



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110088091 A

(43)申请公布日 2019.08.02

(21)申请号 201780063826.4

(22)申请日 2017.08.23

(30)优先权数据

62/378,582 2016.08.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/048267 2017.08.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/039378 EN 2018.03.01

(71)申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 P.S.沃森 B.伯纳 J.G.瑞德

J.王 J.多赫蒂 S.J.凯恩斯

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉 许斐斐

(51)Int.Cl.

C07D 231/14(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 27/00(2006.01)

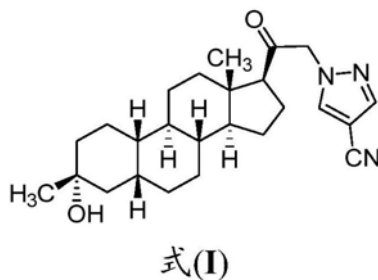
权利要求书3页 说明书37页 附图29页

(54)发明名称

19-去甲C3,3-二取代的C21-N-吡唑基类固醇的晶体

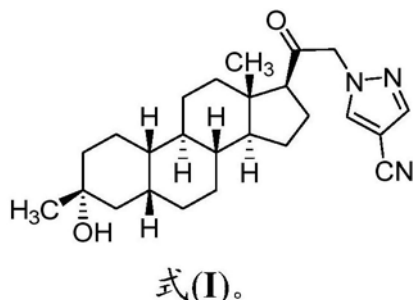
(57)摘要

本发明涉及式(I)的19-去甲C3,3-二取代的C21-吡唑基类固醇,及其结晶固体形式和组合。本文还公开了制备式(I)的19-去甲C3,3-二取代的C21-吡唑基类固醇的结晶固体形式的方法和使用式(I)的19-去甲C3,3-二取代的C21-吡唑基类固醇或结晶固体形式、其药学上可接受的盐和药学上可接受的组合物的方法。



式(I)

1. 式(I)的晶体化合物:



2. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:11.6至12.0、13.7至14.1、14.0至14.4、16.6至17.0、18.9至19.3、19.1至19.5、19.9至20.3、21.1至21.5、21.9至22.3,和23.0至23.4。

3. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:11.8、13.9、14.2、16.8、19.1、19.3、20.1、21.3、22.1,和23.2。

4. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:11.6至12.0、16.6至17.0、18.9至19.3、19.9至20.3,和23.0至23.4。

5. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:11.8、16.8、19.1、20.1,和23.2。

6. 权利要求2至5任一项的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图10A所示。

7. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:9.3至9.7、10.6至11.0、13.0至13.4、14.7至15.1、15.8至16.2、18.1至18.5、18.7至19.1、20.9至21.3、21.4至21.8,和23.3至23.7。

8. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.5、10.8、13.2、14.9、16.0、18.3、18.9、21.1、21.6,和23.5。

9. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:9.3至9.7、10.6至11.0、13.0至13.4、18.7至19.1,和21.4至21.8。

10. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.5、10.8、13.2、18.9,和21.6。

11. 权利要求6至10任一项的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图1A所示。

12. 权利要求6至11任一项的晶体化合物,其包括的晶胞基本上如图1B所示。

13. 权利要求6至11任一项的晶体化合物,其中所述晶体化合物,当经受约157℃至约190℃的温度时,转化为权利要求2或3的晶体化合物,如通过DSC以10℃/min的缓变率所指示。

14. 权利要求6至11任一项的晶体化合物,其中权利要求2的晶体化合物在约200℃至约225℃的 $T_{\text{发生}}$ 熔化。

15. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:9.7至10.1、11.6至12.0、13.2至13.6、14.2至14.6、14.6至15.0、16.8至17.2、20.5至20.9、21.3至21.7、21.4至21.8,和22.4至22.8。

16. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.9、11.8、13.4、14.4、14.8、17.0、20.7、21.5、21.6,和22.6。

17. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有介于以下2 θ 度值之间且包括以下2 θ 度值的特征峰:9.7至10.1、14.6至15.0、16.8至17.2、20.5至20.9,和21.3至21.7。

18. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图具有位于以下2 θ 度值的特征峰:9.9、14.8、17.0、20.7,和21.5。

19. 权利要求14至18任一项的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图3A所示。

20. 权利要求14至19任一项的晶体化合物,其包括的晶胞基本上如图3B所示。

21. 权利要求14至18任一项的晶体化合物,其中所述晶体化合物,当经受约184℃至约200℃的温度时,转化为权利要求2或3的晶体化合物,如通过DSC以10℃/min的缓变率所指示。

22. 权利要求14至18任一项的晶体化合物,其中权利要求2的晶体化合物在约205℃至约225℃的 $T_{\text{发生}}$ 熔化。

23. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有基本上如图2B所示的XRPD图的任一个。

24. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图4A所示。

25. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图5所示。

26. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图6A所示。

27. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图7A所示。

28. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图8A所示。

29. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图9A所示。

30. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图11A所示。

31. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图12所示。

32. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图13A所示。

33. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有的XRPD图基本上如图14A所示。

34. 权利要求1所述的晶体化合物,其具有基本上如图16所示的XRPD图的任一个。

35. 将权利要求11的晶体化合物转化至权利要求19的晶体化合物的方法,该方法包括从化合物1的溶解形式结晶或浆液转化。

36. 权利要求35所述的方法,其中所述转化使用乙酸乙酯作为溶剂在约50℃至约70℃的温度进行。

37. 权利要求35所述的方法,其中所述转化在权利要求13的晶体化合物晶种的存在下以化合物1存在的总量的约0.1%至约5.0%的负载进行。

38. 药物组合物,其包含上述权利要求任一项的晶体化合物和药学上可接受的赋形剂。

39. 权利要求1至22任一项的化合物,或权利要求32的药学上可接受的组合物,其用于在需要的受试者中治疗CNS相关的疾病,包括向受试者给药有效量的权利要求1至22任一项的化合物,或权利要求38的药学上可接受的组合物。

40. 权利要求39所述的化合物,其中所述CNS相关的疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。

41. 权利要求39所述的化合物,其中所述晶体化合物通过口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌肉内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、吸入、鼻内、或经皮给药。

42. 权利要求39所述的化合物,其中所述晶体化合物长期给药。

43. 权利要求1至22任一项的化合物,或权利要求32的药学上可接受的组合物,其用于在需要的受试者中治疗神经障碍、精神性疾病、癫痫症、神经炎性疾病、青光眼或代谢疾病、感觉缺陷障碍,包括向受试者给药有效量的权利要求1至22任一项的化合物,或权利要求38的药学上可接受的组合物。

44. 权利要求1至16任一项的化合物,或权利要求32的药学上可接受的组合物,其用作神经保护剂,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求1至16的化合物或权利要求32的药学上可接受的组合物。

45. 权利要求1至22任一项的化合物,或权利要求38的药学上可接受的组合物,其用作止痛剂或控制疼痛的其他药剂,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求1至22的化合物或权利要求38的药学上可接受的组合物。

46. 权利要求所述的化合物45,其中所述化合物用作止痛剂或控制疼痛的其他药剂以治疗炎性痛,神经性疼痛,纤维肌痛,或周围神经病。

19-去甲C3,3-二取代的C21-N-吡唑基类固醇的晶体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年8月23日提交的U.S.S.N.62/378,582的优先权,将其以其整体在此引入作为参考。

背景技术

[0003] 脑兴奋性(兴奋性)被定义为动物的唤醒水平,是范围从昏迷到惊厥的连续体,并通过各种神经递质调节。通常,神经递质负责调节离子跨越神经元膜的传导性。在静止时,神经元膜具有约-70mV的电势(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部是负的。电势(电压)是跨越神经元半透膜的离子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有机阴离子)平衡的结果。神经递质存储在突触前泡囊中,并且在神经元动作电位的影响下释放。当释放到突触间隙中时,兴奋性化学递质(例如,乙酰胆碱)将导致膜去极化(电势从-70mV到-50mV的变化)。该作用通过突触后的烟碱受体介导,所述突触后的烟碱受体由乙酰胆碱刺激以增加 Na^+ 离子的膜渗透性。降低的膜电势以突触后动作电位的形式刺激神经元兴奋性。

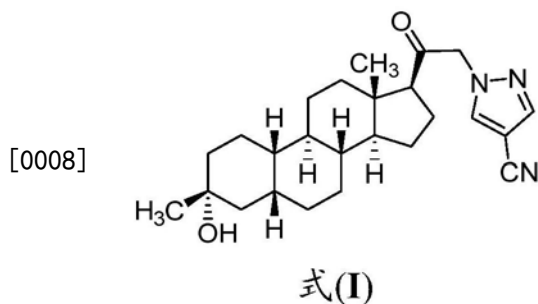
[0004] 在 γ -氨基丁酸受体复合物(GRC)的情况下,对脑兴奋性的作用通过 γ -氨基丁酸(GABA,一种神经递质)介导。GABA对总的脑兴奋性具有深度的影响,这是因为脑中的高达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调节氯离子跨越神经元膜的传导来调节单独的神经元的兴奋性。GABA与其在GRC上的识别位点相互作用,促进氯离子沿着GRC的电化学梯度流入到细胞中。该阴离子水平的细胞内增加导致跨膜电位的超极化,使神经元对于兴奋性输入不太敏感(即,神经元兴奋性的降低)。换句话说,神经元中的氯离子浓度越高,脑兴奋性(唤醒水平)越低。

[0005] 需要新的和改进的类固醇的神经活性晶体形式,其充当脑兴奋性的调节剂,以及用于预防和治疗CNS相关疾病的药剂。本文所述的这种类固醇的结晶形式针对此目的。

发明内容

[0006] 本发明部分涉及19-去甲(即,C19去甲基)化合物的新的形式(例如,本文所述的某些晶形)。大体上,固体化合物作为药物的功效可通过其包括的固体的性质影响。

[0007] 因此,在一方面,本文描述了晶体式(I)的化合物:



[0009] 在此也称为“化合物1”。

[0010] 在一些实施方案中,化合物1的晶形的溶解形式通过缓慢蒸发、反溶剂添加、缓慢

冷却、溶液蒸汽扩散、固体蒸汽扩散、快速蒸发、反向反溶剂添加和水活度实验转化为不同的化合物1的晶形。

[0011] 在一些实施方案中,化合物1的晶形通过浆液转化转化为不同的化合物1的晶形。

[0012] 在一些实施方案中,化合物1的固体形式的物理或化学参数根据以下一个或多个分析技术评估:X-射线粉末衍射(XRPD)分析,例如,变温XRPD(VT-XRPD)分析,单晶X-射线晶体学,热重量分析(TGA),差示扫描量热法(DSC),核磁共振(NMR)光谱学或固态NMR光谱学,拉曼光谱学,或动态蒸气吸附(DVS)。

[0013] 在实施方案中,使用从一种或多种前述分析方法获得的参数表征和鉴定每种固体形式:

[0014] X射线衍射图以横坐标为 2θ (2θ),纵坐标为峰值强度示出,通过XRPD分析确定。这些图在本文中也称为XRPD图;

[0015] 通过单晶X射线晶体学确定的固体形式的单晶结构的性质,例如晶胞、晶系和空间群;

[0016] 计算的结晶形式的XRPD图谱,由单晶X射线晶体学数据确定;

[0017] 由发生温度 $T_{\text{发生}}$ 指定的吸热,其表示溶剂的损失、从一种结晶形式到另一种结晶形式的转变、或熔点,通过DSC以特定的缓变率进行;

[0018] 由TGA确定的重量减轻值;

[0019] 通过DVS测定的温度为 25°C 、相对湿度为5%至95%的重量增加的值;和

[0020] 溶于氘化二甲基亚砷(DMSO-d_6)中的化合物1的示例性 ^1H NMR光谱。

[0021] 在实施方案中,通过在相应的XRPD图中发现的尖锐的、独特的峰的存在,确定固体形式是结晶的。

[0022] 在一些实施方案中,XRPD用于确定在高于室温的温度化合物1的固体形式是否转化为另一固体形式。

[0023] 在一些实施方案中,晶体化合物1为无水物。

[0024] 在一些实施方案中,晶体化合物1为溶剂合物。

[0025] 在一些实施方案中,晶体化合物1可具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:11.6至12.0(例如,11.8)、13.7至14.1(例如,13.9)、14.0至14.4(例如,14.2)、16.6至17.0(例如,16.8)、18.9至19.3(例如,19.1)、19.1至19.5(例如,19.3)、19.9至20.3(例如,20.1)、21.1至21.5(例如,21.3)、21.9至22.3(例如,22.1),和23.0至23.4(例如,23.2)。

[0026] 在一些实施方案中,晶体化合物1可具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:11.6至12.0(例如,11.8)、16.6至17.0(例如,16.8)、18.9至19.3(例如,19.1)、19.9至20.3(例如,20.1),和23.0至23.4(例如,23.2)。

[0027] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:11.8、13.9、14.2、16.8、19.1、19.3、20.1、21.3、22.1,和23.2。

[0028] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:11.8、16.8、19.1、20.1,和23.2。

[0029] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图10A所示。

[0030] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括

以下 2θ 度值的特征峰:9.3至9.7(例如,9.5)、10.6至11.0(例如,10.8)、13.0至13.4(例如,13.2)、14.7至15.1(例如,14.9)、15.8至16.2(例如,16.0)、18.1至18.5(例如,18.3)、18.7至19.1(例如,18.9)、20.9至21.3(例如,21.1)、21.4至21.8(例如,21.6),和23.3至23.7(例如,23.5)。

[0031] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:9.3至9.7(例如,9.5)、10.6至11.0(例如,10.8)、13.0至13.4(例如,13.2)、18.7至19.1(例如,18.9),和21.4至21.8(例如,21.6)。

[0032] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.5、10.8、13.2、14.9、16.0、18.3、18.9、21.1、21.6,和23.5。

[0033] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.5、10.8、13.2、18.9,和21.6。

[0034] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图1A所示。

[0035] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的晶胞基本上如图1B所示。

[0036] 在一些实施方案中,化合物1的晶形,当经受约 150°C 至约 195°C ,例如,约 157°C 至 170°C 的温度时,转变为不同的晶形,如通过DSC以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的缓变率所指示。

[0037] 在一些实施方案中,晶体化合物1在约 200°C 至约 225°C ,例如,约 205°C 至约 225°C ,例如,约 208°C 至约 215°C 的 $T_{\text{发生}}$ 熔化,如通过DSC以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的缓变率测量。

[0038] 在一些实施方案中,晶体化合物1可具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:9.7至10.1(例如,9.9)、11.6至12.0(例如,11.8)、13.2至13.6(例如,13.4)、14.2至14.6(例如,14.4)、14.6至15.0(例如,14.8)、16.8至17.2(例如,17.0)、20.5至20.9(例如,20.7)、21.3至21.7(例如,21.5)、21.4至21.8(例如,21.6),和22.4至22.8(例如,22.6)。

[0039] 在一些实施方案中,晶体化合物1可具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰:9.7至10.1(例如,9.9)、14.6至15.0(例如,14.8)、16.8至17.2(例如,17.0)、20.5至20.9(例如,20.7),和21.3至21.7(例如,21.5)。

[0040] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.9、11.8、13.4、14.4、14.8、17.0、20.7、21.5、21.6,和22.6。

[0041] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰:9.9、14.8、17.0、20.7,和21.5。

[0042] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图3A所示。

[0043] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的晶胞基本上如图3B所示。

[0044] 在一些实施方案中,化合物1的晶形,当经受约 180°C 至约 200°C ,例如,约 184°C 至约 200°C ,例如,约 184°C 至约 190°C 的温度时,转变为不同的晶形,如通过DSC以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的缓变率所指示。

[0045] 在一些实施方案中,晶体化合物1在约 200°C 至约 225°C ,例如,约 211°C 至约 215°C 的 $T_{\text{发生}}$ 熔化,如通过DSC以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的缓变率测量。

[0046] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有基本上如图2B所示的XRPD图的任一个。

[0047] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图4A所示。

[0048] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图5所示。

- [0049] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图6A所示。
- [0050] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图7A所示。
- [0051] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图8A所示。
- [0052] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图9A所示。
- [0053] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图11A所示。
- [0054] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图12所示。
- [0055] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图13A所示。
- [0056] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有的XRPD图基本上如图14A所示。
- [0057] 在一些实施方案中,晶体化合物1具有基本上如图16所示那些的任一个的XRPD图。
- [0058] 在一方面,本发明描述了将权利要求5的晶体化合物转化为权利要求10的晶体化合物的方法,该方法包括从化合物1的溶解形式结晶或浆液转化(slurry conversion)。
- [0059] 在一些实施方案中,所述转化使用乙酸乙酯作为溶剂在约50℃至约70℃,例如,60℃至65℃的温度进行。
- [0060] 在一些实施方案中,所述转化在权利要求10的晶体化合物晶种的存在下以化合物1存在的总量的约0.1%至约5.0%,例如0.2%至1.0%的负载进行。
- [0061] 在一方面,本发明描述了包含化合物1的晶形和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。
- [0062] 在一方面,本发明描述了在需要的受试者中治疗CNS相关的疾病的方法,包括向受试者给药有效量的化合物1,例如,本文所述的化合物1的结晶固体形式,其药学上可接受的盐、或其药物组合物。
- [0063] 在一些实施方案中,所示CNS相关的疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍,记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍,自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣。
- [0064] 在一些实施方案中,晶体化合物1通过口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、吸入、鼻内、或经皮给药。
- [0065] 在一些实施方案中,晶体化合物1长期给药。
- [0066] 在另一方面,本文提供在需要的受试者中治疗神经障碍、精神性疾病、癫痫症、神经炎性疾病、青光眼或代谢疾病、感觉缺陷障碍的方法,包括向受试者给药有效量的化合物1或其药学上可接受的组合物。
- [0067] 在另一方面,本文提供使用化合物1或其药学上可接受的组合物作为神经保护剂的方法,包括向需要的受试者给药有效量的化合物1或其药学上可接受的组合物。
- [0068] 在另一方面,本文提供使用化合物1或其药学上可接受的组合物作为止痛剂或控制疼痛的其他药剂的方法,包括向需要的受试者给药有效量的化合物1或其药学上可接受的组合物。在一些实施方案中,该化合物或药学上可接受的组合物用作止痛剂或控制疼痛的其他药剂以治疗炎性痛、神经性疼痛、纤维肌痛、或周围神经病。
- [0069] 如本文所述,“XRPD”是指X-射线粉末衍射。如本文所述,“VT-XRPD”是指变温-X-射线粉末衍射。如本文所述,“TGA”是指热重量分析。如本文所述,DSC是指差示扫描量热法。如本文所述,“NMR”是指核磁共振。如本文所述,“DVS”是指动态蒸气吸附。如本文所述,“DCM”是指二氯甲烷。如本文所述,“EtOAc”是指乙酸乙酯。如本文所述,“MeOH”是指甲醇。如本文

