.2%到5% (w/w),0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (W/W) 的本文公开的化合物A的任何其他固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式。

[0163] 5.2.1化合物A晶型1混合物

[0164] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型1和20% (w/w) 或更低,19% (w/w) 或更低,18% (w/w) 或更低,17% (w/w) 或更低,16% (w/w) 或更低,15% (w/w) 或更低,14% (w/w) 或更低,13% (w/w) 或更低,12% (w/w) 或更低,11% (w/w) 或更低,10% (w/w) 或更低,9% (w/w) 或更低,8% (w/w) 或更低,7% (w/w) 或更低,6% (w/w) 或更低,

5% (w/w) 或更低, 4% (w/w) 或更低, 3% (w/w) 或更低, 2% (w/w) 或更低, 1% (w/w) 或更低, 0.5% (w/w) 或更低, 或 0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0165] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型1和从0.1%到20% (w/w), 从0.2%到20% (w/w), 从0.5%到20% (w/w), 从1%到20% (w/w), 从2%到20% (w/w), 从3%到20% (w/w), 从4%到20% (w/w), 从5%到20% (w/w), 从6%到20% (w/w), 从7%到20% (w/w), 从8%到20% (w/w), 从9%到20% (w/w), 从10%到20% (w/w), 从11%到20% (w/w), 从12%到20% (w/w), 从13%到20% (w/w), 从14%到20% (w/w), 从15%到20% (w/w), 从16%到20% (w/w), 从17%到20% (w/w), 从18%到20% (w/w), 或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0166] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型1和从0.1%到15% (w/w), 从0.2%到15% (w/w), 从0.5%到15% (w/w), 从1%到15% (w/w), 从2%到15% (w/w), 从3%到15% (w/w), 从4%到15% (w/w), 从5%到15% (w/w), 从6%到15% (w/w), 从7%到15% (w/w), 从8%到15% (w/w), 从9%到15% (w/w), 从10%到15% (w/w), 从11%到15% (w/w), 从12%到15% (w/w), 从13%到15% (w/w), 或从14%到15% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0167] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型1和从0.1%到10% (w/w), 从0.2%到10% (w/w), 从0.5%到10% (w/w), 从1%到10% (w/w), 从2%到10% (w/w), 从3%到10% (w/w), 从4%到10% (w/w), 从5%到10% (w/w), 从6%到10% (w/w), 7%到10% (w/w), 从8%到10% (w/w), 或从9%到10% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0168] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型1和从0.2%到5% (w/w), 0.3%到5% (w/w), 从0.4%到5% (w/w), 从0.5%到5% (w/w), 从0.7%到5% (w/w), 从0.8%到5% (w/w), 从1%到5% (w/w), 从1.5%到5% (w/w), 从2%到5% (w/w), 从2.5%到5% (w/w), 从3%到5% (w/w), 或从4%到5% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0169] 在其他实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w), 至少50% (w/w), 至少75% (w/w), 至少80% (w/w), 至少85% (w/w), 至少90% (w/w), 至少95% (w/w),

至少98% (w/w), 或至少99% (w/w) 化合物A晶型1。

[0170] 5.2.2 化合物A晶型2混合物

[0171] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型2和20% (w/w) 或更低, 19% (w/w) 或更低, 18% (w/w) 或更低, 17% (w/w) 或更低, 16% (w/w) 或更低, 15% (w/w) 或更低, 14% (w/w) 或更低, 13% (w/w) 或更低, 12% (w/w) 或更低, 11% (w/w) 或更低, 10% (w/w) 或更低, 9% (w/w) 或更低, 8% (w/w) 或更低, 7% (w/w) 或更低, 6% (w/w) 或更低, 5% (w/w) 或更低, 4% (w/w) 或更低, 3% (w/w) 或更低, 2% (w/w) 或更低, 1% (w/w) 或更低, 0.5% (w/w) 或更低, 或0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0172] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型2和从0.1%到20% (w/w), 从0.2%到20% (w/w), 从0.5%到20% (w/w), 从1%到20% (w/w), 从2%至20% (w/w), 从3%到20% (w/w), 从4%到20% (w/w), 从5%到20% (w/w), 从6%到20% (w/w), 从7%到20% (w/w), 从8%达20% (w/w), 从9%到20% (w/w), 从10%到20% (w/w) 从11%至20% (w/w), 从12%到20% (w/w), 从13%到20% (w/w), 从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w), 从16%到20% (w/w), 从17%到20% (w/w), 从18%到20% (w/w), 或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0173] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型2和从0.1%到15% (w/w), 从0.2%到15% (w/w), 从0.5%到15% (w/w), 从1%到15% (w/w), 从2%到15% (w/w), 从3%到15% (w/w), 从4%到15% (w/w), 从5%到15% (w/w), 从6%到15% (w/w), 从7%到15% (w/w), 从8%到15% (w/w), 从9%到15% (w/w), 从10%到15% (w/w), 从11%到15% (w/w), 从12%到15% (w/w), 从13%到15% (w/w), 或从14%到15% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0174] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型2和从0.1%到10% (w/w), 从0.2%到10% (w/w), 从0.5%到10% (w/w), 从1%到10% (w/w), 从2%到10% (w/w), 从3%到10% (w/w), 从4%到10% (w/w), 从5%到10% (w/w), 从6%到10% (w/w), 7%至10% (w/w), 从8%至10% (w/w), 或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0175] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型2和从0.2%到5% (w/w), 从0.3%到5% (w/w), 从0.4%到5% (w/w), 从0.5%到5% (w/w), 从0.7%到5% (w/w), 从0.8%到5% (w/w), 从1%到5% (w/w), 从1.5%到5% (w/w), 从2%到5% (w/w), 从

2.5%到5% (w/w), 从3%到5% (w/w), 或从4%到5% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0176] 在其他实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w), 至少50% (w/w), 至少75% (w/w), 至少80% (w/w), 至少85% (w/w), 至少90% (w/w), 至少95% (w/w), 至少98% (w/w), 或至少99% (w/w) 化合物A晶型2。

[0177] 5.2.3 化合物A晶型3混合物

[0178] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型3和20% (w/w) 或更低, 19% (w/w) 或更低, 18% (w/w) 或更低, 17% (w/w) 或更低, 16% (w/w) 或更低, 15% (w/w) 或更低, 14% (w/w) 或更低, 13% (w/w) 或更低, 12% (w/w) 或更低, 11% (w/w) 或更低, 10% (w/w) 或更低, 9% (w/w) 或更低, 8% (w/w) 或更低, 7% (w/w) 或更低, 6% (w/w) 或更低, 5% (w/w) 或更低, 4% (w/w) 或更低, 3% (w/w) 或更低, 2% (w/w) 或更低, 1% (w/w) 或更低, 0.5% (w/w) 或更低, 或0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0179] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型3和从0.1%到20% (w/w), 从0.2%到20% (w/w), 从0.5%到20% (w/w), 从1%到20% (w/w), 从2%至20% (w/w), 从3%到20% (w/w), 从4%到20% (w/w), 从5%到20% (w/w), 从6%到20% (w/w), 从7%到20% (w/w), 从8%达20% (w/w), 从9%到20% (w/w), 从10%到20% (w/w) 从11%至20% (w/w), 从12%到20% (w/w), 从13%到20% (w/w), 从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w), 从16%到20% (w/w), 从17%到20% (w/w), 从18%到20% (w/w), 或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0180] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型3和从0.1%到15% (w/w), 从0.2%到15% (w/w), 从0.5%到15% (w/w), 从1%到15% (w/w), 从2%到15% (w/w), 从3%到15% (w/w), 从4%到15% (w/w), 从5%到15% (w/w), 从6%到15% (w/w), 从7%到15% (w/w), 从8%到15% (w/w), 从9%到15% (w/w), 从10%到15% (w/w), 从11%到15% (w/w), 从12%到15% (w/w), 从13%到15% (w/w), 或从14%到15% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0181] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型3和从0.1%到10% (w/w), 从0.2%到10% (w/w), 从0.5%到10% (w/w), 从1%到10% (w/w), 从2%到10% (w/w), 从3%到10% (w/w), 从4%到10% (w/w), 从5%到10% (w/w), 从6%到10% (w/w), 7%至10% (w/w), 从8%至10% (w/w), 或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的

固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0182] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型3和从0.2%到5% (w/w),从0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (W/W)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0183] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w),至少50% (w/w),至少75% (w/w),至少80% (w/w),至少85% (w/w),至少90% (w/w),至少95% (w/w),至少98% (w/w),或至少99% (w/w) 化合物A晶型3。

[0184] 5.2.4化合物A晶型4混合物

[0185] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型4和20% (w/w)或更低,19% (w/w)或更低,18% (w/w)或更低,17% (w/w)或更低,16% (w/w)或更低,15% (w/w)或更低,14% (w/w)或更低,13% (w/w)或更低,12% (w/w)或更低,11% (w/w)或更低,10% (w/w)或更低,9% (w/w)或更低,8% (w/w)或更低,7% (w/w)或更低,6% (w/w)或更低,5% (w/w)或更低,4% (w/w)或更低,3% (w/w)或更低,2% (w/w)或更低,1% (w/w)或更低,0.5% (w/w)或更低,或0.2% (w/w)或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0186] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型4和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w)从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w)从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0187] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型4和从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合

物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0188] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型4和从0.1%到10% (w/w),从0.2%到10% (w/w),从0.5%到10% (w/w),从1%到10% (w/w),从2%到10% (w/w),从3%到10% (w/w),从4%到10% (w/w),从5%到10% (w/w),从6%到10% (w/w),7%至10% (w/w),从8%至10% (w/w),或从9%到10% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0189] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型4和从0.2%到5% (w/w),从0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (W/W)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0190] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w),至少50% (w/w),至少75% (w/w),至少80% (w/W),至少85% (w/w),至少90% (w/w),至少95% (w/w),至少98% (w/w),或至少99% (w/w)化合物A晶型4。

[0191] 5.2.5化合物A晶型5混合物

[0192] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型5和20% (w/w)或更低,19% (w/w)或更低,18% (w/w)或更低,17% (w/w)或更低,16% (w/w)或更低,15% (w/w)或更低,14% (w/w)或更低,13% (w/w)或更低,12% (w/w)或更低,11% (w/w)或更低,10% (w/w)或更低,9% (w/w)或更低,8% (w/w)或更低,7% (w/w)或更低,6% (w/w)或更低,5% (w/w)或更低,4% (w/w)或更低,3% (w/w)或更低,2% (w/w)或更低,1% (w/w)或更低,0.5% (w/w)或更低,或0.2% (w/w)或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0193] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型5和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w)从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w)从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0194] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型5和从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0195] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型5和从0.1%到10% (w/w),从0.2%到10% (w/w),从0.5%到10% (w/w),从1%到10% (w/w),从2%到10% (w/w),从3%到10% (w/w),从4%到10% (w/w),从5%到10% (w/w),从6%到10% (w/w),7%至10% (w/w),从8%至10% (w/w),或从9%到10% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0196] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型5和从0.2%到5% (w/w),从0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0197] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w),至少50% (w/w),至少75% (w/w),至少80% (w/w),至少85% (w/w),至少90% (w/w),至少95% (w/w),至少98% (w/w),或至少99% (w/w) 化合物A晶型5。

[0198] 5.2.6 化合物A晶型6混合物

[0199] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型6和20% (w/w)或更低,19% (w/w)或更低,18% (w/w)或更低,17% (w/w)或更低,16% (w/w)或更低,15% (w/w)或更低,14% (w/w)或更低,13% (w/w)或更低,12% (w/w)或更低,11% (w/w)或更低,10% (w/w)或更低,9% (w/w)或更低,8% (w/w)或更低,7% (w/w)或更低,6% (w/w)或更低,5% (w/w)或更低,4% (w/w)或更低,3% (w/w)或更低,2% (w/w)或更低,1% (w/w)或更低,0.5% (w/w)或更低,或0.2% (w/w)或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0200] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型6和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w)从11%至

20% (w/w), 从12%到20% (w/w), 从13%到20% (w/w), 从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w), 从16%到20% (w/w), 从17%到20% (w/w), 从18%到20% (w/w), 或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0201] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型6和从0.1%到15% (w/w), 从0.2%到15% (w/w), 从0.5%到15% (w/w), 从1%到15% (w/w), 从2%到15% (w/w), 从3%到15% (w/w), 从4%到15% (w/w), 从5%到15% (w/w), 从6%到15% (w/w), 从7%到15% (w/w), 从8%到15% (w/w), 从9%到15% (w/w), 从10%到15% (w/w), 从11%到15% (w/w), 从12%到15% (w/w), 从13%到15% (w/w), 或从14%到15% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0202] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型6和从0.1%到10% (w/w), 从0.2%到10% (w/w), 从0.5%到10% (w/w), 从1%到10% (w/w), 从2%到10% (w/w), 从3%到10% (w/w), 从4%到10% (w/w), 从5%到10% (w/w), 从6%到10% (w/w), 7%至10% (w/w), 从8%至10% (w/w), 或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0203] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型6和从0.2%到5% (w/w), 从0.3%到5% (w/w), 从0.4%到5% (w/w), 从0.5%到5% (w/w), 从0.7%到5% (w/w), 从0.8%到5% (w/w), 从1%到5% (w/w), 从1.5%到5% (w/w), 从2%到5% (w/w), 从2.5%到5% (w/w), 从3%到5% (w/w), 或从4%到5% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 化合物A晶型10, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0204] 在其他实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w), 至少50% (w/w), 至少75% (w/w), 至少80% (w/w), 至少85% (w/w), 至少90% (w/w), 至少95% (w/w), 至少98% (w/w), 或至少99% (w/w) 化合物A晶型6。

[0205] 5.2.7 化合物A晶型7混合物

[0206] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型7和20% (w/w) 或更低, 19% (w/w) 或更低, 18% (w/w) 或更低, 17% (w/w) 或更低, 16% (w/w) 或更低, 15% (w/w) 或更低, 14% (w/w) 或更低, 13% (w/w) 或更低, 12% (w/w) 或更低, 11% (w/w) 或更低, 10% (w/w) 或更低, 9% (w/w) 或更低, 8% (w/w) 或更低, 7% (w/w) 或更低, 6% (w/w) 或更低, 5% (w/w) 或更低, 4% (w/w) 或更低, 3% (w/w) 或更低, 2% (w/w) 或更低, 1% (w/w) 或更低, 0.5% (w/w) 或更低, 或0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶

型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0207] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型7和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w)从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w)从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0208] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型7和从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0209] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型7和从0.1%到10% (w/w),从0.2%到10% (w/w),从0.5%到10% (w/w),从1%到10% (w/w),从2%到10% (w/w),从3%到10% (w/w),从4%到10% (w/w),从5%到10% (w/w),从6%到10% (w/w),7%至10% (w/w),从8%至10% (w/w),或从9%到10% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合

[0210] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型7和从0.2%到5% (w/w),从0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (W/W)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型8,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0211] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w),至少50% (w/w),至少75% (w/w),至少80% (w/W),至少85% (w/w),至少90% (w/w),至少95% (w/w),至少98% (w/w),或至少99% (w/w)化合物A晶型7。

[0212] 5.2.8化合物A晶型8混合物

[0213] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型8和20% (w/w)

或更低,19% (w/w) 或更低,18% (w/w) 或更低,17% (w/w) 或更低,16% (w/w) 或更低,15% (w/w) 或更低,14% (w/w) 或更低,13% (w/w) 或更低,12% (w/w) 或更低,11% (w/w) 或更低,10% (w/w) 或更低,9% (w/w) 或更低,8% (w/w) 或更低,7% (w/w) 或更低,6% (w/w) 或更低,5% (w/w) 或更低,4% (w/w) 或更低,3% (w/w) 或更低,2% (w/w) 或更低,1% (w/w) 或更低,0.5% (w/w) 或更低,或0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0214] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型8和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w) 从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0215] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型8和从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0216] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型8和从0.1%到10% (w/w),从0.2%到10% (w/w),从0.5%到10% (w/w),从1%到10% (w/w),从2%到10% (w/w),从3%到10% (w/w),从4%到10% (w/w),从5%到10% (w/w),从6%到10% (w/w),7%至10% (w/w),从8%至10% (w/w),或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0217] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型8和从0.2%到5% (w/w),从0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物

A晶型9,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0218] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w),至少50% (w/w),至少75% (w/w),至少80% (w/w),至少85% (w/w),至少90% (w/w),至少95% (w/w),至少98% (w/w),或至少99% (w/w) 化合物A晶型8。

[0219] 5.2.9化合物A晶型9混合物

[0220] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型9和20% (w/w) 或更低,19% (w/w) 或更低,18% (w/w) 或更低,17% (w/w) 或更低,16% (w/w) 或更低,15% (w/w) 或更低,14% (w/w) 或更低,13% (w/w) 或更低,12% (w/w) 或更低,11% (w/w) 或更低,10% (w/w) 或更低,9% (w/w) 或更低,8% (w/w) 或更低,7% (w/w) 或更低,6% (w/w) 或更低,5% (w/w) 或更低,4% (w/w) 或更低,3% (w/w) 或更低,2% (w/w) 或更低,1% (w/w) 或更低,0.5% (w/w) 或更低,或0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0221] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型9和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w) 从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0222] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型9和从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0223] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型9和从0.1%到10% (w/w),从0.2%到10% (w/w),从0.5%到10% (w/w),从1%到10% (w/w),从2%到10% (w/w),从3%到10% (w/w),从4%到10% (w/w),从5%到10% (w/w),从6%到10% (w/w),7%至10% (w/w),从8%至10% (w/w),或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0224] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型9和从0.2%到5% (w/w),从0.3%到5% (w/w),从0.4%到5% (w/w),从0.5%到5% (w/w),从0.7%到5% (w/w),从0.8%到5% (w/w),从1%到5% (w/w),从1.5%到5% (w/w),从2%到5% (w/w),从2.5%到5% (w/w),从3%到5% (w/w),或从4%到5% (W/W)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型10,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0225] 在其他实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w),至少50% (w/w),至少75% (w/w),至少80% (w/W),至少85% (w/w),至少90% (w/w),至少95% (w/w),至少98% (w/w),或至少99% (w/w) 化合物A晶型9。

[0226] 5.2.10化合物A晶型10混合物

[0227] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型10和20% (w/w)或更低,19% (w/w)或更低,18% (w/w)或更低,17% (w/w)或更低,16% (w/w)或更低,15% (w/w)或更低,14% (w/w)或更低,13% (w/w)或更低,12% (w/w)或更低,11% (w/w)或更低,10% (w/w)或更低,9% (w/w)或更低,8% (w/w)或更低,7% (w/w)或更低,6% (w/w)或更低,5% (w/w)或更低,4% (w/w)或更低,3% (w/w)或更低,2% (w/w)或更低,1% (w/w)或更低,0.5% (w/w)或更低,或0.2% (w/w)或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0228] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型10和从0.1%到20% (w/w),从0.2%到20% (w/w),从0.5%到20% (w/w),从1%到20% (w/w),从2%至20% (w/w),从3%到20% (w/w),从4%到20% (w/w),从5%到20% (w/w),从6%到20% (w/w),从7%到20% (w/w),从8%达20% (w/w),从9%到20% (w/w),从10%到20% (w/w)从11%至20% (w/w),从12%到20% (w/w),从13%到20% (w/w),从14%到20% (w/w)从15%至20% (w/w),从16%到20% (w/w),从17%到20% (w/w),从18%到20% (w/w),或从19%到20% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0229] 在一些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型10和从0.1%到15% (w/w),从0.2%到15% (w/w),从0.5%到15% (w/w),从1%到15% (w/w),从2%到15% (w/w),从3%到15% (w/w),从4%到15% (w/w),从5%到15% (w/w),从6%到15% (w/w),从7%到15% (w/w),从8%到15% (w/w),从9%到15% (w/w),从10%到15% (w/w),从11%到15% (w/w),从12%到15% (w/w),从13%到15% (w/w),或从14%到15% (w/w)的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式,或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式,例如化合物A晶型1,化合物A晶型2,化合物A晶型3,化合物A晶型4,化合物A晶型5,化合物A晶型6,化合物A晶型7,化合物A晶型8,化合物A晶型9,或化合物A晶型11,或它们的组合。

[0230] 在某些实施方案中,一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型10和从0.1%

到10% (w/w), 从0.2%到10% (w/w), 从0.5%到10% (w/w), 从1%到10% (w/w), 从2%到10% (w/w), 从3%到10% (w/w), 从4%到10% (w/w), 从5%到10% (w/w), 从6%到10% (w/w), 7%至10% (w/w), 从8%至10% (w/w), 或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0231] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型10和从0.2%到5% (w/w), 从0.3%到5% (w/w), 从0.4%到5% (w/w), 从0.5%到5% (w/w), 从0.7%到5% (w/w), 从0.8%到5% (w/w), 从1%到5% (w/w), 从1.5%到5% (w/w), 从2%到5% (w/w), 从2.5%到5% (w/w), 从3%到5% (w/w), 或从4%到5% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型11, 或它们的组合。

[0232] 在其他实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w), 至少50% (w/w), 至少75% (w/w), 至少80% (w/W), 至少85% (w/w), 至少90% (w/w), 至少95% (w/w), 至少98% (w/w), 或至少99% (w/w) 化合物A晶型10。

[0233] 5.2.11 化合物A晶型11混合物

[0234] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型11和20% (w/w) 或更低, 19% (w/w) 或更低, 18% (w/w) 或更低, 17% (w/w) 或更低, 16% (w/w) 或更低, 15% (w/w) 或更低, 14% (w/w) 或更低, 13% (w/w) 或更低, 12% (w/w) 或更低, 11% (w/w) 或更低, 10% (w/w) 或更低, 9% (w/w) 或更低, 8% (w/w) 或更低, 7% (w/w) 或更低, 6% (w/w) 或更低, 5% (w/w) 或更低, 4% (w/w) 或更低, 3% (w/w) 或更低, 2% (w/w) 或更低, 1% (w/w) 或更低, 0.5% (w/w) 或更低, 或0.2% (w/w) 或更低的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型10, 或它们的组合。

[0235] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型11和从0.1%到20% (w/w), 从0.2%到20% (w/w), 从0.5%到20% (w/w), 从1%到20% (w/w), 从2%至20% (w/w), 从3%到20% (w/w), 从4%到20% (w/w), 从5%到20% (w/w), 从6%到20% (w/w), 从7%到20% (w/w), 从8%达20% (w/w), 从9%到20% (w/w), 从10%到20% (w/w) 从11%至20% (w/w), 从12%到20% (w/w), 从13%到20% (w/w), 从14%到20% (w/w) 从15%至20% (w/w), 从16%到20% (w/w), 从17%到20% (w/w), 从18%到20% (w/w), 或从19%到20% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型10, 或它们的组合。

[0236] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型11和从0.1%到15% (w/w), 从0.2%到15% (w/w), 从0.5%到15% (w/w), 从1%到15% (w/w), 从2%到15% (w/w), 从3%到15% (w/w), 从4%到15% (w/w), 从5%到15% (w/w), 从6%到15% (w/w)

w), 从7%到15% (w/w), 从8%到15% (w/w), 从9%到15% (w/w), 从10%到15% (w/w), 从11%到15% (w/w), 从12%到15% (w/w), 从13%到15% (w/w), 或从14%到15% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型10, 或它们的组合。

[0237] 在某些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型11和从0.1%到10% (w/w), 从0.2%到10% (w/w), 从0.5%到10% (w/w), 从1%到10% (w/w), 从2%到10% (w/w), 从3%到10% (w/w), 从4%到10% (w/w), 从5%到10% (w/w), 从6%到10% (w/w), 7%至10% (w/w), 从8%至10% (w/w), 或从9%到10% (w/w) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型10, 或它们的组合。

[0238] 在一些实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式含有化合物A晶型11和从0.2%到5% (w/w), 从0.3%到5% (w/w), 从0.4%到5% (w/w), 从0.5%到5% (w/w), 从0.7%到5% (w/w), 从0.8%到5% (w/w), 从1%到5% (w/w), 从1.5%到5% (w/w), 从2%到5% (w/w), 从2.5%到5% (w/w), 从3%到5% (w/w), 或从4%到5% (W/W) 的所有本文公开的其他化合物A的固态结晶形式, 或本文公开的化合物A的特定固态结晶形式, 例如化合物A晶型1, 化合物A晶型2, 化合物A晶型3, 化合物A晶型4, 化合物A晶型5, 化合物A晶型6, 化合物A晶型7, 化合物A晶型8, 化合物A晶型9, 或化合物A晶型10, 或它们的组合。

[0239] 在其他实施方案中, 一种化合物A的固态结晶形式包含至少25% (w/w), 至少50% (w/w), 至少75% (w/w), 至少80% (w/W), 至少85% (w/w), 至少90% (w/w), 至少95% (w/w), 至少98% (w/w), 或至少99% (w/w) 化合物A晶型11。

[0240] 5.2.12使用化合物A固体形式的治疗方法

[0241] 在一些实施方案中, 本公开涉及在有需要的人中治疗与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病、障碍或病症的方法, 其包含口服给予治疗有效量的固态形式, 例如, 对人用化合物A的结晶形式。在某些情况下, 与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病, 障碍或病症是癫痫, 例如局灶性发作癫痫。在某些实施方案中, 化合物A的固态形式是晶型1, 晶型2, 晶型3, 晶型4, 晶型5, 晶型6, 晶型7, 晶型8, 晶型9, 晶型10或晶型11。

[0242] 在一些实施方案中, 本公开涉及用于在有需要的人中治疗与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病、障碍或病症的化合物, 其中化合物是化合物A的固体形式, 治疗有效量的化合物口服给予人。在某些情况下, 与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病, 障碍或病症是癫痫, 例如局灶性发作癫痫。在某些实施方案中, 化合物A的固态形式是晶型1, 晶型2, 晶型3, 晶型4, 晶型5, 晶型6, 晶型7, 晶型8, 晶型9, 晶型10或晶型11。

[0243] 在涉及与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病, 障碍或病症的实施方案中, 在一些情况下, 该方法增强了Kv7钾通道的开口, 例如Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4和Kv7.5中的一种或多种。在某些情况下, 所述方法或用途可用于相对于Kv7.1选择性地增强选自Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4和Kv7.5中的一种或多种的Kv7钾通道的开放。在一些实施例, 该方法或用途相对于Kv7.1选择性地针对Kv7.2。在其他实施方案中, 该方法或用途相对于Kv7.1选择性地针对Kv7.3。在其他实施方案中, 该方法或用途相对于Kv7.1选择性地针对Kv7.4。在其他实施方案中, 该方

法或用途相对于Kv7.1选择性地针对Kv7.5。在某些实施方案中,该方法或用途相对于Kv7.1选择性地针对Kv7.2和Kv7.3。

[0244] 在一个实施方案中,本公开提供了治疗有此需要的人的癫痫疾病的方法,包括给人口服施用一定量的化合物A的固态形式,其中化合物A的固态形式的量足以治疗人类的癫痫。在某些实施方案中,该量足以减少癫痫的严重程度,癫痫的频率或两者。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0245] 在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗有此需要的人的癫痫疾病的化合物,其中化合物是化合物A的固态形式,并且将化合物口服给予人。在某些实施方案中,该量足以减少癫痫的严重程度,癫痫的频率或两者。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0246] 在一个实施方案中,本公开提供了治疗有此需要的人的癫痫发作疾病的方法,包括给人口服施用一定量的化合物A的固态形式,其中化合物A的固态形式的量是2至200毫克。在某些实施方案中,口服给予2至200毫克的化合物A晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0247] 在一些实施方案中,本公开涉及在有需要的人中治疗与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病、障碍或病症的方法,包括在进食条件下对人口服施用治疗有效量的化合物A的固态形式。在某些情况下,与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病,障碍或病症是癫痫,例如局灶性发作癫痫。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0248] 在一些实施方案中,本公开涉及在有需要的人中治疗与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病、障碍或病症的方法,包括在进食前30分钟至进食后2小时之间对人口服施用治疗有效量的化合物A的固态形式。在某些情况下,与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病,障碍或病症是癫痫,例如局灶性发作癫痫。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0249] 在一些实施方案中,本公开涉及用于在有此需要的人中治疗与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病,障碍或病症的化合物,其中,化合物是化合物A的固态形式,将治疗有效量的化合物在进食条件下口服给药于人。在某些情况下,与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病,障碍或病症是癫痫,例如局灶性发作癫痫。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0250] 在某些实施方案中,本公开涉及用于在有此需要的人中治疗与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病,障碍或病症的化合物,其中,化合物是化合物A的固态形式,将治疗有效量的化合物在进食前30分钟至进食后2小时之间口服给药于人。在某些情况下,与Kv7钾通道功能障碍相关的疾病,障碍或病症是癫痫发作,例如局灶性发作癫痫。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0251] 在一个实施方案中,本发明提供了一种在有需要的人中治疗癫痫发作疾病的方法,包括在进食条件下给人口服一定量的化合物A的固态形式,其中化合物A的量足以治疗人的癫痫。在某些实施方案中,该量足以减少癫痫发作的严重程度,癫痫发作的频率或两