所述,“MBTE”是指甲基叔丁基醚。如本文所述,“RH”是指相对湿度。如本文所述,“RT”是指室温。

[0070] 如本文所用,“结晶”是指具有高度规则化学结构的固体,即在晶格中具有长程结构次序。分子以规则的周期性方式排列在晶格的三维空间中。特别地,结晶形式可以作为一种或多种单晶形式产生。为了本申请的目的,术语“晶形”、“单晶形式”、“结晶固体形式”、“固体形式”和“多晶型物”是同义词并且可互换使用;这些术语区分具有不同特性的晶体(例如,不同的XRPD图和/或不同的DSC扫描结果)。

[0071] 术语“基本上结晶的”是指可为至少特定重量百分比晶体的形式。特定重量百分比为70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、或70%至100%之间的任何百分比。在某些实施方案中,所述特定重量百分比的结晶度为至少90%。在某些其它实施方案中,所述特定重量百分比的结晶度为至少95%。在一些实施方案中,化合物1可为本文所述的任何结晶固体形式(例如,形式A、B、C、D、E、F、H、I、J、K、L、M、N、O和P)的基本上结晶的样品。

[0072] 术语“基本上纯的”涉及化合物1的特定结晶固体形式的组合物,其可至少为特定重量百分比的没有杂质和/或化合物1的其它固体形式。特定重量百分比为70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、或70%至100%之间的任何百分比。在一些实施方案中,化合物1可为本文所述的任何结晶固体形式(例如,形式A、B、C、D、E、F、H、I、J、K、L、M、N、O和P)的基本上纯的样品。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式A。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式B。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式C。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式D。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式E。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式F。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式H。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式I。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式J。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式K。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式L。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式M。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式N。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式O。在一些实施方案中,化合物1可为基本上纯的形式P。

[0073] 如本文所用,当提及化合物1的晶形时,术语“无水”或“无水物”是指没有溶剂分子(包括水的溶剂分子)形成结晶形式的晶胞的一部分。尽管如此,无水结晶形式的样品可含有不形成无水结晶形式的晶胞的一部分的溶剂分子,例如作为从结晶形式的制备中留下的残留溶剂分子。在一个优选的实施方案中,溶剂可占无水形式样品总组合物重量的0.5%。在更优选的实施方案中,溶剂可占无水形式样品总组合物重量的0.2%。在一些实施方案中,化合物1的无水结晶形式的样品不含溶剂分子,例如,不含可检测量的溶剂。当提及化合物1的结晶形式时,术语“溶剂化物”是指溶剂分子,例如有机溶剂和水,形成结晶形式的晶胞的一部分。含有水作为溶剂的溶剂化物在本文中也称为“水合物”。当提及化合物1的结晶形式时,术语“同形(isomorphic)”是指该形式可包含不同的化学成分,例如,在晶胞中含有不同的溶剂分子,但具有相同的XRPD图。同形晶形有时在本文中称为“同晶型体”。

[0074] 本文所述的化合物1的结晶形式,例如形式K,可以在特定温度或在一定温度范围内熔化。这样的特定温度或温度范围可以由结晶形式的DSC迹线中的熔化吸热的发生温度($T_{\text{发生}}$)表示。在一些实施方案中,在这样的发生温度下,化合物1的结晶形式的样品熔化并经

历同时发生的副反应,例如重结晶或化学分解。在一些实施方案中,在这样的发生温度下,化合物1的结晶形式在没有其他同时发生的过程的情况下熔化。

[0075] 当提及化合物1的结晶形式的XRPD图中的峰时,术语“特征峰”是指某些峰的集合,它们的在 0° - 40° 的范围内的 2θ 值作为整体独特地分配给化合物1的一种结晶形式。

[0076] 附图简述

[0077] 图1A描绘了形式A的示例性XRPD图。

[0078] 图1B描绘了形式A沿着b轴的示例性晶胞。

[0079] 图1C描绘了形式A的示例性TGA(上图)和DSC(下图)曲线。

[0080] 图1D描绘了形式A在选择的温度的示例性VT-XRPD图的叠加图,以及形式K的示例性XRPD图。

[0081] 图1E描绘了形式A在 25°C 的示例性DVS等温线。

[0082] 图1F描绘了在 25°C 的示例性DVS测量之前和之后的形式A的示例性XRPD图。

[0083] 图2A描绘了形式B的同晶型体的示例性XRPD图。

[0084] 图2B描绘了形式B的三种同晶型体的示例性XRPD图。

[0085] 图2C描绘了形式B的同晶型体的示例性TGA(上图)和DSC(下图)曲线。

[0086] 图2D描绘了形式B的同晶型体的示例性VT-XRPD图的叠加图以及形式K的示例性XRPD图。

[0087] 图2E描绘了形式B的同晶型体的示例性TGA曲线。

[0088] 图2F描绘了形式B的同晶型体的示例性DSC曲线。

[0089] 图2G描绘了溶于DMSO- d_6 的形式B的同晶型体的示例性 ^1H NMR谱。

[0090] 图2H描绘了溶于DMSO- d_6 的形式B的同晶型体的示例性 ^1H NMR谱。

[0091] 图2I描绘了溶于DMSO- d_6 的形式B的同晶型体的示例性 ^1H NMR谱。

[0092] 图3A描绘了形式C的示例性XRPD图。

[0093] 图3B描绘了形式C沿着b轴的示例性晶胞。

[0094] 图3C描绘了形式C的示例性TGA(上图)和DSC(下图)曲线。

[0095] 图3D描绘了形式C在选择的温度的示例性XRPD图的叠加图以及形式K的示例性XRPD图。

[0096] 图3E描绘了在或不在 N_2 气氛的情况下形式C在选择的温度的示例性XRPD图的叠加图。

[0097] 图3F描绘了形式C在 25°C 的示例性DVS等温线。

[0098] 图3G描绘了在 25°C 的DVS测量之前和之后形式C的示例性XRPD图的叠加图。

[0099] 图4A描绘了形式D的示例性XRPD图。

[0100] 图4B描绘了在环境条件干燥之前和之后形式D的示例性XRPD图的叠加图,以及形式A的示例性XRPD图。

[0101] 图5描绘了形式E的示例性XRPD图。

[0102] 图6A描绘了形式F的示例性XRPD图。

[0103] 图6B描绘了形式F的示例性TGA(上图)和DSC(下图)曲线。

[0104] 图6C描绘了形式F在选择的温度的示例性XRPD图的叠加图以及形式K的示例性XRPD图。

[0105] 图6D描绘了溶于DMSO- d_6 的形式F的示例性 ^1H NMR谱。

- [0106] 图7A描绘了形式H的示例性XRPD图。
- [0107] 图7B描绘了形式H在环境条件干燥之前和之后的示例性XRPD图的叠加图和形式A的示例性XRPD图。
- [0108] 图8A描绘了形式I的示例性XRPD图。
- [0109] 图8B描绘了形式I在环境条件干燥3天之前和之后的示例性XRPD图的叠加图以及形式A的XRPD图。
- [0110] 图9A描绘了形式J的示例性XRPD图。
- [0111] 图9B描绘了形式J在环境条件干燥3天之前和之后的示例性XRPD图的叠加图,以及形式A的XRPD图。
- [0112] 图10A描绘了形式K的示例性XRPD图。
- [0113] 图10B描绘了形式K的示例性TGA (上图) 和DSC (下图) 曲线。
- [0114] 图10C描绘了形式K在25℃的示例性DVS等温线。
- [0115] 图10D描绘了在25℃的示例性DVS测量之前和之后形式K的示例性XRPD图的叠加图。
- [0116] 图11A描绘了形式L的示例性XRPD图。
- [0117] 图11B描绘了在3天之前和之后形式L的示例性XRPD图的叠加图,以及形式M和形式B的示例性XRPD图。
- [0118] 图11C描绘了形式L的示例性DSC曲线。
- [0119] 图12描绘了形式M的示例性XRPD图。
- [0120] 图13A描绘了形式N的示例性XRPD图。
- [0121] 图13B描绘了形式N在环境条件干燥过夜之前和之后的示例性XRPD图的叠加图,以及形式A的示例性XRPD图。
- [0122] 图13C描绘了形式N的示例性TGA (上图) 和DSC (下图) 曲线。
- [0123] 图13D描绘了溶于DMSO-d₆的形式N的示例性¹H NMR谱。
- [0124] 图14A描绘了形式O的示例性XRPD图。
- [0125] 图14B描绘了形式O的示例性TGA (上图) 和DSC (下图) 曲线。
- [0126] 图14C描绘了形式O在选择的温度的示例性XRPD图的叠加图以及形式C的示例性XRPD图。
- [0127] 图14D描绘了溶于DMSO-d₆的形式O的示例性¹H NMR谱。
- [0128] 图15描绘了示例性XRPD图的叠加图,其指示在乙酸乙酯中在升高的温度在形式C的晶种的存在下形式A至形式C的时间依赖性转化。
- [0129] 图16描绘了对应于湿样品(“湿滤饼”)、在室温风干样品(“风干”)和在40℃烘干样品(“烘干”)的形式P的示例性XRPD图。也提供了形式A的参照样品的示例性XRPD。
- [0130] 图17A描绘了在室温风干后形式P的示例性¹H NMR谱。
- [0131] 图17B描绘了在40℃烘干后形式P的示例性¹H NMR谱。
- [0132] 图18A描绘了在室温风干后形式P的示例性TGA曲线。
- [0133] 图18B描绘了在40℃烘干后形式P的示例性TGA曲线。
- [0134] 图19描绘了形式A、C和P在乙酸乙酯中的溶解度数据的示例性图。
- [0135] 图20描绘了形式A、C和P之间的示例性相的关系。
- [0136] 本发明的某些实施方案的详述

[0137] 在一个方面,本发明描述了式(I)化合物,在本文中也称为“化合物1”,已发现其以各种分析方法所示的不同结晶形式存在。化合物1及其化学合成先前在美国专利申请公开号US 20160083417和PCT申请公开号W0 2014169831中公开。本发明的示例性单独固体形式提供于下表1中:

[0138] 表1. 化合物1的示例性晶形的总结.

	多晶型物
	形式 A
	形式 B
	形式 C
	形式 D
	形式 E
[0139]	形式 F
	形式 H
	形式 I
	形式 J
	形式 K
	形式 L
	形式 M
	形式 N
	多晶型物
[0140]	形式 O
	形式 P

[0141] 化合物1的固体形式,其制备方法

[0142] 使用本文所述的各种结晶技术从形式A制备形式B、C、D、E、F、H、I、J、K、N和O。使用本文所述的其他方法另外从形式B制备形式L和M。随后通过以下分析技术中的一种或多种表征这些形式:X-射线粉末衍射(XRPD),例如,变温X-射线粉末衍射(VT-XRPD),热重量分析(TGA),差示扫描量热法(DSC),或动态蒸气吸附(DVS)。形式A和形式C的单晶结构(包括晶胞)由X射线衍射仪获得的数据确定。此外,使用它们的单晶X射线衍射数据获得形式A和形式C的计算的XRPD图。在本发明中,使用10°C/min的缓变率获得DSC和TGA数据。

[0143] 形式A

[0144] 形式A可以通过以下制备:在低于10°C将粗化合物1在乙酸乙酯中作为浆液搅拌,然后在真空下过滤和干燥,或通过将粗化合物1溶解在二氯甲烷中,然后在真空用乙酸乙酯将溶液再浓缩两次至干燥。通过XRPD可以确定形式A为化合物1的晶形。TGA与形式A的单晶结构一起可用于推断形式A是无水的。DSC可用于指示在低于300°C的温度下发生的两个吸

热的存在：一个吸热的 $T_{\text{发生}}$ 为157.2℃，其代表形式A转化为形式K，另一个吸热的 $T_{\text{发生}}$ 为203.8℃，其代表形式K的熔点。DVS可用于证明形式A在相对湿度(RH)小于或等于95%时表现出小于0.30重量%的水吸收。

[0145] 在一些实施方案中，形式A可具有基本上如图1A中所描绘的XRPD图。另外，来自形式A的XRPD图的代表性峰可以通过它们的 2θ 、d-间距和相对强度的值来指示，例如，如下表2中所示：

[0146] 表2. 形式A的选择的实验XRPD图数据

	2θ (度)	d-间距 (Å)	相对强度 (%)
[0147]	9.494611	9.31518	40.49
	10.78823	8.20093	46.5
	13.22776	6.69345	37.69
	14.89123	5.94927	10.18
	15.99324	5.54174	15.09
	18.28113	4.85302	31.96
[0148]	18.93233	4.68754	100
	21.05207	4.2201	10.38
	21.64548	4.10573	24.16
	23.50505	3.78495	15.37

[0149] 在一些实施方案中，形式A具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰：9.3至9.7 (例如，9.5)、10.6至11.0 (例如，10.8)、13.0至13.4 (例如，13.2)、14.7至15.1 (例如，14.9)、15.8至16.2 (例如，16.0)、18.1至18.5 (例如，18.3)、18.7至19.1 (例如，18.9)、20.9至21.3 (例如，21.1)、21.4至21.8 (例如，21.6)，和23.3至23.7 (例如，23.5)。在一些实施方案中，形式A具有的XRPD图具有介于以下 2θ 度值之间且包括以下 2θ 度值的特征峰：9.3至9.7 (例如，9.5)、10.6至11.0 (例如，10.8)、13.0至13.4 (例如，13.2)、18.7至19.1 (例如，18.9)，和21.4至21.8 (例如，21.6)。在一些实施方案中，形式A具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰：9.5、10.8、13.2、14.9、16.0、18.3、18.9、21.1、21.6和23.5。在一些实施方案中，形式A具有的XRPD图具有位于以下 2θ 度值的特征峰：9.5、10.8、13.2、18.9，和21.6。

[0150] 可以从如下表3中提供的形式A的单晶的X射线衍射数据获得所选峰的计算的XRPD数据，其补充表2中的实验数据。

[0151] 表3. 形式A的选择计算的XRPD图数据。

	2 θ (度)	d-间距 (Å)	相对强度 (%)
[0152]	10.9265	8.09076	21.14
	13.32097	6.64132	48.56
	14.11329	6.27021	20.36
	14.94619	5.92262	24.95
	16.05232	5.5169	49.72
	17.42404	5.08555	48.28
	18.40825	4.81581	100
	19.2493	4.60725	18.47
	24.23572	3.66943	19.02
	24.3725	3.64915	19.56

[0153] 形式B

[0154] 通过XRPD测定,形式B可以作为化合物1的结晶形式存在,并且可以由本文所述的各种技术制备,例如缓慢蒸发、浆液转化、反溶剂添加、固体蒸汽扩散或缓慢冷却。此外,可以制备来自不同溶剂体系的形式B的同晶型体,例如二氯甲烷 (DCM) / 正庚烷、四氢呋喃 (THF) / 正庚烷、或氯仿 (CHCl₃) / 甲基叔丁基醚 (MTBE)。表4总结了通过各种仪器方法测定的这些同晶型体的性质,例如,TGA、DSC和¹H NMR光谱学。

[0155] 表4.形式B的示例性同晶型体的总结

[0156]

同晶型体	溶剂体系	结晶方法	TGA 重量损失(%)	DSC 吸热 的 T _{发生} (°C)	化合物 1: 溶剂 (摩尔比)	溶剂合 物的类 型
形式 B-1	DCM/正庚烷	浆液转化	5.7 至 8.5	87.2, 211.7	1:0.4	正庚烷 溶剂合 物
形式 B-2	THF/正庚烷	反溶剂添加	4.6 至 8.5	85.4, 212.2	1:0.3	正庚烷 溶剂合 物
形式 B-3	CHCl ₃ / MTBE	反溶剂添加	10.2	69.2, 211.6	1:0.5	CHCl ₃ 溶剂合 物

[0157] 形式C

[0158] 形式C是通过XRPD测定的化合物1的结晶无水物,并且可以使用浆液转化结晶技术在异丙醇和乙酸异丙酯中于50°C从形式A制备。TGA和单晶X射线晶体学可用于确认形式C中不存在溶剂。DSC可用于表示低于300°C的两个吸热:宽峰,T_{发生}为183.8°C,对应于形式C转化至形式K;和尖峰,T_{发生}为211.0°C,对应于形式K的熔化。DVS可用于证明形式C在RH小于或等于95%时表现出小于0.32重量%的吸水率。

[0159] 在一些实施方案中,形式C可具有基本上如图3A中所描绘的XRPD图。另外,来自形式C的XRPD图的代表性峰可以通过它们的2 θ 、d-间距和相对强度的值来指示,例如,如下表5中所示:

[0160] 表5.形式C的选择的实验XRPD图数据

	2 θ (度)	d-间距 (Å)	相对强度 (%)
	22.60955	3.93279	26.76
	20.65623	4.30006	27.84
	13.36358	6.62573	28.42
	14.81188	5.98097	33.78
[0161]	21.50066	4.12963	36.7
	21.54634	4.12439	36.94
	9.889125	8.94443	41.85
	11.79075	7.50579	65.73
	14.41313	6.14552	65.89
	16.99542	5.21715	100

[0162] 在一些实施方案中,形式C可具有的XRPD图具有介于以下2 θ 度值之间且包括以下2 θ 度值的特征峰:9.7至10.1(例如,9.9)、11.6至12.0(例如,11.8)、13.2至13.6(例如,13.4)、14.2至14.6(例如,14.4)、14.6至15.0(例如,14.8)、16.8至17.2(例如,17.0)、20.5至20.9(例如,20.7)、21.3至21.7(例如,21.5)、21.4至21.8(例如,21.6),和22.4至22.8(例如,22.6)。在一些实施方案中,形式C可具有的XRPD图具有介于以下2 θ 度值之间且包括以下2 θ 度值的特征峰:9.7至10.1(例如,9.9)、14.6至15.0(例如,14.8)、16.8至17.2(例如,17.0)、20.5至20.9(例如,20.7),和21.3至21.7(例如,21.5)。在一些实施方案中,形式C可具有的XRPD图具有位于以下2 θ 度值的特征峰:9.9、11.8、13.4、14.4、14.8、17.0、20.7、21.5、21.6,和22.6。在一些实施方案中,形式C可具有的XRPD图具有位于以下2 θ 度值的特征峰:9.9、14.8、17.0、20.7,和21.5。

[0163] 可以使用来自形式C的单晶的X射线衍射数据获得所选峰的计算XRPD数据,如下表6中所提供。这些模拟峰可以补充表5中的实验数据。

[0164] 表6.形式C的选择计算的XRPD图数据.

	2 θ (度)	d-间距 (Å)	相对强度 (%)
	9.861923	8.96162	19.41
	11.75959	7.51938	37.75
	13.33554	6.6341	31.9
	14.38478	6.15248	43.36
[0165]	14.79021	5.98473	26.68
	16.96659	5.22162	100
	19.61234	4.52277	17.69
	20.60123	4.30785	30.39
	21.48653	4.13232	25.6
	22.57956	3.93469	27.32

[0166] 形式D

[0167] 形式D可以使用在四氢呋喃(THF)/水(H₂O)中的反溶剂添加结晶技术制备,并且通过XRPD分析,随后可以发现为化合物1的结晶形式,其在室温干燥后转化回形式A。

[0168] 形式E

[0169] 形式E可以在室温下在1,4-二噁烷/正庚烷中通过反溶剂结晶技术制备,并且可以通过XRPD测定为化合物1的结晶湿样品。

[0170] 形式F

[0171] 形式F可以在室温条件下在1,4-二噁烷/正庚烷中用反溶剂添加结晶技术制备,并通过XRPD测定为化合物1的结晶形式。形式F样品的TGA在高达200℃显示重量损失为19.7%。DSC可用于表明形式F在63.1℃和210.7℃的发生温度下表现出2个吸热峰,分别对应于溶剂的损失(转化为形式K)和形式K的熔点。可以通过VT-XRPD测量另外确认形式F到形式K的转化。基于¹H NMR光谱,形式F是1,4-二噁烷溶剂化物,摩尔比为1:0.9,存在残留的正庚烷。

[0172] 形式H

[0173] 形式H可以在室温下在正庚烷中通过溶液蒸气扩散结晶技术制备。通过XRPD确定该形式是结晶的,但由于在环境条件下干燥3天后其转变为形式A,因此是亚稳定的。

[0174] 形式I

[0175] 形式I可以使用在甲醇中在室温下进行的缓慢冷却结晶技术制备。与形式H一样,通过XRPD分析可以确定形式I是结晶材料,但发现由于在环境条件下干燥3天后其转变为形式A,因此是亚稳定的,

[0176] 形式J

[0177] 形式J可以使用固体蒸汽扩散结晶技术在室温下在甲醇中制备。XRPD分析可用于得出结论,形式J是结晶亚稳样品,其在环境条件下干燥3天后转变为形式A。

[0178] 形式K

[0179] 通过将各种形式的化合物1(例如形式A、形式B、形式C、形式E和形式F)加热至升高的温度,可以制备形式K。通过XRPD分析可以确定该形式的分析样品是结晶的。TGA可用于指示在分解温度之前没有重量损失,并证明形式K是无水的。DSC可用于证明形式K可以表现出单一吸热,其 $T_{\text{发生}}$ 为211.6℃,其对应于分析样品的熔点。进行DVS测量以证明形式K在RH小于或等于95%下显示小于0.35重量%的水吸收。

[0180] 在一些实施方案中,形式K可具有基本上如图10A中所描绘的XRPD图。另外,来自形式K的XRPD图的代表性峰可以通过它们的 2θ 值和相对强度来表示,例如,如下表7中所示:

[0181] 表7.形式K的选择的实验XRPD图数据。

	2 θ (度)	d-间距 (Å)	相对强度 (%)
[0182]	13.9471	6.3498	19.12
	20.09767	4.41829	20.68
	23.20826	3.83268	23.69
	22.05504	4.0304	24.27
	19.10905	4.64459	24.93
	21.32362	4.16697	26.68
	19.33614	4.59055	28.07
	14.16125	6.25426	47
	16.84678	5.26284	61.56
	11.75077	7.53124	100

[0183] 在一些实施方案中,形式K可具有的XRPD图具有介于以下2 θ 度值之间且包括以下2 θ 度值的特征峰:11.6至12.0(例如,11.8)、13.7至14.1(例如,13.9)、14.0至14.4(例如,14.2)、16.6至17.0(例如,16.8)、18.9至19.3(例如,19.1)、19.1至19.5(例如,19.3)、19.9至20.3(例如,20.1)、21.1至21.5(例如,21.3)、21.9至22.3(例如,22.1),和23.0至23.4(例如,23.2)。在一些实施方案中,形式K可具有的XRPD图具有介于以下2 θ 度值之间且包括以下2 θ 度值的特征峰:11.6至12.0(例如,11.8)、16.6至17.0(例如,16.8)、18.9至19.3(例如,19.1)、19.9至20.3(例如,20.1),和23.0至23.4(例如,23.2)。在一些实施方案中,形式K可具有的XRPD图具有位于以下2 θ 度值的特征峰:11.8、13.9、14.2、16.8、19.1、19.3、20.1、21.3、22.1和23.2。在一些实施方案中,形式K可具有的XRPD图具有位于以下2 θ 度值的特征峰:11.8、16.8、19.1、20.1,和23.2。

[0184] 形式L

[0185] 可通过将形式B在环境条件下储存在密封小瓶中一个月来制备形式L。该形式可以确定为化合物1的结晶亚稳态形式。使用XRPD进行分析可以表明在制备3天后,形式L在环境条件下转化为形式B和形式M的混合物。形式L被确定为化合物1的溶剂化物。

[0186] 形式M

[0187] 通过在环境条件下将形式B储存在密封小瓶中一个月可制备形式M。通过XRPD分析确定该形式的分析样品具有低结晶度。

[0188] 形式N

[0189] 形式N可以通过反向反溶剂添加结晶技术在1,4-二噁烷/正庚烷中制备,并通过XRPD确定为化合物1的结晶形式。TGA可用于确定形式N是一种溶剂化物,其在高达60°C显示重量损失为2.5%,随后在高达200°C显示重量损失为7.1%。DSC可用于证明两个吸热,一个对应于在 $T_{\text{发生}}$ 为75.4°C时的溶剂的损失,另一个在 $T_{\text{发生}}$ 为210.4°C,其代表形式K的熔点。VT-XRPD可用于确认形式N在100°C下转变为形式K。基于 ^1H NMR光谱,形式N是1,4-二噁烷溶剂合物,其中化合物1:1,4-二噁烷的摩尔比为1:0.3。

[0190] 形式O

[0191] 可以在室温下使用水/乙腈混合物(0.041水:0.959乙腈体积/体积; $a_w=0.6$)中的水活度实验制备形式O,并通过XRPD确定为化合物1的结晶形式。对形式O样品的TGA可以指示在高达55.1°C重量损失为5.3%,然后是在高达200°C的5.9%的重量损失。DSC可用于表

明形式O表现出三个吸热,一个在 $T_{\text{发生}}=65.0^{\circ}\text{C}$,对应于产生形式C的溶剂的损失,一个在 $T_{\text{发生}}=168.5^{\circ}\text{C}$,对应于形式C转化为形式K,一个在 $T_{\text{发生}}=210.8^{\circ}\text{C}$,对应于形式K的熔化。形式O可以通过溶解在DMSO- d_6 中的 ^1H NMR光谱进一步表征。

[0192] 形式P

[0193] 除了上述形式之外,形式P是化合物1的乙酸乙酯(EtOAc)溶剂化物,并且可以在以下检测到:(a)在 5°C (1小时后)和 20°C (2天后)形式A在EtOAc中的浆液中,(b)在 5°C (1小时后)和 20°C (7天后)形式C在EtOAc中的浆液中。形式P的湿饼(~ 5 分钟空气)可以两种方式干燥:(a)在室温下空气中过夜,和(b)在 40°C 下真空下3小时。两种干燥的饼可以通过XRPD、 ^1H -NMR和TGA分析。形式P的风干的饼可以得到符合形式P的XRPD图,通过TGA在高达约 50°C 具有约1%重量损失,并且通过 ^1H NMR得到EtOAc峰。另一方面,形式P的烘干后样品可以得到符合形式A的XRPD图,TGA显示在 $\leq 100^{\circ}\text{C}$ 没有重量损失,并且通过 ^1H -NMR显示没有EtOAc峰。因此,形式P在干燥时可转化为形式A。

[0194] 在另一个方面,本发明提供了将化合物1的固体形式或化合物1的固体形式的混合物转化为化合物1的不同无水物的方法。在一个实施方案中,形式A,形式A或形式K的混合物,或形式A、形式C和形式K的混合物可以在室温或升高的温度(例如 50°C 或 65°C)下通过在乙酸乙酯、正丁醇或甲基叔丁基醚中通过浆液转化转化为形式C。在这3种溶剂体系中,形式C是浆液转化后剩余的唯一形式,表明当与形式A和形式K相比时,该固体形式在室温至 50°C 时更具热力学稳定性。在另一个实施方案中,形式C可通过以下得到:通过在升高的温度(例如 65°C)下在少量例如0.2%-1.0%的形式C晶种存在下将溶解的化合物1(最初形式A)在乙酸乙酯中结晶,然后将批料冷却至不低于 25°C 至 30°C 的温度。形式C的晶种可以使用本文所述的实施例4中描述的方法制备。

[0195] 药物组合物

[0196] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物的固体形式(还称为“活性成分”)和可药用赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的活性成分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的活性成分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含预防有效量的活性成分。

[0197] 本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药,包括但不限于:口服(肠内)给药、肠胃外(注射)给药、直肠给药、局部给药、透皮给药、皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、肌肉(IM)给药、舌下/颊,眼部、耳部、阴道和鼻内或吸入给药。

[0198] 通常,给予有效量的本文所提供的化合物1的固体形式。按照有关情况,包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度,等等,可以由医生确定实际上给予的化合物1的固体形式的量。

[0199] 当用于预防CNS病症发作时,给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物1的固体形式,典型地基于医生的建议并在医生监督下给药,剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者,通常包括具有所述病症的家族史的受试者,或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

[0200] 还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物1的固体形式或其药物组合物,例如,3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等,或者可无限期地持续给药,例如,受试者的余生。在一些实施方案中,长期给药意欲在长时间

内在血液中提供所述化合物1的一致水平,例如,在治疗窗内。

[0201] 可以使用各种给药方法,进一步递送本发明的药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以推注给药药物组合物,例如,为了使化合物1在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性成分的目标全身性水平,例如,肌肉或皮下的推注剂量使活性成分缓慢释放。此外,在其它实施方案中,可以首先给予推注剂量的药物组合物,而后持续输液。

[0202] 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而,更通常,为了便于精确地剂量给药,以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中,化合物1的固体形式通常为较少的组分(约0.1至约50重量%,或优选约1至约40重量%),剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种媒介物或赋形剂以及加工助剂。

[0203] 对于口服剂量,代表性的方案是,每天一个至五个口服剂量,尤其是两个至四个口服剂量,典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式,每个剂量提供大约0.01至大约20mg/kg的本发明提供的化合物1的固体形式,优选的剂量各自提供大约0.1至大约10mg/kg,尤其是大约0.2至大约5mg/kg。

[0204] 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平,或比使用注射剂量更低的血液水平,通常选择透皮剂量,其量例如药物储库或药物粘着储库(对于透皮贴片)的大约0.01至大约20%重量,优选大约0.1至大约20%重量,优选大约0.1至大约10%重量,且更优选大约0.5至大约15%重量。

[0205] 固体组合物可包含,例如,以下成分任一种,或类似性质的化合物1的固体形式:粘合剂、表面活性剂、稀释剂或填充剂、缓冲剂、抗粘附剂、助流剂、亲水或疏水聚合物、延缓剂、稳定剂(stabilizing agents或stabilizers)、崩解剂或超级崩解剂、分散剂、抗氧化剂、消泡剂、填充剂、香料、着色剂、润滑剂、吸着剂、防腐剂、增塑剂、包衣、或增甜剂、或其混合物、例如,该一种或多种赋形剂可为粘合剂如微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、低粘度羟丙基甲基纤维素、黄蓍胶或明胶;稀释剂如甘露醇、微晶纤维素、麦芽糊精、淀粉或乳糖、崩解剂如海藻酸、Primogel、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠或山嵛酸甘油酯;助流剂如胶体二氧化硅;防腐剂如山梨酸钾或对羟苯甲酸甲酯、表面活性剂、如月桂基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨酯20、聚山梨酯80、鲸蜡基三乙基溴化铵、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物、或克列莫佛EL、抗氧化剂如丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、没食子酸丙酯、抗坏血酸、生育酚或生育酚乙酸酯、亚硫酸钠、或偏亚硫酸氢钠、包衣(包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、甲基丙烯酸酯共聚物、乙纤维素、羟丙基甲基乙酸纤维素琥珀酸酯、虫胶等的一种或多种)、甜味剂如蔗糖、三氯蔗糖、乙酰舒芬K、阿司帕坦钠或糖精;或增味剂如薄荷、水杨酸甲酯、或橙子香料。任何众所周知的药物赋形剂可掺入剂型中且可参见FDA's Inactive Ingredients Guide, Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版, (Pharmaceutical Press, 2005); Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版, (Pharmaceutical Press,

2009),其均在本文引入作为参考。

[0206] 典型地将透皮组合物配制为含有活性成分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时,活性成分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者,活性成分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的,且通常包括用于提升活性成分或制剂的皮肤渗透和稳定性的其它成分。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。感兴趣的局部递送组合物包括液体制剂,例如洗剂(悬浮液或乳液形式的含有不溶性材料的液体,用于外用,包括喷雾洗剂)和水溶液,半固体制剂,例如凝胶(胶体,其中分散相与分散介质结合以产生半固体材料,例如果冻),乳膏(软固体或稠液体)和软膏(软、油性制剂)和固体制剂,例如局部贴剂。因此,感兴趣的递送载体组分包括但不限于:水包油(O/W)和油包水(W/O)类型的乳液、乳制品、洗剂、乳膏、软膏、凝胶、血清、粉末、面膜、包、喷雾剂、气溶胶、棒和贴片。

[0207] 本文提供的化合物1的固体形式也可以通过透皮装置给药。因此,透皮给药可以使用储库或膜类型的贴剂,或粘合剂基质或其他基质种类的贴剂来完成。感兴趣的递送组合物包括液体制剂,例如洗剂(悬浮液或乳液形式的含有不溶性材料的液体,用于外用,包括喷雾洗剂)和水溶液,半固体制剂,例如凝胶(胶体,其中分散相与分散介质结合以产生半固体材料,例如果冻),乳膏(软固体或稠液体)和软膏(软、油性制剂)和固体制剂,例如局部贴剂。因此,感兴趣的递送载体组分包括但不限于:水包油(O/W)和油包水(W/O)类型的乳液、乳制品、洗剂、乳膏、软膏、凝胶、血清、粉末、面膜、包、喷雾剂、气溶胶、棒和贴片。对于透皮贴剂,活性剂层包括一种或多种活性剂,其中一种是化合物I。在某些实施方案中,基质是粘合剂基质。基质可包括聚合物材料。用于粘合剂基质的合适聚合物包括但不限于:聚氨酯、丙烯酸酯、苯乙烯嵌段共聚物、硅氧烷等。例如,粘合剂基质可包括但不限于丙烯酸酯聚合物、聚硅氧烷、聚异丁烯(PIB)、聚异戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯嵌段聚合物、其组合等。粘合剂的其他实例描述于Satas,“Acrylic Adhesives,”Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology,第2版,pp.396-456(D.Satas,ed.),Van Nostrand Reinhold,New York(1989),其公开内容在此引入作为参考。

[0208] 在某些实施方案中,活性剂层包括渗透增强剂。渗透增强剂可包括,但不限于以下:脂族醇,如但不限于具有12至22个碳原子的饱和或不饱和的高级醇,如油醇和月桂醇;脂肪酸,如但不限于亚油酸、油酸、亚麻酸、硬脂酸、异硬脂酸和棕榈酸;脂肪酸酯,如但不限于肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙基酯,和棕榈酸异丙基酯;醇胺,如但不限于三乙醇胺、三乙醇胺盐酸盐和二异丙醇胺;多元醇烷基醚,如但不限于多元醇的烷基醚如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、二甘油、聚甘油、二甘醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、脱水山梨醇、山梨醇、异山梨醇、甲基葡萄糖苷、寡糖,和还原寡糖、其中多元醇烷基醚中烷基部分的碳原子数优选为6至20;聚氧乙烯烷基醚,如但不限于聚氧乙烯烷基醚、其中烷基部分的碳原子数为6至20、且聚氧乙烯链的重复单元(例如 $-OCH_2CH_2-$)数为1至9,如但不限于聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯鲸蜡基醚、聚氧乙烯硬脂醚,和聚氧乙烯油烯基醚;甘油酯(即、甘油脂肪酸酯),如但不限于具有6至18个碳原子的脂肪酸的甘油酯、甘油二酯、甘油三酯或其组合。在一些实施方案中,所述聚合物基质包括聚乙烯吡咯烷酮。该组合物可进一步包括一种或多种填充剂或一种或多种抗氧化剂。在一些实施方案中,所述透皮制剂可具有多层结构。例如,透皮制剂可具有粘合剂基质和背衬。

[0209] 用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中,本文以引用的方式引入该文献。

[0210] 本发明化合物1的固体形式也可以以持续释放形式或从持续释放药物递送系统施用。代表性持续释放材料的描述可以在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0211] 使用方法

[0212] 本文提供在需要的受试者中治疗疾病,例如,CNS相关的疾病的方法,包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物,例如,本文所述的固体形式的化合物1,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物。在某些实施方案中,所述疾病为CNS相关的疾病,其选自睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍,记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍,自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征和耳鸣。在一些实施方案中,所述疾病为共存的疾病(例如,抑郁症与人格障碍共存或睡眠障碍与人格障碍共存)。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的神经障碍。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的神经障碍。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的精神性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的癫痫发作。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的神经炎性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的青光眼或代谢疾病。在一些实施方案中,所述疾病为本文所述的感觉缺陷障碍。本文还提供使用化合物1,例如,本文所述的固体形式的化合物1,或其药学上可接受的盐或药物组合物,作为神经保护剂的方法。本文还提供使用化合物1,例如,本文所述的固体形式的化合物1,或其药学上可接受的盐或药物组合物,作为止痛剂或控制疼痛的其他药剂的方法。

[0213] 神经障碍

[0214] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如治疗本文所述的疾病,如神经障碍。示例性神经障碍包括,但不限于,本文所述的神经变性疾病、神经发育障碍、神经内分泌障碍和功能障碍、运动障碍和睡眠障碍。

[0215] 神经变性疾病

[0216] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗神经变性疾病。

[0217] 术语“神经变性疾病”包括与神经元的渐进性的结构或功能的丧失或神经元的死亡有关的疾病和障碍。神经变性疾病和障碍包括但不限于:阿尔茨海默病(包括轻度、中度或重度的认知损害的相关症状);肌萎缩性侧索硬化(ALS);缺氧性的和缺血性的损伤;良性健忘;脑水肿;小脑性共济失调,包括McLeod神经棘红细胞增多综合征(MLS);封闭性的颅脑损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如,脊髓损伤和颅脑损伤);痴呆,包括多梗塞性痴呆和老年痴呆;意识错乱;唐氏综合征;脆性X染色体综合征;抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette's syndrome);头部创伤;听力损伤和丧失;亨廷顿病;伦诺克斯综合征(Lennox syndrome);智力迟钝;神经元损伤,包括眼睛的视觉损伤、视网膜病或黄斑变性;大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、围产期窒息和心跳停止之后的神经损伤;帕金森氏症;中风;耳鸣;小管硬化症和病毒感染诱导的神经变性(例如,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和脑病所引起的神经变性)。神经变性

疾病还包括但不限于：大脑中风、血栓栓塞中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、围产期窒息和心跳停止之后的神经损伤。治疗或预防神经变性疾病的方法还包括：治疗或预防神经变性病症特有的神经元功能丧失。

[0218] 神经发育障碍

[0219] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗本文所述的疾病,如神经发育障碍。在一些实施方案中,所述神经发育障碍为自闭症谱系障碍。在一些实施方案中,所述神经发育障碍为史密斯-伦利-奥皮兹三氏综合征(Smith-Lemli-Opitz syndrome)。