者。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0252] 在一个实施方案中,本公开提供了用于治疗有此需要的人的癫痫疾病的化合物,其中所述化合物是化合物A的固态形式,并且所述化合物在进食条件下口服给药于人。在某些实施方案中,该量足以减少癫痫严重程度,癫痫的频率或两者。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0253] 在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗有此需要的人的癫痫疾病的方法,其包括在进食前30分钟至进食后2小时之间将一定量的化合物A的固态形式口服给药于人,其中,化合物A的固态形式的量足以治疗人类中的癫痫疾病。在某些实施方案中,该量足以减少癫痫的严重程度,癫痫的频率或两者。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0254] 在一个实施方案中,本公开提供了用于治疗有此需要的人的癫痫疾病的化合物,其中所述化合物是化合物A的固态形式,并且所述化合物在进食前30分钟至进食后2小时之间口服给药于人。在某些实施方案中,该量足以减少癫痫的严重程度,癫痫的频率或两者。在某些实施方案中,化合物A的固态形式是晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0255] 在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗有此需要的人的癫痫疾病的方法,其包括在进食条件下将一定量的化合物A的固态形式口服给药于人,其中化合物A的固态形式为2至200毫克。在某些实施方案中,口服给予2至200毫克化合物A晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0256] 在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗有此需要的人的癫痫疾病的方法,其包括在进食前30分钟至进食后2小时之间将一定量的化合物A的固态形式口服给药于人,其中化合物A的固态形式为2至200毫克。在某些实施方案中,口服给予2至200毫克化合物A晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11。

[0257] 在一个实施方案中,本公开提供了在接受化合物A的固态形式的口服给药的人中增加化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)的 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 或 $t_{1/2\lambda_z}$ 中的一种或多种的方法,其包括在进食条件下将一定量的化合物A的固态形式口服给药于人。在某些实施方案中,与在禁食条件下向人口服施用相同量的化合物A的固态形式相比,该方法增加了 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 或 $t_{1/2\lambda_z}$ 中的一种或多种。

[0258] 在一个实施方案中,本公开提供了在接受化合物A的固态形式的口服给药的人中增加化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)的 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 或 $t_{1/2\lambda_z}$ 中的一种或多种的方法,其包括在进食前30分钟至进食后2小时之间将一定量的化合物A的固态形式口服给药于人。在某些实施方案中,与在禁食条件下向人口服施用相同量的化合物A的固态形式相比,该方法增加了 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 或 $t_{1/2\lambda_z}$ 中的一种或多种。

[0259] 在一个实施方案中,本发明提供了一种将化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10,或晶型11)口服给药于有需要

的人的方法,其包括在进食条件下将化合物A的固态形式口服给药于人。在某些实施方案中,与在禁食条件下向人口服施用相同量的化合物A的固态形式相比,该方法增加了化合物A的固态形式的C_{max},AUC_{inf},T_{max},或t_{1/2λz}中的一种或多种。

[0260] 在一个实施方案中,本发明提供了一种将化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10,或晶型11)口服给药于有需要的人的方法,其包括在进食前30分钟至进食后2小时之间将化合物A的固态形式口服给药于人。在某些实施方案中,与在禁食条件下向人口服施用相同量的化合物A的固态形式相比,该方法增加了化合物A的固态形式的C_{max},AUC_{inf},T_{max},或t_{1/2λz}中的一种或多种。

[0261] 在一个实施方案中,化合物A的固态形式(例如,晶型1、晶型2、晶型3、晶型4、晶型5、晶型6、晶型7、晶型8、晶型9、晶型10或晶型11)以适合口服给药的剂量单位形式提供。化合物A以约0.05毫克/千克至约2.0毫克/千克的剂量单位形式存在。更具体的代表级别包括0.05毫克/千克,0.10毫克/千克,0.20毫克/千克,0.30毫克/千克,0.40毫克/千克,0.5毫克/千克,0.6毫克/千克,0.7毫克/千克,0.80毫克/千克,0.90毫克/千克,1.0毫克/千克,1.1毫克/千克,1.2毫克/千克,1.3毫克/千克,1.4毫克/千克,1.5毫克/千克,1.6毫克/千克,1.7毫克/千克,1.8毫克/千克,1.9毫克/千克和2.0毫克/千克。在一些方面,该方法包括口服给药0.1-1.0毫克/千克化合物A的固态形式。在一些方面,该方法包括口服施用0.2-0.5毫克/千克化合物A的固态形式。

[0262] 在一些实施方案中,本文所述的方法和用途,例如根据本文所述的方法和用途治疗有此需要的人的癫痫发作疾病的方法和用途,通过口服给予2至200毫克化合物A的固态形式来实现(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)。例如,该方法可包括口服施用约2毫克,约3毫克,约4毫克,约5毫克,约6毫克,约7毫克,约8毫克,约9毫克,约10毫克,约11毫克,约12毫克,约13毫克,约14毫克,约15毫克,约16毫克,约17毫克,约18毫克,约19毫克,约20毫克,约21毫克,约22毫克,约23毫克,约24毫克,约25毫克,约26毫克,约27毫克,约29毫克,约30毫克,约31毫克,约32毫克,约33毫克,约34毫克,约35毫克,约36毫克,约37毫克,约38毫克,约39毫克,约40毫克,约41毫克,约42毫克,约43毫克,约44毫克,约45毫克,约46毫克,约47毫克,约48毫克,约49毫克,约50毫克,约51毫克,约52毫克,约53毫克,约54毫克,约55毫克,约56毫克,约57毫克,约58毫克,约59毫克,约60毫克,约61毫克,约62毫克,约63毫克,约64毫克,约65毫克,约66毫克,约67毫克,约68毫克,约69毫克,约70毫克,约71毫克,约72毫克,约73毫克,约74毫克,约75毫克,约76毫克,约77毫克,约78毫克,约79毫克,约80毫克,约81毫克,约82毫克,约83毫克,约84毫克,约85毫克,约86毫克,约87毫克,约88毫克,约89毫克,约90毫克,约91毫克,约92毫克,约93毫克,约94毫克,约95毫克,约96毫克,约97毫克,约98毫克,约99毫克,约100毫克,约101毫克,约102毫克,约103毫克,约104毫克,约105毫克,约106毫克,约107毫克,约108毫克,约109毫克,约110毫克,约111毫克,约112毫克,约113毫克,约114毫克,约115毫克,约116毫克,约117毫克,约118毫克,约119毫克,约120毫克,约121毫克,约122毫克,约123毫克,约124毫克,约125毫克,约126毫克,约127毫克,约129毫克,约130毫克,约131毫克,约132毫克,约133毫克,约134毫克,约135毫克,约136毫克,约137毫克,约138毫克,约139毫克,约140毫克,约141毫克,约142毫克,约143毫克,约144毫克,约145毫克,约146毫克,约147毫克,约148毫克,约149毫克,约150毫克,约151毫克,约152毫克,约153毫克,约154毫克,约

155毫克,约156毫克,约157毫克,约158毫克,约159毫克,约160毫克,约161毫克,约162毫克,约163毫克,约164毫克,约165毫克,约166毫克,约167毫克,约168毫克,约169毫克,约170毫克,约171毫克,约172毫克,约173毫克,约174毫克,约175毫克,约176毫克,约177毫克,约178毫克,约179毫克,约180毫克,约181毫克,约182毫克,约183毫克,约184毫克,约185毫克,约186毫克,约187毫克,约188毫克,约189毫克,约190毫克,约191毫克,约192毫克,约193毫克,约194毫克,约195毫克,约196毫克,约197毫克,约198毫克,约199毫克,或约200毫克。在一些方面,口服给药包括5至50毫克的化合物A。在一些方面,口服给药包括10、20或25毫克的化合物A。在一些方面,口服给药包括20毫克的化合物A。在一些方面,口服给药包括至少20毫克的化合物A。

[0263] 在一些实施方案中,本文所述的方法和用途,例如根据本文所述的方法和用途治疗有此需要的人的癫痫发作疾病的方法和用途,通过口服给予每天5至1000毫克化合物A的固态形式来实现(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11),如每天5至500毫克或5至250毫克的化合物A的固态形式。例如,该方法可包括口服施用每天约5毫克,约10毫克,约15毫克,约20毫克,约25毫克,约30毫克,约35毫克,约40毫克,约45毫克,约50毫克,约55毫克,约60毫克,约65毫克,约70毫克,约75毫克,约80毫克,约85毫克,约90毫克,约95毫克,约100毫克,约105毫克,约110毫克,约115毫克,约120毫克,约125毫克,约130毫克,约135毫克,约140毫克,约145毫克,约150毫克,约155毫克,约160毫克,约165毫克,约170毫克,约175毫克,约180毫克,约185毫克,约190毫克,约195毫克,约200毫克,约205毫克,约210毫克,约215毫克,约220毫克,约225毫克,约230毫克,约235毫克,约240毫克,约245毫克,约250毫克,约255毫克,约260毫克,约265毫克,约270毫克,约275毫克,约280毫克,约285毫克,约290毫克,约295毫克,约300毫克,约305毫克,约310毫克,约315毫克,约320毫克,约325毫克,约330毫克,约335毫克,约340毫克,约345毫克,约350毫克,约355毫克,约360毫克,约365毫克,约370毫克,约375毫克,约380毫克,约385毫克,约390毫克,约395毫克,约400毫克,约405毫克,约410毫克,约415毫克,约420毫克,约425毫克,约430毫克,约435毫克,约440毫克,约445毫克,约450毫克,约455毫克,约460毫克,约465毫克,约470毫克,约475毫克,约480毫克,约485毫克,约490毫克,约495毫克,约500毫克,或约1000毫克。在一些方面,口服给药包括每天口服10-200毫克的化合物A的固态形式,例如每天10、15、20、25、30、35,或40毫克至75、100、125、150、175,或200毫克的化合物A的固态形式,包括每天20至150毫克。在一些方面,口服给药包括每天50、75、100或125毫克的化合物A的固态形式,例如每天100毫克。

[0264] 在某些情况下,上述每日剂量的化合物A的固态形式以每天多剂量口服给药,例如每天两、三、四或五剂量。例如,每天100毫克的剂量,可以在一天中分四次给予25毫克的剂量。

[0265] 在一些实施方案中,上述化合物A的固态形式的每日剂量为口服单剂量给药。例如,每天约5、10、15、20、25,或30毫克至约50、65、75、100、125或150毫克的化合物A的固态形式可以口服单剂量给药,包括每天10-25毫克,10-30毫克,10-40毫克的单剂量,例如每天10-25毫克的单剂量。

[0266] 在本公开的一个实施方案中,施用化合物A的固态形式,例如用于治疗癫痫发作障碍,将受益于Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) 钾通道的开放。化合物A是Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) 开启

器。在某些实施方案中,本公开提供了一种在有需要的人中打开Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) 钾通道的方法,其包括施用一定用量的化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)。在类似的实施方案中,本公开提供了一种用于在有需要的人中打开Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) 钾通道的化合物A的固态形式。

[0267] 在某些实施方案中,本文所述的方法和用途以药学上可接受的口服组合物的形式施用化合物A的固态形式,所述组合物包含化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。包含在这些组合物中的化合物A的固态形式的量对应于本文所述的一种或多种的量。在一些实施方案中,组合物是单位剂量。

[0268] 包含化合物A的固态形式的药学上可接受的口服组合物的实例包括固体制剂(例如片剂,胶囊,锭剂、糖衣剂、颗粒剂、粉剂、多颗粒和膜剂)和液体制剂(例如水溶液、酏剂、酞剂、混悬剂和分散体)。在一个实施方案中,化合物A的固态形式的药学上可接受的口服组合物包括小儿悬浮液或颗粒。所有上述化合物A的固态形式的量都可以包含在这样的制剂中,例如包含5、10、15、20、25、30或35毫克的化合物A的固态形式的胶囊。

[0269] 在本公开的一个实施方案中,化合物A的固态形式的治疗有效量为从约0.05毫克/千克至约2.0毫克/千克。

[0270] 在本文的某些实施方案中,比较涉及在禁食条件下口服给予化合物A的固态形式的人,可进行类似的比较,其涉及在口服给予化合物A的固态形式之前约4小时至口服给予化合物A的固态形式之后约4小时之间的时间段内未进食的人,例如在口服给药化合物A的固态形式之前的约4、3、2、1.5、1,或0.5小时至口服给药化合物A的固态形式之后的约0.5、1、1.5、2、3或4小时之间。

[0271] 在某些实施方案中,当治疗癫痫症时,癫痫发作疾病选自部分发作(局灶性)癫痫、光敏性癫痫、自诱发性晕厥、顽固性癫痫、安格曼(Angelman)综合征、良性外侧裂性癫痫(benige rolandic epilepsy)、CDKL5病症、儿童和青少年失神癫痫、婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet syndrome)、额叶癫痫、GLUT1缺乏综合征、下丘脑错构瘤、婴儿痉挛/韦斯特综合征(West's syndrome)、青少年肌阵挛性癫痫、小儿癫痫发作诱发失语综合征(Landau-Kleffner syndrome)、Lennox-Gastaut氏综合征(LGS)、肌阵挛性失神性癫痫、大田原(Ohtahara)综合征、Panayiotopoulos氏综合征、PCDH19癫痫、进行性肌阵挛性癫痫、拉斯马森(Rasmussen)综合征、20号环状染色体综合征、反射性癫痫、颞叶癫痫、Lafora进行性肌阵挛癫痫、神经皮肤综合征、结节性硬化症、早期婴儿癫痫性脑病、早发性癫痫性脑病、全身性癫痫伴热性惊厥+、雷特氏综合征、多发性硬化症、阿尔茨海默病、自闭症、共济失调、肌张力低下和阵发性运动障碍。在某些实施方案中,癫痫发作病症是局灶性发作癫痫,也称为部分发作(局灶性)癫痫。

[0272] 本文描述了本公开的另外的实施例。这些实施例是说明性的,不应被解释为限制所要求保护的公开的范围。

[0273] 5.3 药物组合物和给药

[0274] 在一些实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含本文所述的化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)和药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本发明涉及含有化合物A的固态形式和药学

上可接受的赋形剂的组合物,当给予动物,优选哺乳动物,最优选人时,所述组合物的量可有效治疗癫痫发作疾病。

[0275] 以纯的形式或在适当的药物组合物中的化合物A的固态形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)给药,可以通过用于类似用途的试剂的任何可接受的给药模式来进行。在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以通过将本文公开的化合物A的固态形式与适当的药学上可接受的赋形剂组合来制备,并且可以配制成固体,半-固体,液体或气态形式的制剂,例如片剂,胶囊剂,粉末剂,颗粒剂,软膏剂,溶液剂,栓剂,注射剂,吸入剂,凝胶,微球和气溶胶。施用这种药物组合物的典型途径包括但不限于口服,局部,透皮,吸入,肠胃外,舌下,直肠,阴道和鼻内。本文使用的术语肠胃外,包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输液技术。制定本文公开的药物组合物,以允许其中含有的活性成分在向患者施用组合物时被生物可利用。药物组合物将施用于哺乳动物,优选为人,其采取一个或多个剂量单位的形式,其中例如片剂可以是单个剂量单位,并且气雾剂形式的本公开化合物的容器可以容纳多个剂量单位。对于本领域技术人员,制备这种剂型的实际方法是已知的,或者是显而易见的。例如,参见制药科学与实践,最新版本(费城药学与科学学院,2000年)。任何情况下,待施用的组合物含有治疗有效量的本文公开的化合物A的固态形式,例如结晶形式,用于治疗根据本公开感兴趣的疾病或病症。

[0276] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物还含有药学上可接受的赋形剂,其包括本身不会诱导产生对接受组合物的个体有害的抗体的任何药剂,并且其可以在没有过度毒性的情况下给药。在一个实施方案中,药学上可接受的赋形剂包括但不限于液体,例如水,盐水,甘油和乙醇等。一个对药学上可接受的赋形剂的深入讨论发表在《雷明顿制药科技》(Mack Pub.Co.,N.J.,当前版本)。

[0277] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以是固体或液体的形式。在一个方面,赋形剂是颗粒状的,使得组合物例如是片剂或粉末形式。赋形剂可以是液体的,组合物是例如口腔糖浆,可注射液体或气溶胶,其可用于例如吸入给药。

[0278] 在一个实施方案中,当用于口服给药时,本文公开的药物组合物优选为固体或液体形式,其中半-固体,半-液体,悬浮液和凝胶形式包括在本文所认为的固体或液体形式中。

[0279] 在一个实施方案中,作为用于口服给药的固体组合物,本文公开的药物组合物可以配制成粉末,颗粒,压缩片剂,丸剂,胶囊,口香糖,晶片等形式。这种固体组合物通常含有一种或多种惰性或可食用赋形剂。此外,可能存在以下一种或多种:粘合剂如羧甲基纤维素,乙基纤维素,微晶纤维素,口香糖或明胶;赋形剂如淀粉,乳糖或糊精,崩解剂如藻酸,海藻酸钠,羟基乙酸淀粉钠,玉米淀粉等;润滑剂如硬脂酸镁或氢化植物油;助流剂如胶态二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;调味剂如薄荷,水杨酸甲酯或橙色调味剂;和着色剂。

[0280] 在一个实施方案中,当本文公开的药物组合物是胶囊的形式,例如,除了上述类型的材料之外,它可以含有液体赋形剂如聚乙二醇或油。

[0281] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以是液体的形式,例如酏剂,糖浆,溶液,乳液或悬浮液。液体可以用于口服给药或通过注射递送,作为两个实例。当用于口服给药时,优选的组合物除了含有化合物A的固态形式外,还含有一种或多种甜味剂、防腐剂、

染料/着色剂和增味剂。在旨在通过注射施用的组合物中,可以包括表面活性剂,防腐剂,润湿剂,分散剂,悬浮剂,缓冲液,稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

[0282] 在一个实施方案中,本文公开的液体药物组合物,无论是溶液,悬浮液还是其他形式,可包括以下佐剂中的一种或多种:无菌稀释剂,例如注射水,盐水溶液,优选生理盐水,任氏液,等渗氯化钠,可用作溶剂或悬浮介质的固定油,如合成甘油单酯或甘油二酯,聚乙二醇,甘油,丙二醇或其他溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如醋酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。肠胃外制剂可以封装在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理盐水是优选的佐剂。可注射的药物组合物优选为无菌的。

[0283] 在一个实施方案中,本文公开的液体药物组合物用于肠胃外或口服给药应含有一定量的化合物A的固态形式以获得合适的剂量。在一个实施方案中,配方中化合物A的固态形式的量为至少0.01%。当用于口服给药时,在一个实施方案中,该量可以在组合物重量的0.1至约70%之间变化。在一个实施方案中,本文公开的口服药物组合物含有约4%至约50%的化合物A的固态形式。在另一个实施方案中,制备本文公开的药物组合物,使得肠胃外剂量单位在稀释之前含有化合物A的固态形式的重量的0.01至10%。

[0284] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以用于局部给药,在这种情况下,赋形剂可适当地包含溶液,乳剂、软膏或凝胶基质。例如,所述基质可以包括以下的一种或多种:凡士林,羊毛脂,聚乙二醇,蜂蜡,矿物油,水和醇等稀释剂,以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于用于局部给药的药物组合物中。如果打算经皮给药,组合物可以包括经皮贴剂或离子电渗装置。局部制剂可以含有浓度为约0.1至约10%w/v(重量/单位体积)的化合物A的固态形式。

[0285] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以以例如栓剂的形式用于直肠给药,所述栓剂将在直肠中融化并释放药物。直肠给药的组合物可以含有油质基质作为合适的无刺激性赋形剂。这样的基质包括但不限于羊毛脂、可可脂和聚乙二醇。

[0286] 本文公开的用于肌内或鞘内给药的药物组合物将由在油中的活性悬浮液或活性溶液或活性成分在油(例如花生油或芝麻油)中的溶液组成。在一个实施方案中,本文公开的用于静脉内或鞘内给药的药物组合物将由含有例如活性成分和葡萄糖或氯化钠或葡萄糖和氯化钠的混合物的无菌等渗水溶液组成。

[0287] 在一个实施方案中,可以配制本文公开的药物组合物,以便在通过使用本领域已知的方法施用于患者后,提供活性成分的快速、持续或延迟释放,即化合物A的固态形式。控制释药递送系统包括渗透泵系统和含有聚合物包衣储库或药物-聚合物基质制剂的溶解系统。控制释放系统的实例在美国专利No.3,845,770和No.4,326,525和P.J.Kuzma等人.,局部麻醉(Regional Anesthesia)22(6):543-551(1997)中给出,所有这些都通过引用并入本文。

[0288] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物也可以通过用于局部、全身和鼻对脑治疗的鼻内药物递送系统递送。受控颗粒分散(CPD)TM技术、传统的鼻喷雾瓶、吸入器或喷雾器是本领域技术人员已知的,以通过靶向嗅区和副鼻窦来提供药物的有效局部和全身递送。

[0289] 在一个实施方案中,本文所公开的药物组合物涉及适于给予人类或雌性动物的阴

道内壳或芯药物递送装置。该装置可以由聚合物基质中的活性药物成分组成,由鞘包围,并且能够每天基本以零级模式释放化合物A的固态形式。

[0290] 在一个实施方案中,本文公开的化合物A的固态形式或药物组合物的最合适的给药途径将取决于所治疗病症的性质和严重程度。本领域技术人员还熟悉确定给药方法(例如口服、静脉内、吸入、皮下、直肠等)、剂型、合适的药物赋形剂和与将化合物A的固态形式递送至对其有需要的受试者有关的其它物质。

[0291] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物可包括多种材料,其改变固体或液体剂量单位的物理形式。例如,药物组合物可包括在活性成分周围形成包衣壳的材料。形成包衣壳的材料通常是惰性的,并且可以选自例如糖,虫胶和其他肠溶包衣剂。或者,活性成分可以被包封在聚合物胶囊中。

[0292] 在一个实施方案中,本文公开的固体或液体形式的药物组合物可包括与化合物A的固态形式结合的试剂,从而有助于固态形式的递送。具备这种能力的合适试剂包括单克隆或多克隆抗体,蛋白质或脂质体。

[0293] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以由可作为气溶胶施用的剂量单元组成。术语气溶胶用于表示从胶体性质的系统到包括加压包装的系统的多种系统。递送可以通过液化或压缩气体或通过分配活性成分的合适的泵系统进行。化合物A的固态形式的气溶胶可以在单相、双相或三相系统中递送,以递送活性成分。气溶胶的递送包括必要的容器,活化剂,阀,子容器等,它们一起可以形成套件。本领域技术人员,无需过多的实验即可以确定优选的气溶胶。

[0294] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物可以通过药物技术中熟知的方法制备。例如,通过注射施用的药物组合物可以通过将化合物A的固态形式与无菌的蒸馏水组合,以形成溶液来制备。可以加入表面活性剂以促进形成均匀溶液或悬浮液。表面活性剂是与化合物A的固态形式发生非共价相互作用的化合物,以促进该化合物在水性递送系统中的溶解或均匀悬浮

[0295] 在一个实施方案中,化合物A的固态形式或含有所述化合物A的固态形式的药物组合物,例如结晶形式(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11)被施用治疗有效量。通常,化合物A的固态形式的每日治疗有效剂量(对于70kg哺乳动物)为约0.001毫克/千克(即,0.07毫克)至约100毫克/千克(即,7.0克);优选地,治疗有效剂量为(对于70kg哺乳动物),约0.01毫克/千克(即,0.70毫克)至约50毫克/千克(即,3.5克);更优选地,治疗有效剂量(对于70kg哺乳动物)为约1毫克/千克(即,70毫克)至约25毫克/千克(即,1.75克)。

[0296] 本文提供的有效剂量的范围不旨在限制并表示优选的剂量范围。然而,通过众所周知的方法,有效剂量可以被相关领域的技术人员确定。(参见,例如Berkow等编辑,默克手册,第19版,默克公司,新泽西州拉威,2011年;Brunton等编辑,Goodman和Cilman的治疗学的药理学基础,第12版,麦格劳希尔集团2011;Avery的药物疗法:临床药理学和治疗学的原理和实践,第3版,ADIS Press,LTD.,Williams和Wilkins,巴尔的摩,马里兰州(1987),Ebadi,药理学,小布朗图书有限公司,波士顿,(1985);Osolci等人编辑,雷明顿药物科学,当前版,Mack出版公司,伊斯顿,宾夕法尼亚;Katzung,基础和临床药理学,Appleton和Lange,诺沃克,康涅狄格(1992))。

[0297] 如果需要,每次治疗所需的总剂量可以在一天中以多次剂量或单次剂量给药。一般地,以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,以小增量增加剂量,直到在该环境下达到最佳效果。诊断药物化合物或组合物可以单独给药,或者与针对病理或针对病理的其它症状的其它诊断和/或药物联合给药。化合物A的固态形式的有效量为约0.1 μ g至约100毫克/千克体重,以4-72小时的间隔给药,持续2小时至1年的时间,和/或其中的任何范围或值,例如0.0001-0.001、0.001-0.01、0.01-0.1、0.1-1.0、1.0-10、5-10、10-20、20-50和50-100毫克/千克,以1-4、4-10、10-16、16-24、24-36、24-36、36-48、48-72小时的间隔,持续1-14、14-28或30-44天或1-24周的时间,或其中的任何范围或数值。

[0298] 在一个实施方案中,施用本文所述的化合物A的固态形式或包含化合物A的固态形式的药物组合物的接受者可以是任何动物,例如哺乳动物。在哺乳动物中,优选的受体是灵长目(包括人、猿和猴)、动脉趾类(包括马、山羊、奶牛、绵羊、猪)、啮齿目(包括小鼠、大鼠和仓鼠)、岩栖动物(包括兔子)和食肉动物(包括猫和狗)的哺乳动物。在鸟类中,优选的接受者是火鸡,鸡和同一目的其他成员。最优先的接受者是人类。

[0299] 5.4化合物A固态结晶形式的制备方法

[0300] 在某些实施方案中,本公开提供了一种制备所述化合物A固态结晶形式的方法(例如,晶型1,晶型2,晶型3,晶型4,晶型5,晶型6,晶型7,晶型8,晶型9,晶型10或晶型11),例如,通过从另一种形式的化合物A重结晶。

[0301] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型2的方法,例如,通过在醇-水溶液(例如乙醇-水)中形成化合物A晶型1的浆料,任选地摇动浆料(例如,在环境温度下),冷却浆料,并将浆料分离(例如,通过离心)以制备化合物A晶型2。

[0302] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型2和化合物A晶型4制备化合物A晶型3的方法,例如,通过在卤代碳溶剂(例如,二氯甲烷)中形成化合物A晶型2和化合物A晶型4的浆料,任选地摇动浆料(例如,在环境温度下),冷却浆料,并将浆料分离(例如,通过离心)以制备化合物A晶型3。

[0303] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型4的方法,例如,通过将化合物A晶型1溶解在温酒精溶剂(例如,40℃酒精)中,冷却浆料,加入反溶剂(例如,水),并将沉淀物分离(例如,通过离心)以制备化合物A晶型4。

[0304] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型5的方法,例如,通过非环状酮溶剂(例如甲基异丁基酮)中形成化合物A晶型1的浆料,任选地加入另外的化合物A晶型1,用一个或多个加热和冷却循环处理浆料(例如,在40℃和环境温度之间),并将浆料分离(例如,过滤)以制备化合物A晶型5。

[0305] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型6的方法,例如,通过在醚-水溶液(例如,四氢呋喃-水)中形成化合物A晶型1的浆料,任选地加入另外的化合物A晶型1,用一个或多个加热和冷却循环处理浆料(例如,在40℃和环境温度之间),并将浆料分离(例如,过滤)以制备化合物A晶型6。

[0306] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型7的方法,例如,通过在醚溶剂(例如四氢呋喃)或酮-水溶液(例如丙酮-水)中形成化合物A晶型1的浆料,任选地加入另外的化合物A晶型1,用一个或多个加热和冷却循环处理浆料(例如,在40℃和环境温度之间),并将浆料分离(例如,过滤)以制备化合物A晶型7。

[0307] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型8的方法,例如,通过在环酮溶剂(例如环己酮)中形成化合物A晶型1的浆料,任选地加入另外的化合物A晶型1,用一个或多个加热和冷却循环处理浆料(例如,在40℃和环境温度之间),将浆料分离(例如,过滤),并使上清液缓慢蒸发以制备化合物A晶型8。

[0308] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型4制备化合物A晶型9的方法,例如,通过将化合物A晶型4放置在VT-XRPD样品架中,任选地在加入VT-XRPD样品架之前按平化合物A晶型4,并用一个或多个扫描和加热循环处理(例如,在25℃和140℃之间),以制备化合物A晶型9。

[0309] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型9的方法,例如,通过溶解在醇溶剂(例如,甲醇)中,加入酸的水溶液(例如,1M硫酸),添加反溶剂(例如,水),并分离沉淀物(例如,过滤)制备化合物A晶型9。

[0310] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型10的方法,例如,通过在醚溶剂(例如,四氢呋喃)中浆化化合物A晶型1,用更多醚溶剂稀释浆料(例如,四氢呋喃),用一个或多个加热和冷却循环处理浆料(例如,在40℃和环境温度之间),将浆料分离(例如,通过离心)以制备化合物A晶型10。

[0311] 在一个实施方案中,本发明提供一种由化合物A晶型1制备化合物A晶型11的方法,例如,通过在醇溶剂(例如乙醇)中形成化合物A晶型1的浆料,摇动和冷却浆料(例如,在5℃),加热浆料直至溶解并冷却溶液(例如,在5℃),用一个或多个加热和冷却循环处理浆料(例如,在40℃和环境温度之间),将浆料分离(例如,通过离心)以制备化合物A晶型11。

[0312] 本公开提供了制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含药物赋形剂和本文所述的化合物A的固态结晶形式(例如晶型1、晶型2、晶型3、晶型4、晶型5、晶型6、晶型7、晶型8、晶型9、晶型10或晶型11),例如通过将化合物A的固态结晶形式与药物赋形剂组合以形成药物组合物。

[0313] 6实施例

[0314] 6.1分析方法

[0315] 化合物A的固态结晶形式用以下一种或多种分析方法表征。应理解,使用类似的仪器可以得到等效数据:

[0316] 6.1.1A.X射线粉末衍射(XRPD)

[0317] XRPD分析在PANalytical X'pert pro上进行,使用PIXcel检测器(128通道),在3到35°2 θ 之间扫描样品。将材料轻轻研磨以释放任何附聚物,并装载到具有Kapton或Mylar聚合物膜的多孔板上以支持样品。然后将多孔板置于衍射仪中并使用Cu K射线进行分析($\alpha_1\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1:\alpha_2$ 比值=0.5),在传送模式(步长0.0130°2 θ ,步进时间18.87s)下运行,使用40kV/40mA发生器设置。使用HighScore Plus 4.7桌面应用程序(pAnalytical,2017)对数据进行可视化并生成图像。

[0318] 6.1.2B.偏振光显微镜(PLM)

[0319] 结晶度(双折射)的存在使用Olympus BX50显微镜测定,其配备有交叉偏振透镜和Motic照相机。使用Motic Images Plus 2.0捕获图像。除非另有说明,所有图像均使用20倍物镜记录。用交叉和非交叉偏振器收集所有图像,以突出双折射区域。

[0320] 6.1.3 C.热台光学显微镜

[0321] 使用校准的Linkam THM600热台目视监测热事件,所述热台具有连接的控制器单元,所述控制器单元耦合到Olympus BX50偏振显微镜,所述显微镜配备有Motic相机和图像捕获软件(Motic Images Plus 2.0)。将足够量的材料置于显微镜盖玻片上,并以10°C/min的速率加热,以常规间隔拍摄图像以记录任何热转变。

[0322] 除非另有说明,所有图像均使用10倍物镜记录。以下加热程序用于所有样本:

[0323] 1. 初始加热以10°C/min从环境温度加热到100°C,每10°C的增量拍摄一次图像。

[0324] 2. 在100°C和160°C之间以1°C/min进行加热,每1°C的增量拍摄一次图像。

[0325] 3. 在160°C和200°C之间以10°C/min进行最终加热,每10°C拍摄一次图像。

[0326] 6.1.4 D. 热重/差热分析(TG/DTA)

[0327] 将约5毫克的材料称重到开口的铝盘中,并装载到同步热重/差热分析仪(TG/DTA)并保持在室温下。然后以10°C/min的速率将样品从20°C加热至400°C,在此期间记录样品重量的变化以及任何差热事件(DTA)。使用氮气作为吹扫气体,流速为300 cm³/min。

[0328] 6.1.5 E. 差示扫描量热法(DSC)

[0329] 将约5毫克材料称重到铝DSC盘中,并用穿孔的铝盖进行非气密性密封。然后将样品盘装入Seiko DSC6200(配有冷却器)中冷却并保持在20°C。一旦获得稳定的热流响应,以10°C/min的扫描速率将样品和参照物加热至220°C,并监测所得的热流响应。使用氮气作为吹扫气体,流速为50cm³/min。然后在冷却循环中获得类似的数据,其中样品(最初在220°C)以10°C/min的扫描速率冷却,直到达到20°C的最终温度。将样品在20°C下保持3分钟后,进行第二次加热循环。第二加热循环以10°C/min的扫描速率进行,直至220°C的最终温度,然后在220°C下保持5分钟。

[0330] 6.1.6 F. 卡尔费休库仑滴定法(KF)

[0331] 将约10-15毫克的固体材料精确称量到小瓶中。然后手动将固体加入Mettler Toledo C30 Compact Titrator型滴定仪的滴定池中。在添加固体后对小瓶进行再次称重,并将添加的固体的重量输入仪器。一旦样品在池中完全溶解,就开始滴定。水含量由仪器自动计算为百分比,并打印数据。

[0332] 6.1.7 G. 傅立叶变换红外光谱(FTIR)

[0333] 红外光谱测试在Bruker ALPHA P光谱仪上进行。将足够的材料放置在光谱仪样品架的中心上,并且使用以下参数获得光谱:

[0334] 分辨率: 4cm⁻¹

[0335] 背景扫描次数: 16次

[0336] 样品扫描次数: 16次

[0337] 数据采集: 4000到400 cm⁻¹

[0338] 结果光谱: 透射率

[0339] 软件: OPUS版本6

[0340] 6.1.8 H. 1H核磁共振(1H NMR)

[0341] 在配备有500.12MHz的氢原子的DCH冷冻探头的Bruker AVIIIHD光谱仪上进行1H NMR实验。实验在氘代DMSO-d₆中进行,并且将每个样品制备至约10mM的浓度。

[0342] 6.1.9 I. 重量蒸汽吸附(GVS)

[0343] 将约10-20毫克的样品放入网状蒸汽吸附天平盘中,并装载到Hiden Analytical

公司的Igasorp水分吸附仪中。以10%的增量使样品经受40-90%相对湿度(RH)的渐变,在25℃条件下,保持每一步的样品直到获得稳定的重量(98%的步骤完成,最小步长30分钟,最大步长60分钟)。完成吸附循环后,使用相同的程序将样品干燥至0%RH,最后使用上述相同的参数将其恢复至40%RH的起始点。进行两个完整的周期。绘制吸附/解吸循环期间的重量变化,以确定样品的吸湿性。

[0344] 6.1.10 J. 变温X射线粉末衍射(VT-XRPD)

[0345] VT-XRPD分析在配备有温度室的Philips X'Pert Pro多功能衍射仪上进行。将样品加载到VT台上,使用40 kV/40 mA发生器设置,在Bragg-Brentano几何结构(步长 $0.008^{\circ}2\theta$)中运行,使用Cu K射线($\alpha_1\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1:\alpha_2$ 比值=0.5)在4到 $35.99^{\circ}2\theta$ 之间扫描。在不同的温度曲线下进行测量。单个样品的温度曲线中描述了特定温度下的任何保持。

[0346] 6.1.11 K. 高效液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)

[0347] 用下列参数对化合物A进行HPLC-UV检测:

[0348] 色谱柱: LC 201/216 Waters Acquity C18 2.1x50mm, 1.7 μ m

[0349] 柱温: 50℃

[0350] 自动进样器温度: 环境温度

[0351] 紫外线波长: 265 nm.

[0352] 进样量: 2.00 μ l

[0353] 流速: 0.75毫升/分钟

[0354] 流动相A: 90:10 v/v%水:乙腈中含有0.1%三氟乙酸

[0355] 流动相B: 含0.1%三氟乙酸的乙腈

[0356] 稀释剂: 75:25 v/v%乙腈:水

[0357] 梯度程序:

[0358]	时间 (分钟)	流动相 A [%]	流动相 B [%]
	0.0	100	0
	8.0	20	80
[0359]	10.0	20	80
	10.1	100	0
	12.0	100	0

[0360] 注:任何在结果中未积分的峰都存在于空白处。

[0361] 6.1.12L. 气相色谱(GC)

[0362] 用下列参数对化合物A进行GC检测:

[0363] 色谱柱: 安捷伦J&W DB-624 30m x 0.32mm 1.8 μ m d.f.或同等产品

[0364] 炉温: 35℃(保持0.5min)至45℃@16.5℃/min至70℃@5.0℃/min至220℃@30.0℃/min

[0365] 流速: 2.2毫升/分钟(恒流)

[0366] 载气: 氢气

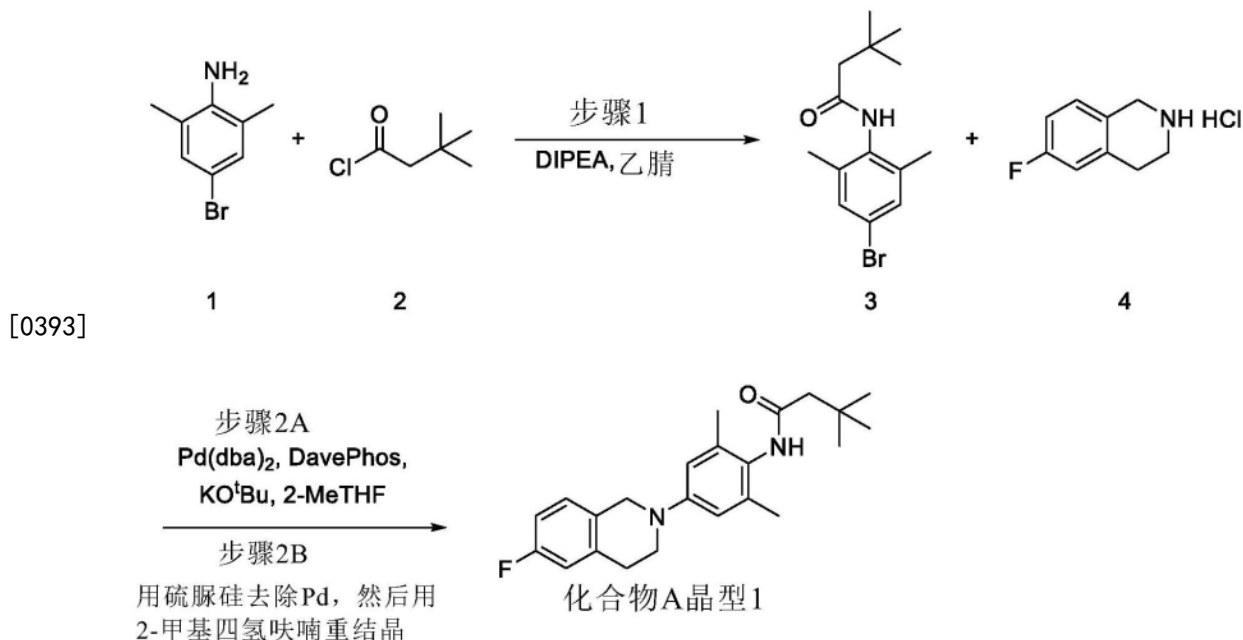
- [0367] 进样方式：分流
[0368] 进样温度：225℃
[0369] 进样分流比：5:1
[0370] 检测器温度：270℃
[0371] 氢气流量：40.0毫升/分钟
[0372] 空气流量：400毫升/分钟
[0373] 尾吹流量：30.0毫升/分钟
[0374] 尾吹气：空气
[0375] 顶空参数：
[0376] 炉温：100℃.
[0377] 定量环温度：110℃.
[0378] 传输线温度：150℃.
[0379] 小瓶加热平衡时间：10.0分钟
[0380] 加压时间：0.2分钟
[0381] 定量环定量时间：0.2分钟
[0382] 定量环平衡时间：0.05分钟
[0383] 定量环体积：1毫升
[0384] 进样时间：1.0分钟
[0385] 小瓶震摇：高
[0386] 气相色谱仪工作时间：15分钟
[0387] 6.1.13 M.粒度分布 (PSD)

[0388] 将约60毫克样品称重到20毫升闪烁瓶中。加入10毫升分散剂并混合。将样品超声处理30秒,然后用移液管充分搅拌并加入到分散器中,以达到8-20%的遮光度。根据以下参数进行测量：

- | | | |
|--------|----------------------|-----------------------|
| | 吸收 | 1.0 |
| | 颗粒 RI | 1.56 |
| | 分散剂 RI | 1.39 |
| | 分散剂 | 含 0.05% w/v 司盘 85 的庚烷 |
| | 搅拌速度 | 2000 rpm |
| [0389] | 遮光度界限 | 8-20% |
| | 超声时间 | 30 秒 |
| | 测量时间 | 3 x 10s |
| | 背景时间 | 10s |
| | 分析模式 | 通用 |
| | 灵敏度 | 正常 |
| | 颗粒形状 | 不规则 |
| [0390] | 6.2化合物A和化合物A的固态形式的制备 | |

[0391] 6.2.1A. 化合物A晶型1的制备

[0392] 在一个实施方案中, 化合物A晶型1如以下反应图示所述制备, 其中化合物(1)、(2)、(3)和(4)可商购或可根据本领域技术人员已知的方法制备: 反应图示



[0394] 步骤1: 用N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 处理4-溴-2,6-二甲基苯胺 (化合物1) 的乙腈溶液, 并将混合物冷却至0℃。在90分钟内向化合物1的溶液中加入叔丁基乙酰氯 (化合物2), 同时保持温度低于10℃。然后用乙腈稀释该混合物, 并将溶液加热至20-25℃并搅拌2小时。一旦完成, 将混合物用工艺水稀释, 得到的浆料搅拌30分钟。然后通过真空过滤收集固体, 用工艺水洗涤两次并在氮气下干燥至少2小时。然后使滤饼在真空烘箱中于50℃在N₂下进一步干燥, 得到N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺 (化合物2)。

[0395] 步骤2A: N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺 (化合物3) 与6-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉 (化合物4) 和叔丁醇钾在2-甲基四氢呋喃 (2-MeTHF) 中反应。将混合物用氮气 (N₂) 喷射1小时, 然后加入双(二亚苄基丙酮) 钯 (Pd(dba)₃) 和2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲胺) 联苯 (DavePhos), 在N₂气氛下将混合物加热至77℃并搅拌12小时。然后将混合物冷却至40℃并用2-MeTHF稀释。用注射用水 (WFI) 进一步稀释溶液, 将混合物冷却至25℃并搅拌30分钟。在分离之前, 使所得到的两相混合物沉降至少1小时。然后除去水相和有机相, 并用另外的2-MeTHF冲洗反应器。

[0396] 步骤2B: 将合并的有机物加入单独的反应器中, 加入SiliaMetS-DMT®并用另外的2-MeTHF稀释。将混合物用氮气吹扫五次并在45℃下搅拌至少4小时。然后过滤混合物, 将固体用2-MeTHF在50℃下冲洗, 然后冷却至约20-30℃。然后以与前述相同的方式再重复一次SiliaMetS-DMT®处理。

[0397] 然后将10%正庚烷在2-MeTHF中的溶液加入到用SiliaMetS-DMT®处理后分离的化合物A晶型1的2-MeTHF溶液中。将混合物加热至50℃并保持15分钟, 直到所有固体都溶解。然后将溶液冷却, 进一步用2-MeTHF稀释并真空浓缩。然后将浓缩的溶液用2-MeTHF再稀释一次, 并加热至50℃持续15分钟。然后将溶液冷却, 用另外的2-MeTHF稀释并真空浓缩直至固体明显。然后将溶液加热至回流以溶解所有存在的固体, 然后用正庚烷稀释, 冷却并真

空浓缩。然后用正庚烷稀释浓缩的溶液，真空浓缩，过滤固体，用滤液漂洗，并用10%正庚烷的2-MeTHF溶液漂洗两次。将过滤的固体在真空下干燥，然后将其转移到真空烘箱中并进一步干燥。

[0398] 然后将固体在2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)中第二次重结晶，所述2-甲基四氢呋喃事先用N₂喷射最少15分钟。添加固体后，用N₂将混合物再喷射15分钟，然后加热至76℃。然后将溶液冷却至20-25℃并搅拌至少1小时。然后过滤悬浮液并将固体保持在稳定的N₂流下。用庚烷冲洗滤饼，然后在转移至真空烘箱之前在N₂层下干燥，并在N₂的气氛下加热至50℃以得到化合物A晶型1(参见图1)。

[0399] 6.2.2 B. 化合物A晶型2的制备

[0400] 在一个实施方案中，化合物A晶型2通过首先将约500毫克化合物A晶型1在约3毫升的乙醇:水(10:90_{v/v}%)溶液中制浆来制备。然后将浆液在环境温度下摇动约2小时，然后在5℃下储存约72小时。然后通过离心分离浆液，并将湿固体在40℃下真空干燥约24小时。发现所得干燥材料为化合物A晶型2，其XRPD图如图8所示。

[0401] 6.2.3 C. 化合物A晶型3的制备

[0402] 在一个实施方案中，通过将约15毫克化合物A晶型2和化合物A晶型4称重到2毫升玻璃小瓶中，制备化合物A晶型3。在环境温度下将二氯甲烷的等分试样加入到小瓶中，直到形成流动浆液。将所得浆液在环境温度下搅拌约24小时。分离观察到的固体并通过XRPD进行表征，发现其为化合物A晶型3，其XRPD图谱如图16所示。

[0403] 6.2.4 D. 化合物A晶型4的制备

[0404] 在一个实施方案中，通过将约250毫克化合物A晶型1在40℃下溶解在约3.5毫升乙醇中，制备化合物A晶型4。在40℃下1小时后，将溶液以0.2℃/min的速率冷却至20℃。将溶液在20℃下保持1小时，然后在0.1℃/min下冷却至5℃。在5℃下18小时后，加入15毫升水作为反溶剂，然后在使用离心分离之前在5℃下保持2小时。然后通过HPLC分析母液的浓度。将湿固体在40℃下真空干燥约2小时，然后进行分析。发现所得的干燥材料是具有图17中所示的XRPD图案的化合物A晶型4。

[0405] 6.2.5 E. 化合物A晶型5的制备

[0406] 在一个实施方案中，将大约40毫克化合物A晶型1加入到500μl甲基异丁基酮中以制备浆料。如果在制备期间发生溶解，则加入额外量的化合物A晶型1。将所得浆料在40℃和环境温度之间进行连续4小时的热-冷循环72小时。过滤所得混合物，通过XRPD分析分离的湿固体，发现其是具有图25中所示的XRPD图案的化合物A晶型5。

[0407] 6.2.6 F. 化合物A晶型6的制备

[0408] 在一个实施方案中，将大约40毫克化合物A晶型1加入到300μl四氢呋喃/水(99:1)中以制备浆料。如果在制备期间发生溶解，则加入额外量的化合物A晶型1。将所得浆料在40℃和环境温度之间进行连续4小时的热-冷循环72小时。过滤所得混合物，通过XRPD分析分离的湿固体，发现其是具有图26中所示的XRPD图案的化合物A晶型6。

[0409] 6.2.7 G. 化合物A晶型7的制备

[0410] 在一个实施方案中，将约40毫克化合物A晶型1加入到300μl四氢呋喃中以制备浆料。如果在制备期间发生溶解，则加入额外量的化合物A晶型1。将所得浆料在40℃和环境温度之间进行连续4小时的热-冷循环72小时。过滤所得混合物，通过XRPD分析分离的湿固体，

发现其是具有图27中所示的XRPD图案的化合物A晶型7。

[0411] 在另一个实施方案中,将约40毫克化合物A晶型1加入到1500 μ l丙酮/水(75:25)中以制备浆料。如果在制备期间发生溶解,则加入额外量的化合物A晶型1。将所得浆料在40℃和环境温度之间进行连续4小时的热-冷循环72小时。过滤所得混合物,通过XRPD分析分离的湿固体,发现其是具有图27中所示的XRPD图案的化合物A晶型7。

[0412] 6.2.8 H. 化合物A晶型8的制备

[0413] 在一个实施方案中,将大约40毫克化合物A晶型1加入到300 μ l环己酮中以制备浆料。如果在制备期间发生溶解,则加入额外量的化合物A晶型1。将所得浆料在40℃和环境温度之间进行连续4小时的热-冷循环72小时。过滤得到的混合物,将上清液转移到一个容器中,不加盖,在环境温度下蒸发。当获得足够的材料时,通过XRPD分析材料,并发现其是具有图28中所示的XRPD图案的化合物A晶型8。

[0414] 6.2.9 I. 化合物A晶型9的制备

[0415] 在一个实施方案中,将化合物A晶型4的样品置于VT-XRPD样品架中,并在装入VT-XRPD中之前压平,并加热至约140℃以上,然后使用下表13中的方法冷却。

[0416] 表13制作晶型9的VT-XRPD程序

[0417]	温度	程序
	25℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
	50℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
	60℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
	70℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
	80℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
	90℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
	100℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
	110℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
	120℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
	130℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
	140℃	扫描然后冷却至开始温度
	25℃	在该温度下扫描

[0418] 发现所得的干燥材料是具有图29中所示的XRPD图案的化合物A晶型9。

[0419] 在另一个实施方案中,通过将甲醇(3毫升)加入约500毫克化合物A晶型1中,然后加入硫酸水溶液(1M,1425 μ L,1.05当量)来制备化合物。约2分钟后,加入水(5毫升)作为反溶剂,引起沉淀以制备厚厚的浆料。过滤固体,通过XRPD分析,发现其是具有图29中所示的XRPD图案的化合物A晶型9。

[0420] 6.2.10 J. 化合物A晶型10的制备

[0421] 在一个实施方案中,将约500毫克化合物A晶型1称重到20毫升闪烁瓶中。加入500 μ L四氢呋喃等分试样,直至形成流动浆液。加入2毫升四氢呋喃。样品在环境温度和40℃之间以1小时循环进行约4小时的温度循环。通过离心分离观察到的固体,并通过XRPD表征,发现其是具有图37中所示的化合物A晶型10。

[0422] 6.2.11 K. 化合物A晶型11的制备

[0423] 在一个实施方案中,通过将约500毫克化合物A晶型1溶解在约3毫升乙醇中,制备化合物A晶型11。所得浆液在环境温度下摇动约2小时,然后在5℃下储存约90小时。通过XRPD分析的样品表明该材料是化合物A晶型4。然后将浆液加热至40℃约2小时,直至固体完全溶解。然后将材料在5℃下储存72小时。然后使浆液在环境温度和40℃之间温度循环约72小时。然后通过离心分离浆液,湿固体在环境温度下干燥18小时,然后在40℃下真空干燥约6小时。通过XRPD分析所得的干燥材料,是具有图39中所示的XRPD图案的化合物A晶型11。

[0424] 6.3化合物A的固态形式的表征

[0425] 6.3.1 A. 化合物A晶型1的表征

[0426] 在一个实施方案中,本发明提供化合物A的固体形式,在本文中称为化合物A晶型2。在一些实施例中,本公开提供了具有基本类似于图1中所示的XRPD图案的化合物A晶型2。在其他实施方案中,本公开提供了化合物A晶型2和化合物A晶型3的混合物,其中以化合物A晶型2为主。这些形式可以通过XRPD区分(参见图1)。

[0427] 在一个实施方案中,化合物A晶型1的PGM分析显示出小颗粒,其没有明确的形态,有一些附聚和双折射(参见图2)。

[0428] 在另一个实施方案中,化合物A晶型1的TG分析显示,直至200℃,化合物A晶型1有0.6%的重量损失,随后分解。在184℃开始的DTA中注意到复杂的热事件,在186℃处具有吸热峰,在188℃处具有放热峰,并且在193℃处具有更大的吸热峰(参见图3)。

[0429] 在另一个实施方案中,初始热的化合物A晶型1的DSC分析显示在184℃开始的复杂热事件,在186℃具有吸热峰,在188℃具有放热峰和在193℃具有更大的吸热峰(参见图4)。冷却循环显示放热峰在153℃开始,峰值在151℃(参见图5)。第二次加热显示出两个吸热事件;一个较小的峰值在185℃开始,峰值在187℃,第二个较大的峰值在191℃开始,峰值在193℃(见图6)。

[0430] 用DMSO-d₆溶解后,通过¹H NMR分析化合物A晶型1。在一个实施方案中,¹H NMR图谱(参见图7)显示与化合物A晶型1的结构一致。

[0431] 6.3.2 B. 化合物A晶型2的表征

[0432] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型2。在一些实施例中,本公开提供了具有基本类似于图8中所示的XRPD图案的化合物A晶型2。

[0433] 在一些实施方案中,通过检测选自表1中列出的组合物XRPD图案中的一个或多个峰来鉴定化合物A晶型2。

[0434] 表1化合物A晶型2的XRPD峰值

[0435]

峰编号	位置 [2θ]	晶面间距 [Å]	峰高[计数]	相对强度 [%]
1	5.5139	16.02804	2184.86	69.89
2	7.1405	12.38014	368.19	11.78
3	8.1338	10.87038	149.51	4.78
4	11.0081	8.03759	3125.97	100
5	11.5343	7.67211	1545.01	49.42
6	12.9135	6.85563	582.53	18.64
7	13.6473	6.48861	353.43	11.31
8	14.1422	6.26266	456.89	14.62
9	14.6119	6.06237	776.04	24.83
10	14.9124	5.94089	1246.87	39.89
11	15.3496	5.77263	385.8	12.34
12	16.5426	5.35893	1285.32	41.12
13	17.291	5.12861	78.64	2.52
14	18.1679	4.88302	710.37	22.72
15	19.1749	4.62879	2077.87	66.47
16	19.8994	4.46188	336.46	10.76
17	20.4374	4.34561	1087.39	34.79
18	20.8344	4.26369	2041.58	65.31
19	21.169	4.19705	594.79	19.03
20	21.4806	4.13686	1694.01	54.19
21	22.4725	3.95647	744.1	23.8
22	22.681	3.92057	1199.9	38.38
23	22.9286	3.87879	777.68	24.88
24	23.7574	3.74532	423.21	13.54
25	24.1837	3.68025	908.84	29.07
26	25.1025	3.54759	187.88	6.01

峰编号	位置 [2θ]	晶面间距 [Å]	峰高[计数]	相对强度 [%]
27	25.6658	3.47099	166.65	5.33
28	26.8125	3.3251	121.59	3.89
[0436] 29	28.1745	3.16738	61.53	1.97
30	28.937	3.08563	61.98	1.98
31	30.2008	2.95933	110.63	3.54
32	31.7616	2.81737	150.45	4.81
33	33.116	2.70518	61.87	1.98

[0437] 在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的两个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的三个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的四个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的五个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的六个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的七个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测选自表1的组合物的XRPD图谱中的八个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过在组合物XRPD图案中检测表1中的所有峰来鉴定化合物A晶型2。

[0438] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少八个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少八个峰对应于表1中的八个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0439] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少七个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少七个峰对应于表1中的七个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0440] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少六个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少六个峰对应于表1中的六个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0441] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少五个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少五个峰对应于表1中的五个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过在组合物的XRPD图案中的至少下列五个峰来检测组合物中的化合物A晶型2: 约5.51,约11.01,约19.17,约20.83,约21.48度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0442] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少四个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少四个峰对应于表1中的四个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施

方案中,通过在组合物的XRPD图案中的至少下列四个峰来检测组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约19.17,约20.83度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0443] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少三个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少三个峰对应于表1中的三个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过在组合物的XRPD图案中的至少下列三个峰来检测组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约19.17度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0444] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少二个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少二个峰对应于表1中的二个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0445] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少一个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述至少一个峰对应于表1中的最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的一个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0446] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的两个或更多个峰,例如至少两个最强的峰,来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0447] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的三个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0448] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的四个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0449] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的五个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0450] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的六个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0451] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的七个或多个峰来鉴

定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0452] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的八个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0453] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的峰来鉴定组合物中的化合物A晶型2:约5.51,约11.01,约11.53,约14.91,约16.54,约19.17,约20.83,约21.48,约22.68,约24.18度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0454] 在另一个实施方案中,化合物A晶型2的PLM分析显示该固体具有附聚和双折射的针状形态。

[0455] 在另一个实施方案中,化合物A晶型2的TG分析显示,达200°时,失重0.9%,并发生分解。在另一个实施方案中,在DTA中,在约183°C开始时观察到多个热事件,在186°C出现吸热峰,在188°C出现放热峰,在192°C出现第二个吸热峰(参见图10)。

[0456] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了具有基本上类似于图10的TG/DTA热谱图的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测起始温度约为183°C、吸热峰为186°C、放热峰为188°C和第二个吸热峰为192°C的DTA热谱图来鉴定组合物中的化合物A晶型2。

[0457] 在另一个实施方案中,化合物A晶型2的DSC分析表明在122°C开始的初始加热中的浅吸热事件,峰在132°C。随后在183°C开始的多个热事件,在186°C有一个小吸热峰,在187°C有一个放热峰,在192°C有一个大吸热峰(参见图11)。在冷却循环中,在151°C开始时注意到单个放热事件,峰值在149°C(参见图12)。在第二加热循环期间,注意到172°C开始时的小放热事件和180°C时的峰值。随后在191°C开始时发生大的吸热事件,在192°C达到峰值(参见图13)。

[0458] 因此,在一些实施方案中,本发明提供具有与图11,图12,图13基本相似的DSC热谱图的化合物A晶型2。在一些实施方案中,通过检测DSC热谱图来鉴定组合物中的化合物A晶型2,所述DSC热谱图在第一个加热循环中在122°C开始时具有浅吸热事件,在132°C具有特征峰,随后在183°C开始,在186°C具有第二个小吸热特征峰,在187°C处的第三特征放热峰和在192°C处的大特征吸热峰;在冷却循环中,在151°C开始的单一特征放热事件,在149°C达到峰值;并且,在第二加热循环中,在172°C开始的特征性小放热事件具有180°C的特征峰,随后在191°C开始的192°C的特征峰。

[0459] 在DMSO- d_6 溶解后,通过 ^1H NMR分析化合物A晶型2。在另一个实施方案中,得到的 ^1H NMR图谱(参见图14)显示与化合物A晶型2的结构的一致性。

[0460] 在另一个实施方案中,通过FTIR分析化合物A晶型2作为参考(参见图15)。

[0461] 在另一个实施方案中,化合物A晶型2的HPLC纯度分析显示纯度值为99.3%。

[0462] 在另一个实施方案中,化合物A晶型2的GVS分析发现它略微吸湿,在0-90%RH之间的吸湿率为0.37%。通过XRPD在GVS后分析所测试的材料,发现其为化合物A晶型2。

[0463] 在另一个实施方案中,化合物A晶型2的水溶性溶解值 <0.1 毫克/毫升,并且样品溶

解后的pH为6.4。分析后,通过XRPD分析过量固体,发现是化合物A晶型2。

[0464] 在另一个实施方案中,使用下表2中的加热程序进行化合物A晶型2的VT-XRPD分析:

[0465] 表2用于化合物A晶型2的VT-XRPD加热程序

[0466]	温度	程序
	25°C	扫描然后以 2° C / min 加热至下一个温度
	50°C	扫描然后以 2° C / min 加热至下一个温度
[0467]	温度	程序
	100°C	扫描然后以 2° C / min 加热至下一个温度
	150°C	扫描然后等待 5 分钟, 然后以 1° C / min 加热至下一个温度
	160°C	扫描然后等待 5 分钟, 然后以 0.5° C / min 加热至下一个温度
	165°C	扫描然后等待 5 分钟, 然后以 0.5° C / min 加热至下一个温度
	170°C	扫描然后等待 5 分钟, 然后以 1° C / min 加热至下一个温度
	180°C	再次扫描前扫描然后保持 10 分钟
	25°C	冷却到该温度并扫描

[0468] 在另一个实施方案中,通过XRPD分析在每个温度下的化合物A晶型2的固态形式,结果示于下表3中。

[0469] 表3化合物A晶型2的VT-XRPD结果

[0470]	温度	多晶型
	25°C	晶型2
	50°C	晶型2
	100°C	晶型2
	150°C	类似于晶型2
	160°C	部分结晶
	165°C	部分结晶
	170°C	无定形
	180°C	无定形
	180°C (保持10分钟后)	无定形
	25°C	无定形

[0471] 在另一个实施方案中,使用本文所述的方法进行化合物A晶型2的热台显微镜检查。注意到化合物A晶型2在约143°C开始熔化,加热至148°C后材料完全熔化。

[0472] 6.3.3 C. 化合物A晶型3的表征

[0473] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型3。在一些实施方案中,本公开提供了具有基本类似于图16中所示的XRPD图案的化合物A晶型3。

[0474] 6.3.4 D. 化合物A晶型4的表征

[0475] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型

4。在一些实施方案中,本公开提供了具有基本类似于图17中所示的XRPD图案的化合物A晶型4。

[0476] 在一些实施方案中,通过检测选自表4中列出的组合物XRPD图案中的一个或多个峰来鉴定化合物A晶型4。

[0477] 表4化合物A晶型4的XRPD峰值

峰 编 号	位置 [°2 θ]	晶 面 间 距 [Å]	峰高[计数]	相 对 强 度 [%]
1	5.4342	16.26283	693.72	40.75
2	8.147	10.85271	443.67	26.06
3	10.887	8.12677	214.39	12.59
4	13.6239	6.49969	1067.48	62.71
5	14.1617	6.25406	707.43	41.56
6	14.611	6.06274	1349.19	79.26
7	15.1464	5.84962	123.53	7.26
8	15.8296	5.59865	181.47	10.66
9	16.3411	5.42453	261.59	15.37
10	17.3936	5.0986	187.21	11
11	18.4431	4.81076	1192.5	70.05
[0478] 12	19.1097	4.64443	94.4	5.55
13	19.9272	4.45571	634.39	37.27
14	21.1474	4.20129	209.02	12.28
15	22.6233	3.93043	385.21	22.63
16	22.9665	3.87248	1702.33	100.0
17	23.4359	3.79596	263.58	15.48
18	23.7277	3.74994	543.89	31.95
19	24.6717	3.60856	92.73	5.45
20	25.1909	3.53535	193.25	11.35
21	25.7845	3.45529	99.32	5.83
22	27.2593	3.2716	39.23	2.3
23	28.1532	3.16973	118.26	6.95
24	31.242	2.86303	30.28	1.78
25	33.1495	2.70252	167.4	9.83

[0479] 在一些实施方案中,通过检测选自表4的组合物的XRPD图谱中的两个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过检测选自表4的组合物的XRPD图

谱中的三个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过检测选自表4的组合物的XRPD图谱中的四个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过检测选自表4的组合物的XRPD图谱中的五个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过检测选自表4的组合物的XRPD图谱中的六个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过检测选自表4的组合物的XRPD图谱中的七个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过在组合物XRPD图案中检测表4中的所有峰来鉴定化合物A晶型4。

[0480] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少八个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少八个峰对应于表4中的八个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0481] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少七个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少七个峰对应于表4中的七个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0482] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少六个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少六个峰对应于表4中的六个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0483] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少五个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少五个峰对应于表4中的五个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过在组合物的XRPD图案中的至少下列五个峰来检测组合物中的化合物A晶型4: 约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约22.97度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0484] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少四个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少四个峰对应于表4中的四个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过在组合物的XRPD图案中的至少下列四个峰来检测组合物中的化合物A晶型4: 约13.62,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0485] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少三个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少三个峰对应于表4中的三个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过在组合物的XRPD图案中的至少下列三个峰来检测组合物中的化合物A晶型4: 约14.61,约18.44,约22.97度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0486] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少二个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少二个峰对应于表4中的二个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0487] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少一个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4,所述至少一个峰对应于表4中的最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ 。

0,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0488] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的一个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0489] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的两个或更多个峰,例如至少两个最强的峰,来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0490] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的三个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0491] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的四个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0492] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的五个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0493] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的六个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0494] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的峰来鉴定组合物中的化合物A晶型4:约13.62,约14.16,约14.61,约18.44,约19.92,约22.97,约23.73度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0495] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的PLM分析显示固体为具有附聚和双折射的板条状形态。

[0496] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的TG分析显示,达200℃时,失重1.0%,并发生分解。在另一个实施方案中,在DTA中,在127℃开始时观察到一个浅吸热事件,峰值在135℃,随后在191℃开始时观察到一个大吸热事件,峰值在193℃(参见图19)。

[0497] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了具有基本上类似于图19的TG/DTA热谱图的化合物A晶型4。在一些实施方案中,化合物A晶型4在组合物中通过检测DTA热谱图进行鉴定,该热谱图在127℃开始时有一个浅的吸热事件,峰值在135℃,在191℃开始时有一个大的吸热事件,峰值在193℃。

[0498] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的DSC分析显示在起始温度122℃下的初始加热中的浅吸热事件,峰值在130℃。随后在起始温度190℃下的大吸热事件,峰值在192℃(参见图20)。在冷却循环中,在151℃开始时观察到单一放热事件,在150℃时达到峰值(参见图21)。在第二加热循环期间,在183℃开始时观察到一个小的吸热事件,峰值在180℃。这与193℃时的一个较大的吸热峰有关(参见图22)。

[0499] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了具有基本上类似于图20,图21和图22的DSC热谱图的化合物A晶型4。在一些实施方案中,通过检测DSC热谱图在组合物中鉴定化合

物A晶型4,所述DSC热谱图在第一个加热循环中在122℃开始时具有浅吸热事件,在130℃处具有特征峰,随后在190℃开始时,一个大吸热事件的特征峰在192℃处;在冷却循环中,在151℃开始的放热事件在150℃具有特征峰;并且,在第二加热循环中,在183℃开始的小放热事件具有在180℃的特征峰,其与在193℃处的较大特征吸热峰有关。

[0500] 在DMSO-d₆溶解后,通过¹H NMR分析化合物A晶型4。在另一个实施方案中,得到的¹H NMR图谱(参见图23)显示了与化合物A晶型4的结构的一致性。

[0501] 在另一个实施方案中,通过FTIR分析化合物A晶型4作为参考(参见图24)。

[0502] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的HPLC纯度分析显示纯度值为99.5%。

[0503] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的GVS分析发现其具有轻微的吸湿性,在90% RH下的吸收量为0.4%。通过XRPD在GVS后分析所测试的材料,发现其为化合物A晶型4。

[0504] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的水溶性溶解值<0.1毫克/毫升,并且样品溶解后的pH为6.3。分析后,通过XRPD分析过量固体,发现是化合物A晶型4。

[0505] 在另一个实施方案中,使用下表5中的加热程序进行化合物A晶型4的VT-XRPD分析。

[0506] 表5用于化合物A晶型4的VT-XRPD加热程序

温度	程序
25℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
50℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
60℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
70℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
80℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
90℃	扫描然后在10分钟内加热至下一个温度
100℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
110℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
120℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
130℃	扫描并等待5分钟,然后在10分钟内加热至下一个温度
140℃	扫描然后冷却至开始温度
25℃	在该温度下扫描

[0508] 在另一个实施方案中,通过XRPD分析在每个温度下的化合物A晶型4的固态形式,结果示于下表6中:

[0509] 表6化合物A晶型4的VT-XRPD结果

温度	多晶型
25℃	晶型4
50℃	晶型4
60℃	晶型4
70℃	晶型4
80℃	晶型4
95℃	晶型4
100℃	晶型4

110℃ (保持5分钟)	晶型4+额外的峰
120℃ (保持5分钟)	晶型4+额外的峰
130℃ (保持5分钟)	晶型4+晶型9
140℃ (保持5分钟)	晶型9
25℃	晶型9

[0511] 在另一个实施方案中,使用本文所述的方法进行化合物A晶型4的热台显微镜检查。注意到化合物A晶型4在约138℃开始熔化,加热至160℃后材料完全熔化。

[0512] 6.3.5 E. 化合物A晶型5的表征

[0513] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型5。在一些实施例中,本公开提供了具有基本类似于图25中所示的XRPD图案的化合物A晶型5。

[0514] 6.3.6 F. 化合物A晶型6的表征

[0515] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型6。在一些实施例中,本公开提供了具有基本类似于图26中所示的XRPD图案的化合物A晶型6。

[0516] 6.3.7 G. 化合物A晶型7的表征

[0517] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型7。在一些实施例中,本公开提供了具有基本类似于图27中所示的XRPD图案的化合物A晶型7。

[0518] 6.3.8 H. 化合物A晶型8的表征

[0519] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型8。在一些实施例中,本公开提供了具有基本类似于图28中所示的XRPD图案的化合物A晶型8。

[0520] 6.3.9 I. 化合物A晶型9的表征

[0521] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型9。在一些实施方案中,本公开提供了具有基本类似于图29中所示的XRPD图案的化合物A晶型9。

[0522] 在一些实施方案中,通过检测选自表7中列出的组合物XRPD图案中的一个或多个峰来鉴定化合物A晶型9。

[0523] 表7化合物A晶型9的XRPD峰值

峰 编 号	位置 [°2 θ]	晶 面 间 距 [Å]	峰高[计数]	相 对 强 度 [%]
1	3.0544	28.92663	1035.69	100.00
2	6.1066	14.47375	186.78	18.03
[0524] 3	9.1718	9.64232	61.31	5.92
4	10.6856	8.27949	319.44	30.84
5	13.0577	6.78022	231.16	22.32
6	14.6683	6.03917	237.30	22.91
7	15.3322	5.77914	392.46	37.89

峰 编 号	位置 [°2 θ]	晶 面 间 距 [Å]	峰高[计数]	相 对 强 度 [%]
8	16.4080	5.40257	83.49	8.06
9	18.0795	4.90670	604.36	58.35
[0525] 10	20.3496	4.36056	53.27	5.14
11	20.9827	4.23389	358.34	34.60
12	23.1871	3.83294	129.61	12.51
13	23.4925	3.78694	445.22	42.99
14	25.2458	3.52778	318.18	30.72

[0526] 在一些实施方案中,通过检测选自表7的组合物的XRPD图谱中的两个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9。在一些实施方案中,通过检测选自表7的组合物的XRPD图谱中的三个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9。在一些实施方案中,通过检测选自表7的组合物的XRPD图谱中的四个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9。在一些实施方案中,通过检测选自表7的组合物的XRPD图谱中的五个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9。在一些实施方案中,通过检测选自表7的组合物的XRPD图谱中的六个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9。在一些实施方案中,通过检测选自表7的组合物的XRPD图谱中的七个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9。在一些实施方案中,通过在组合物XRPD图案中检测表7中的所有峰来鉴定化合物A晶型9。

[0527] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少八个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少八个峰对应于表7中的八个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0528] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少七个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少七个峰对应于表7中的七个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0529] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少六个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少六个峰对应于表7中的六个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3

度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0530] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少五个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少五个峰对应于表7中的五个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过检测在组合物的XRPD图案中的至少下列五个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约15.33,约18.08,约20.98,约23.49度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0531] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少四个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少四个峰对应于表7中的四个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过检测在组合物的XRPD图案中的至少下列四个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约15.33,约18.08,约23.49度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0532] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少三个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少三个峰对应于表7中的三个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过检测在组合物的XRPD图案中的至少下列三个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约18.08,约23.49度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0533] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少二个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少二个峰对应于表7中的二个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0534] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少一个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9,所述至少一个峰对应于表7中的最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0535] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的一个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约6.107,约10.69,约15.33,约18.08,约20.98,约23.49,约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0536] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的两个或更多个峰,例如至少两个最强的峰,来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约6.107,约10.69,约15.33,约18.08,约20.98,约23.49,约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0537] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的三个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约6.107,约10.69,约15.33,约18.08,约20.98,约23.49,约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0538] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的四个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9:约3.05,约6.107,约10.69,约15.33,约18.08,约20.98,约

23.49, 约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ , 更优选为 ± 0.2 度 2θ , 甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ , 最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0539] 在一些实施方案中, 通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的五个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9: 约3.05, 约6.107, 约10.69, 约15.33, 约18.08, 约20.98, 约23.49, 约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ , 更优选为 ± 0.2 度 2θ , 甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ , 最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0540] 在一些实施方案中, 通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的六个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9: 约3.05, 约6.107, 约10.69, 约15.33, 约18.08, 约20.98, 约23.49, 约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ , 更优选为 ± 0.2 度 2θ , 甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ , 最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0541] 在一些实施方案中, 通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的峰来鉴定组合物中的化合物A晶型9: 约6.107, 约10.69, 约15.33, 约18.08, 约20.98, 约23.49, 约25.25度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ , 更优选为 ± 0.2 度 2θ , 甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ , 最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0542] 在另一个实施方案中, 化合物A晶型9的PLM分析显示该固体在形态上为片状, 具有附聚和双折射。

[0543] 在另一个实施方案中, 化合物A晶型9的TG分析显示, 达200℃时, 失重0.4%, 并发生分解。在DTA中, 注意到在191℃开始的吸热事件, 在192℃达到峰值(参见图31)。

[0544] 因此, 在一些实施方案中, 本公开提供了具有基本上类似于图31的TG/DTA热谱图的化合物A晶型9。在一些实施方案中, 通过检测DTA热谱图来鉴定组合物中的化合物A晶型4, 该热谱图在191℃开始时具有吸热事件, 在192℃具有峰。

[0545] 在另一个实施方案中, 化合物A晶型9的DSC分析显示在初始加热开始于42℃时的浅放热事件, 在55℃具有峰, 随后在开始于127℃时的浅吸热事件, 在133℃具有峰。随后在开始于189℃时具有大的吸热事件, 在192℃具有峰(参见图32)。在冷却循环中, 在157℃开始时观察到单一放热事件, 在155℃达到峰值(见图33)。在第二加热循环期间, 注意到在140℃开始时有一个小的放热事件, 峰值在142℃, 随后是一个复杂的吸热事件, 开始温度为181℃, 峰值在187℃, 第二个开始温度为190℃, 峰值为192℃(参见图34)。

[0546] 因此, 在一些实施方案中, 本公开提供了具有基本上类似于图32, 图33和图34的DSC热谱图的化合物A晶型9。在一些实施方案中, 通过检测DSC热谱图在组合物中鉴定化合物A晶型9, 在第一个加热循环中, 在189℃开始时有一个大的吸热事件, 在192℃有一个特征峰; 在冷却循环中, 在157℃开始时的单个放热事件, 在155℃处具有特征峰; 并且, 在第二个加热循环中, 复杂的吸热事件从181℃开始, 在187℃出现特征峰, 第二个开始温度为190℃, 在192℃出现特征峰。

[0547] 在DMSO- d_6 溶解后, 通过 1H NMR分析化合物A晶型9。在另一个实施方案中, 得到的 1H NMR谱图(参见图35)显示与化合物A晶型9的结构的一致性。

[0548] 在另一个实施方案中, 通过FTIR分析化合物A晶型9作为参考(参见图36)。

[0549] 在另一个实施方案中, 化合物A晶型9的HPLC纯度分析显示纯度值为97.6%。

[0550] 在另一个实施方案中, 化合物A晶型9的GVS分析发现其具有轻微的吸湿性, 在90% RH下的吸收量为0.8%。通过XRPD在GVS后分析所测试的材料, 发现其为化合物A晶型9。

[0551] 在另一个实施方案中, 化合物A晶型9的水溶性溶解值 < 0.1 毫克/毫升, 并且样品溶

解后的pH为7.3。分析后,通过XRPD分析过量固体,并发现已经转化为化合物A晶型4。

[0552] 在另一个实施方案中,使用下表8的加热程序进行化合物A晶型9的VT-XRPD分析:

[0553] 表8用于化合物A晶型9的VT-XRPD加热程序

[0554]	温度	程序
	25°C	扫描然后以5°C/min加热至下一个温度
	50°C	扫描然后以5°C/min加热至下一个温度
	100°C	扫描然后以3.3°C/min加热至下一个温度
	150°C	扫描然后以0.5°C/min加热至下一个温度
	155°C	扫描然后以0.5°C/min加热至下一个温度
	160°C	扫描然后以0.5°C/min加热至下一个温度
	165°C	扫描然后以0.5°C/min加热至下一个温度
	170°C	扫描然后以1°C/min加热至下一个温度
	180°C	扫描,然后冷却至25°C
	25°C	在该温度下扫描

[0555] 在另一个实施方案中,通过XRPD分析在每个温度下的化合物A晶型9的固态形式,结果示于下表9中。

[0556] 表9化合物A晶型9的VT-XRPD结果

[0557]	温度	多晶型
	25°C	晶型9
	50°C	晶型9
	100°C	晶型9
	150°C	晶型9
	155°C	注意形式转换-类似于晶型9
	160°C	类似于晶型9
	165°C	部分结晶
	170°C	部分结晶
	180°C	无定形
	25°C	无定形

[0558] 在另一个实施方案中,使用本文所述的方法进行化合物A晶型9的热台显微镜检查。注意到化合物A晶型9在约156°C开始熔化,加热至172°C后材料完全熔化。

[0559] 6.3.10 J. 化合物A晶型10的表征

[0560] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型10。在一些实施例中,本公开提供了具有基本上类似于图37所示的XRPD图案的化合物A晶型10。

[0561] 在另一个实施方案中,化合物A晶形10的TG分析显示从加热开始有约6.3%的重量损失(参见图38)。观察到的质量损失相当于0.34当量的四氢呋喃。

[0562] 在另一个实施方案中,化合物A晶型10的DTA分析显示在约186°C发生小的吸热事件,随后在约189°C发生放热事件,这与在化合物A晶型1和化合物A晶型2中观察到的重结晶有关。在约192°C下观察到大的熔融吸热(参见图38)。

[0563] 热分析表明化合物A晶型10是四氢呋喃溶剂化物,其在加热时脱溶剂并转化为化合物A晶型1和化合物A晶型2。

[0564] 6.3.11 K.化合物A晶型11的表征

[0565] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物A的固态形式,在本文中称为化合物A晶型11。在一些实施例中,本公开提供了具有基本上类似于图39所示的XRPD图案的化合物A晶型11。

[0566] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下表10所列的一个或多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。

[0567] 表10化合物A晶型11的XRPD峰值

[0568]	峰 编 号	位置 [° 2 θ]	晶 面 间 距 [Å]	峰高[计数]	相 对 强 度 [%]

[0569]

峰 编 号	位置 [° 2 θ]	晶 面 间 距 [Å]	峰高[计数]	相 对 强 度 [%]
1	6.2346	14.17671	1028.93	35.41
2	8.1142	10.89653	167.21	5.75
3	11.3991	7.76281	2541.18	87.45
4	11.6865	7.57253	644.88	22.19
5	11.9401	7.41226	439.99	15.14
6	13.2296	6.69252	100.33	3.45
7	14.4446	6.13221	217.69	7.49
8	15.0763	5.87665	614.9	21.16
9	15.5059	5.71479	293.84	10.11
10	15.9629	5.55221	497.52	17.12
11	16.4898	5.37596	373.32	12.85
12	16.8026	5.27658	335.7	11.55
13	17.3217	5.11959	303.52	10.45
14	17.6002	5.03921	223.53	7.69
15	18.8108	4.71754	221.11	7.61
16	19.4817	4.55659	879.13	30.25
17	19.9804	4.44397	439.72	15.13
18	20.1868	4.39899	320.34	11.02
19	20.5167	4.329	1724.71	59.35
20	21.3968	4.15287	2905.87	100
21	21.7353	4.08896	359.16	12.36
22	22.4708	3.95676	677.18	23.3
23	22.8636	3.88967	805.6	27.72
24	23.1521	3.84184	483.38	16.63
25	23.4425	3.7949	969.09	33.35
26	23.6149	3.76759	1174.92	40.43
27	23.8389	3.73269	381.29	13.12
28	24.3967	3.64861	440.48	15.16
29	24.9391	3.57046	95.4	3.28

峰 编 号	位置 [°2 θ]	晶 面 间 距 [Å]	峰高[计数]	相 对 强 度 [%]
30	25.6838	3.46861	382.7	13.17
31	26.7804	3.32901	96.5	3.32
32	27.3368	3.2625	114.63	3.94
[0570] 33	29.6248	3.01554	95.05	3.27
34	30.0408	2.97472	70.19	2.42
35	30.4322	2.93734	118.33	4.07
36	30.9364	2.89061	49.28	1.7
37	31.9063	2.80492	81.43	2.8
38	33.4981	2.67519	66.06	2.27

[0571] 在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的两个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的三个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的四个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的五个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的六个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的七个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10的组合物的XRPD图谱中的八个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测选自表10中的组合物XRPD图案中的九个或更多个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过在组合物XRPD图案中检测表10中的所有峰来鉴定化合物A晶型11。

[0572] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少八个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少八个峰对应于表10中的八个最强峰(基于相对百分比强度) $\pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0573] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少七个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少七个峰对应于表10中的七个最强峰(基于相对百分比强度) $\pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0574] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少六个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少六个峰对应于表10中的六个最强峰(基于相对百分比强度) $\pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0575] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少五个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少五个峰对应于表10中的五个最强峰(基于相对百分比强度) $\pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。例如,在某些实施方案中,通过检测在组合物的XRPD图案中的至少下列五个峰来鉴定组合物中的化合物

A晶型11:约3.05,约15.33,约18.08,约20.98,约23.49度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0576] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少四个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少四个峰对应于表10中的四个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过检测在组合物的XRPD图案中的至少下列四个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约3.05,约15.33,约18.08,约23.49度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0577] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少三个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少三个峰对应于表10中的三个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。例如,在某些实施方案中,通过检测在组合物的XRPD图案中的至少下列三个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约3.05,约18.08,约23.49度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0578] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少二个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少二个峰对应于表10中的二个最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0579] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的至少一个峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11,所述至少一个峰对应于表10中的最强峰(基于相对百分比强度) ± 0.3 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0580] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的一个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0581] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的两个或更多峰,例如至少两个最强的峰,来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0582] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的三个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0583] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的四个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最优选 ± 0.05 度 2θ 。

[0584] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的五个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3$ 度 2θ ,更优选为 ± 0.2 度 2θ ,甚至更优选为 ± 0.1 度 2θ ,最

优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0585] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的六个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0586] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的七个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0587] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中选自下组的八个或更多峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0588] 在一些实施方案中,通过检测组合物的XRPD图谱中的峰来鉴定组合物中的化合物A晶型11:约11.40,约11.69,约15.08,约19.48,约20.52,约21.40,约22.47,约23.44,约23.61度 $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$,更优选为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,甚至更优选为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$,最优选 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

[0589] 在另一个实施方案中,化合物A晶型11的PLM分析表明,固体是具有附聚和双折射的棒状形态的小颗粒(参见图40)。

[0590] 在另一个实施方案中,化合物A晶型11的TG分析显示,达200℃时,失重1.1%,并发生分解。在DTA中,在191℃开始的吸热事件,峰值在192℃(参见图41)。

[0591] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了具有基本上类似于图41的TG/DTA热谱图的化合物A晶型11。在一些实施方案中,化合物A晶型4在组合物中通过检测DTA热谱图进行鉴定,该热谱图在191℃开始具有吸热事件,在192℃具有峰。

[0592] 在另一个实施方案中,化合物A晶型11的DSC分析表明,在初始加热中,在41℃开始时有一个浅放热现象,峰值在50℃,随后在116℃开始时有一个浅吸热现象,峰值在122℃。随后在176℃开始时有一个小的放热事件,峰值在180℃,与188℃开始时的一个大的吸热事件有关,峰值在192℃(参见图42)。在冷却循环中,在148℃开始时观察到单一放热事件,峰值在147℃(参见图43)。在第二加热循环期间,注意到两个吸热事件,第一个在184℃开始,峰值在187℃,第二个在191℃开始,峰值在192℃(参见图44)。

[0593] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了具有基本上类似于图42,图43和图44的DSC热谱图的化合物A晶型11。在一些实施方案中,通过检测DSC热谱图在组合物中鉴定化合物A晶型11,所述DSC热谱图在第一加热循环中在41℃开始时具有浅放热事件,在50℃处具有特征峰,随后在116℃开始时具有浅吸热事件,在122℃处具有特征峰,随后在176℃开始时具有小放热事件,180℃的特征峰与188℃开始的大吸热事件有关,特征峰在192℃;在148℃开始的单一放热事件,峰值在147℃;并且,在第二加热循环中,在184℃开始的第一吸热事件具有在187℃的特征峰,在191℃开始的第二吸热事件具有在192℃的特征峰。

[0594] 在DMSO-d₆溶解后,通过¹H NMR分析化合物A晶型11。在另一个实施方案中,得到的¹H NMR谱图(参见图45)显示出与化合物A晶型11结构的一致性。

[0595] 在另一个实施方案中,通过FTIR分析化合物A晶型11作为参考(参见图46)。

[0596] 在另一个实施方案中,化合物A晶型11的HPLC纯度分析显示纯度值为99.6%。

[0597] 在另一个实施方案中,化合物A晶型11的GVS分析发现其具有轻微的吸湿性,在90%RH下的吸收量为0.5%。通过XRPD在GVS后分析所测试的材料,发现其为化合物A晶型4和化合物A晶型11的混合物。

[0598] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的水溶性溶解值<0.1毫克/毫升,并且样品溶解后的pH为4.9。分析后,通过XRPD分析过量固体,发现其为化合物A晶型4和化合物A晶型11的混合物。

[0599] 在另一个实施方案中,使用下表11中的加热程序进行化合物A晶型11的VT-XRPD分析。

[0600] 表11用于化合物A晶型11的VT-XRPD加热程序

[0601]

温度	程序
25°C	扫描然后以2°C/min加热至下一个温度
50°C	扫描然后以2°C/min加热至下一个温度
100°C	扫描然后以1°C/min加热至下一个温度
150°C	扫描然后以0.5°C/min加热至下一个温度
155°C	等待5分钟,然后扫描并以1°C/min加热至下一个温度
160°C	等待5分钟,然后扫描并以0.5°C/min加热至下一个温度
165°C	等待5分钟,然后扫描并以0.5°C/min加热至下一个温度
170°C	扫描然后以1°C/min加热至下一个温度
180°C	扫描然后以1°C/min加热至下一个温度
190°C	扫描,然后冷却至25°C
25°C	在该温度下扫描

[0602] 在另一个实施方案中,通过XRPD分析在每个温度下的化合物A晶型11的固态形式,结果示于下表12中。

[0603] 表12化合物A晶型11的VT-XRPD结果

[0604]

温度	多晶型
25°C	晶型11
50°C	晶型11
100°C	晶型11
150°C	形式变化
155°C	部分结晶
160°C	部分结晶
165°C	部分结晶
170°C	部分结晶
180°C	部分结晶
190°C	无定形
25°C	无定形

[0605] 在另一个实施方案中,使用本文所述的方法进行化合物A晶型11的热台显微镜检查。注意到化合物A晶型11在约150°C开始熔化,加热至185°C后材料完全熔化。

[0606] 6.4卡尔指数 (Carr' s Index) 的确定

[0607] 对于治疗用途,化合物A和化合物A的固态结晶形式以可接受的剂型有利地施用(例如胶囊,片剂、无菌注射剂、局部制剂等)。为了成功地制造这些剂型(特别是以商业规模),在满足所有相关质量要求的同时,通常要求所讨论的活性药物成分表现出可接受的流变(流动)性质。具有差的流变性质的活性药物成分通常与制造设备如自动高速胶囊填充器不相容,其依赖于重力和/或振动供给的料斗,具有差的流变性质的活性药物成分不能均匀地流过这些工艺线,导致所得剂型的显著和不可接受的可变性。因此,本领域公认的是,当选择活性药物成分的形式用于开发时,该形式的流变学性质是重要的考虑因素。

[0608] 卡尔指数是一种广泛使用的衡量粉末流动性好坏的指标(参见,例如,Wang,Y.B.和Williams,R.O.III,雷明顿药剂学精要中“粉剂”,Felton,L.,ed.,London:制药出版社,2013at pp.422-423)。测量粉末的堆密度,以及相应的振实密度(在使粉末在标准振实密度测试仪中压缩之后,例如Gardco JV1000,Paul N.Gardner Company,Pompano Beach,FL,根据如美国药典第616章中所述的标准方法)。一旦通过实验确定了粉末的堆密度和振实密度,就可以根据以下公式计算卡尔指数:

[0609] 卡尔指数 = (振实密度 - 堆密度) / 振实密度 × 100。

[0610] 卡尔指数和粉末流动性之间的关系总结在下表中:

[0611]