[0220] 神经内分泌障碍

[0221] 本文提供可用于治疗神经内分泌障碍及功能障碍的方法。如本文所用,“神经内分泌障碍”或“神经内分泌功能障碍”是指由直接与大脑相关的人体激素产生不平衡所引起的多种病状。神经内分泌障碍包括神经系统与内分泌系统间的相互作用。因为下丘脑和脑下垂体为调节激素产生的两个大脑区域,所以例如创伤性脑损伤引起的对下丘脑或脑下垂体的破坏可影响激素产生及大脑其他神经内分泌功能。在一些实施方案中,神经内分泌障碍或功能障碍与女性健康障碍或病症(例如,本文所述的女性健康障碍或病症)相关。在一些实施方案中,与女性健康障碍或病症相关的神经内分泌障碍或功能障碍是多囊性卵巢综合征。

[0222] 神经内分泌障碍的症状包括(但不限于)行为、情感及睡眠相关的症状、与生殖功能相关的症状及身体症状;包括(但不限于)疲乏、记忆力差、焦虑、抑郁、体重增加或减轻、情感不稳定、注意力不集中、注意困难、失去性欲、不育、闭经、肌肉损失、腹部体脂肪增加、血压低、心跳速率降低、掉发、贫血、便秘、寒冷耐受不良及皮肤干燥。

[0223] 运动障碍

[0224] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗运动障碍。在一些实施方案中,所述运动障碍为特发性震颤,僵人综合征,痉挛状态,Freidrich共济失调,小脑共济失调,张力障碍,图雷特综合征,脆性X-相关的震颤或共济失调综合征,药物诱导或药物治疗诱导的帕金森综合征(例如,安定药诱导的急性静坐不能、急性肌张力障碍、帕金森综合征或迟发性运动障碍、神经阻滞剂恶性综合征或药物诱导的姿势性震颤),共济失调,小脑共济失调,包括McLeod神经棘红细胞增多症综合征(MLS),左旋多巴-诱导的运动障碍,运动障碍,包括运动不能症和运动不能(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底节变性、多系统萎缩、帕金森综合征-ALS痴呆复合体、帕金森氏症、脑炎后帕金森综合征和渐进性核上性麻痹);与肌僵直或无力相关的肌肉痉挛和病症,包括舞蹈病(例如,良性遗传性的舞蹈病、药物诱导的舞蹈病、偏侧颤搐、亨廷顿病、神经棘红细胞增多症、西德纳姆舞蹈病和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽搐(tics),例如,复杂型抽搐、简单抽搐和症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(例如,静止性震颤、姿势性震颤和意向震颤)和肌张力障碍(包括轴性肌张力障碍、张力障碍性指痉挛、偏瘫性肌张力障碍、阵发性的肌张力障碍和局灶性肌张力障碍,例如睑痉挛、口下颌肌张力障碍和痉挛性发声障碍和斜颈)。

[0225] 如本文所用,“运动障碍”是指与过动性运动障碍及肌肉控制相关异常相关的多种疾病及病症。示例性运动障碍包括,但不限于,帕金森病和帕金森综合征(特别通过运动徐

缓定义)、张力障碍、舞蹈病和亨廷顿病、共济失调、震颤(例如,特发性震颤)、肌阵挛和惊吓、抽搐和图雷特综合征、多动腿综合征、僵人综合征和步态障碍。

[0226] 震颤

[0227] 本文所述的方法可用于治疗震颤,例如,式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于治疗小脑性震颤或意向性震颤、肌张力障碍性震颤、特发性震颤、直立性震颤、帕金森病震颤、生理性震颤、心因性震颤、或红核震颤。震颤分别包括遗传性、退行性和特发性疾病,如分别为Wilson疾病、帕金森病和特发性震颤;代谢疾病(例如,甲状腺-甲状旁腺-肝疾病和低血糖);周围神经病(与夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth)、罗-雷二氏病(Roussy-Levy)、糖尿病、复杂性区域性疼痛综合征相关);毒素(烟碱、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯);药物诱导的(发作性睡病药物、三环类、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、甾体、丙戊酸盐、胺碘酮、甲状腺激素、长春新碱);和心因性疾病。临床震颤可分类为生理震颤、增强的生理震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤,和任务和位置特异性震颤)、肌张力障碍性震颤、帕金森病震颤、小脑性震颤、Holmes震颤(即、红核震颤)、软腭震颤、神经病性震颤、毒素或药物诱导的震颤和心因性震颤。

[0228] 震颤是不自主的(有时是节奏性的)肌肉收缩和放松,其可以涉及一个或多个身体部位(例如,手、手臂、眼、脸、头、声带、躯干、腿)的振动或颤搐。

[0229] 小脑性震颤或意向性震颤是在有目的的运动之后发生的肢体的缓慢,广泛的震颤。小脑性震颤是由例如肿瘤、中风、疾病(例如,多发性硬化、遗传性变性病症)引起的小脑中的损伤或对小脑的损伤引起的。

[0230] 肌张力障碍性震颤发生在受张力失常(一种运动障碍,其中持续的无意识肌肉收缩导致扭转和重复运动和/或疼痛和异常的姿势或位置)影响的个体中。肌张力障碍性震颤可能影响身体内的任何肌肉。肌张力障碍性震颤不规则地发生,并且经常可以通过完全休息来缓解。

[0231] 特发性震颤或良性特发性震颤是最常见的震颤类型。特发性震颤可以是轻度的,并且一些是非进展性的,并且可以是缓慢进展的,从身体的一侧开始,但在3年内影响两侧。手最常受影响,但头部,声音,舌,腿和躯干也可能累及。震颤频率可能随着人的年龄下降,但严重程度可能会增加。加重的情绪,压力,发烧,身体疲惫或低血糖可引发震颤和/或增加其严重性。症状通常随时间进展且在发生后可为明显和持续的。

[0232] 直立性震颤(orthostatic tremor)的特征在于快速(例如,大于12Hz)节律性肌肉收缩,其在站立后立即在腿和躯干中发生。在大腿和腿部感觉到痉挛,并且当被要求站在一个地点时,患者可能无法控制地摇晃。直立性震颤可发生在患有特发性震颤的患者中。

[0233] 帕金森病震颤(parkinsonian tremor)是由对大脑内控制运动的结构损伤引起的。帕金森病震颤通常是帕金森病的前兆,并且通常被视为手的“滚丸”动作,也可能影响下巴,唇,腿和躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后开始。运动在一个肢体或身体的一侧开始,并且可以进展到包括另一侧。

[0234] 生理性震颤可发生在正常个体中并且没有临床意义。它可以在所有自愿的肌肉群中看到。生理性震颤可由某些药物,酒精戒断或包括活动过度的甲状腺和低血糖的医学状况引起。震颤通常具有约10Hz的频率。

[0235] 心理性震颤或歇斯底里震颤可发生在休息或姿势或动力运动期间。患有心理性震颤的患者可能具有转变障碍或另一种精神疾病。

[0236] 红核性震颤(rubral tremor)的特征在于粗略的慢震颤,其可以在静息,姿势和有意的情况下存在。震颤与影响中脑中的红核的状况,经典的不寻常中风相关。

[0237] 帕金森病影响脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵直、震颤、言语和步态的变化。帕金森综合征的特征是震颤、运动迟缓、僵硬和姿势不稳定。帕金森综合征与帕金森病有一些共同症状,但是为症状复合体,而不是进行性神经变性疾病。

[0238] 肌张力障碍是一种运动障碍,其特征在于持续或间歇性肌肉收缩,引起异常,经常为重复的运动或姿势。肌张力障碍运动可以被图案化、扭曲,并且可能是震颤的。肌张力障碍通常由自发性动作引起或恶化,并与泛滥的肌肉活动相关。

[0239] 舞蹈病是一种神经障碍,其特征是通常影响肩膀、臀部和脸部的急动性不自主运动。亨廷顿舞蹈病是导致脑神经细胞消退的遗传疾病。症状包括不受控制的动作、笨拙和平衡问题。亨廷顿氏病可以阻碍走路、谈话和吞咽。

[0240] 共济失调是指失去对身体运动的完全控制,并可能影响手指、手、手臂、腿部、身体、言语和眼睛运动。

[0241] 肌阵挛和惊吓是对突发和意想不到的刺激的反应,可以是声学、触觉、视觉或前庭。

[0242] 抽搐是一种非自主的运动,通常会突然发作,简短、重复、但无节奏,通常模仿正常行为,通常发生在正常活动的背景之外。抽搐可以分为运动性或发声性,运动性抽搐与运动相关,而发声性抽搐与声音相关。抽搐可以被描述为简单或复杂的。例如,简单的运动性抽搐仅涉及限于特定身体部位的几个肌肉。

[0243] 图雷特综合征是一种遗传性神经精神障碍,发病于儿童期,其特征是多发运动抽搐和至少一种发声性抽搐。

[0244] 多动腿综合征是一种神经性感觉运动障碍,其特征在于静止时移动腿部的压倒性冲动。

[0245] 僵人综合征是一种进行性运动障碍,其特征是无意识的疼痛痉挛和肌肉的僵硬,通常涉及下背部和腿部。僵硬的步态与夸张的腰椎前凸过度通常是结果。通常观察到具有椎旁轴向肌肉持续运动单位活动的EMG记录的特征性异常。变体包括“僵硬肢体综合征”,产生通常影响远端腿部和脚部的局部僵硬。

[0246] 步态障碍是指由神经肌肉、关节炎或其他身体变化引起的步行方式或风格的异常。步态根据负责异常运动的系统进行分类,包括偏瘫步态,双侧瘫痪步态,神经性步态,肌病步态,帕金森步态,舞蹈病样步态,共济失调步态和感觉步态。

[0247] 睡眠障碍

[0248] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗睡眠障碍。在一些实施方案中,所述睡眠障碍与另一疾病并存(例如,睡眠障碍与人格障碍并存)。

[0249] 精神性疾病

[0250] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗本文所述的疾病,如精神性疾病。示例

性精神性疾病包括,但不限于,本文所述的心境障碍、焦虑障碍、精神病性障碍和冲动控制障碍。

[0251] 心境障碍

[0252] 本文还提供了治疗心境障碍的方法,受损心境障碍例如临床抑郁、分娩后或产后抑郁、围产期抑郁症、非典型抑郁、忧郁型抑郁、精神病性严重抑郁症、紧张型抑郁、季节性情感障碍、心境恶劣、双重抑郁、抑郁性人格障碍、复发性短暂抑郁、轻度抑郁障碍、双相性精神障碍或躁狂抑郁性障碍、因慢性医学病状引起的抑郁、共病抑郁症、耐治疗性抑郁、难治性抑郁、自杀倾向、自杀观念或自杀行为。在一些实施方案中,本文所述的方法向患有抑郁症(例如,中度或重度抑郁症)的受试者提供治疗效果。在一些实施方案中,所述心境障碍与本文所述的疾病或障碍相关(例如,神经内分泌疾病和障碍、神经变性疾病和障碍(例如,癫痫)、运动障碍、震颤(例如,帕金森病)、女性健康疾病或病症)。

[0253] 临床抑郁症也称为重度抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、重度抑郁症、单相抑郁症、单相障碍和复发性抑郁症,并且是指以普遍持续的低情绪为特征的精神障碍,伴有低自尊心和在正常的愉快的活动中的兴趣或快乐的丧失。有些临床抑郁症患者睡眠困难,体重减轻,一般感到焦虑和易怒。临床抑郁症影响个人的感觉,思考和行为,并可能导致各种情绪和身体问题。患有临床抑郁症的个体可能难以进行日常活动,并使个体感觉如同生命不值得活一样。

[0254] 围产期抑郁症是指妊娠中的抑郁症。症状包括易怒、哭泣、感觉到不宁、难以睡眠、极度耗竭(情绪和/或身体)、食欲改变、聚焦困难、焦虑和/或担心增加、与婴儿和/或胎儿的分离感及对从前令人快乐的活动失去兴趣。

[0255] 分娩后抑郁(PND)也称为产后抑郁症(PPD),并且是指一种在分娩后影响女性的临床抑郁症。症状可以包括悲伤,疲劳,睡眠和饮食习惯的改变,性欲减退,哭泣发作,焦虑和易怒。在一些实施方案中,PND是治疗抗性抑郁症(例如,如本文所述的治疗抗性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如,如本文所述的难治性抑郁症)。

[0256] 在一些实施方案中,患有PND的受试者在怀孕期也经历抑郁症,或抑郁症的症状。这种抑郁症在本文称为围产期抑郁症。在一个实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者经历PND的风险增加。

[0257] 非典型抑郁(AD)的特征在于情绪反应性(例如,矛盾的兴趣缺失(paradoxical anhedonia))和积极性,显著的体重增加或食欲增加。患有AD的患者还可能具有过度的睡眠或嗜睡(睡眠过度),肢体重度的感觉和作为对感知的人际间排斥的超敏性的结果的显著的社会障碍。

[0258] 忧郁性抑郁症(Melancholic depression)的特征在于在大多数或所有活动中丧失快乐(兴趣缺失),对愉悦刺激反应失败,抑郁情绪比悲伤或损失情绪更明显,过度体重减轻或过度内疚。

[0259] 精神性重度抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症是指重度抑郁发作,特别是忧郁症性质,其中个体经历精神病症状,例如妄想和幻觉。

[0260] 紧张性抑郁症是指涉及运动行为和其它症状紊乱的重度抑郁症。个体可能变得沉默和木僵,并且是不动的或展示无意义或奇怪的运动。

[0261] 季节性情感障碍(SAD)是指一种季节性抑郁症类型,其中个体在秋季或冬季有抑

郁发作的季节性模式。

[0262] 心境恶劣是指与单相抑郁相关的状况,其中相同的身体和认知问题是明显的。它们不那么严重,往往更持久(例如,至少2年)。

[0263] 双重抑郁(Double depression)指持续至少2年的相当抑郁的情绪(恶劣心境),并且由重度抑郁症的时期分隔。

[0264] 抑郁性人格障碍(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0265] 复发性短暂性抑郁(RBD)是指个体具有约每月一次的抑郁发作的状况,每次发作持续2周或更少,通常小于2-3天。

[0266] 轻度抑郁症或轻微抑郁是指其中存在至少2种症状达2周的抑郁症。

[0267] 由慢性医学状况引起的抑郁症是指由慢性医学状况如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性压力引起的抑郁症。

[0268] 治疗抗性抑郁症是指已经对个体治疗抑郁症但是症状没有改善的状况。例如,抗抑郁药或心理咨询(心理治疗)不能缓解患有治疗抗性抑郁症的个体的抑郁症状。在一些情况下,具有治疗抗性抑郁症的个体的症状改善,但复发。难治性抑郁症发生在对标准药理治疗包括三环抗抑郁药、MAOI、SSRI、以及双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药,以及非药理治疗(例如,心理治疗、电休克治疗、迷走神经刺激和/或经颅磁刺激)有抗性的患有抑郁症的患者中。

[0269] 术后抑郁症是指手术程序后的抑郁感(例如因必须面对某人死亡所致)。例如,受试者可持久地感觉到悲伤或空虚、对平常喜欢的爱好及活动失去快乐或兴趣或持久的无价值或绝望感。

[0270] 与女性的健康病症或障碍相关的情绪障碍是指与女性的健康病症或障碍(例如本发明所述)相关(例如源自该病症或障碍)的情绪障碍(例如抑郁症)。

[0271] 自杀性、自杀意念、自杀行为是指个人自杀的倾向。自杀意念涉及对自杀的想法或不寻常的关注。自杀意念的范围极大变化,从例如短暂的想法到广泛的想法、详细的计划、角色扮演、不完全的尝试。症状包括谈论自杀、获得自杀的手段、退出社交联系、关注死亡、感觉陷入困境或无望的情况、增加使用酒精或毒品、做风险或自我毁灭的事情、告别别人就像他们不会再见一样。

[0272] 抑郁症或人格障碍也可能与另一种疾病共存。例如,抑郁症可能与人格障碍共存。在另一个例子中,人格障碍可能与睡眠障碍共存。

[0273] 抑郁的症状包括持续的焦虑或悲伤的感觉、无助的感觉、无望、悲观主义、无价值、低能量、不安、睡眠困难、失眠、易怒、疲劳、运动挑战,对兴趣活动或爱好的兴趣丧失、丧失集中力、丧失活力、自尊心差、缺乏积极的想法或计划、过度睡眠、进食过量、食欲下降、失眠、自我伤害、自杀想法和自杀企图。症状的存在、严重性、频率和持续时间可以根据具体情况而变化。抑郁症的症状和其缓解可由内科医生或心理学家(例如,通过精神状态检查)确定。

[0274] 焦虑障碍

[0275] 本文提供了治疗焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、惊恐性障碍、强迫症、恐惧症、创伤后应激障碍)的方法。焦虑症是一总称,包括若干不同形式的异常和病态恐惧以及焦虑。现行的精神病学诊断标准能够辨别多种焦虑症。

[0276] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其特征为:焦虑状态持久,不能集中于任何一个目标或情况。患有广泛性焦虑症的患者感受到非特定性的持久性恐惧和烦恼,并且变得过度地关心日常事物。广泛性焦虑症是最常见的焦虑症,影响年长的成人。

[0277] 在恐慌病症中,遭受强烈恐怖和恐惧的暂时性发病的人,通常显现发抖、晃动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难。APA将这些恐慌发作定义为突然出现的恐惧或不适,在十分钟以内达到最高峰,可以持续几个小时,并且可以通过紧张、恐惧或甚至锻炼而引发;不过,具体病因并不总是很明显。除了复发性的意外恐慌发作之外,恐慌病症的诊断还要求所述发病具有长期结果:对发病的可能性烦恼、对将来的发病持久恐惧或与发病相关的行为出现显著变化。相应地,遭受恐慌病症的人感受到的症状甚至超出特定恐慌急性发作的范围。通常,恐慌患者注意到心跳的正常变化,使得他们认为他们的的心脏有毛病,或他们即将出现另一次恐慌发作。在一些情况下,在恐慌发作期间,人体机能的意识增高(警觉过度),其中,任何可察觉的生理变化被认为是可能危及生命的疾病(即,极端臆想症)。

[0278] 强迫性的强迫性障碍是焦虑症的一种类型,主要以重复性的强迫观念(痛苦、持久和侵入的想法或想象)和强迫症(迫切进行具体行动或习惯)为特征。可以在某种程度上把OCD思维模式比作迷信,它涉及一种相信事实上不存在的因果关系。通常,过程完全不合逻辑;例如,可能采用特定行走模式的强迫症,以减轻威胁伤害的强迫观念。在很多情况下,强迫症完全莫名其妙,简单地强迫完成神经所引发的习惯。在少数情况下,OCD患者可能只有强迫观念感受,没有明显的强迫症;更少数的患者只有感受到强迫症。

[0279] 焦虑症的单一最大类型是恐惧症,它包括具体刺激或情况所引发的恐惧和焦虑的所有病例。患者从遇到他们恐惧的目标开始,典型地预测恐怖结果,所述目标可以是动物到位置到体液的任何东西。