卡尔指数	流动性
>38	极差
35-38	很差
23-35	差
18-23	适当
12-18	好
5-12	极好

[0612] 将化合物A和化合物A晶型4各自微粉化至 $d_{50} \leq 3\mu\text{m}$ 和 $d_{90} \leq 5\mu\text{m}$ 的规格,并测定其各自的卡尔指数。化合物A的卡尔指数为36(即流动性很差),而化合物A晶型4的卡尔指数为8(即流动性极好)。

[0613] 6.5稳定性研究

[0614] 为了确定化合物A晶型4和化合物A晶型11之间的热力学关系,进行使用化合物A晶型4和化合物A晶型11作为晶种和乙醇和1-丙醇作为溶剂的浆料试验。在40℃下24小时后、在5℃下2小时后和在5℃下24小时后,取化合物A晶型4浆料和化合物A晶型11浆料的样品进行XRPD分析。所有四个实验的结果显示于下表13中,其中在5℃下2小时后和在5℃下24小时后从所有四个实验中分离的固体经鉴定为化合物A晶型4。

[0615] 接种有化合物A晶型4的乙醇实验在所有测试的样品点都得到化合物A晶型4,而1-丙醇实验在40℃下24小时后得到化合物A晶型2和化合物A晶型4的混合物。在冷却至5℃后,该材料转化回晶型4。

[0616] 尽管两个实验用化合物A晶型11作为晶种,但在任何浆料样品中都没有观察到化合物A晶型11材料。在40℃下24小时后,观察到含有乙醇和化合物A晶型11晶种的浆液成为化合物A晶型2,在冷却至5℃后,其转化为化合物A晶型4。在40℃下24小时后,在用化合物A晶型11接种的1-丙醇实验中没有足够的固体用于XRPD分析,然而,在5℃下2小时后,固体的

量增加,并且通过XRPD鉴定为化合物A晶型4。

[0617] 表13浆料样品的XRPD结果

	溶剂	晶种材料	40° C 时 24 小时后的固体	5° C 时 2 小 时后的固体	5° C 时 24 小 时后的固体
[0618]	1 乙醇	晶型 4	晶型 4	晶型 4	晶型 4
	2 乙醇	晶型 11	晶型 2	晶型 4	晶型 4
	3 1-丙醇	晶型 4	晶型 2 与 4	晶型 4	晶型 4
	4 1-丙醇	晶型 11	固体不足	晶型 4	晶型 4

[0619] 6.6结晶研究

[0620] 对化合物A晶型4进行以下结晶研究:

[0621] 6.6.1 A. 结晶研究1

[0622] 在一个实施方案中,使用脱气的乙醇和水,以60毫克/毫升的浓度完成化合物A晶型4的结晶研究。在45℃完全溶解后,将体系冷却至30℃并在接种前观察到澄清的溶液。在30℃下加入反溶剂之前,晶种持续约1小时。对于干燥固体的样品和最终产物,获得以下结果:

[0623] 1.通过离心分离加入反溶剂后获得样品,并通过XRPD分析固体。确认材料是晶型4。

[0624] 2.通过XRPD分析最终回收的固体,潮湿和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。

[0625] 3.回收的材料具有90%的分离产率,通过HPLC检测具有99.6%的固体纯度。

[0626] 4.回收的母液具有0.7毫克/毫升的浓度,这对应于98%的理论回收率。母液纯度确定为88%。洗涤液的浓度为<0.1毫克/毫升。

[0627] 5.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。

[0628] 6.固体的TG分析显示,在达约220℃时有0.3%的重量损失,然后分解。在DTA中,在118℃开始时注意到吸热事件,峰值在127℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。

[0629] 7.使用直接加入法对三个固体样品进行KF分析。测得平均水分含量为0.53重量%。

[0630] 8.干燥固体的GC分析返回残留的乙醇值为188ppm。

[0631] 9.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:

[0632] D10=8.0μm

[0633] D50=22.1μm

[0634] D90=52.1μm

[0635] 6.6.2B. 结晶研究2

[0636] 在另一个实施方案中,使用脱气的1-丙醇和水,以60毫克/毫升的浓度完成化合物A晶型4的结晶研究。在45℃完全溶解后,将体系冷却至30℃并在接种前观察到澄清的溶液。在30℃下加入反溶剂之前,晶种持续约1小时。对于干燥固体的样品和最终产物,获得以下结果:

[0637] 1.通过离心分离加入反溶剂后获得样品,并通过XRPD分析固体。确认材料是晶型4。

[0638] 2.通过XRPD分析回收的固体,潮湿和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。

[0639] 3.最终回收的材料分离产率为80%,通过HPLC检测具有99.6%的固体纯度。由于一些处理损失,回收产率较低。

[0640] 4.回收的母液具有2.6毫克/毫升的浓度,对应于93%的理论回收率。母液纯度确定为84%。洗涤液的浓度为<0.1毫克/毫升。

[0641] 5.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。由于颗粒尺寸较大,以20倍和10倍的放大倍数拍摄图像。

[0642] 6.固体的TG分析显示,在达约220℃时有0.1%的重量损失,然后分解。在DTA中,在108℃开始时注意到吸热事件,峰值在116℃,随后在192℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在193℃,可能与材料熔化有关。

[0643] 7.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测得平均水分含量为0.08重量%。

[0644] 8.干燥固体的GC分析返回残留的1-丙醇值为391ppm。

[0645] 9.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:

[0646] D10=18.1μm

[0647] D50=65.1μm

[0648] D90=152.9μm

[0649] 6.6.3C.结晶研究3

[0650] 在另一个实施方案中,使用1-丙醇:水体系,在较低温度下加入反溶剂,进行化合物A晶型4的结晶研究。将浓度保持在与结晶研究2相同的值。在45℃完全溶解后,将体系冷却至30℃并在接种前观察到澄清的溶液。在容器温度增加到35℃之前,晶种持续约1小时,这导致晶种的一些溶解。然后将系统冷却至30℃,再保持30分钟,然后冷却至5℃。然后在5℃下加入反溶剂。对于干燥固体的样品和最终产物,获得以下结果:

[0651] 1.通过离心分离在5℃下保持后取得的样品,并通过XRPD分析固体。确认材料是晶型4。测定样品母液的浓度为52.8毫克/毫升。

[0652] 2.通过XRPD分析回收的潮湿固体和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。

[0653] 3.回收的材料具有80%的分离产率,通过HPLC检测具有99.6%的固体纯度。

[0654] 4.回收的母液的浓度为3.7毫克/毫升,对应于90%的理论回收率。母液纯度确定为92%。洗涤液的浓度为0.2毫克/毫升。

[0655] 5.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。

[0656] 6.固体的TG分析显示,在达约220℃时有0.1%的重量损失,然后分解。在DTA中,在113℃开始时注意到吸热事件,峰值在119℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。

[0657] 7.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测定平均水分含量为0.08重量%。

[0658] 8.干燥固体的GC分析返回残留的1-丙醇值为477ppm。

[0659] 9.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:

[0660] D10=16.4 μ m

[0661] D50=54.4 μ m

[0662] D90=146.7 μ m

[0663] 6.6.4 D. 结晶研究4

[0664] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的结晶研究以65毫克/毫升的较高浓度进行。使用的溶剂系统再次为1-丙醇:水,最终溶剂比为65:35v/v%。在45℃完全溶解后,将体系冷却至30℃并在接种前观察到澄清的溶液。晶种持续约1小时,然后冷却至5℃,并在5℃下取样。然后加入反溶剂,获得样品和干燥固体的最终产物的以下结果:

[0665] 1.通过离心分离在5℃下保持后取得的样品,并通过XRPD分析固体。确认材料是晶型4。测定样品母液的浓度为37.7毫克/毫升。浆料样品的PLM图像显示,该材料在形态上呈片状,并具有明显的附聚和双折射。

[0666] 2.通过XRPD分析回收的固体,潮湿和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。

[0667] 3.回收的材料具有87%的分离产率,通过HPLC检测具有99.6%的固体纯度。

[0668] 4.回收的母液的浓度为3.1毫克/毫升,对应于90%的理论回收率。母液纯度确定为93%。洗涤液的浓度为<0.1毫克/毫升。

[0669] 5.潮湿固体的PLM分析显示,材料在形态学中是片状的,所述固体也显示出附聚和双折射。

[0670] 6.干燥固体的PLM分析显示材料是片状晶体,存在一些棒状颗粒。颗粒尺寸在视觉上看起来比先前的结晶更小,回收的固体也显示出附聚和双折射。

[0671] 7.干燥固体的TG分析显示,在达约200℃时有0.1%的重量损失,然后分解。

[0672] 在DTA中,在120℃开始时注意到吸热事件,峰值在127℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。

[0673] 8.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测定平均水分含量为0.06重量%。

[0674] 9.干燥固体的GC分析返回残留的1-丙醇值为477ppm。

[0675] 10.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:

[0676] D10=6.0 μ m

[0677] D50=18.0 μ m

[0678] D90=45.8 μ m

[0679] 6.6.5 E. 结晶研究5

[0680] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的结晶研究在1-丙醇:水中以60毫克/毫升的较低浓度进行。在45℃完全溶解后,将体系冷却至30℃并在接种前观察到澄清的溶液。晶种持续约1小时,然后冷却至25℃,此时以较慢的速率加入反溶剂。添加后在25℃下取样,在分离之前将体系冷却至5℃。对于干燥固体的样品和最终产物获得以下结果:

[0681] 1.通过离心分离加入反溶剂后取得的样品,通过XRPD分析固体。确认材料是晶型4。测定样品母液的浓度为4.2毫克/毫升。

[0682] 2.通过XRPD分析回收的潮湿固体和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。由于干燥样品的明显优选取向,将该材料轻轻研磨并通过XRPD重新分析,该材料也被鉴定为晶型4。

- [0683] 3.回收的材料具有85%的分离产率,通过HPLC检测具有99.5%的固体纯度。
- [0684] 4.回收的母液的浓度为2.3毫克/毫升,对应于94%的理论回收率。母液纯度确定为87%。洗涤液的浓度为0.2毫克/毫升。
- [0685] 5.潮湿固体的PLM分析显示,材料在形态学中是片状的,所述固体也显示出附聚和双折射。由于粒度尺寸,用20x和10x放大倍率拍摄图像。
- [0686] 6.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。
- [0687] 7.干燥固体的TG分析显示在分解之前没有重量损失。在DTA中,在112℃开始时注意到吸热事件,峰值在117℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。
- [0688] 8.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测定平均水分含量为0.09重量%。
- [0689] 9.干燥固体的GC分析返回残留的1-丙醇值为380ppm。
- [0690] 10.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:
- [0691] D10=13.1μm
- [0692] D50=54.5μm
- [0693] D90=162.1μm
- [0694] 6.6.6 F. 结晶研究6
- [0695] 在另一个实施方案中,化合物A晶型4的结晶研究在1-丙醇:水系统中以65毫克/毫升的较高浓度进行。在45℃完全溶解后,将体系冷却至35℃并在接种前观察到澄清的溶液。晶种持续约1小时,然后冷却至5℃,然后以较慢的速率加入反溶剂。对于干燥固体的样品和最终产物获得以下结果:
- [0696] 1.通过XRPD分析回收的固体,潮湿和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。由于干燥样品的明显优选取向,将该材料轻轻研磨并通过XRPD重新分析,该材料也被鉴定为晶型4。
- [0697] 2.回收的材料具有88%的分离产率,通过HPLC检测具有99.5%的固体纯度。
- [0698] 3.回收的母液的浓度为1.9毫克/毫升,对应于96%的理论回收率。母液纯度确定为84%。洗涤液的浓度为0.1毫克/毫升。
- [0699] 4.潮湿固体的PLM分析显示,材料在形态学中是片状的,所述固体也显示出附聚和双折射。
- [0700] 5.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。由于粒度尺寸,用20x和10x放大倍率拍摄图像。
- [0701] 6.对干燥固体的TG分析表明,在高达200℃的温度下失重0.2%,随后发生分解。在DTA中,在117℃开始时注意到吸热事件,峰值在123℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。
- [0702] 7.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测定平均水分含量为0.03重量%。
- [0703] 8.干燥固体的GC分析返回的残留1-丙醇值为331ppm。
- [0704] 9.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:
- [0705] D10=14.6μm

[0706] D50=45.0 μ m

[0707] D90=119.1 μ m

[0708] 6.6.7 G. 结晶研究7

[0709] 在另一个实施方案中,在1-丙醇:水体系中使用较高浓度65毫克/毫升的脱气溶剂进行化合物A晶型4的结晶研究。在45℃完全溶解后,将体系冷却至32℃并在接种前观察到澄清的溶液。晶种保持约1小时,然后冷却至5℃,然后加入反溶剂。对于干燥固体的样品和最终产物获得以下结果:

[0710] 1.通过XRPD分析回收的固体,潮湿和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。由于干燥样品的明显优选取向,将该材料轻轻研磨并通过XRPD重新分析,该材料也被鉴定为晶型4。

[0711] 2.回收的材料具有84%的分离产率,通过HPLC检测具有99.5%的固体纯度。

[0712] 3.回收的母液的浓度为4.5毫克/毫升,对应于89%的理论回收率。母液纯度确定为92%。洗涤液的浓度为0.2毫克/毫升。

[0713] 4.潮湿固体的PLM分析显示,材料在形态学中是片状的,所述固体也显示出附聚和双折射。

[0714] 5.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。

[0715] 6.对干燥固体的TG分析表明,在高达200℃的温度下失重0.2%,随后发生分解。在DTA中,在111℃开始时注意到吸热事件,峰值在120℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。

[0716] 7.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测定平均水分含量为0.07重量%。

[0717] 8.干燥固体的GC分析返回残留的1-丙醇值为349ppm。

[0718] 9.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:

[0719] D10=13.4 μ m

[0720] D50=48.6 μ m

[0721] D90=132.5 μ m

[0722] 6.6.8 H. 结晶研究8

[0723] 在另一个实施方案中,在1-丙醇:水中使用较高浓度65毫克/的脱气溶剂进行化合物A晶型4的结晶研究。在45℃完全溶解后,将体系冷却至32℃并在接种前观察到澄清的溶液。晶种持续约1小时,然后冷却至30℃,然后加入反溶剂。加入反溶剂后,将体系冷却至5℃。对于干燥固体的样品和最终产物获得以下结果:

[0724] 1.通过XRPD分析回收的固体,潮湿和干燥固体,两种样品都被证实是晶型4。由于干燥样品的明显优选取向,将该材料轻轻研磨并通过XRPD重新分析,该材料也被鉴定为晶型4。

[0725] 2.回收的材料具有88%的分离产率,通过HPLC检测具有99.6%的固体纯度。

[0726] 3.回收的母液的浓度为1.8毫克/毫升,对应于96%的理论回收率。母液纯度确定为91%。洗涤液的浓度为0.6毫克/毫升。

[0727] 4.潮湿固体的PLM分析显示,材料在形态学中是片状的,所述固体也显示出附聚和双折射。由于粒度尺寸,用20x和10x放大倍率拍摄图像。

[0728] 5.干燥固体的PLM分析显示,材料是片状晶体,具有附聚和双折射。由于粒度尺寸,用20x和10x放大倍率拍摄图像。

[0729] 6.对干燥固体的TG分析表明,在高达200℃的温度下失重0.3%,随后发生分解。在DTA中,在113℃开始时注意到吸热事件,峰值在115℃,随后在191℃开始时发生第二次较大的吸热事件,峰值在192℃,可能与材料熔化有关。

[0730] 7.使用直接加入法对两个固体样品进行KF分析。测定平均水分含量为0.11重量%。

[0731] 8.干燥固体的GC分析返回残留的1-丙醇值为401ppm。

[0732] 9.进行材料的粒度分析,获得以下PSD值:

[0733] D10=11.9μm

[0734] D50=48.3μm

[0735] D90=119.9μm

[0736] *****

[0737] 在本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非-专利公开在此全文引入作为参考,包括于2019年10月10日提交的美国临时申请no.62/913,574。

[0738] 尽管为了便于理解,已经详细介绍了上述公开内容,但是显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内进行某些改变和修改。因此,所描述的实施例被认为是说明性的而不是限制性的,并且所要求保护的发明不限于这里给出的细节,而是可以在所附权利要求的范围和等同物内进行修改。

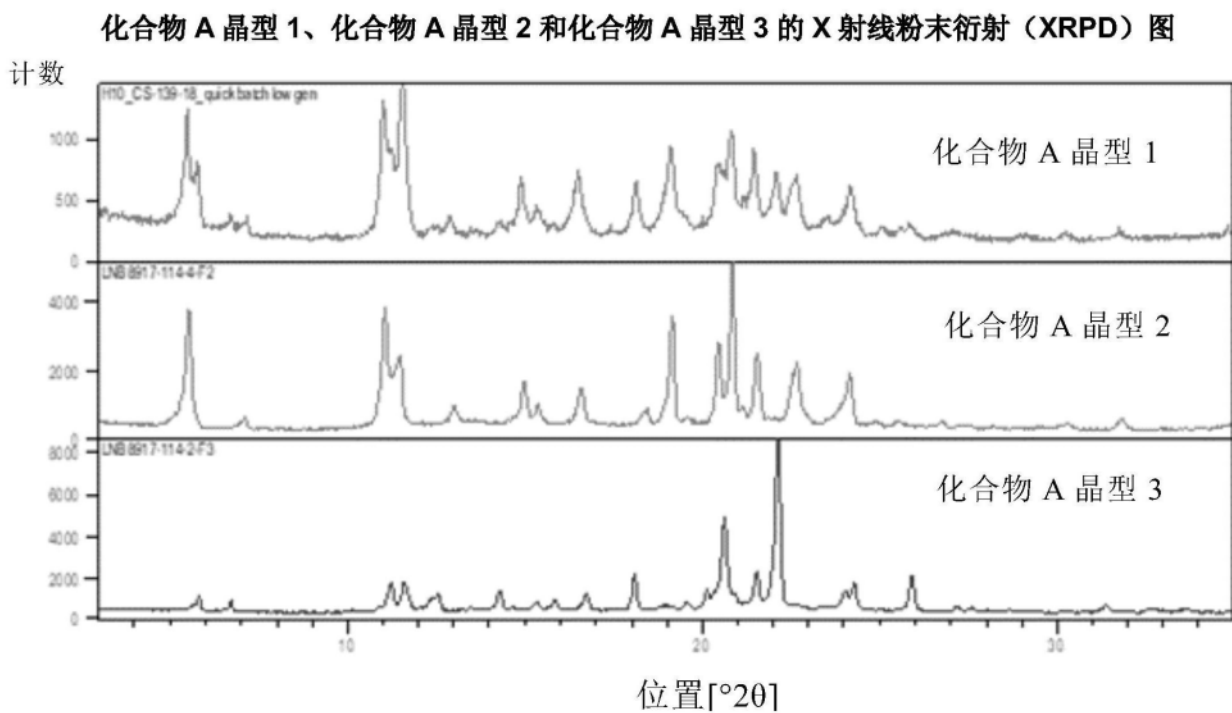
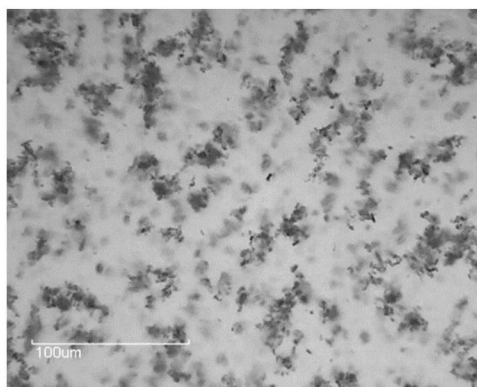
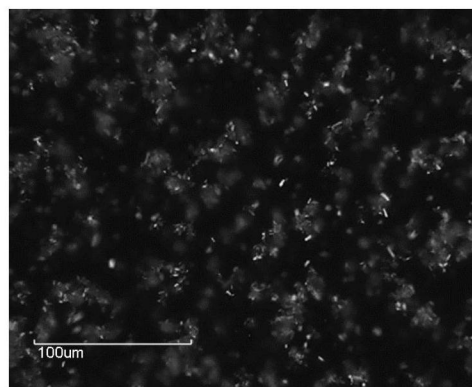


图1

化合物 A 晶型 1 的偏振光显微镜图像



非偏振



偏振

图2

化合物 A 晶型 1 的热重分析/差热分析 (TG / DTA) 热谱图

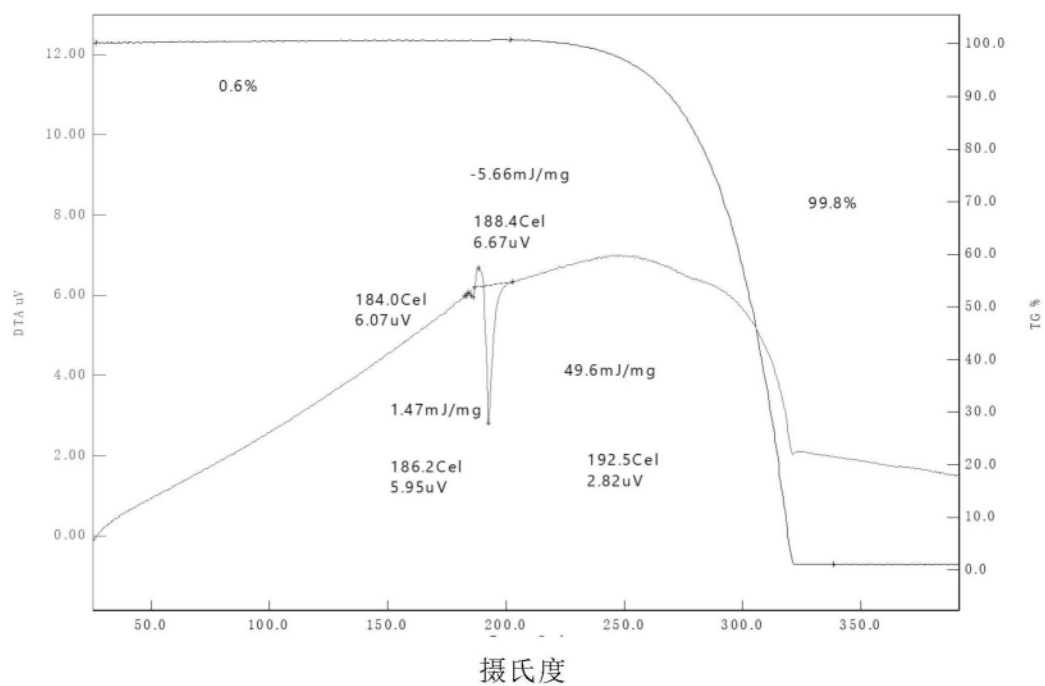


图3

化合物 A 晶型 1 的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (初始加热循环)

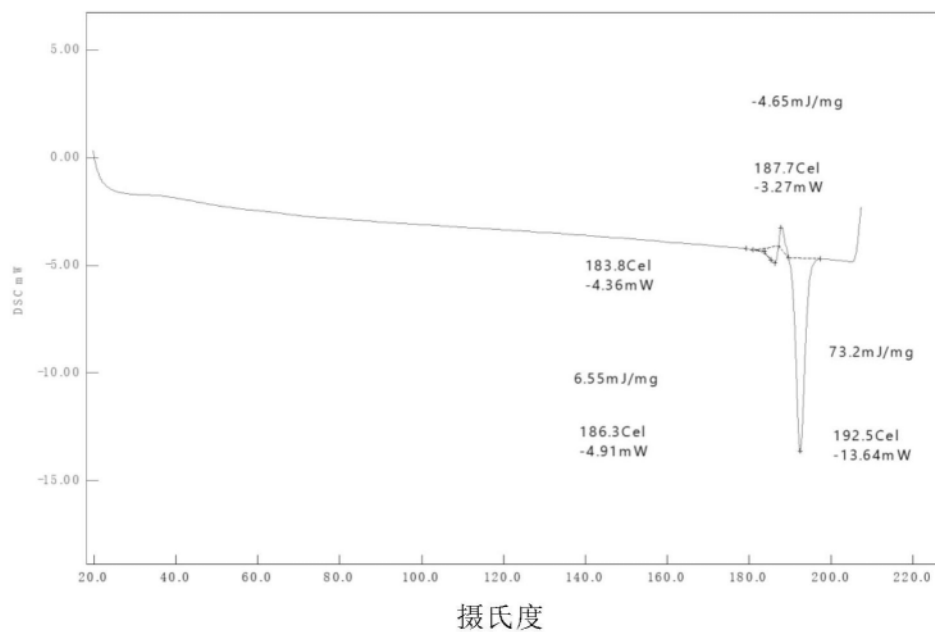


图4

化合物 A 晶型 1 的 DSC 热谱图 (冷却循环)

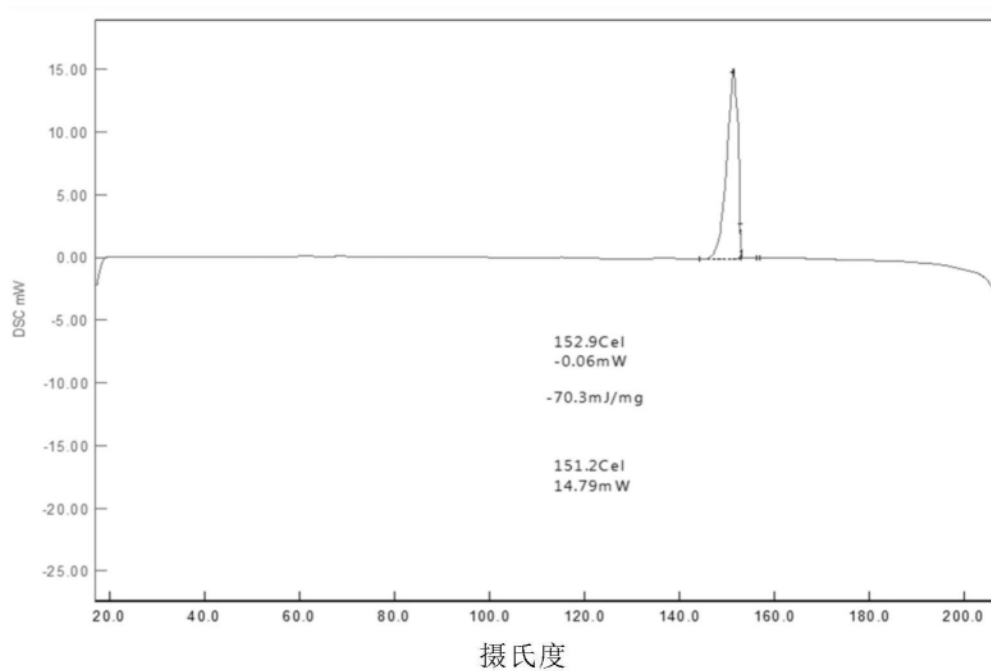


图5

化合物 A 晶型 1 的 DSC 热谱图 (第二加热循环)

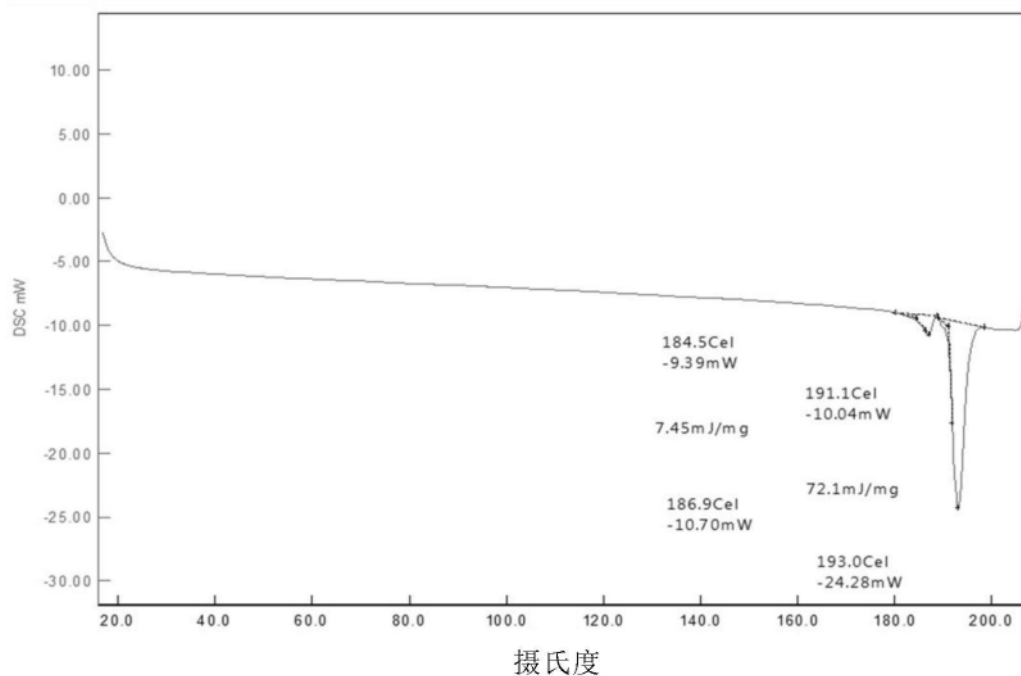


图6

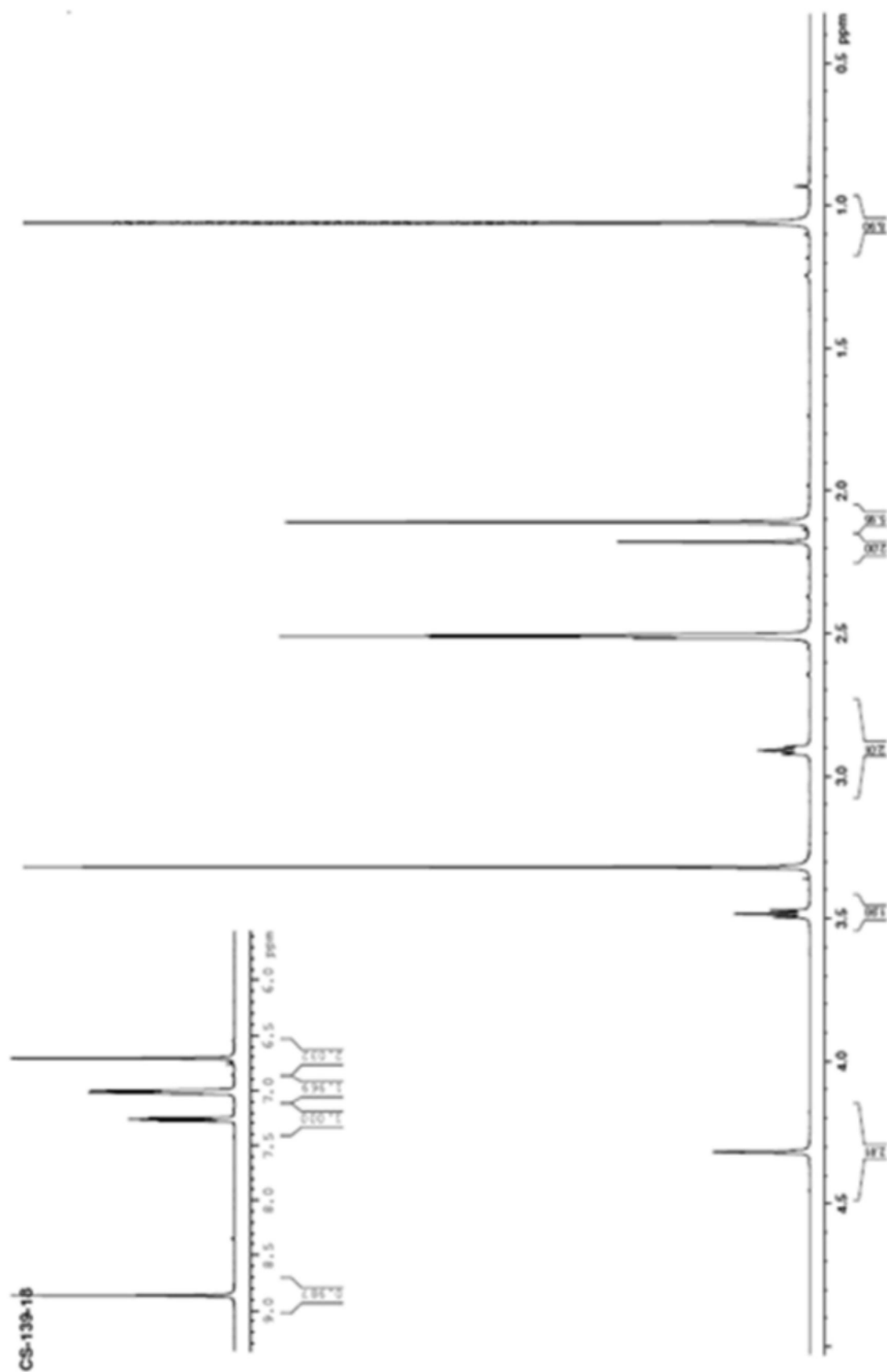
化合物 A 晶型 1 的 ^1H NMR 谱图

图7

化合物 A 晶型 2 的 XRPD 衍射图

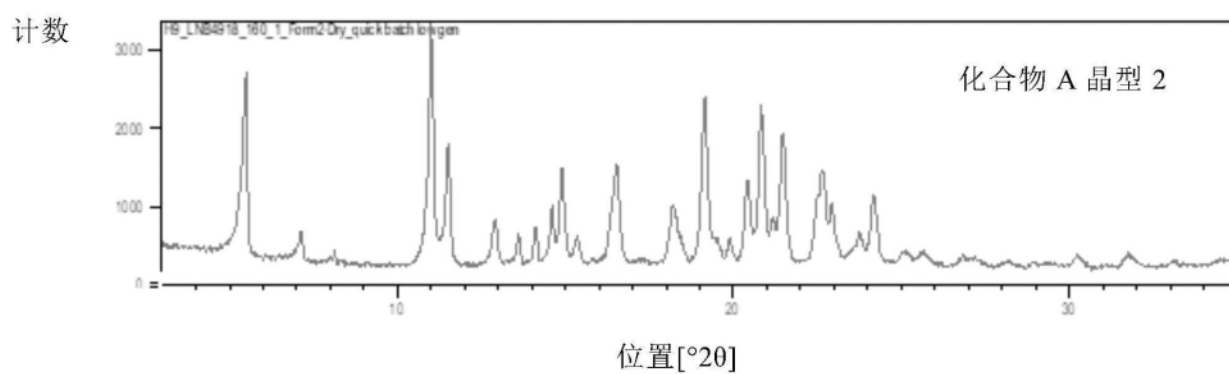
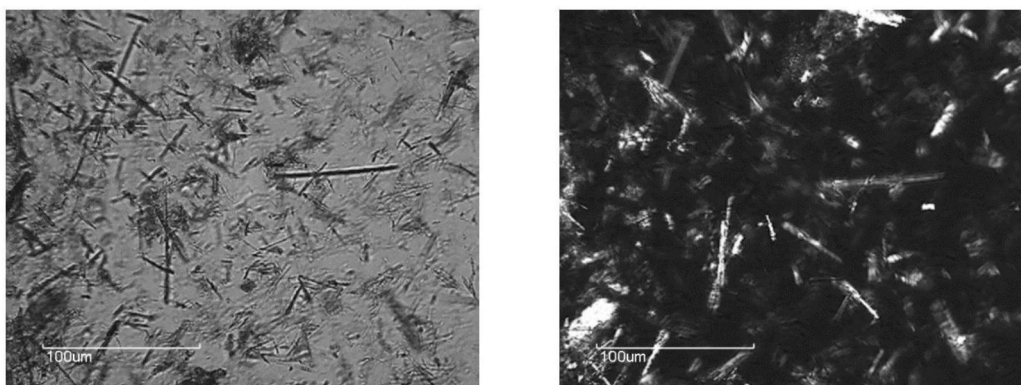


图8

化合物 A 晶型 2 的非偏振和偏振光显微镜图像



非偏振

偏振

图9

化合物 A 晶型 2 的 TG/DTA 热谱图

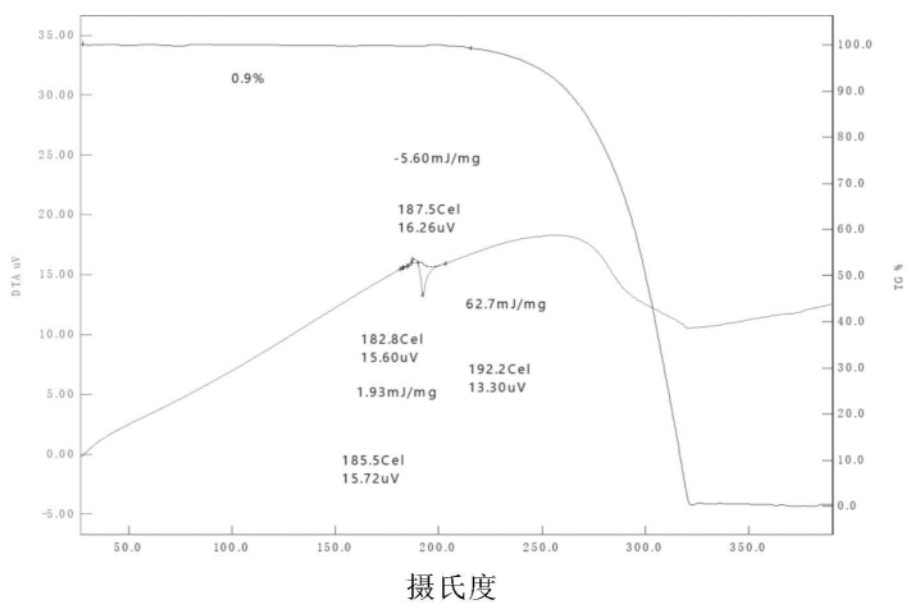


图10

化合物 A 晶型 2 的 DSC 热谱图（初始加热循环）

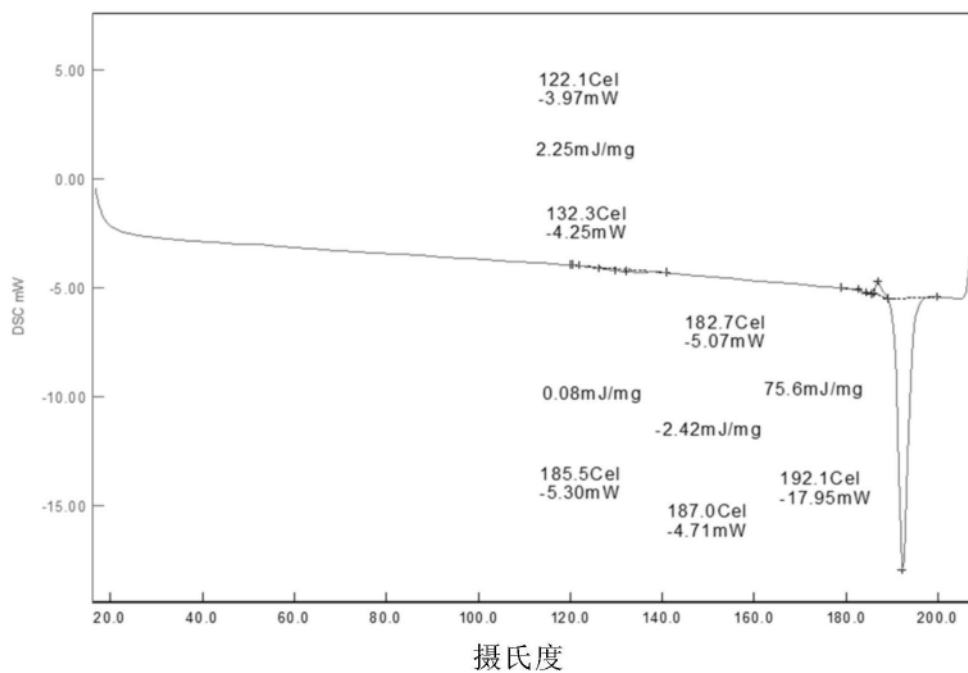


图11

化合物 A 晶型 2 的 DSC 热谱图（冷却循环）

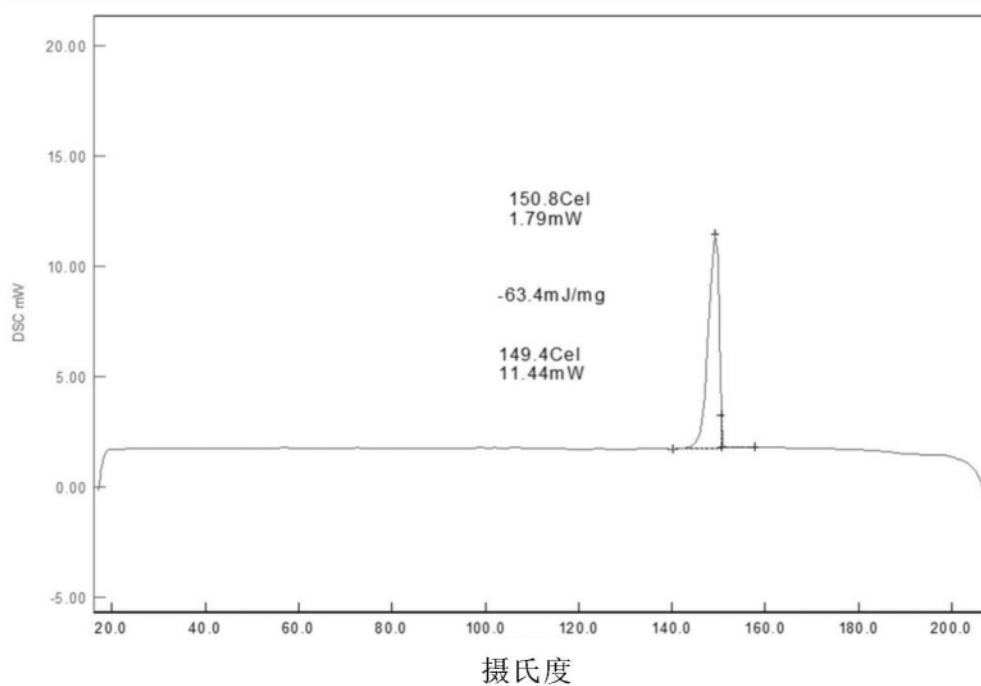


图12

化合物 A 晶型 2 的 DSC 热谱图（第二加热循环）

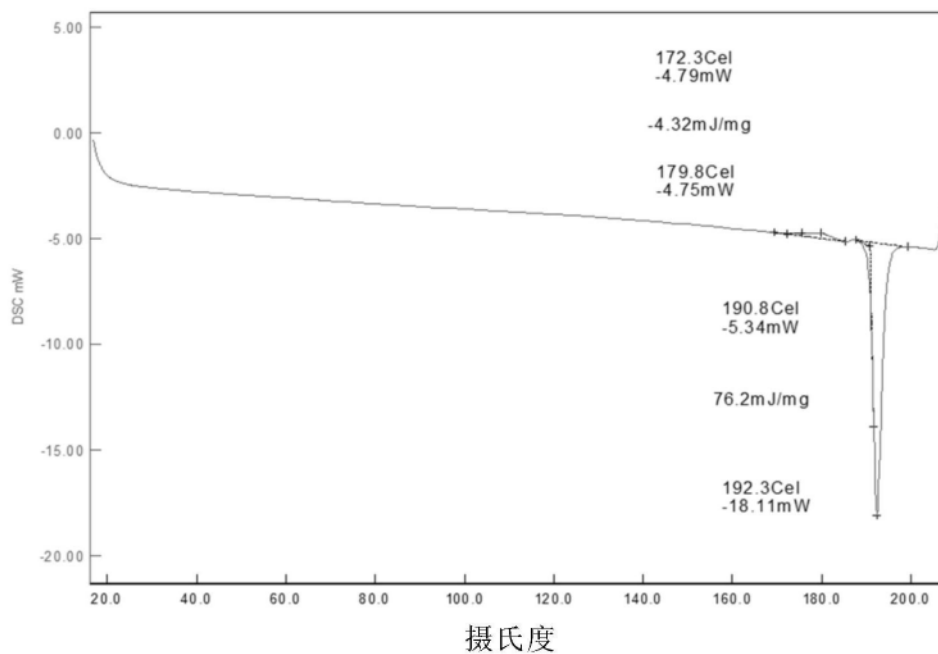


图13

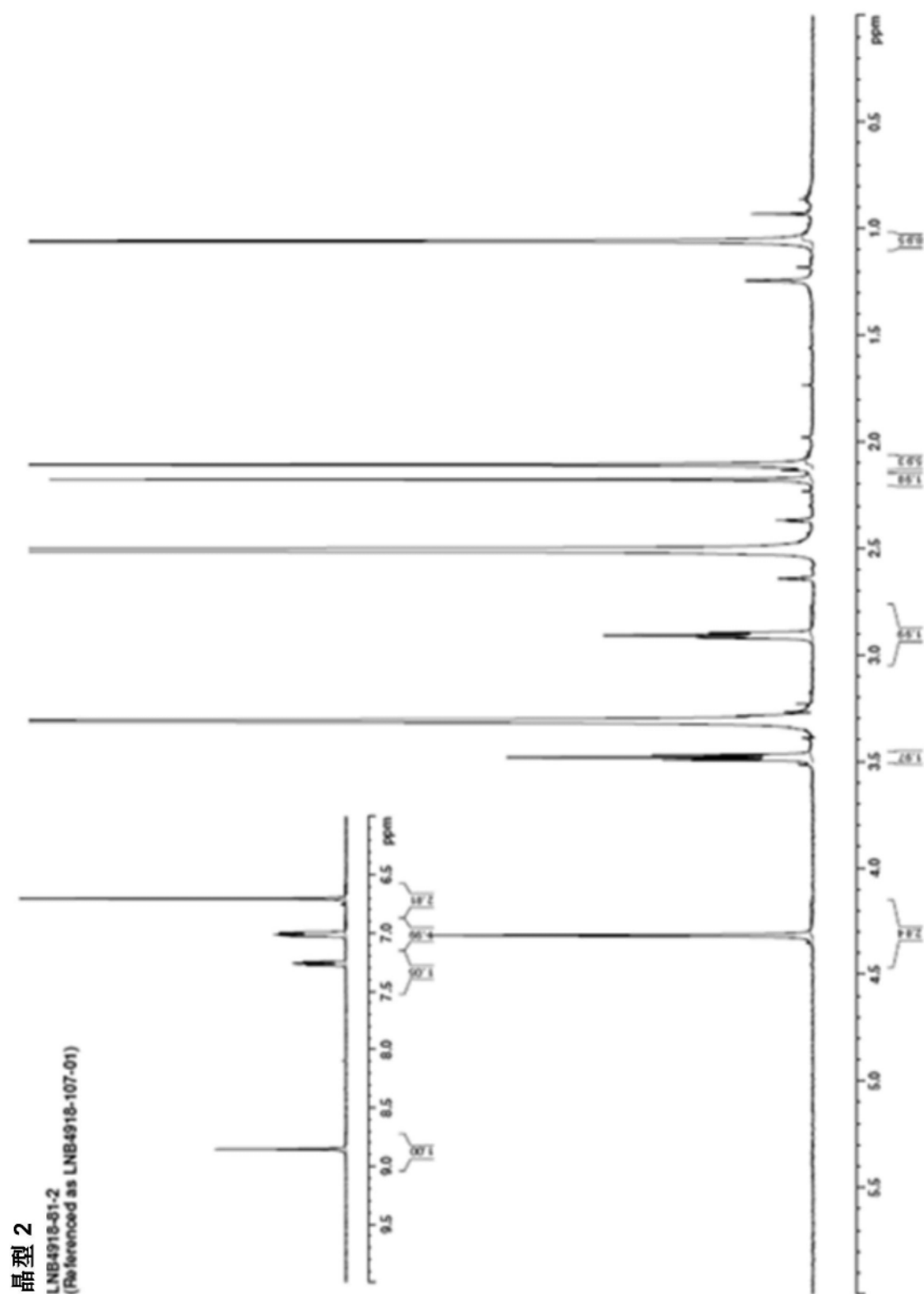
化合物 A 晶型 2 的 ^1H NMR 谱图

图14

化合物 A 晶型 2 的 FTIR 谱图

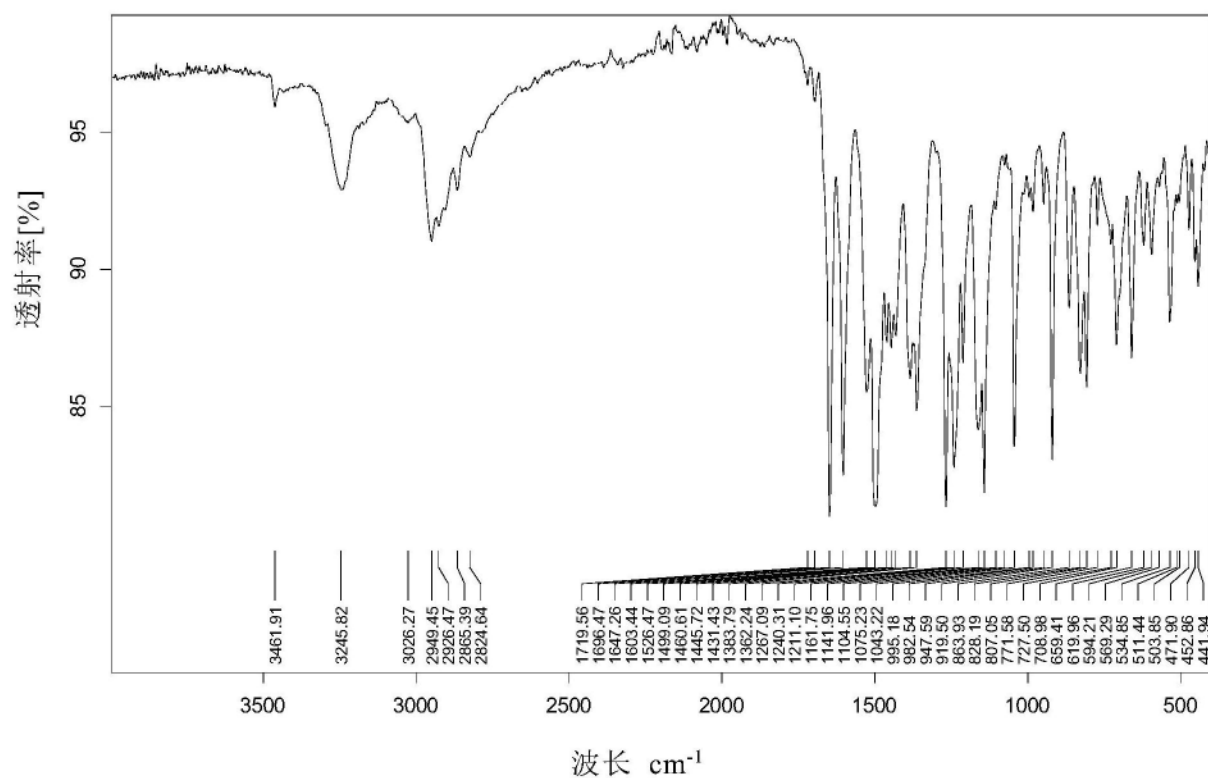


图15

化合物 A 晶型 3 的 XRPD 衍射图

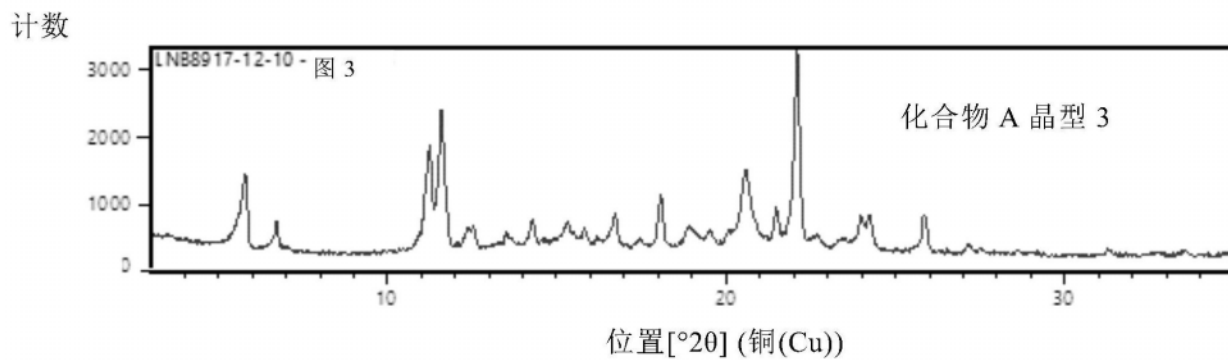


图16

化合物 A 晶型 4 的 XRPD 衍射图

计数

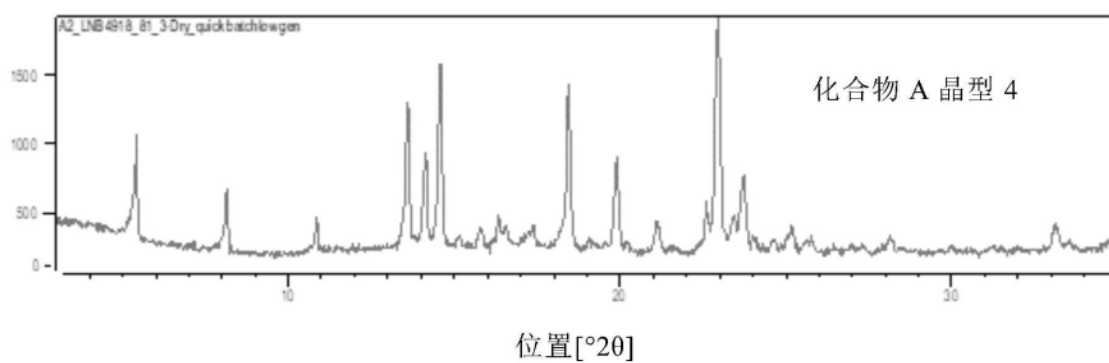
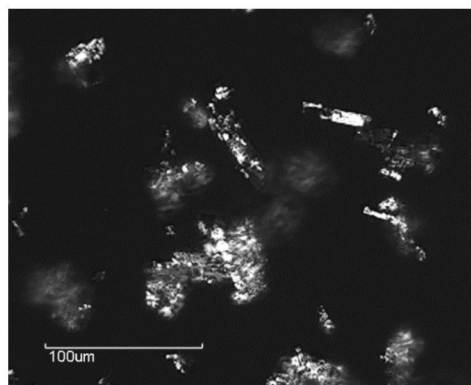
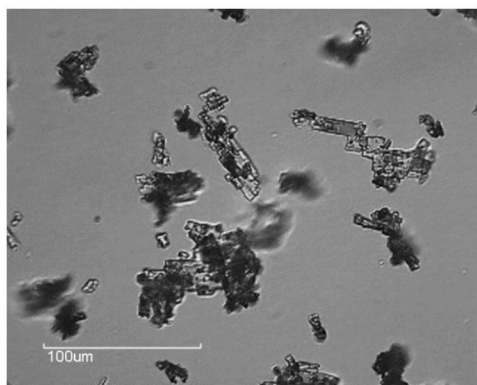