[0280] 创伤后精神紧张性障碍或PTSD是起因于外伤性经历的焦虑症。外伤后的应激可以起因于极端情况,例如,格斗、强奸、挟为人质或甚至严重事故。它还可以起因于长期(慢性)接触严重的紧张性刺激,例如,能够忍受单一作战但不能应付连续作战的士兵。共同症状包括重现、逃避行为和压抑。

[0281] 精神病性障碍

[0282] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗精神病性障碍。在一些实施方案中,所述冲动控制障碍为精神分裂症或双相性精神障碍。在一些实施方案中,所述精神病性障碍为精神分裂症。在一些实施方案中,所述精神病性障碍为双相性精神障碍。

[0283] 双相性精神障碍或躁狂抑郁症引起极度情绪波动,包括情绪高涨(躁狂或轻躁狂)和情绪低落(抑郁)。

[0284] 冲动控制障碍

[0285] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗冲动控制障碍。在一些实施方案中,所述冲动控制障碍为神经性厌食或酒精戒断。在一些实施方案中,所述冲动控制障碍为神经性厌食。在一些实施方案中,所述冲动控制障碍为神经性厌食。

[0286] 癫痫症

[0287] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接

受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗癫痫症。在一些实施方案中,所述癫痫症为癫痫。在一些实施方案中,癫痫症是癫痫持续状态,例如惊厥性癫痫持续状态,例如早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态或超难治性癫痫持续状态。在一些实施方案中,癫痫症是局灶性癫痫发作、其伴有运动(自动症、张力缺乏、阵挛、癫痫痉挛、运动过度、肌阵挛和强直)或非运动(自主、行为停滞、认知、情绪和感觉)发作、全身性癫痫发作伴有运动(强直-阵挛、阵挛、肌阵挛、肌阵挛-强直-阵挛、肌阵挛-张力缺乏、张力缺乏、癫痫痉挛)或非运动(失神)发作、癫痫发作伴有未知运动(强直-阵挛、癫痫痉挛)或非运动性(行为停止)发作、与临床综合征相关的癫痫发作,例如Dravet综合征、雷特综合征、Lennox Gasteau综合征、结节性硬化症、Angelmans综合征、月经性癫痫。在一些实施方案中,癫痫症是由情感分裂性精神障碍或用于治疗精神分裂症的药物引起的癫痫发作。

[0288] 癫痫

[0289] 癫痫是以随着时间的推移而重复的癫痫发作为特征的脑病。类型的癫痫可以包括但不局限于:普遍性癫痫,例如,儿童失神癫痫、少年肌肉阵挛性癫痫、觉醒时的癫痫大发作、韦斯特综合征、Lennox-Gastaut综合征、部分性癫痫,例如,颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童期的良性局灶性癫痫。

[0290] 癫痫持续状态(SE)

[0291] 癫痫持续状态(SE)可以包括,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、或超难治疗的癫痫持续状态;非抽搐性癫痫持续状态,例如,全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特点在于:存在惊厥性癫痫持续状态的癫痫发作,并且可以包括早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态。可用一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。确定的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续发作。难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续发作,并且通常进行全身麻醉。超难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法、二线疗法和全身麻醉进行治疗,但还持续发作24小时或更长时间。

[0292] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括,例如,局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如,复杂的部分非惊厥性癫痫持续状态、简单的部分非惊厥性癫痫持续状态、轻度非惊厥性癫痫持续状态、全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如,迟发性失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[0293] 癫痫发作

[0294] 癫痫发作是在脑中的异常电活性的发作之后出现的物理发现或行为变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。当人的身体快速并且不能控制地晃动时,是惊厥。在惊厥期间,人的肌肉反复地收缩和松弛。

[0295] 基于行为和大脑活动的类型,癫痫发作被分成两个大类:全身性和部分性(还称为局部或局灶性)癫痫发作。癫痫发作类型的分类,能够帮助医生诊断患者是否患有癫痫。

[0296] 电脉冲遍及整个脑部,引起全身性癫痫发作,而电脉冲在脑的相对小部分中,则引起部分性发作(至少在初始的时候)。产生癫痫发作的脑的部分有时称为病灶。

[0297] 全身性癫痫发作有六个类型。最常见的和突出的,并因此是最众所周知的,是全身性惊厥,还称为大发作。在这类癫痫发作中,患者丧失意识,并且通常崩溃。意识丧失之后,持续全身性身体变硬(称为癫痫发作的“强直”阶段)30至60秒,然后强烈痉挛(“阵挛”阶段)30至60秒,而后患者深度睡眠(“发作后”或癫痫发作之后的阶段)。在大发作期间,可能出现损伤和意外,例如,咬舌和尿失禁。

[0298] 失神性发作导致短时意识丧失(只有几秒),同时几乎没有症状。患者(通常大部分是儿童)典型地中止活动,并且发呆。这些发作突然地开始和结束,并且一天可以出现若干次。患者通常没有意识到他们出现发作,只不过他们可以意识到“失去时间”。

[0299] 肌肉阵挛性发作包括偶发性痉挛,通常在身体的两侧。患者有时将痉挛描述为暂时性点击。当发作强烈时,这些发作可以导致掉落或无意地投掷物体。

[0300] 阵挛性发作是重复的、有节奏的痉挛,它同时涉及身体的两侧。

[0301] 强直性发作的特点在于肌肉变硬。

[0302] 无张力性癫痫发作包括肌张力的突然和全身性丧失,尤其是臂和腿,通常导致跌倒。

[0303] 本申请所述的癫痫发作可以包括癫痫发作;急性反复癫痫发作;密集癫痫发作;连续癫痫发作;无间断的癫痫发作;长时间的癫痫发作;周期性癫痫发作;癫痫持续状态发作,如,难治性惊厥性癫痫持续状态,非惊厥性癫痫持续状态发作;难治性癫痫发作;肌阵挛癫痫发作;强直癫痫发作;强直-阵挛癫痫发作;单纯部分性癫痫发作;复杂部分性癫痫发作;继发全身癫痫发作;非典型失神癫痫发作;失神癫痫发作;失张力癫痫发作;良性Rolandic癫痫发作;高热癫痫发作;情绪癫痫发作;局灶癫痫发作;痴笑癫痫发作;全身原发性癫痫发作;婴儿痉挛;杰克逊癫痫发作;双侧巨大肌阵挛癫痫发作;多灶性癫痫发作;新生儿癫痫发作;夜间癫痫发作;枕叶癫痫发作;创伤后癫痫发作;微小癫痫发作;Sylvan癫痫发作;视觉反射性癫痫发作;或戒断癫痫发作(withdrawal seizure)。在一些实施方案中,所述癫痫发作为与Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、结节性硬化复合症、雷特综合征或PCDH19女性小儿癫痫相关的全身发作。

[0304] 神经炎性疾病

[0305] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗本文所述的疾病,如神经炎性疾病。在一些实施方案中,所述神经炎性疾病为多发性硬化或与链球菌感染相关的儿童自身免疫性神经精神性疾病(PANDAS)。

[0306] 镇痛/疼痛控制

[0307] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如作为止痛剂或控制疼痛的其他药剂。在一些实施方案中,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的组合物,可用作止痛剂或控制疼痛的其他药剂以治疗炎性痛、神经性疼痛、纤维肌痛、或周围神经病。

[0308] 感觉缺陷障碍

[0309] 式(I)的化合物,例如,化合物1的固体形式,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如用于治疗本文所述的疾病,如感觉缺陷障碍。在一些实施方案中,所述感觉缺陷障碍为耳鸣或共感觉。在一些实施方案中,所述感觉缺陷障

碍是听力障碍和/或损失。

实施例

[0310] 为了可以更全面地理解本文所述的发明,提出了以下实施例。本申请中描述的实施例用于说明本文提供的结晶固体形式,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0311] 实施例1. 固体形式A的制备.

[0312] 形式A通过以下制备,在低于10°C将粗化合物1作为浆液在乙酸乙酯中搅拌,然后过滤且真空干燥。其也通过以下形成:将粗化合物1溶解于二氯甲烷,然后用乙酸乙酯在真空重浓缩该溶液两次至干燥。

[0313] 实施例2. 各种湿法结晶方法以获得本发明的其他固体形式。

[0314] 为了找到新的结晶形式,使用形式A作为起始材料评估不同的结晶方法。除形式A外,用这些方法鉴定了13种结晶形式(B、C、D、E、F、H、I、J、K、L、M、N和O)。

[0315] 缓慢蒸发

[0316] 在8种不同的溶剂体系中进行缓慢蒸发结晶实验。在每个实验中,将约10mg形式A溶于1.5mL玻璃小瓶中的0.4至1.0mL溶剂中。使用穿有3至5个孔的Parafilm®密封玻璃小瓶以允许溶剂蒸发。

[0317] 浆液转化

[0318] 在每个实验中,将约10至20mg的形式A悬浮在0.5mL溶剂或溶剂混合物中。在室温或50°C下搅拌48小时后,通过离心分离固体用于分析(湿样品)。如果悬浮液变成澄清溶液,则将澄清溶液保持在环境条件下以缓慢蒸发。

[0319] 反溶剂添加

[0320] 在每个实验中,将约10mg的形式A溶解在0.1至1mL的每种溶剂中以获得澄清的溶液。以50μL的增量添加反溶剂直至观察到沉淀,或反溶剂的总体积达到溶剂体积的20倍。然后通过离心分离沉淀物用于分析(湿样品)。在观察到澄清溶液的情况下,进行缓慢蒸发实验。

[0321] 缓慢冷却

[0322] 在每个实验中,在50°C下将约10mg的形式A悬浮在0.8至1.0mL的每种溶剂混合物中。立即用0.2μm过滤器过滤所得悬浮液,收集滤液并以0.1°C/min的速率从50°C冷却至5°C。然后通过以10,000rpm离心3至5分钟来分离沉淀物以进行分析(湿样品)。

[0323] 溶液蒸汽扩散

[0324] 在每个实验中,在3mL玻璃小瓶中将约10mg的形式A溶解在合适的溶剂中以获得澄清溶液。然后将小瓶置于含有3mL反溶剂的20mL玻璃小瓶中并密封。将该系统在室温下保持7天,留出足够的时间进行固体沉淀。通过以10,000rpm离心3至5分钟分离固体并分析(湿样品)。在没有观察到沉淀的情况下,将样品保持在环境条件下以缓慢蒸发。

[0325] 固体蒸汽扩散

[0326] 在每个实验中,将约10mg形式A置于3mL玻璃小瓶中,然后将其密封到含有3mL特定溶剂的20mL玻璃小瓶中。将该系统在室温下保持7天,使有机蒸气有足够的时间与固体相互作用。然后分析固体(湿样品)。

[0327] 快速蒸发

[0328] 在每个实验中,将约10mg的形式A溶解在1.5mL玻璃小瓶中的0.5至1.0mL的每种溶剂中。在打开盖子的情况下将视觉上清澈的溶液保持在环境条件以便快速蒸发。然后分析通过蒸发获得的固体(干燥样品)。

[0329] 反向添加反溶剂

[0330] 在每个实验中,将约20mg的形式A溶解在0.2至0.6mL的每种溶剂中以获得澄清的溶液。在室温条件下将溶液加入到含有2.0mL的每种反溶剂的玻璃小瓶中。将形成的沉淀物以10,000rpm离心3至5分钟进行分析(湿样品)。在没有观察到沉淀的情况下,对剩余的溶液进行缓慢蒸发实验。

[0331] 水活度实验

[0332] 用H₂O和乙腈进行水活度实验,范围为0至1水活度(a_w),间隔为0.2。将约10mg形式A称入1.5mL小瓶中,并加入0.5mL溶剂混合物。在室温下以1000rpm的速率搅拌悬浮液。通过离心(10000rpm,3分钟)从样品中除去残留的溶剂。

[0333] 实施例3.固体形式B的制备

[0334] 通过缓慢蒸发、在二氯甲烷(DCM)/正庚烷溶剂系统中的浆液转化、反溶剂添加、固体蒸汽扩散和在多种溶剂体系中的缓慢冷却结晶技术来制备形式B。本发明中表征的形式B的同晶型体是通过浆液转化技术从二氯甲烷(DCM)/正庚烷中和通过反溶剂添加技术从四氢呋喃(THF)/正庚烷或氯仿(CHCl₃)/甲基叔丁基醚(MBTE)中获得的。

[0335] 实施例4.固体形式C的制备.

[0336] 形式C通过浆液转化结晶技术在50℃在异丙醇(IPA)和异丙基乙酸酯(IPAc)中从形式A制备。

[0337] 实施例5.固体形式D的制备.

[0338] 形式D在室温(RT)条件通过反溶剂添加结晶技术在四氢呋喃(THF)/水(H₂O)中从形式A制备。

[0339] 实施例6.固体形式E的制备.

[0340] 形式E在环境室温(RT)条件通过反溶剂添加结晶技术在1,4-二噁烷/正庚烷中从形式A制备。

[0341] 实施例7.固体形式F的制备.

[0342] 形式F在环境室温(RT)条件通过反向反溶剂添加结晶技术在1,4-二噁烷/正庚烷中从形式A制备。

[0343] 实施例8.固体形式H的制备.

[0344] 形式H通过溶液蒸汽扩散结晶技术在正庚烷中在室温(RT)条件制备。

[0345] 实施例9.固体形式I的制备.

[0346] 形式I通过缓慢冷却结晶技术在甲醇(MeOH)中在室温(RT)条件制备。

[0347] 实施例10.固体形式J的制备.

[0348] 形式J通过固体蒸汽扩散结晶技术在MeOH中在室温(RT)条件制备。

[0349] 实施例11.固体形式K的制备.

[0350] 形式K通过将形式A、B、C、E或F加热至升高的温度制备。分析的形式K的样品通过将形式F加热至100℃制备。

[0351] 实施例12.固体形式L的制备.

- [0352] 形式L通过将形式B在环境条件存储在密封瓶中一个月制备。
- [0353] 实施例13. 固体形式M的制备。
- [0354] 形式M通过将形式B在环境条件存储在密封瓶中一个月制备。
- [0355] 实施例14. 固体形式N的制备。
- [0356] 当试图复制形式F的形成时, 通过反向反溶剂添加结晶技术在1,4-二噁烷/正庚烷中制备形式N。
- [0357] 实施例15. 固体形式O的制备
- [0358] 形式O由水活度结晶技术在H₂O/乙腈 (ACN) (0.041:0.959v/v; a_w=0.6) 中制备。乙腈在形式O形成中起重要作用, 并且可能需要该溶剂以产生这种形式。
- [0359] 实施例16. 通过XRPD表征固体形式A-O。
- [0360] 在整个该研究中, 使用具有12孔自动进样器台的PANalytical Empyrean X射线粉末衍射仪进行分析。使用的XRPD参数列于表8中。仪器的分辨率校准每6个月进行一次, 并且在样品台改变后进行灵敏度测量。硅 (Si) 压制粉末样品用作参考标准。
- [0361] 表8. XRPD的参数
- [0362]

反射模式的参数	
X-射线波长	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1.544426 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 强度比: 0.50
X-射线管设置	45 kV, 40 mA
发散狭缝	自动
扫描方式	连续
扫描范围 ($^{\circ}2\theta$)	3° 至 40°
步长 ($^{\circ}2\theta$)	0.017 $^{\circ}$
扫描速度 ($^{\circ}/\text{min}$)	~10

- [0363]
- [0364] 形式A: 通过XRPD观察到形式A为结晶的, 如图1A所示。
- [0365] 形式B: 图2A中的XRPD图显示形式B-1为结晶的。图2B中的XRPD图显示形式B-1、B-2和B-3为结晶的。
- [0366] 形式C: 图3A中的XRPD图显示形式C为结晶的。
- [0367] 形式D: 如图4A中提供的所获得的XRPD图中所示, 形式D是结晶的。XRPD分析还表明, 在环境条件下干燥后, 形式D转化为形式A, 如图4B所示。
- [0368] 形式E: 基于图5A中湿样品的所得XRPD图, 观察到形式E是结晶的。在环境室温条件下干燥后, 形式E转化为表现出低结晶度的形式A和C的混合物。
- [0369] 形式F: 在图6A中在真空中获得的干燥样品的XRPD图显示形式F是结晶的。
- [0370] 形式H: 图7A中的湿样品的所得XRPD图显示形式H为结晶的。XRPD分析表明, 在环境条件下干燥3天后, 形式H转变为形式A, 如图7B所示。
- [0371] 形式I: 图8A中的湿样品的所得XRPD图显示形式I为结晶的。XRPD分析表明, 在环境条件下干燥3天后, 形式I转变为形式A, 如图8B所示。

[0372] 形式J:图9A中的湿样品的所得XRPD图显示形式J为结晶的。XRPD分析表明,在环境条件下干燥3天后,形式J转变为形式A,如图9B所示。

[0373] 形式K:图10A中的所得XRPD图显示形式K为结晶的。

[0374] 形式L:图11A中的所得XRPD图显示形式L为结晶的。在环境条件下3天后,形式L转变成形式B和M的混合物,如图11B中所示的XRPD图所示。

[0375] 形式M:图12中的所得XRPD图显示形式M具有低结晶度。

[0376] 形式N:图13中干燥样品在环境条件下的XRPD图显示形式N是结晶的。图13B中的XRPD图显示在环境条件下过夜,形式N转变为形式A。

[0377] 形式O:图14A中的所得XRPD图显示形式O是结晶的。

[0378] 实施例17. 制备形式A和形式C的单晶的方法。

[0379] 形式A:通过在50℃至5℃的异丙醇中缓慢冷却获得适于结构测定的单晶。

[0380] 形式C:使用形式C晶种,在25℃到5℃,在乙酸异丙酯/丙酮(6:1,v/v)共溶剂中以0.01℃/min的速率缓慢冷却,获得适于结构测定的单晶。

[0381] 实施例18. 形式A和形式C的单晶X射线衍射数据。

[0382] 使用Bruker D8Venture衍射仪(Mo K α 辐射, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 在290 (2) K收集来自形式A(表9)和形式C(表10)的棱柱状晶体的X射线强度数据。从获得的数据求解形式A和C的晶体结构。

[0383] 表9. 形式A的单晶的晶体数据和结构精修:

[0384]

经验式	$C_{25}H_{35}N_3O_2$
式量	409.56
温度	100(2) K
波长	0.71073 Å
晶系, 空间群	单斜 $P2_1$
晶胞尺寸	$a = 9.379(3)$ Å $b = 9.922(3)$ Å $c = 12.092(4)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101.606(9)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
体积	$1102.2(6)$ Å ³
Z, 计算的密度	2, 1.234 Mg/m^3
吸收系数	0.079 mm^{-1}
F(000)	444
晶体大小	$0.30 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}^3$
用于数据收集的 θ 范围	$2.22 - 27.56^\circ$
限制指数	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$ $-15 \leq l \leq 15$
收集的反射/独特的	23466 / 5060 [R(int) = 0.0670]

[0385]

完全性	99.9 %
精修方法	关于 F^2 的全矩阵最小二乘
数据/限制/参数	5060/1/274
关于 F^2 的拟合优度	1.071
最终 R 指数 [$I > 2\text{Sigma}(I)$]	$R_1 = 0.0425$ $wR_2 = 0.0989$
最大衍射峰和孔	0.309 和 $-0.368 \text{ e} \cdot \text{Å}^{-3}$
绝对结构参数	1.5(11)

[0386] 表10. 形式C的单晶的晶体数据和结构精修:

[0387]

经验式	$C_{25}H_{35}N_3O_2$
式量	409.56
温度	290(2) K
波长	0.71073 Å
晶系, 空间群	斜方晶 $P2_12_12_1$
晶胞尺寸	$a = 9.6642(8) \text{ Å}$ $b = 9.8676(8) \text{ Å}$ $c = 23.9408(19) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
体积	$2283.1(3) \text{ Å}^3$
Z, 计算的密度	4, 1.192 mg/m ³
吸收系数	0.076 mm^{-1}
F(000)	888
晶体大小	0.28 x 0.05 x 0.03 mm ³
用于数据收集的 θ 范围	$2.71 - 27.61^\circ$
限制指数	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$ $-31 \leq l \leq 31$
收集的反射/独特的	33905 / 5265 [R(int) = 0.0823]
完全性	99.3 %
精修方法	关于 F^2 的全矩阵最小二乘
数据/限制/参数	5265/7/272
关于 F^2 的拟合优度	1.042

[0388]

最终 R 指数 [$I > 2\text{Sigma}(I)$]	$R_1 = 0.0647$ $wR_2 = 0.1128$
最大衍射峰和孔	0.248 和 $-0.335 \text{ e} \cdot \text{Å}^{-3}$
绝对结构参数	0.0(19)

[0389] 实施例19. 形式A和形式C的单晶结构的晶胞。

[0390] 形式A的沿b轴的晶胞在图1B中描绘。形式C沿b轴的晶胞在图3B中描绘。

[0391] 实施例20. 通过温度依赖性仪器方法 (TGA、DSC和VT-XRPD) 表征固体形式A-0。

[0392] 使用来自TA Instruments的TA Q500/Q5000TGA收集热重分析 (TGA) 数据, 并使用来自TA Instruments的TA Q200/Q2000DSC进行差示扫描量热法 (DSC)。使用的仪器参数在

表11中提供。

[0393] 表11.TGA和DSC测试的参数

[0394]

参数	TGA	DSC
方法	Ramp	Ramp
样品盘	铂, 打开	铝, 卷曲
温度	室温至 350 °C	室温至 300 °C
加热速率	10 °C/min	10 °C/min
净化气体	N ₂	N ₂

[0395] 为了补充温度依赖性研究并确认固体形式的溶剂化状态,使用氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆)作为溶剂,在Bruker 400MHz NMR光谱仪上收集溶液NMR。

[0396] 形式A:进行TGA和DSC且在图1C中提供细节。形式A的热重分析导致在高达200°C有1.0%重量损失。在DSC曲线上在157.2°C (发生温度)观察到吸热,表示形式A转变为形式K,随后是在203.8°C (发生温度)的形式K的急剧熔化峰。通过VT-XRPD进行向形式K的转化的验证,如图1D所示。

[0397] 形式B-1:进行TGA和DSC,并且在图2C中提供它们各自的曲线。TGA曲线显示2阶段重量损失,在高达76°C有5.7%残留溶剂损失,然后在高达200°C有8.5%损失(去溶剂化)。DSC曲线在87.2°C和211.7°C (发生温度)处显示2个吸热峰(发生温度),分别对应于溶剂的损失(转化为形式K)和形式K的熔点。通过XRPD分析表明,在加热至100°C时,形式B-1转变为形式K,如图2D所示。基于图2G中所示的¹H NMR数据,形式B是正庚烷溶剂化物,摩尔比为1:0.4化合物1:正庚烷(按重量计约8.9%正庚烷),这与TGA结果非常一致。摩尔比为1:0.06的化合物1:DCM(1.2%重量)的残余DCM也在¹H NMR数据中观察到。

[0398] 形式B-2:该同晶型体的TGA显示在图2E中,连同其他两个同晶型体的TGA曲线。图2F所示的该同晶型体的DSC曲线以及其他两个同晶型体的叠加图,展示两个吸热,一个在T_{发生}为85.4°C,一个在T_{发生}为212.2°C。图2H中的¹H NMR谱显示形式B是正庚烷溶剂化物,摩尔比为1:0.3化合物1:正庚烷,未观察到THF。

[0399] 形式B-3:该同晶型体的TGA显示在图2E中,连同其他两个同晶型体的TGA曲线。图2F所示的该同晶型体的DSC曲线以及其他两个同晶型体的叠加图,展示两个吸热,一个在T_{发生}为69.2°C,一个在T_{发生}为211.6°C。图2I中的¹H NMR谱显示形式B是氯仿溶剂化物,摩尔比为1:0.5的化合物1:氯仿,检测到残留的甲基叔丁基醚。

[0400] 形式C:进行TGA和DSC,并且在图3C中提供它们各自的曲线。TGA曲线显示,在低于50°C发生4.3%的重量损失,表明松散保持的溶剂或外来溶剂,可能由于干燥不充分而存在。DSC曲线在183.8°C和211.0°C (发生温度)下显示出2个吸热峰。通过将形式C加热至185°C (这导致形式转变为形式K)进行在183.8°C吸热的进一步研究,如图3D所示。在有和没有氮气(N₂)流动的情况下,在形式C上进行VT-XRPD分析,以研究从空气中的可能再水合。如图3E所示,在有和没有N₂的情况下没有观察到差异,表明形式C是无水物。

[0401] 形式F:进行TGA和DSC,并且在图6B中提供它们各自的曲线。TGA曲线显示,在高达200°C有19.7%的总重量损失。DSC曲线在63.1°C和210.7°C (发生温度)下显示出2个吸热

峰,分别对应于溶剂的损失(转化为K型)和形式K的熔点。这进一步通过在加热到100℃后形式F转化为形式K证明,如图6C所示。基于图6D中所示的¹H NMR光谱,形式F是1,4-二噁烷溶剂化物,摩尔比为1:0.9(按重量计为16.2%1,4-二噁烷),这与TGA结果非常一致。摩尔比为1:0.03(0.7%重量正庚烷)的残余正庚烷也在¹H NMR数据中观察到。

[0402] 形式K:进行TGA和DSC,并且它们各自的曲线在图11B中提供。TGA曲线显示在高达200℃有1.6%重量损失,且DSC曲线显示在211.6℃(发生温度)的吸热峰,对应于形式K的熔化吸热。基于低挥发物含量,形式K是未溶剂化的材料。

[0403] 形式L:如图12C所示的形式L的DSC曲线,在81.7℃和210.6℃(发生温度)下显示出2个吸热峰。第一吸热峰归因于可能的溶剂损失或形式转化。DSC曲线中的第二吸热峰与形式K的熔化吸热相匹配。

[0404] 形式N:图14C中的TGA曲线显示两步重量损失,高达60℃有2.5%重量损失,然后是在高达200℃的7.1%重量损失。DSC曲线在75.4℃和210.4℃(发生温度)下显示2个吸热峰,分别归因于溶剂的损失(基于¹H NMR)和形式K的熔点。基于图14D中的¹H NMR结果,形式N是1,4-二噁烷溶剂化物,摩尔比为1:0.3的化合物1:1,4-二噁烷(6.1%1,4-二噁烷,按重量计),与TGA分析中第二步重量损失一致。

[0405] 形式O:在图15B中呈现的TGA曲线中观察到2步重量损失,在高达55.1℃有5.3%的重量损失,接着是在高达200℃的5.9%重量损失。DSC曲线在65.0℃、168.5℃和210.8℃(发生温度)下显示3个吸热峰,分别对应于产生形式C的溶剂损失,形式C至形式K的转化,以及形式K的熔点。为了研究在DSC分析中观察到的吸热,将形式O加热至120℃,导致向形式C的变化,如图15C所示。在加热至50℃以除去残余溶剂后,¹H NMR光谱显示形式O:ACN(1.9重量%)的摩尔比为1:0.2,如图15D所示。

[0406] 实施例21.DVS测量的形式A、C和K的吸湿性。

[0407] 通过SMS(表面测量系统)DVS Intrinsic系统测量动态蒸汽吸附(DVS)。在25℃下的相对湿度相对于LiCl、Mg(NO₃)₂和KCl的潮解点进行校准。表12列出了本研究中使用的DVS系统的仪器参数。

[0408] 表13.DVS测试的参数

[0409]

参数	DVS
温度	25 °C
样品大小	10 ~ 20 mg
气体和流速	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小 dm/dt 稳定性持续时间	10 min
最大平衡时间	180 min
RH 范围	0%RH 至 95%RH
RH 步长 (吸附)	10%RH, 从 0%RH 至 90%RH
	5%RH, 从 90%RH 至 95%RH
RH 步长 (解吸)	10%RH, 从 90%RH 至 0%RH
	5%RH, 从 95%RH 至 90%RH

[0410] 使用DVS在25°C下研究形式A、形式C和形式K的吸湿性。比较DVS之前和之后每个样品的XRPD图谱,以研究任何潜在的形式变化。

[0411] 图1E中所示的形式A的DVS等温线图显示,在80%RH下有0.06%重量的吸水率,在95%RH下有小于0.12%重量的吸水率,表明形式A是非吸湿性的。图1F中的XRPD图指示在形式A的DVS之前和之后没有形式变化。

[0412] 类似地,图3F中所示的形式C的DVS等温线图显示,在80%RH下有0.12%重量的吸水率,在95%RH下有小于0.30%重量的吸水率,表明形式C是非吸湿性的。图3G中的XRPD图显示在形式C的DVS之前和之后没有形式变化。

[0413] 图11C中所示的形式K的DVS等温线图显示,在80%RH下有0.18%重量的吸水率,在95%RH下有小于0.35%重量的吸水率,表明形式K是非吸湿性的。图11D中的XRPD图显示在形式K的DVS之前和之后没有形式变化。

[0414] 实施例22.通过浆液转化使形式A、C和K相互转化。

[0415] 在一个实施方案中,形式A、C和K之间的相互转化可以在室温(RT)和50°C下在乙酸乙酯、正丁醇和甲基叔丁基醚(MBTE)中进行的一系列浆液转化实验中进行研究。化合物1可以显示出适度的溶解度,并且可以在这些筛选实验期间产生溶剂化形式。浆液转化实验的结果总结在表14中。形式A和C之间的转变温度估计为~17°C,形式K和C之间的转变温度高于100°C。

[0416] 表14.浆液转化实验的总结

	溶剂	条件	初始形式	最终形式
	乙酸	室温	形式 A 和 K (使用形式 C 晶种)	形式 C
	乙酯	50 °C	形式 A 和 K	形式 C
[0417]	正丁	室温	形式 A、C 和 K	形式 C
	醇	50 °C	形式 A、C 和 K	形式 C
	MBTE	室温	形式 A、C 和 K	形式 C
		50 °C	形式 A、C 和 K	形式 C

[0418] 实施例23. 使用形式C晶种将形式A转化为形式C。

[0419] 将大约200g/L-225g/L溶解的化合物1 (最初形式A) 在乙酸乙酯中在0.2%-1.0%形式C的晶种存在下加热至65°C的温度保持1-3小时。然后可将批料在不少于3小时内缓慢冷却至25°C-30°C之间的温度以获得形式C。形式C的晶种可以使用实施例4中所述的方法获得。

[0420] 使用Rigaku MiniFlex 600 (Cu K α 辐射, 40kV管电压和15mA管电流) 进行XRPD, 2 θ 的扫描范围为2°至40°, 步长为0.01°, 扫描速度为每分钟1°或2°。使用XRPD监测在65°C下使用1.0%晶形C的晶种随时间在乙酸乙酯中从225g/L形式A到形式C的转化, 如图15所示。

[0421] 实施例24. 形式P的制备和表征。

[0422] 在溶解度测量期间, XRPD图在以下检测: (a) 在5°C (1小时后) 和20°C (2天后) 在形式A在EtOAc中的浆液中, (b) 在5°C (1小时后) 和20°C (7天后) 在形式C在EtOAc中的浆液中。该固体形式的XRPD图与化合物1的其他晶形没有直接匹配。结果表明, 该化合物1在EtOAc中的固体形式, 称为形式P, 至少在 $\leq 20^\circ\text{C}$ 下, 比在EtOAc中的形式A和C更稳定。

[0423] 将形式P的湿滤饼 (~5分钟空气) 以两种方式干燥: (a) 在室温下空气中过夜, 和 (b) 在40°C真空下3小时。通过XRPD、 ^1H -NMR和TGA分析两种干燥的饼。XRPD数据示于图16中。NMR数据如图17A、图17B所示。TGA数据显示在图18A、图18B中。空气干燥的滤饼得到符合形式P的XRPD图案, TGA测得在高达约50°C重量损失约1%, 并且 ^1H NMR测得EtOAc峰。这表明形式P是化合物1的EtOAc溶剂化物。另一方面, 形式P的样品在烘干后, 得到符合形式A的XRPD图, 通过TGA测得在 $\leq 100^\circ\text{C}$ 没有重量损失, 并且通过 ^1H -NMR测定没有EtOAc峰。因此, 数据表明形式P是形式A的溶剂化物并且在干燥后转化为形式A。

[0424] 实施例25. 形式A、C和P的溶解度和相对稳定性

[0425] 在一定温度范围内, 形式A、C和P的溶解度曲线可以给出不同温度范围内不同形式的相对稳定性的指示。通过实验收集5-70°C的足够的平衡溶解度数据。结果如表15和图19所示。

[0426] 数据表明 (1) 形式C在整个处理温度范围内比形式A更稳定, (2) 在 $\leq 20^\circ\text{C}$ 形式P变得比形式C更稳定, (3) 在约25~30°C三种形式之间几乎没有相互转化, 这是由于缓慢的转化动力学, (4) 在 $\geq 35^\circ\text{C}$ 形式P在EtOAc中变得不稳定, 且转化为形式A; 和 (5) 在空气或 N_2 中干燥后, 形式P转化为形式A。

[0427] 图20中示出了形式A、C和P在EtOAc中的相关关系。在低温下的EtOAc中, 形式A和C可以转化为形式P。在过低的温度形式A也可以从形式C产生 (例如, 旨在获得更好的分离产

率)。

[0428] 表15.形式A、C和P的溶解度数据.

[0429]

温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)			平衡时间	晶体形式 通过 XRPD 检测
	形式 A	形式 C	形式 P (溶剂化物)		
5	NA			20 h	形式 P
10				3天	形式 P
15				2天	形式 P
20	12.4	11.8	11.4	2天	无形式变化
25	-	-	12.6	20 h	形式 P
30	15.5	14.9	-	4 h	无形式变化
	-	-	13.5	20 h	形式 P
40	18.8	17.9	-	7 h	无形式变化
	-	-	-	24 h	形式 P 至形式 A
50	25	23.7	-	20 h	无形式变化
60	31.7	29.8	-	4 h	无形式变化

[0430] 其它实施方案

[0431] 在权利要求中,冠词例如“一个(种)(a,an)”和“所述(该)(the)”是指一个(种)或超过一个(种),除非相反地说明,或者以其它方式从上下文是明显的。如果组成员中的一个、一个以上或全部存在于、用于给定的产品或方法中,或者以其它方式与给定的产品或方法相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或说明书被满足,除非相反地说明,或者以其它方式从上下文是明显的。本发明包括其中组中的正好一个成员存在于、用于给定的产品或方法或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方案。本发明包括其中组成员中的超过一个或者全部存在于、用于给定的产品或方法中或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方案。

[0432] 而且,本发明包括其中来自于一个或多个所列权利要求的一个或多个限定、要素、条款和描述性术语引入另外的权利要求中的所有变型、组合和排列。例如,任何从属于另一权利要求的权利要求,可以改变为包括在从属于同一引用基础权利要求的任何其它权利要求中得到的一个或多个限定。当要素作为列表例如以Markush组形式提出时,还公开了所述要素的各个子组,且可从所述组中除去任何要素。应理解,通常,当本发明或本发明的方面被称为包括具体的要素和/或特征时,本发明或本发明的方面的一些实施方案由这样的要素和/或特征组成、或者基本上由这样的要素和/或特征组成。为了简明起见,在本文中未以这些言词具体阐述那些实施方案。还注意,术语“包括”和“包含”为开放式的,且允许包括额外的要素或步骤。当给出范围时,包括端点。而且,除非另外说明或者以其它方式从上下文和本领域技术人员的理解是明显的,否则,作为范围表述的数值,可以将在本发明的不同实施方案中的陈述范围内的任何具体值或子范围采取为所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文清楚地另外规定。

[0433] 本申请参考多篇授权的专利、公布的专利申请、期刊文章和其它出版物,将其全部都通过参考引入本文中。如果在任何所引入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则应以本说明书为准。另外,落入现有技术内的本发明的任何一些实施方案,可以从任意一个或多个权利要求中明确地排除。由于这样的实施方案被认为是本领域技术人员已知的,即使在

本文中未明确地阐述排除，它们也可被排除。本发明的任何一些实施方案可以由于任何原因（不论是否与现有技术的存在有关）从任何权利要求中排除。

[0434] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文中描述的一些实施方案的许多等同物。本文中描述的本实施方案的范围不限于以上说明书，而是如所附权利要求中所阐述的。本领域普通技术人员将理解，在不背离下列权利要求中定义的本发明的精神和范围的情况下，可对本说明书进行各种变化和改变。