图17

化合物 A 晶型 4 的非偏振和偏振光显微镜图像



非偏振

偏振

图18

化合物 A 晶型 4 的 TG/DTA 热谱图

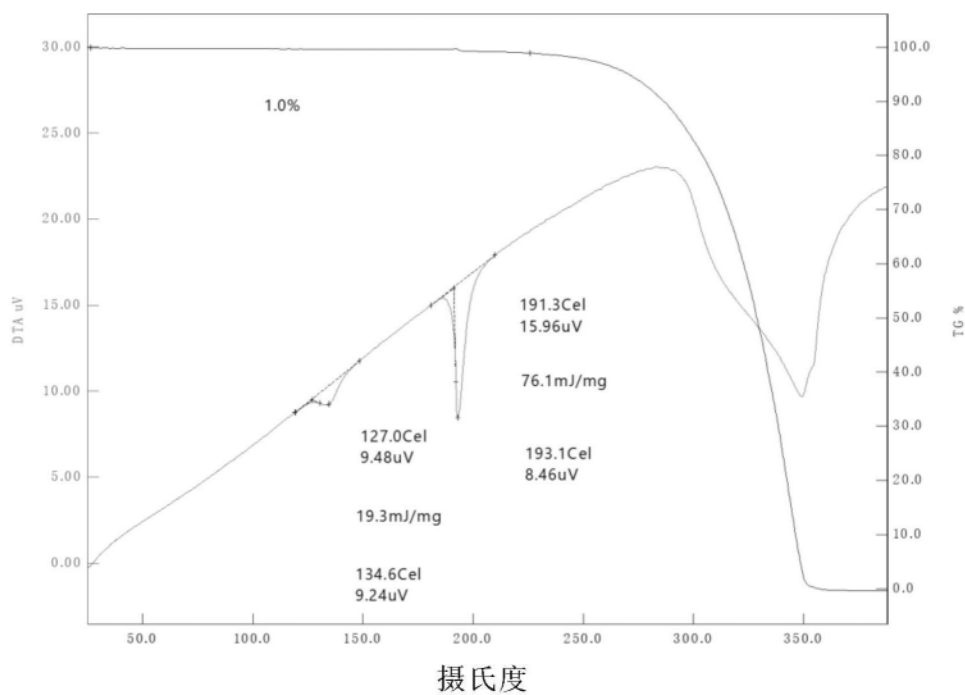


图19

化合物 A 晶型 4 的 DSC 热谱图（初始加热循环）

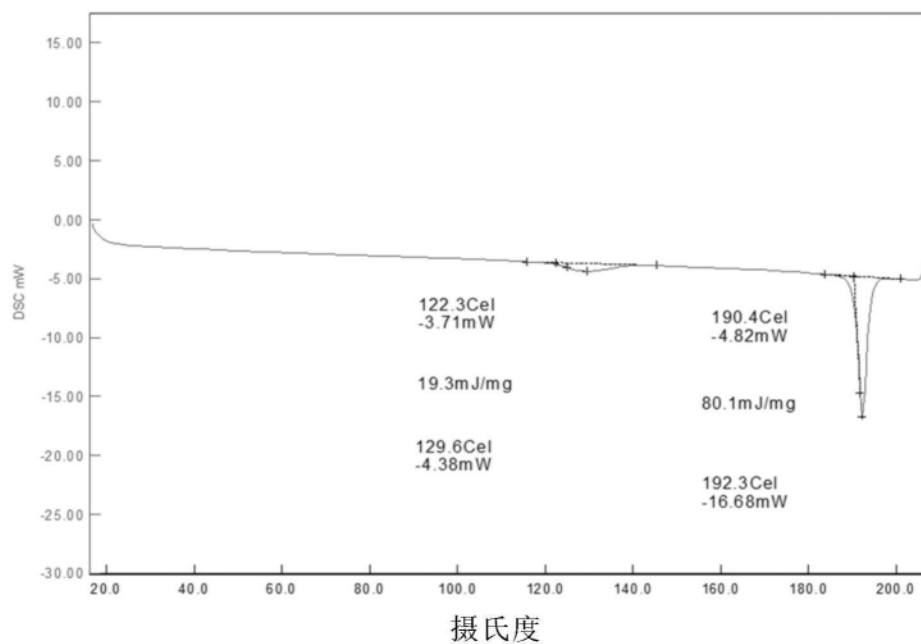


图20

化合物 A 晶型 4 的 DSC 热谱图（冷却循环）

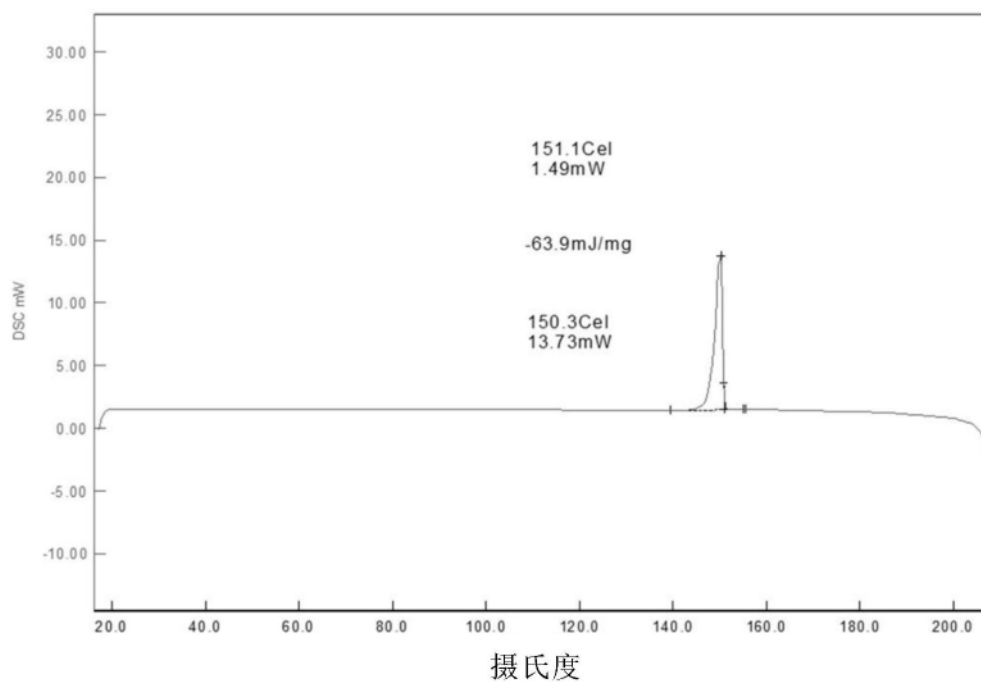


图21

化合物 A 晶型 4 的 DSC 热谱图（第二加热循环）

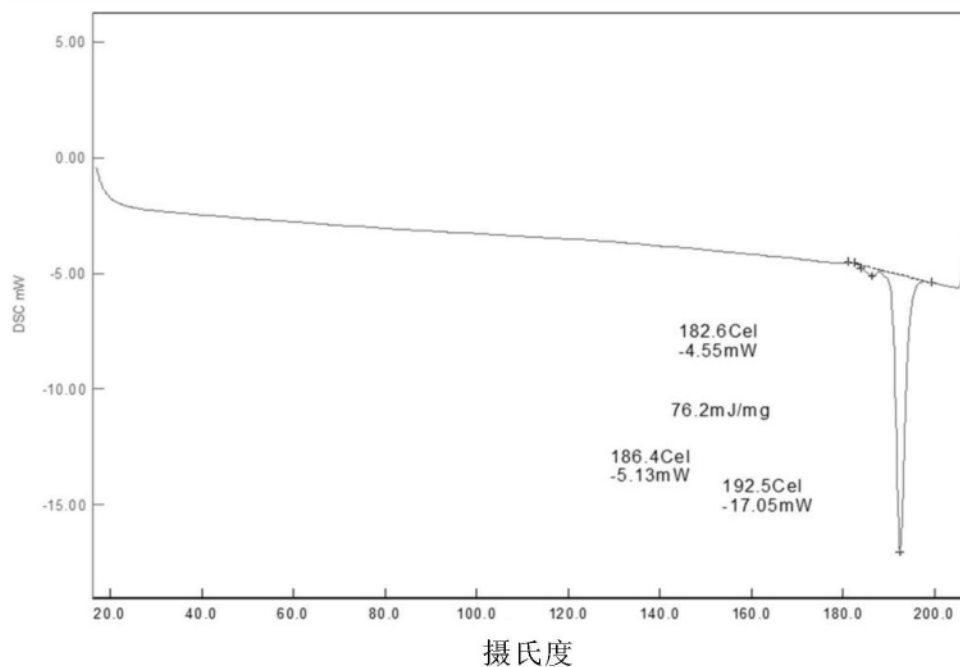


图22

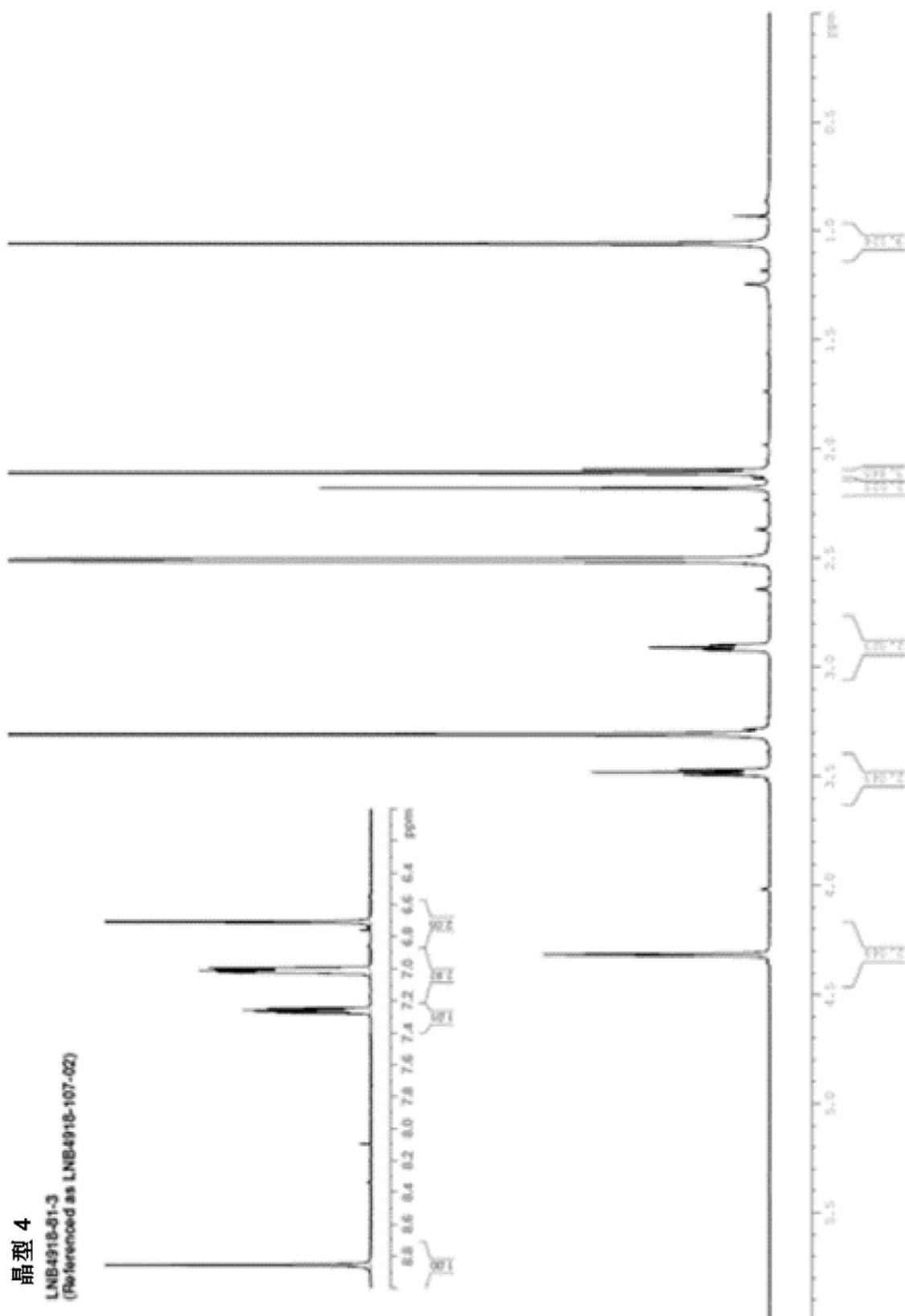
化合物 A 晶型 4 的 ^1H NMR 谱图

图23

化合物 A 晶型 4 的 FTIR 谱图

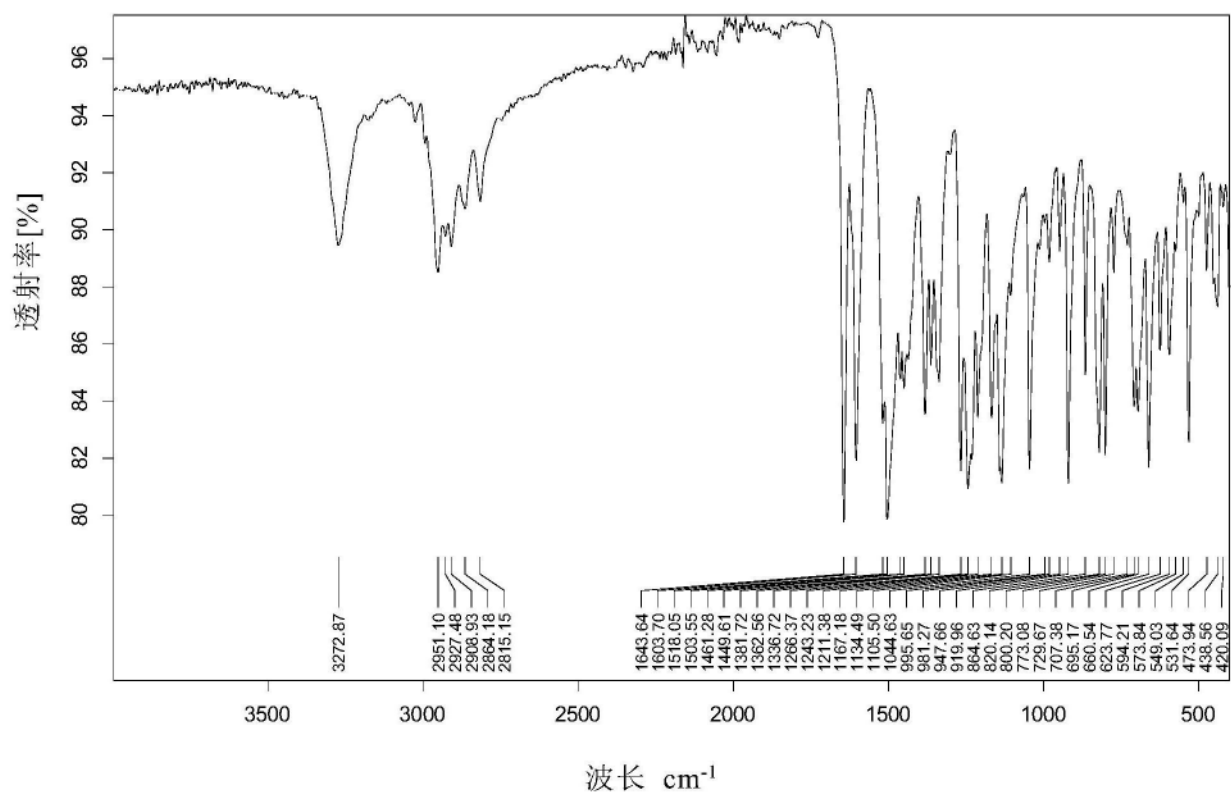


图24

化合物 A 晶型 5 的 XRPD 衍射图

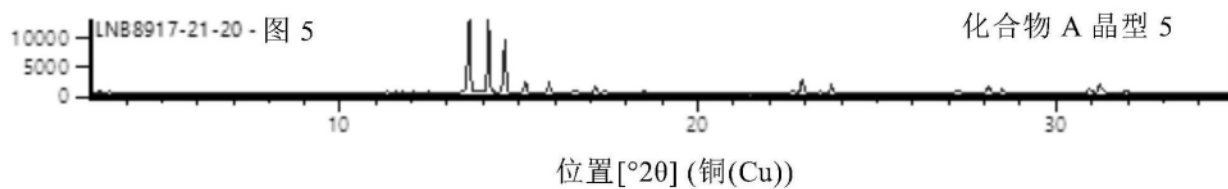


图25

化合物 A 晶型 6 的 XRPD 衍射图

计数

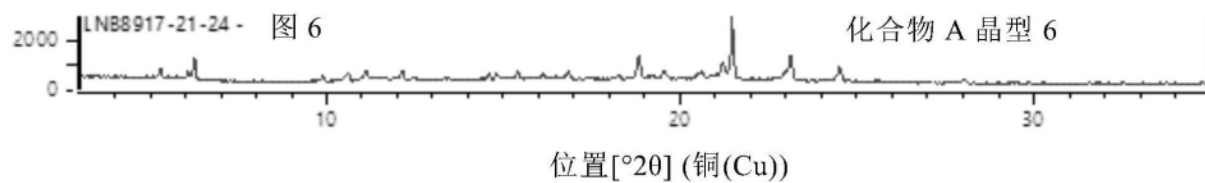


图26

化合物 A 晶型 7 的 XRPD 衍射图

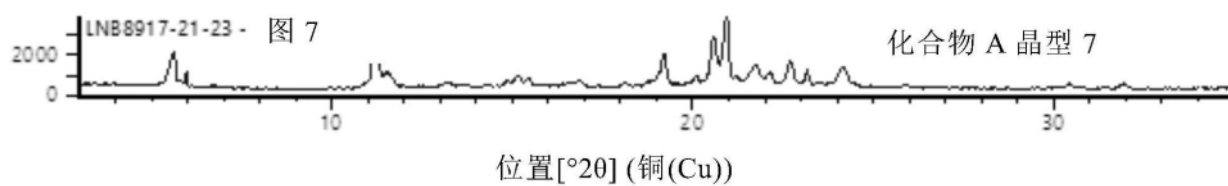


图27

化合物 A 晶型 8 的 XRPD 衍射图

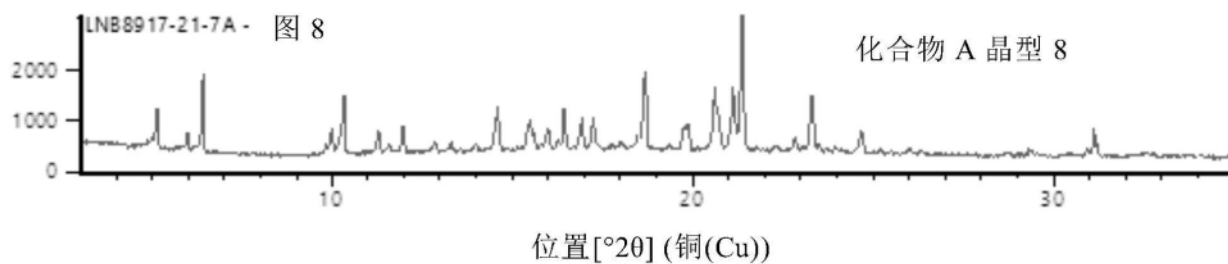


图28

化合物 A 晶型 9 的 XRPD 衍射图

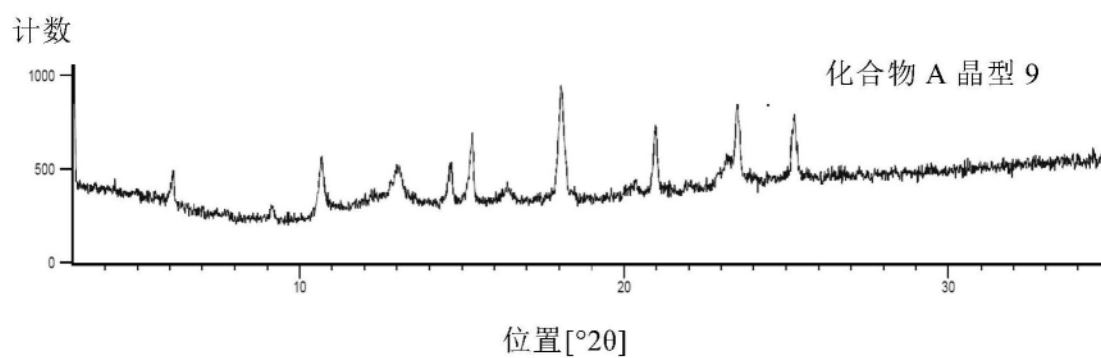
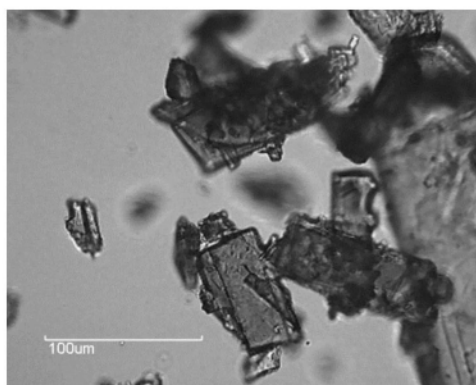
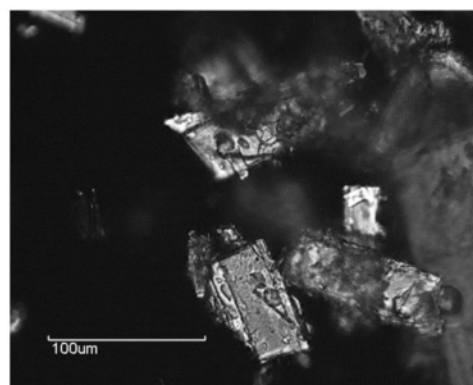


图29

化合物 A 晶型 9 的非偏振和偏振光显微镜图像



非偏振



偏振

图30

化合物 A 晶型 9 的 TG/DTA 热谱图

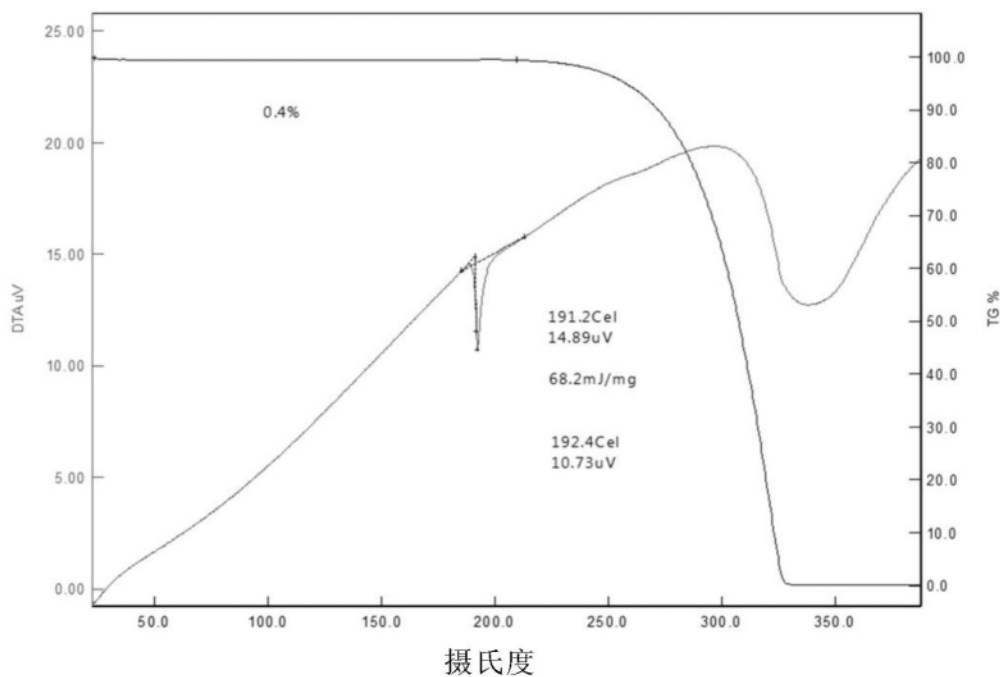


图31

化合物 A 晶型 9 的 DSC 热谱图 (初始加热循环)

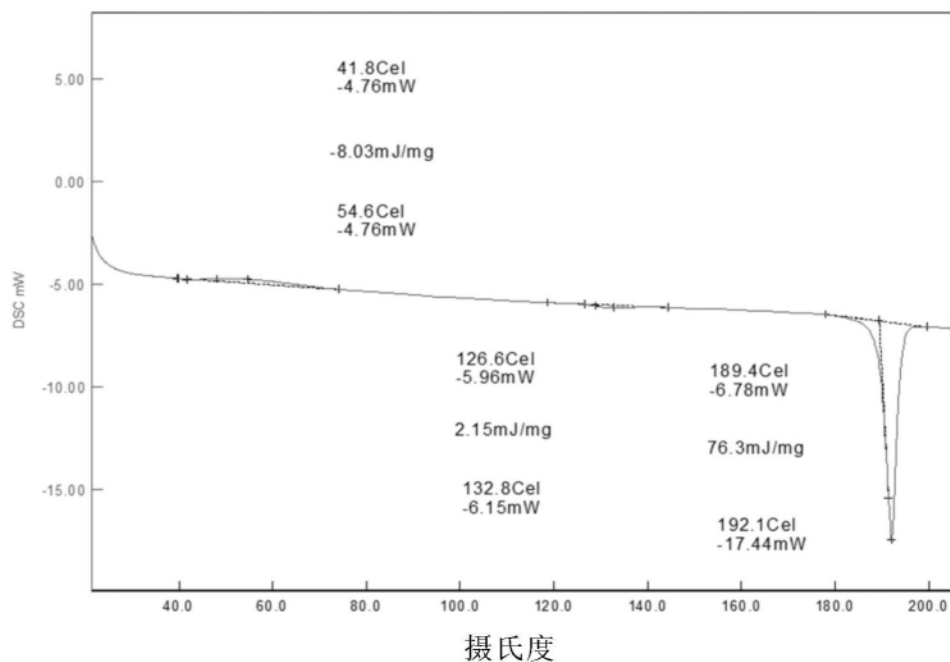


图32

化合物 A 晶型 9 的 DSC 热谱图 (冷却循环)

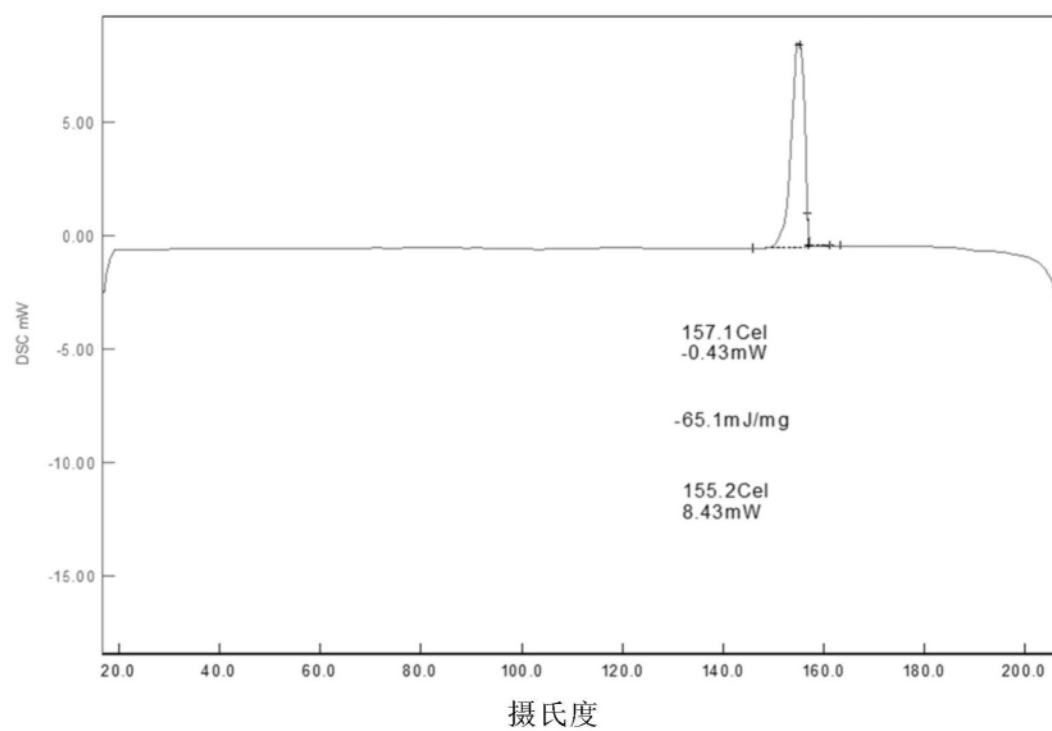


图33

化合物 A 晶型 9 的 DSC 热谱图 (第二加热循环)