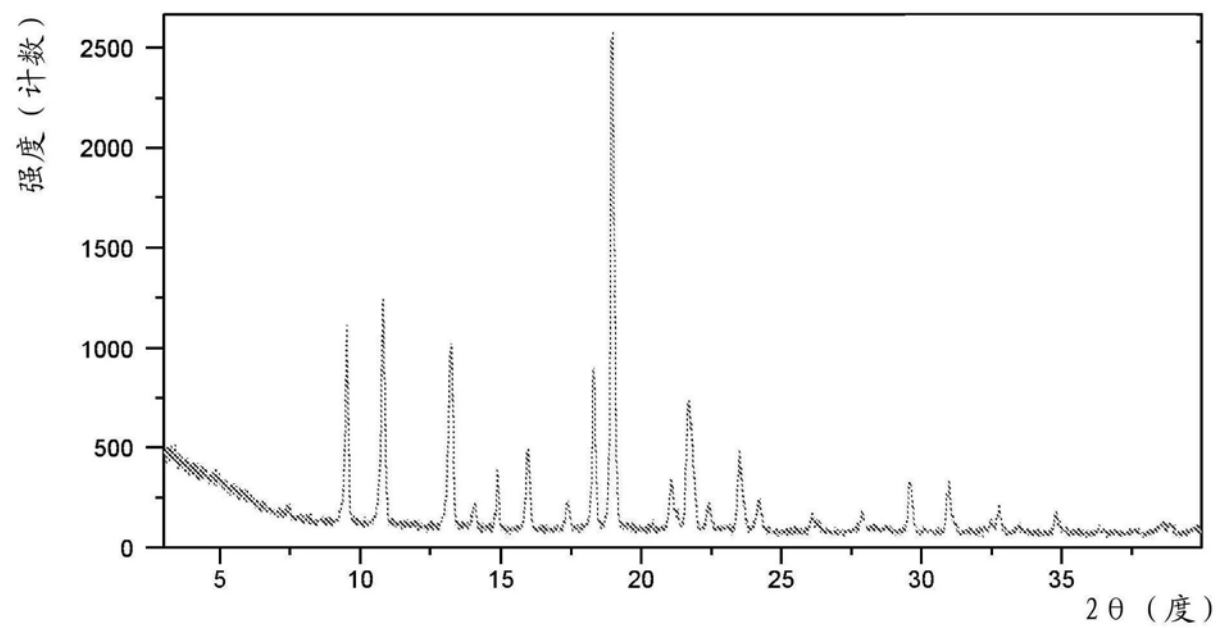


图1A

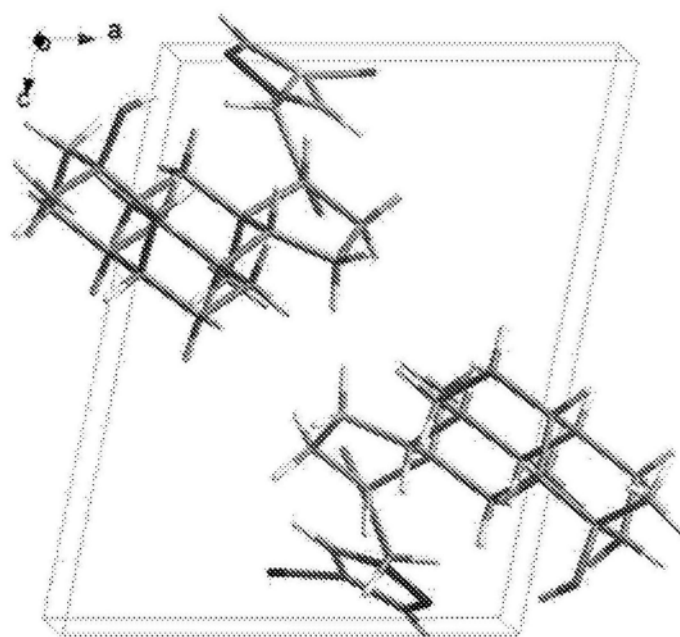


图1B

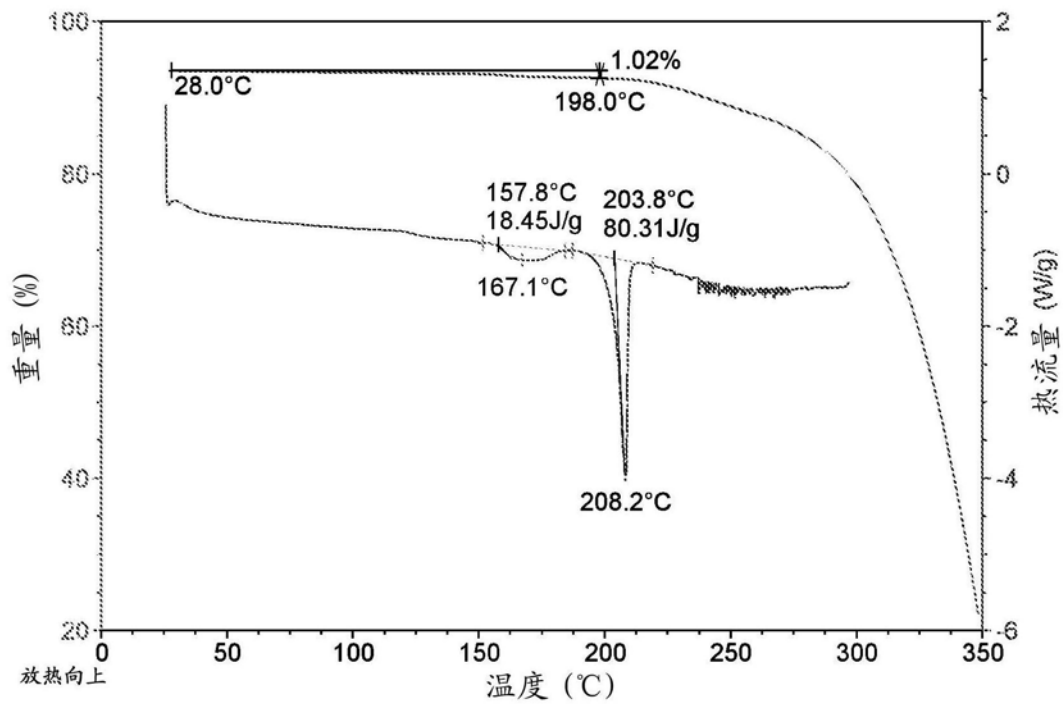


图1C

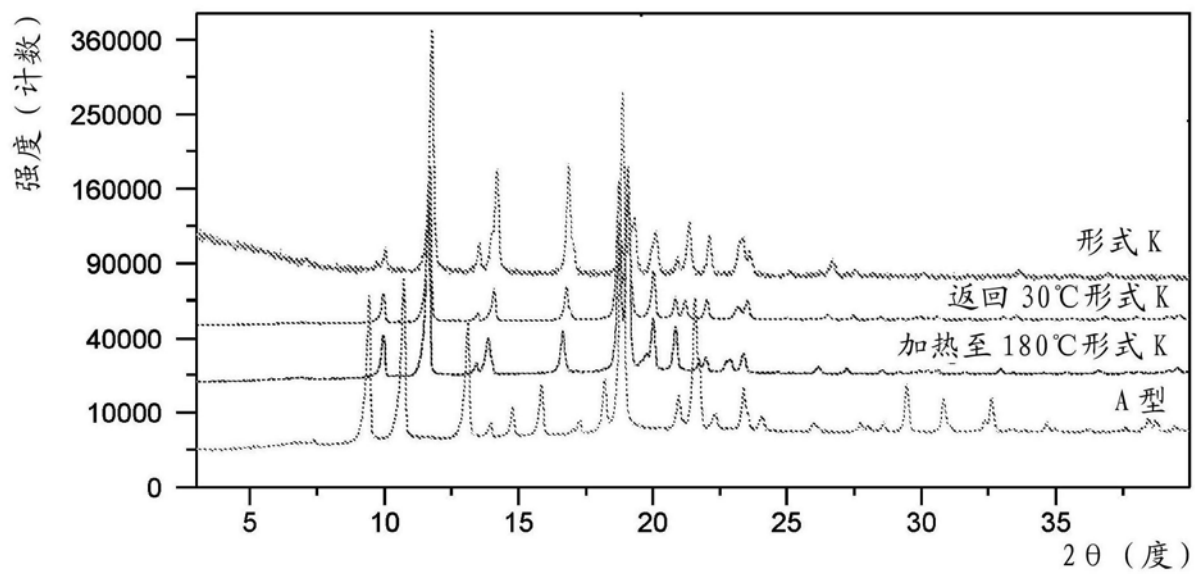


图1D

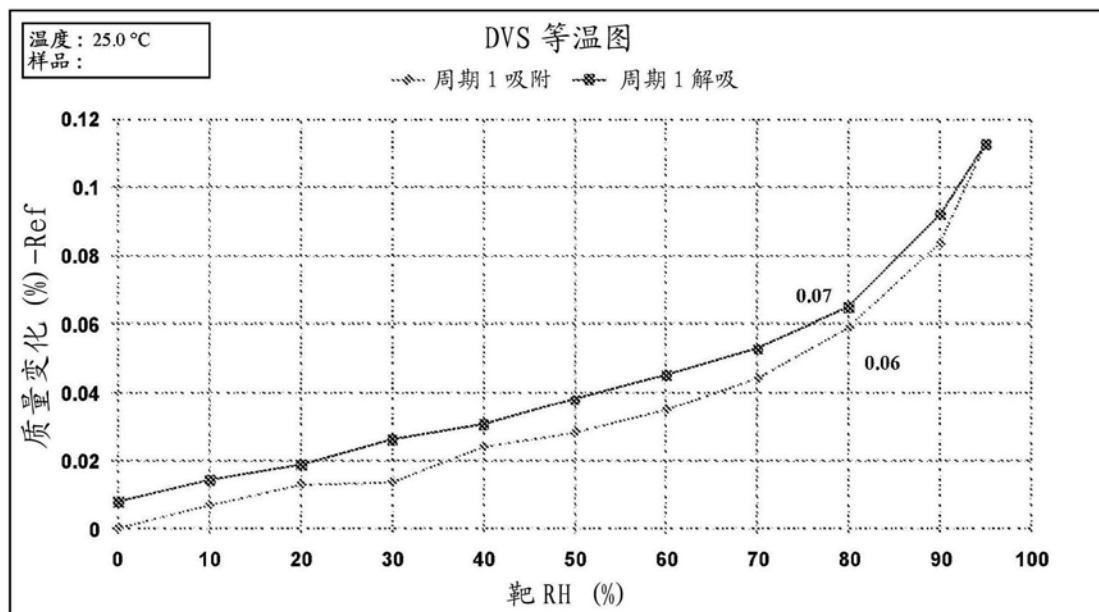


图1E

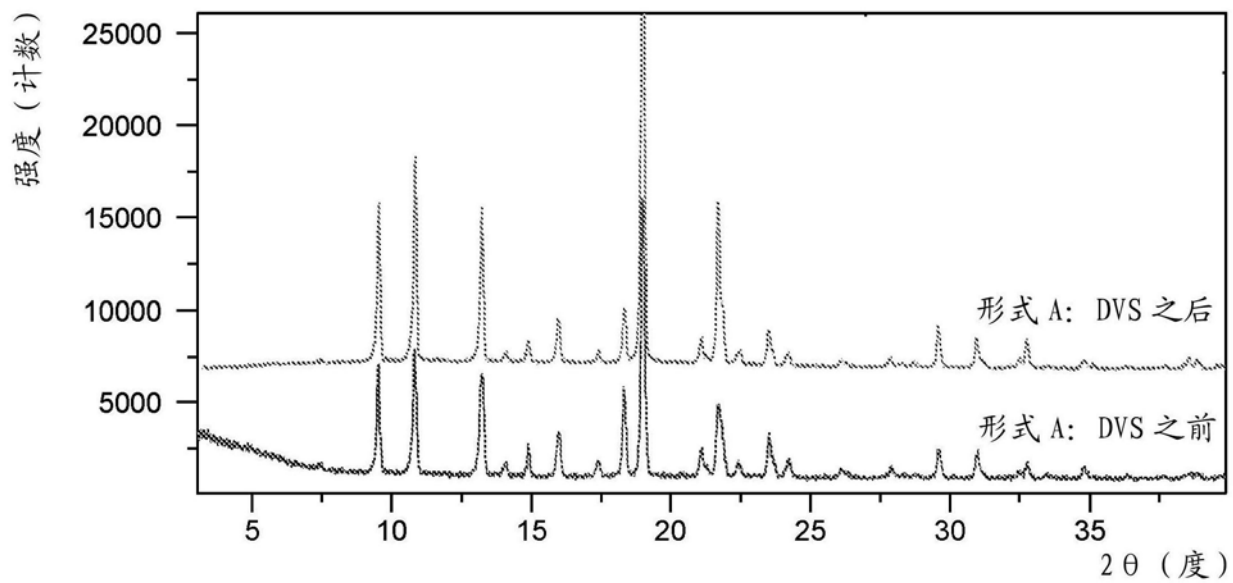


图1F

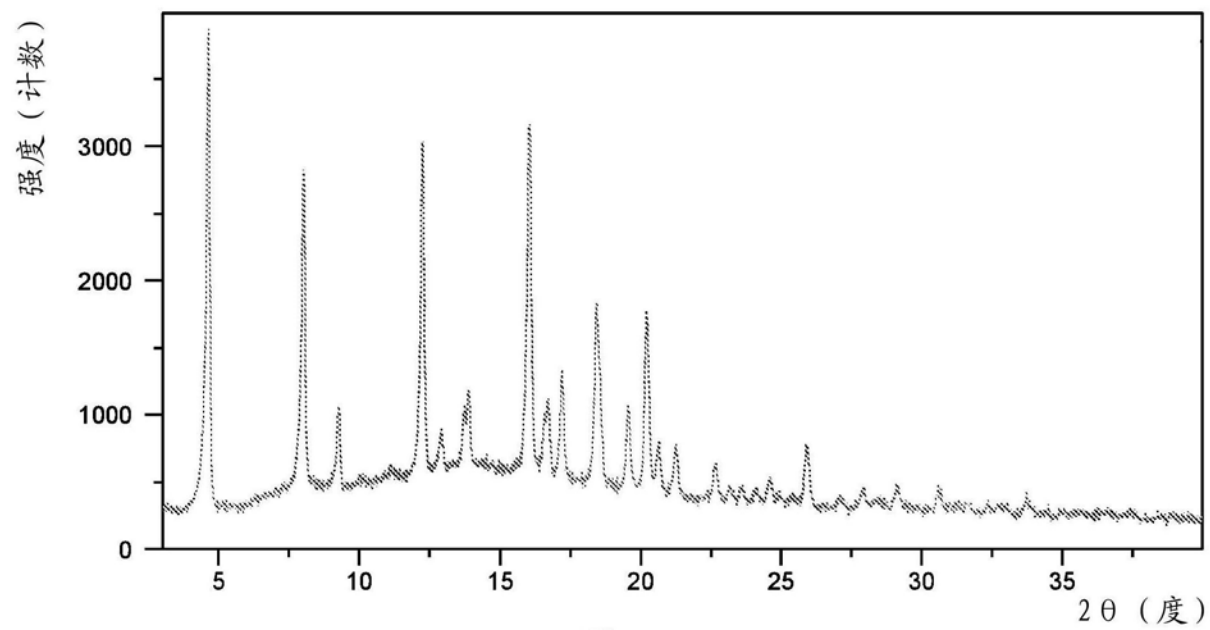


图2A

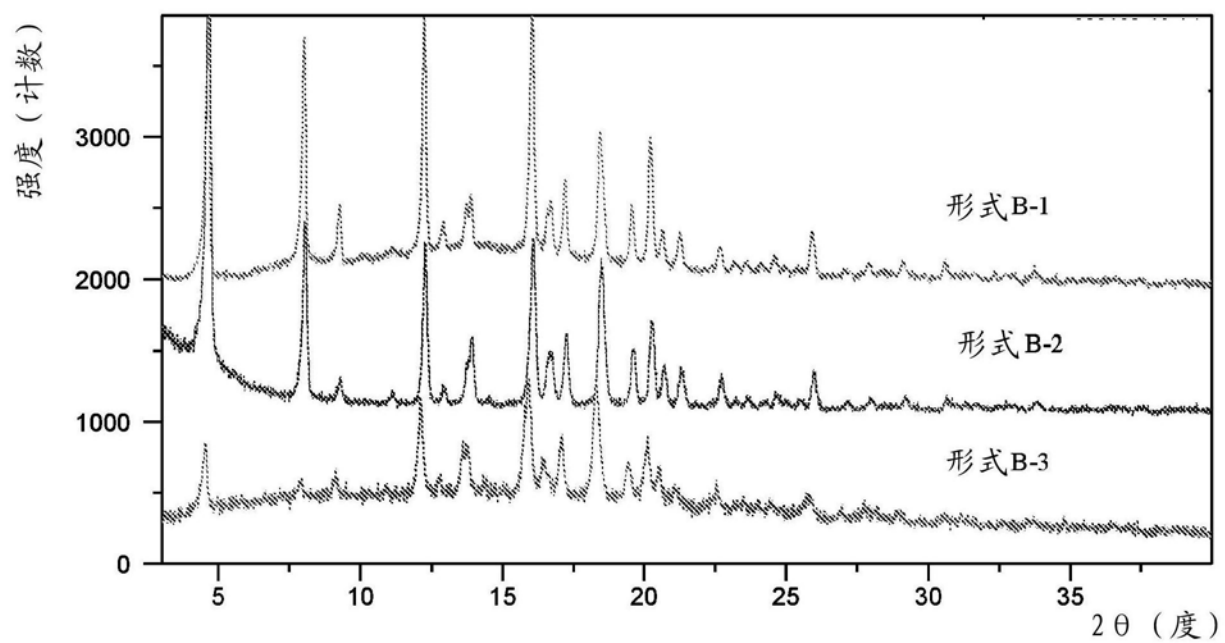


图2B