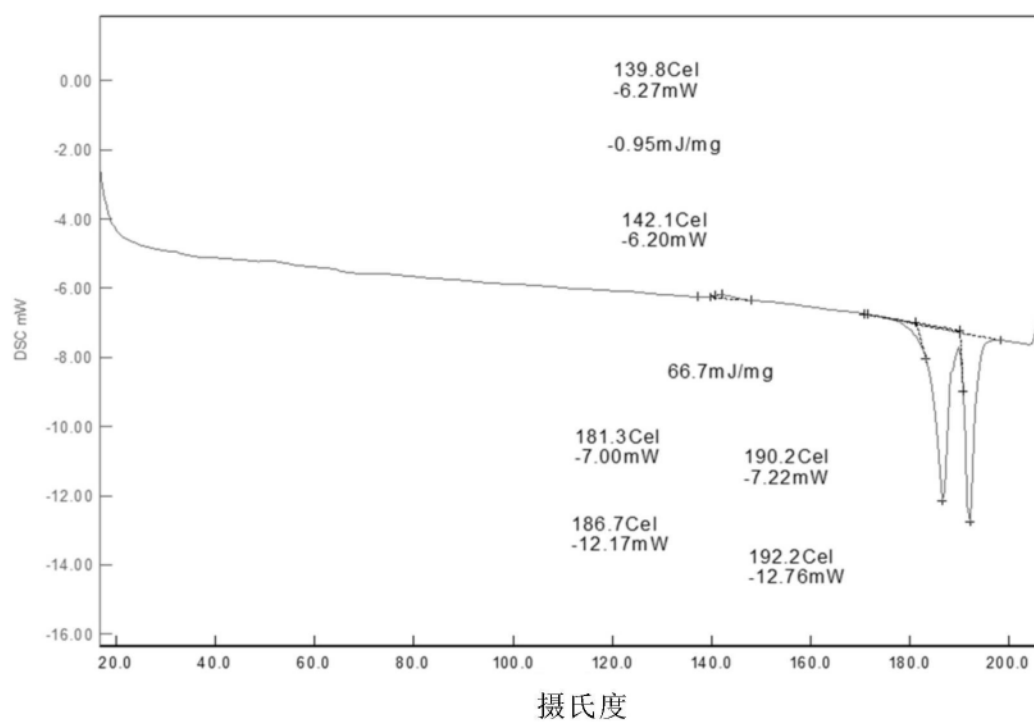


图34

化合物 A 晶型 9 的 ^1H NMR 谱图

晶型 9

LNB4918-139

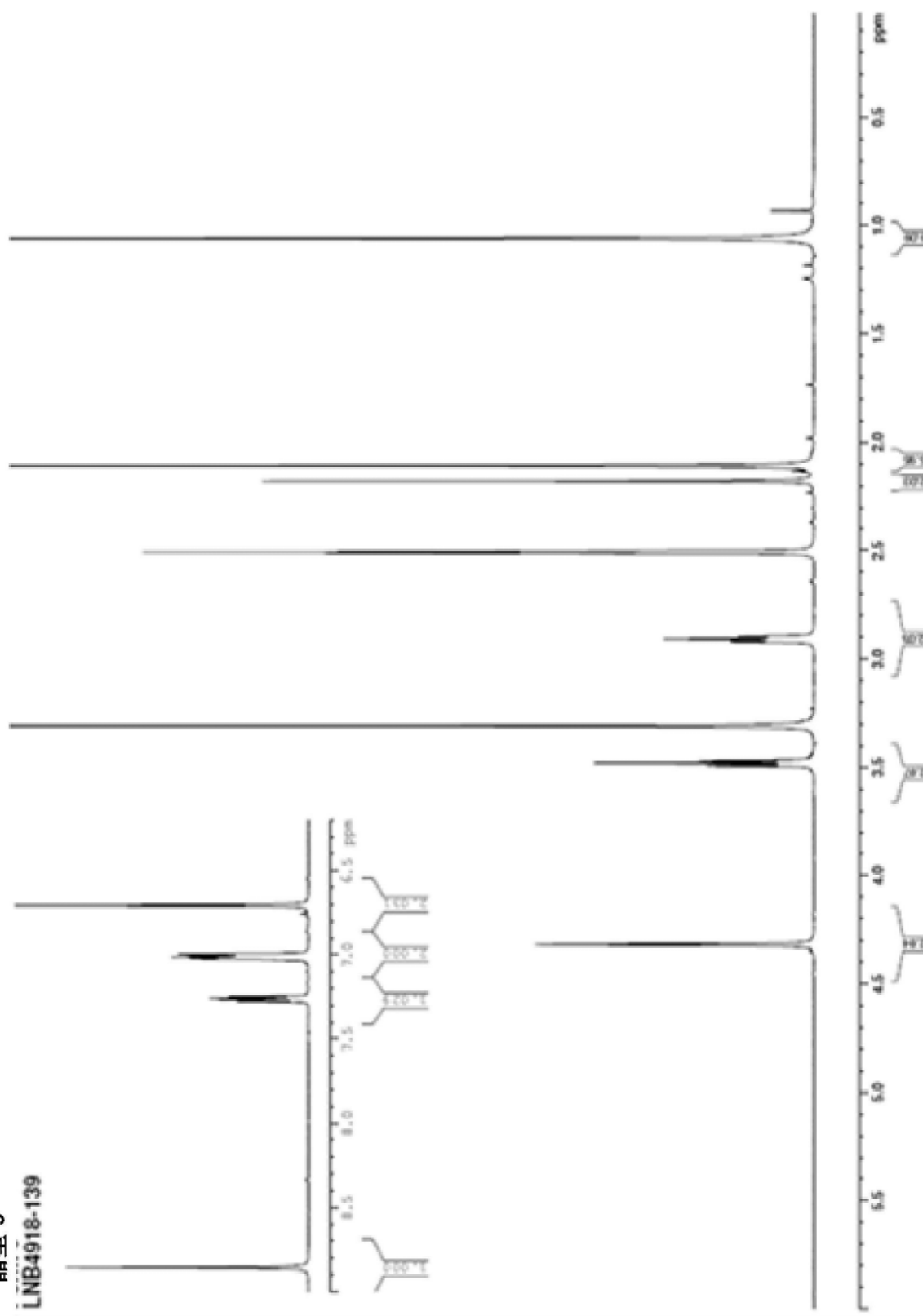


图35

化合物 A 晶型 9 的 FTIR 谱图

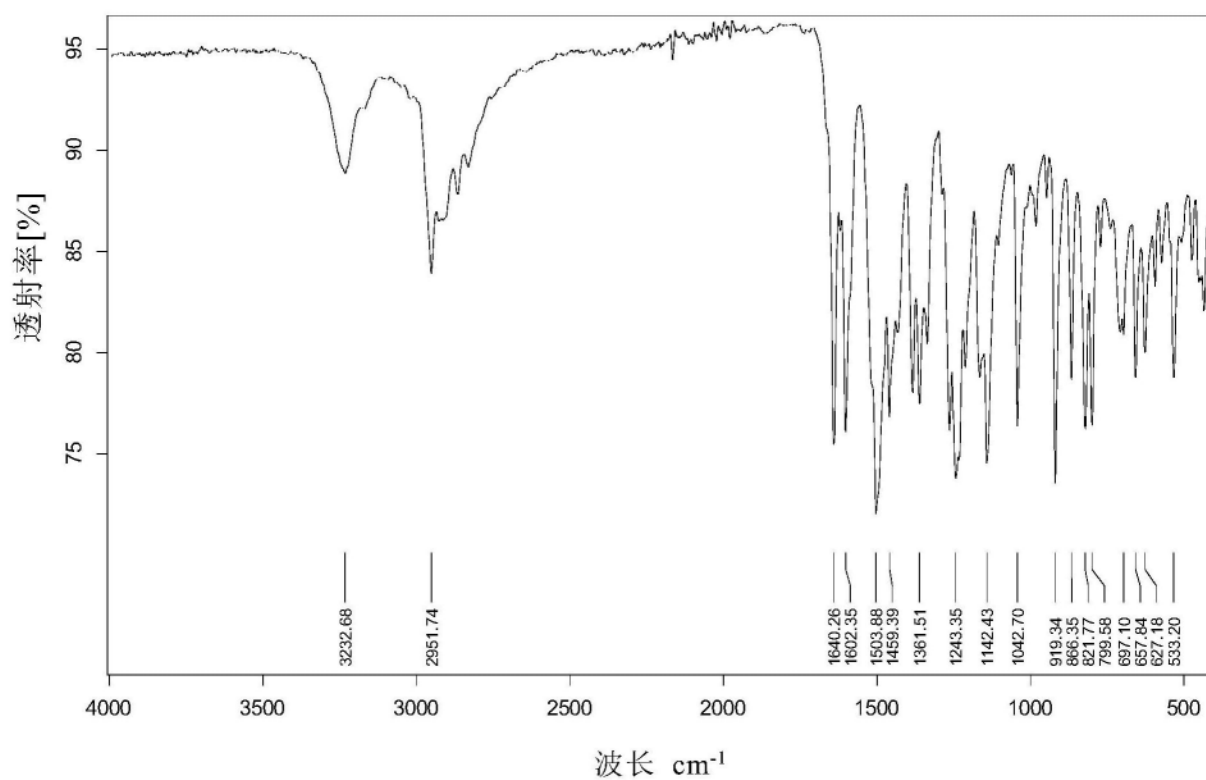


图36

化合物 A 晶型 10 的 XRPD 衍射图

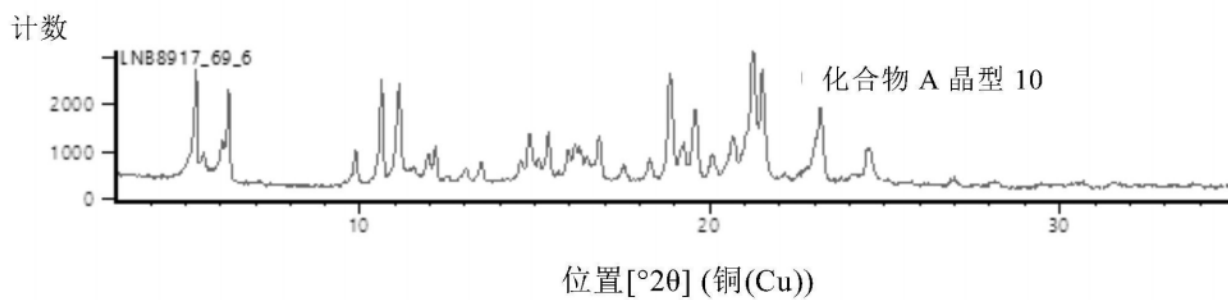


图37

化合物 A 晶型 10 的 TG/DTA 热谱图

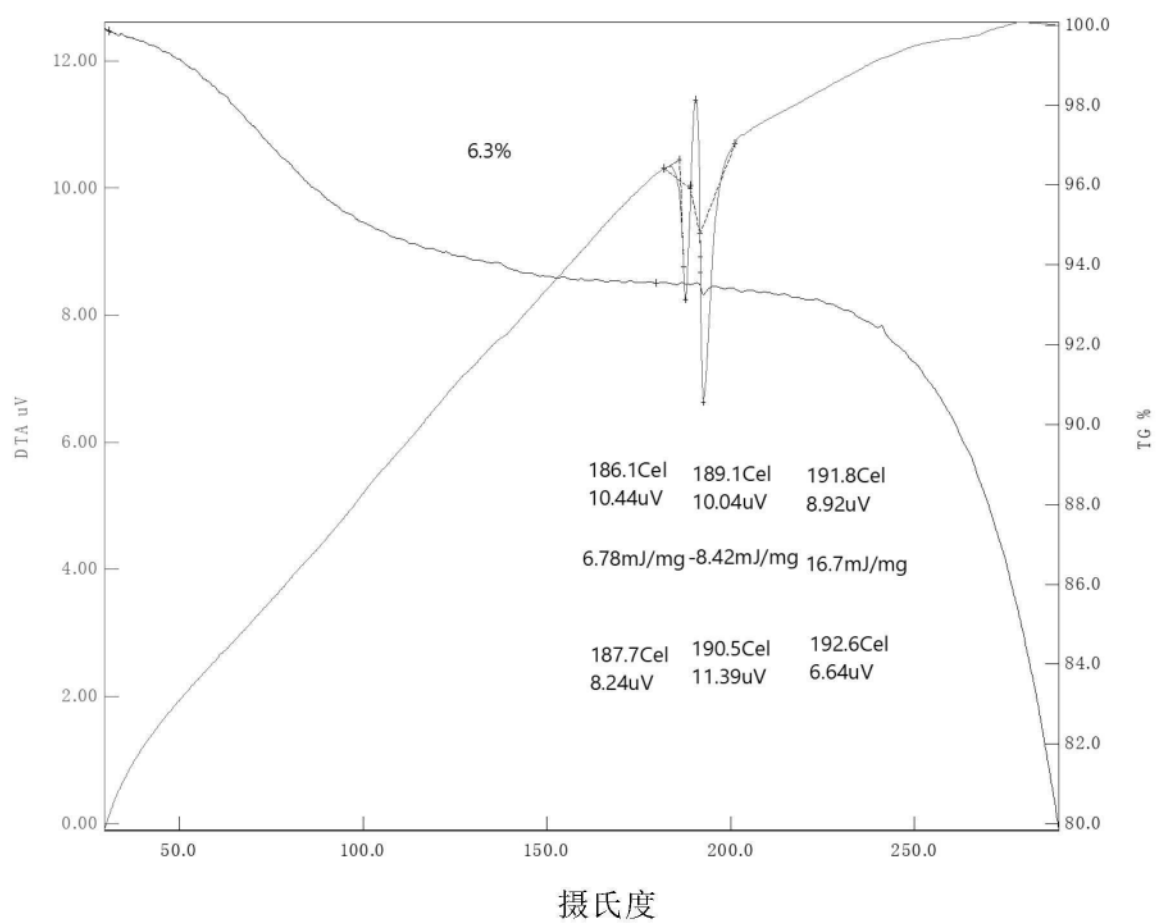


图38

化合物 A 晶型 11 的 XRPD 衍射图

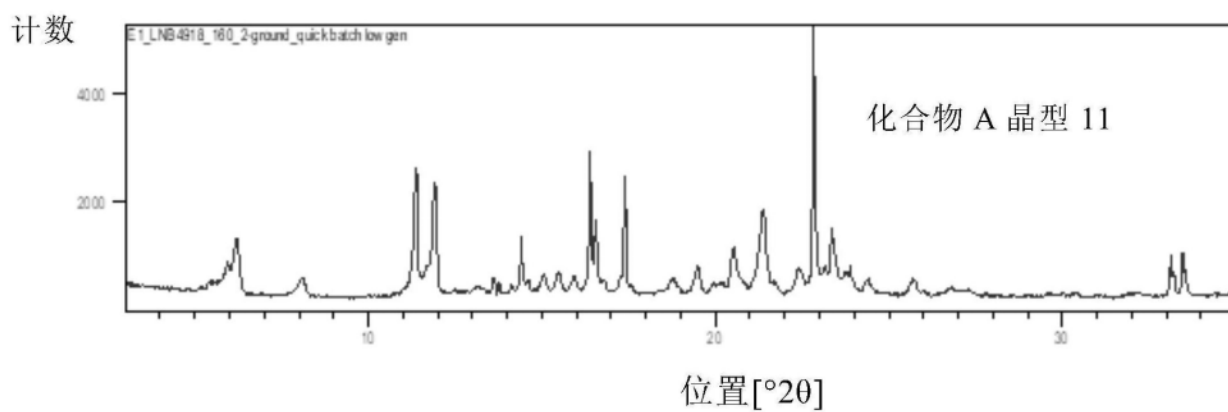
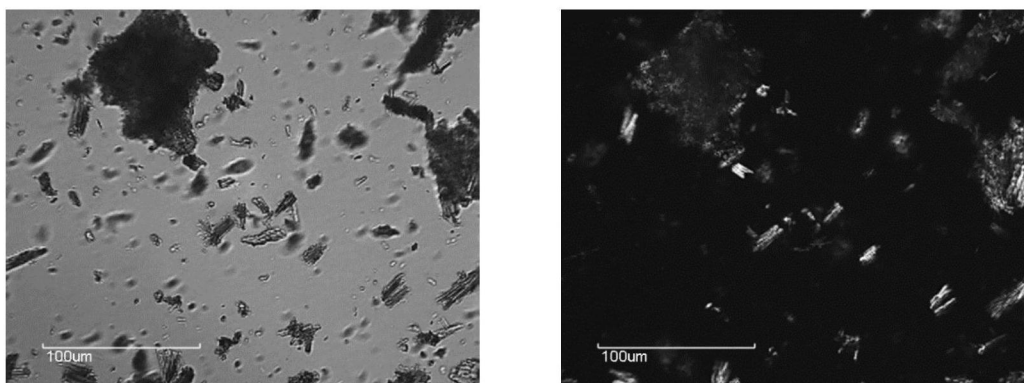


图39

化合物 A 晶型 11 的非偏振和偏振光显微镜图像



非偏振

偏振

图40

化合物 A 晶型 11 的 TG/DTA 热谱图

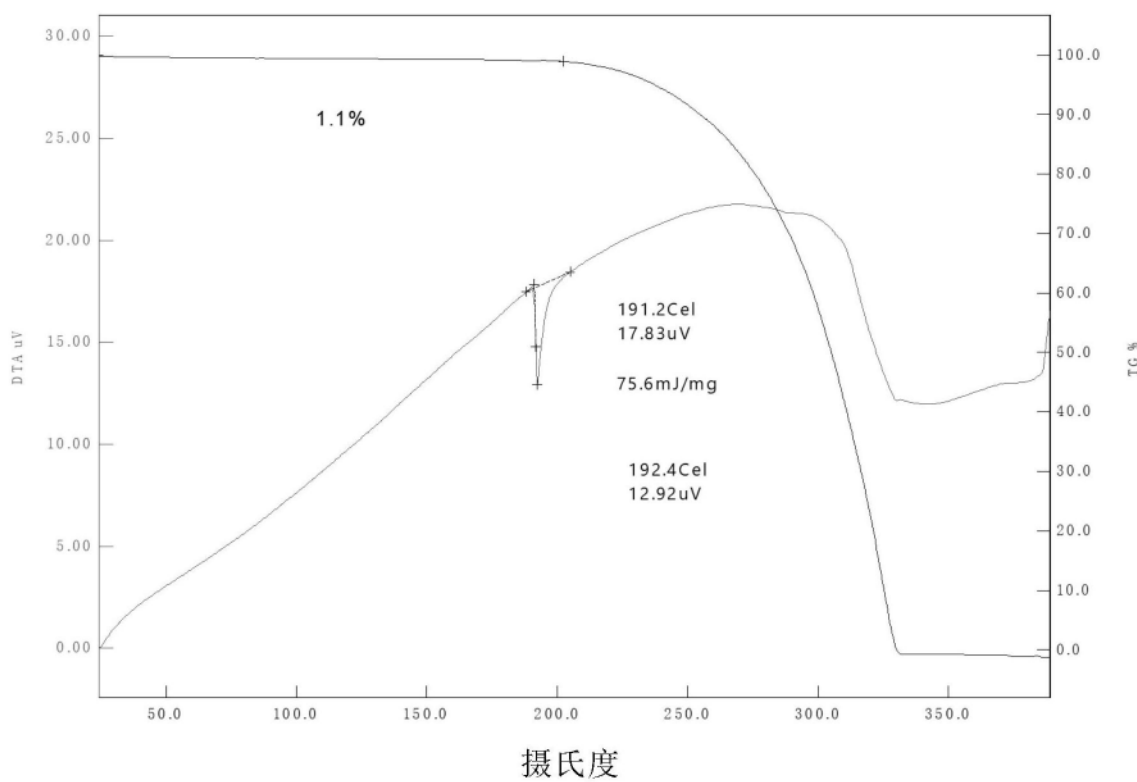


图41

化合物 A 晶型 11 的 DSC 热谱图 (初始加热循环)

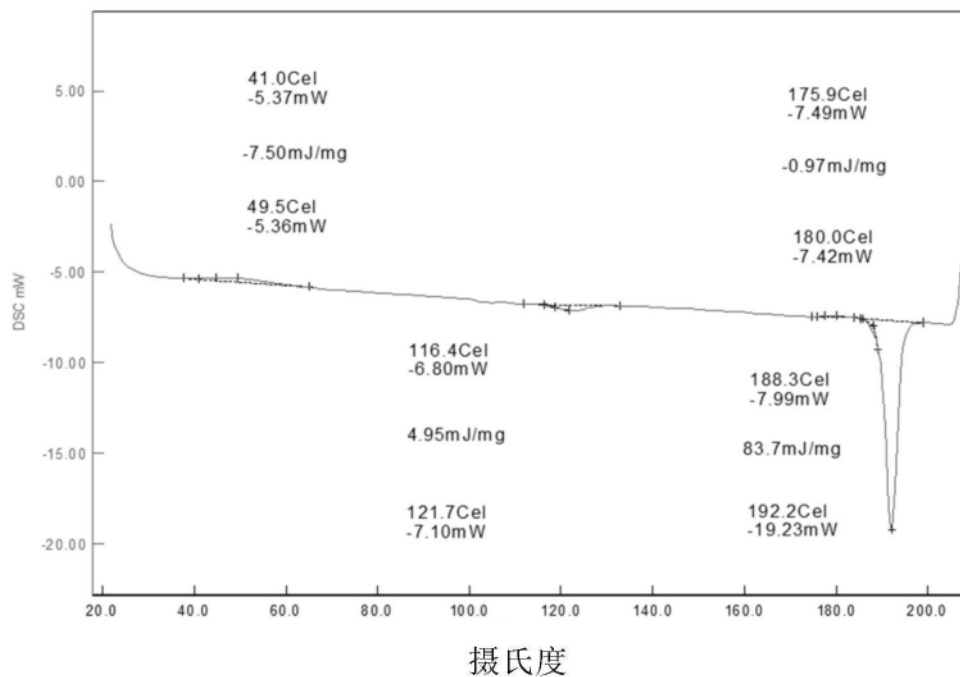


图42

化合物 A 晶型 11 的 DSC 热谱图 (冷却循环)

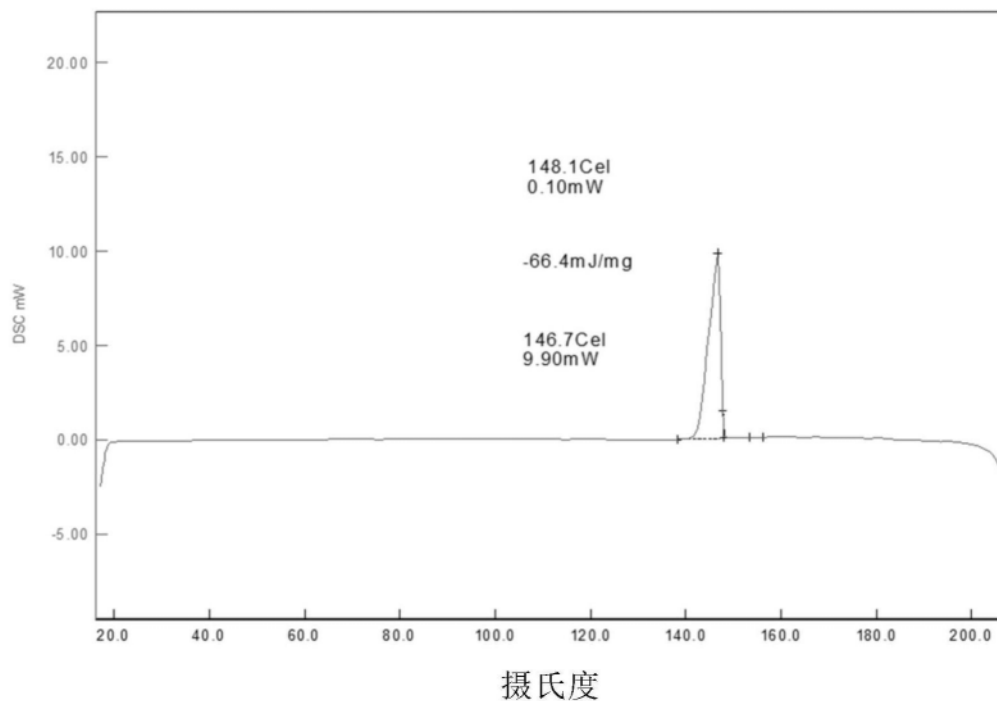


图43

化合物 A 晶型 11 的 DSC 热谱图 (第二加热循环)

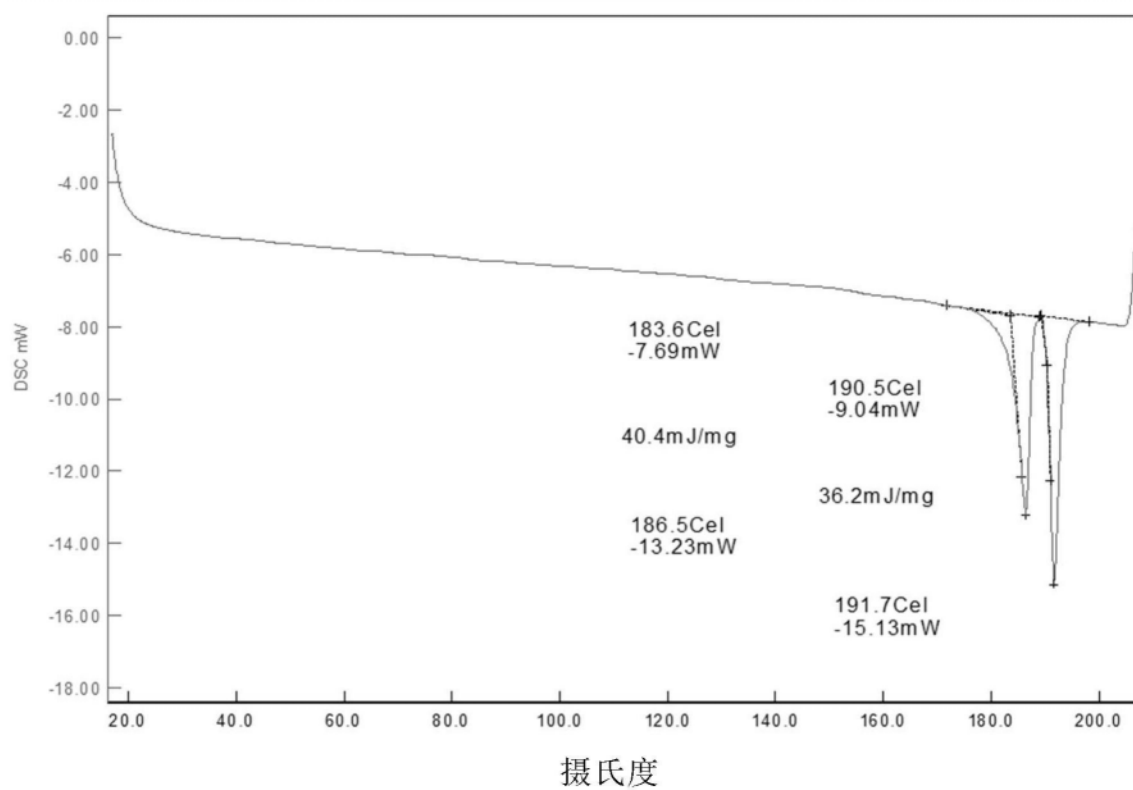


图44

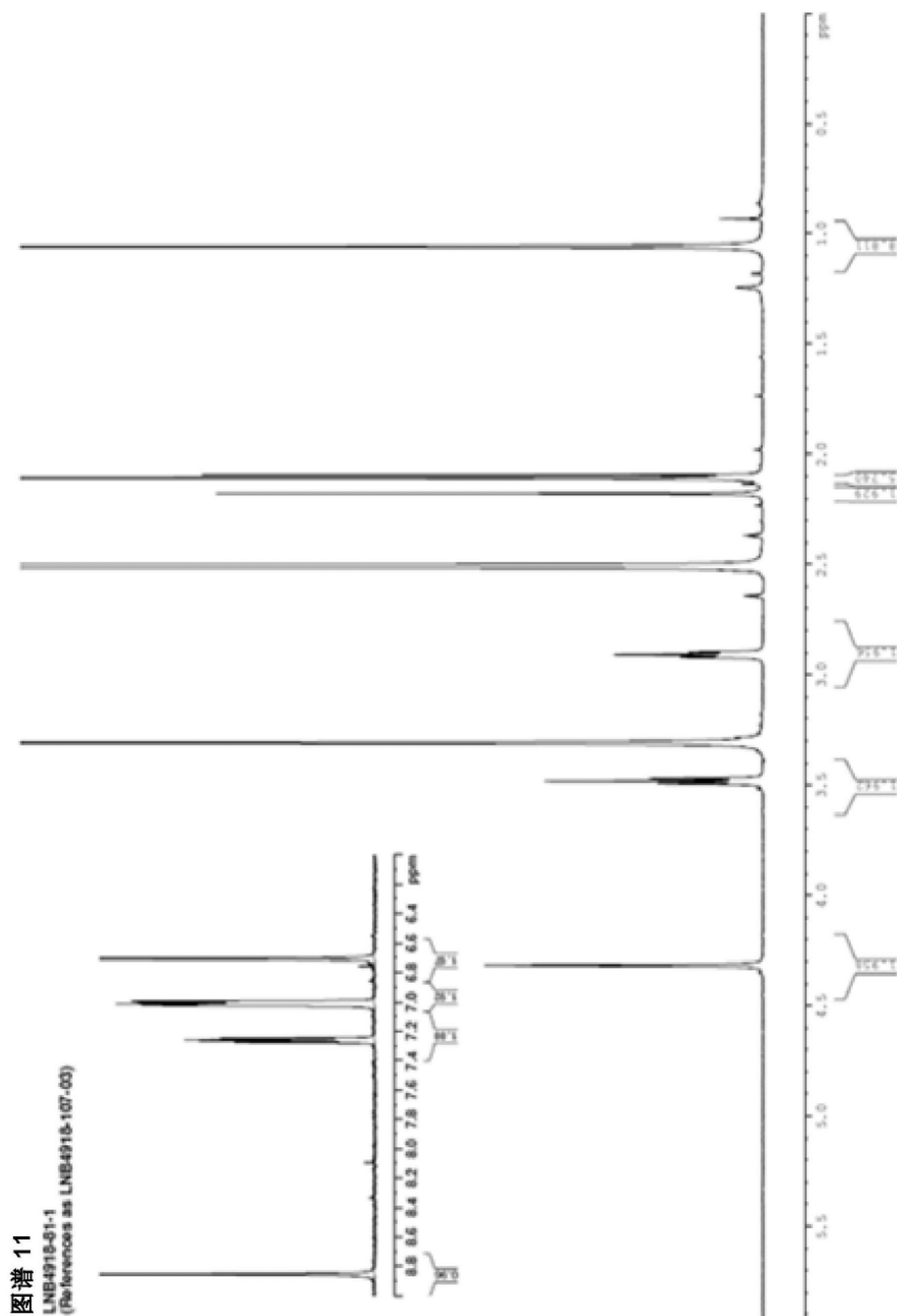
化合物 A 晶型 11 的 ^1H NMR 谱图

图45

化合物 A 晶型 11 的 FTIR 谱图

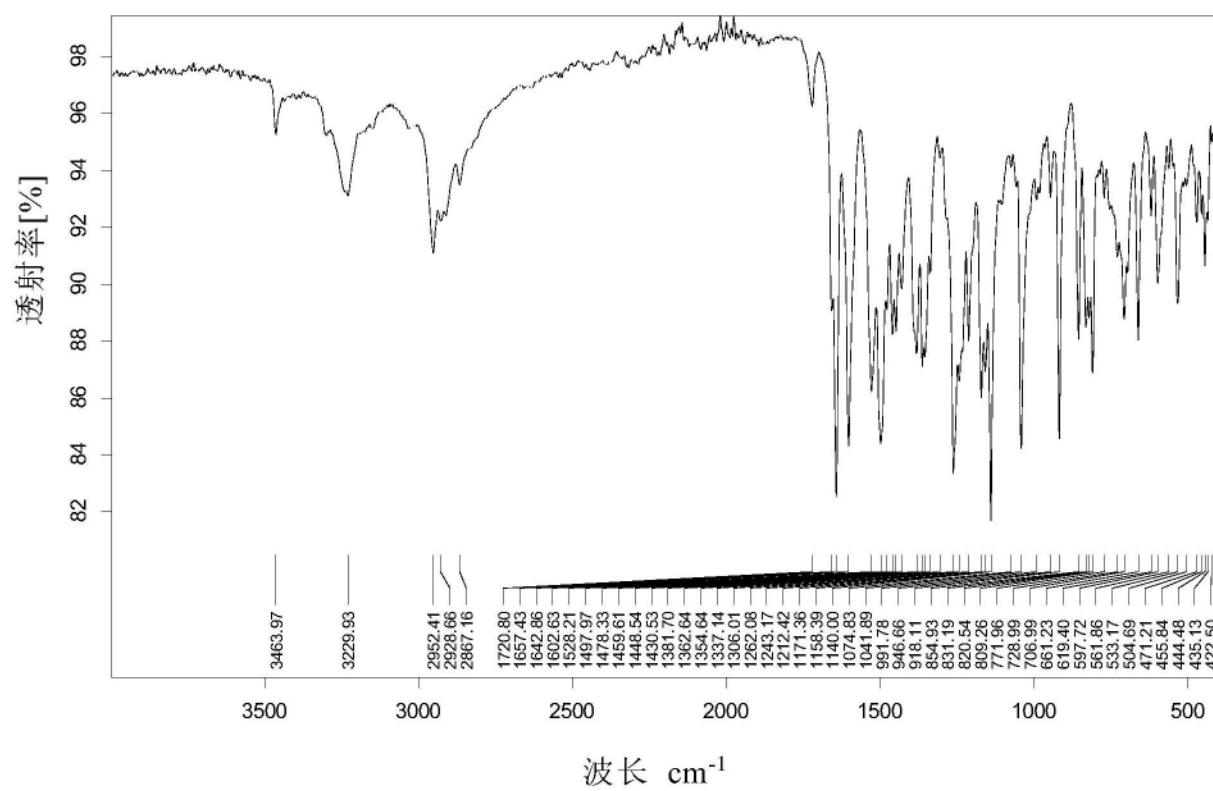


图46