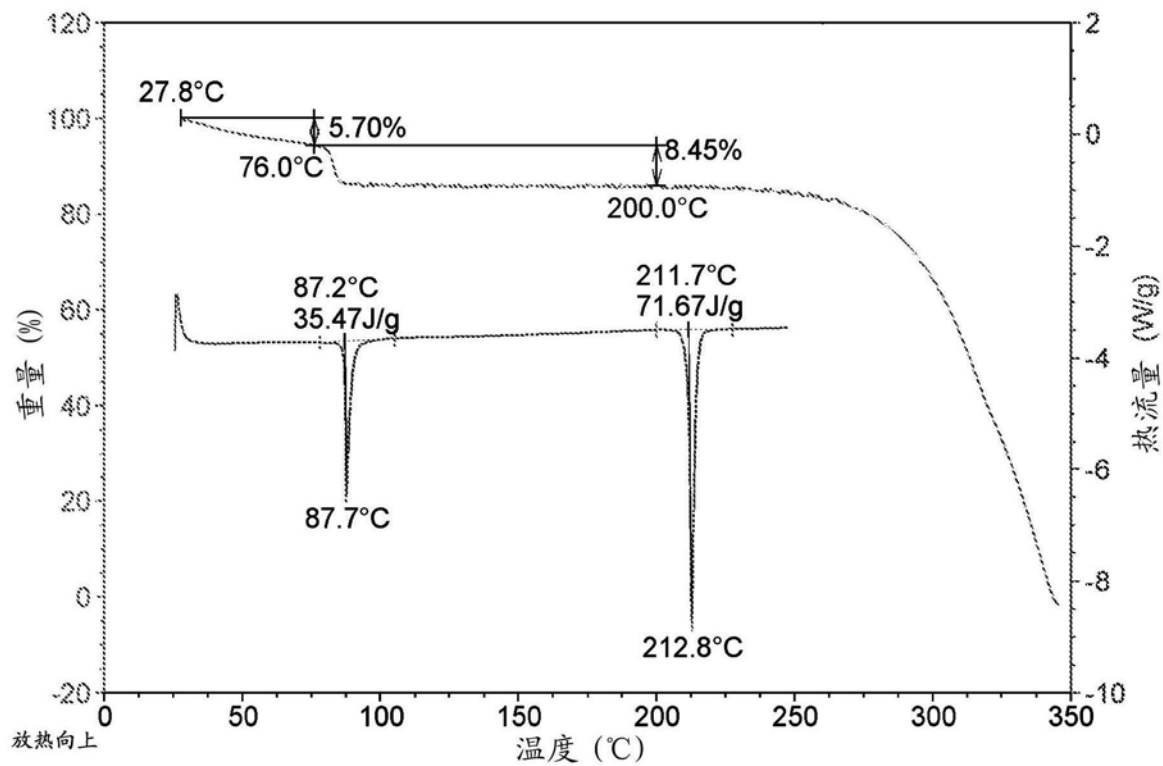


图2C

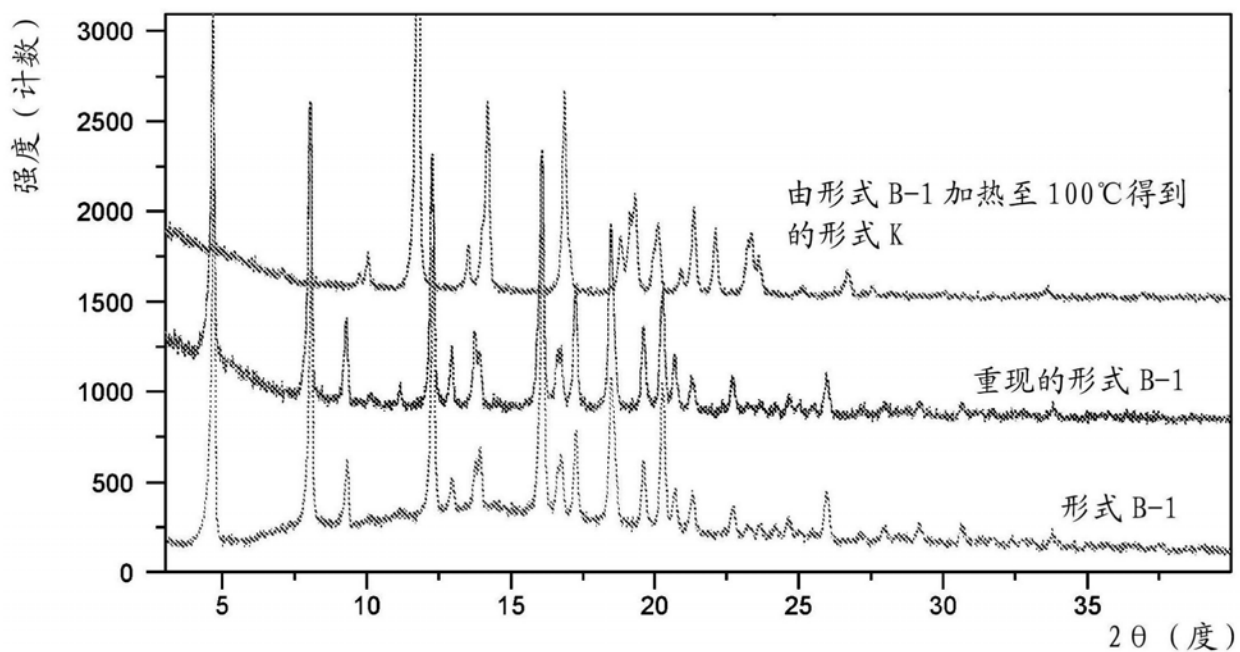


图2D

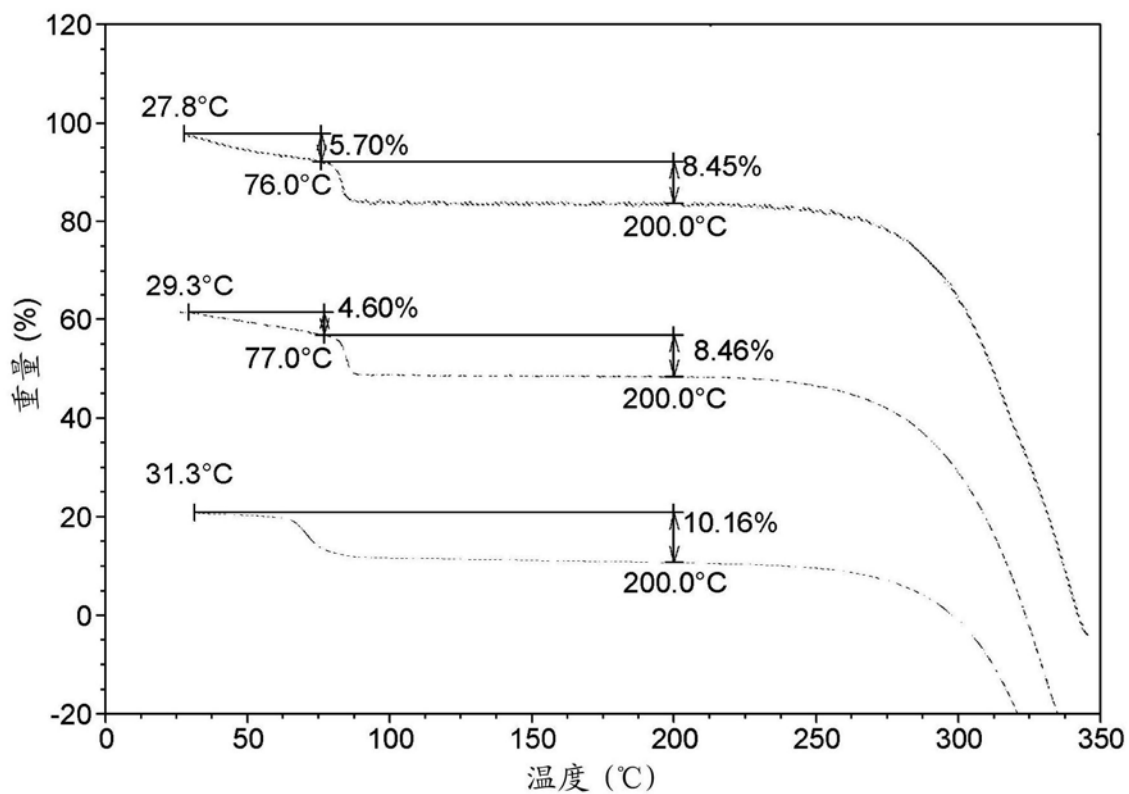


图2E

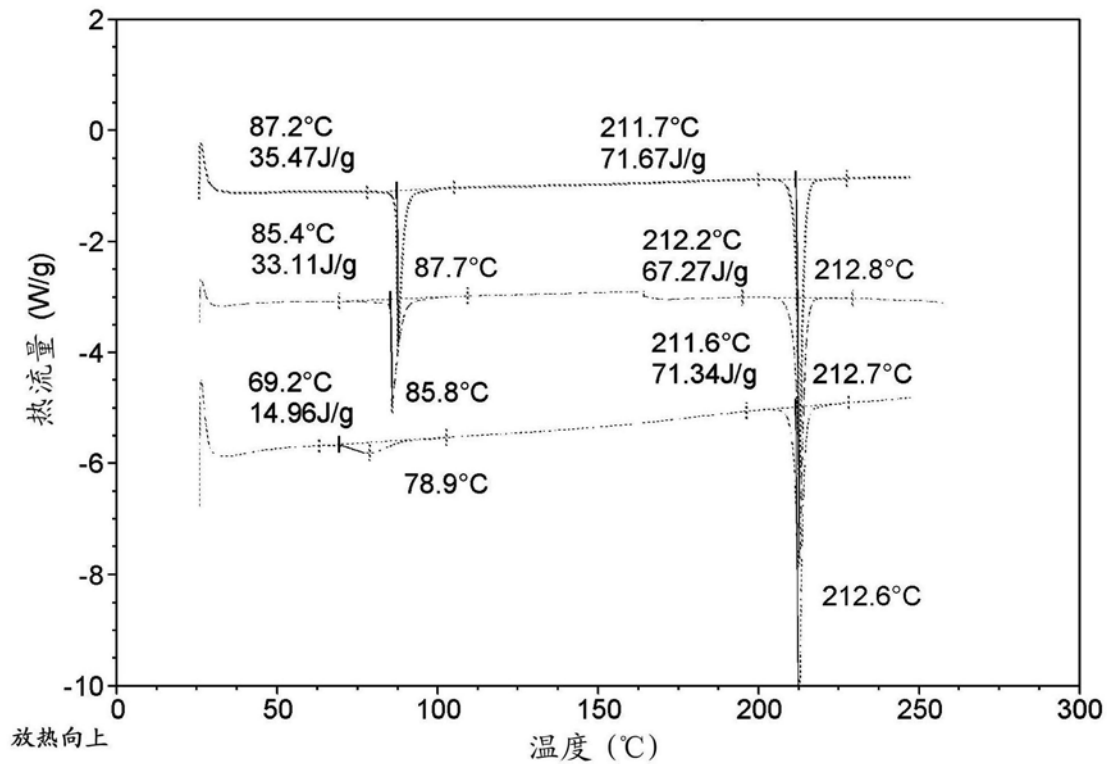


图2F

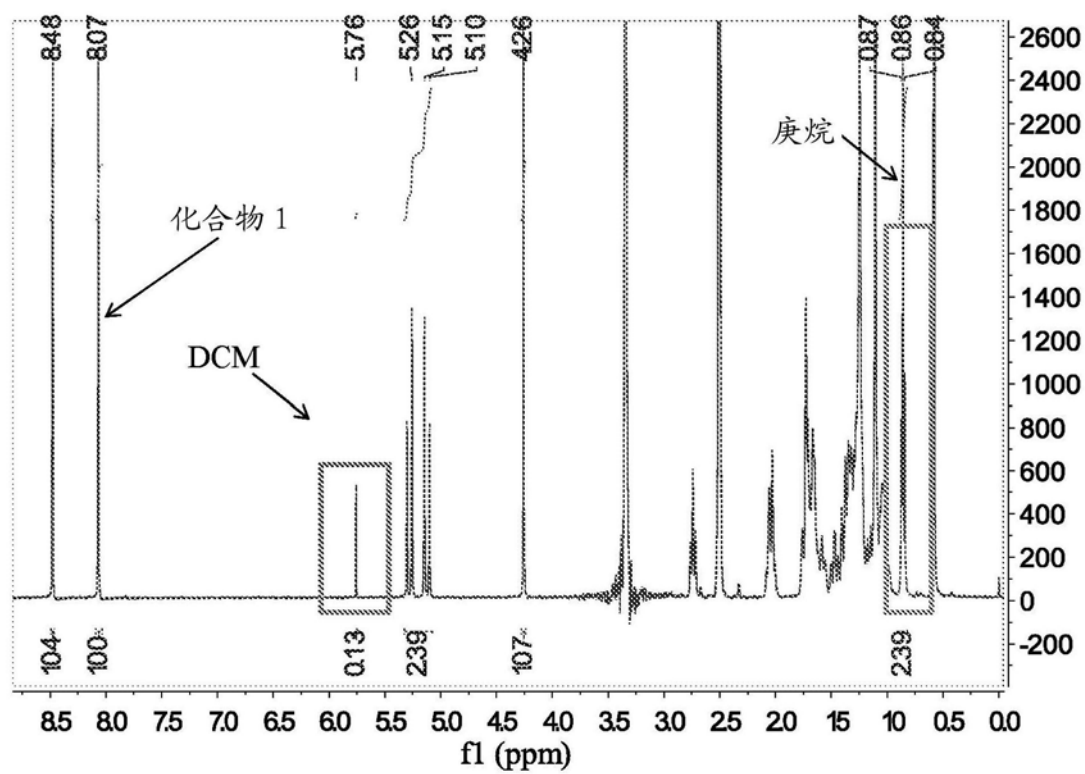


图2G

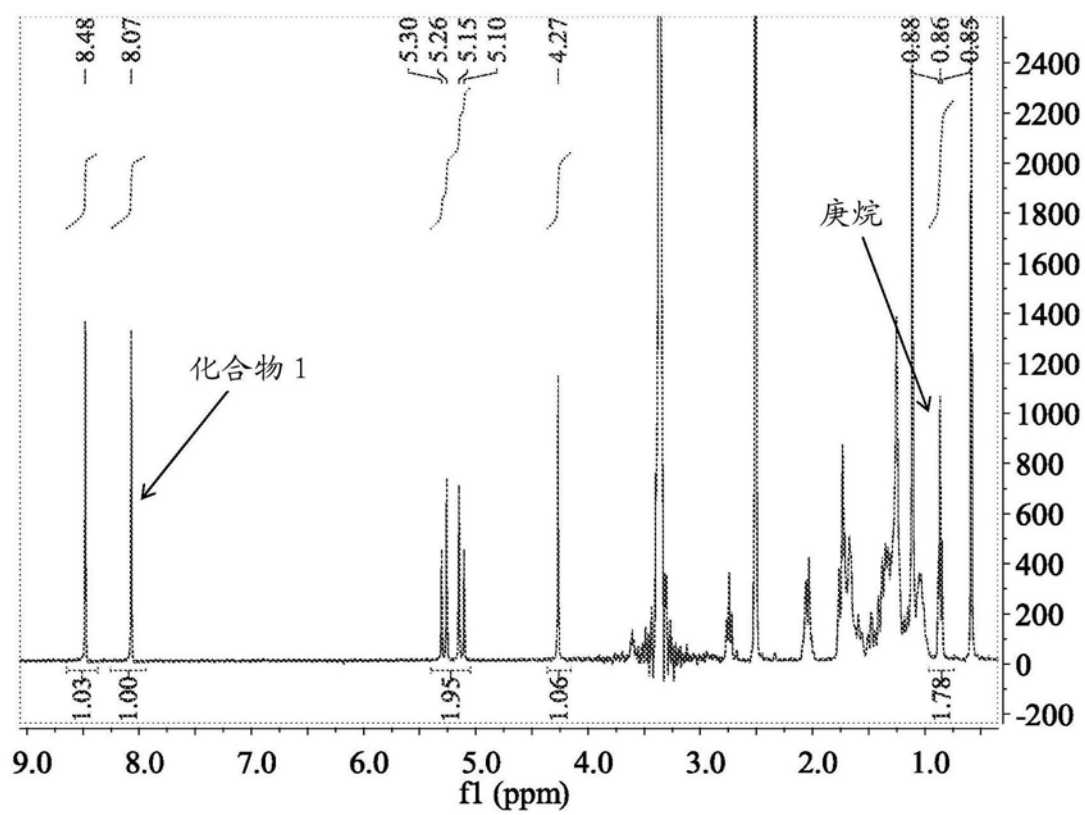


图2H

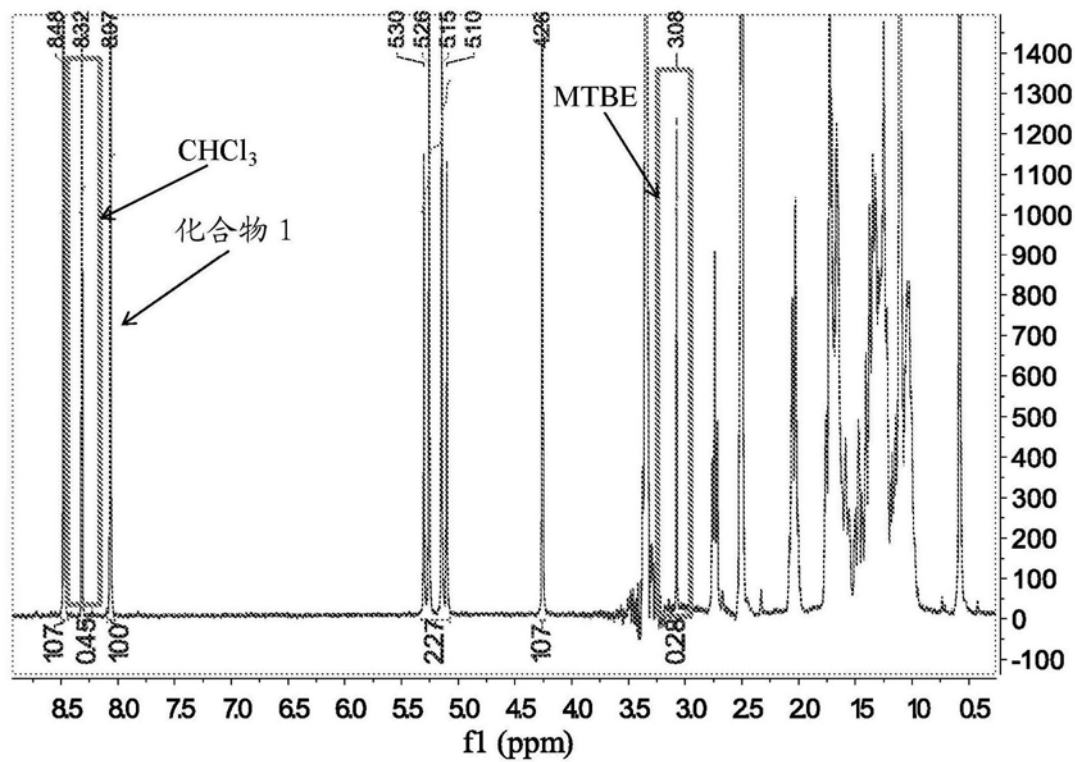


图2I

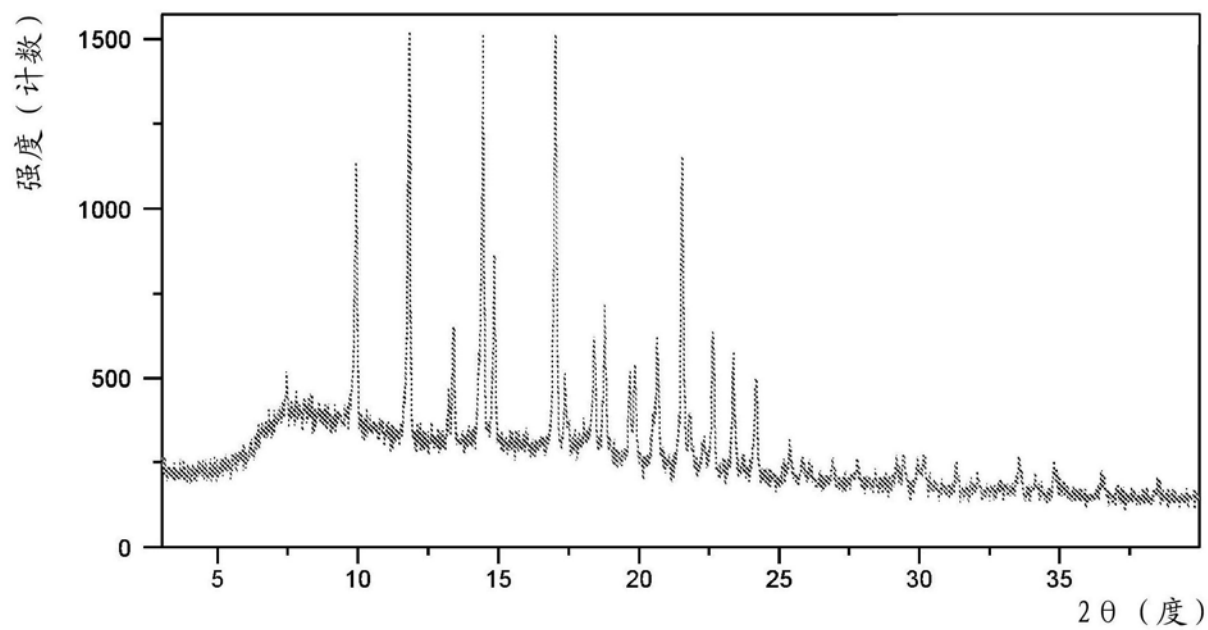


图3A

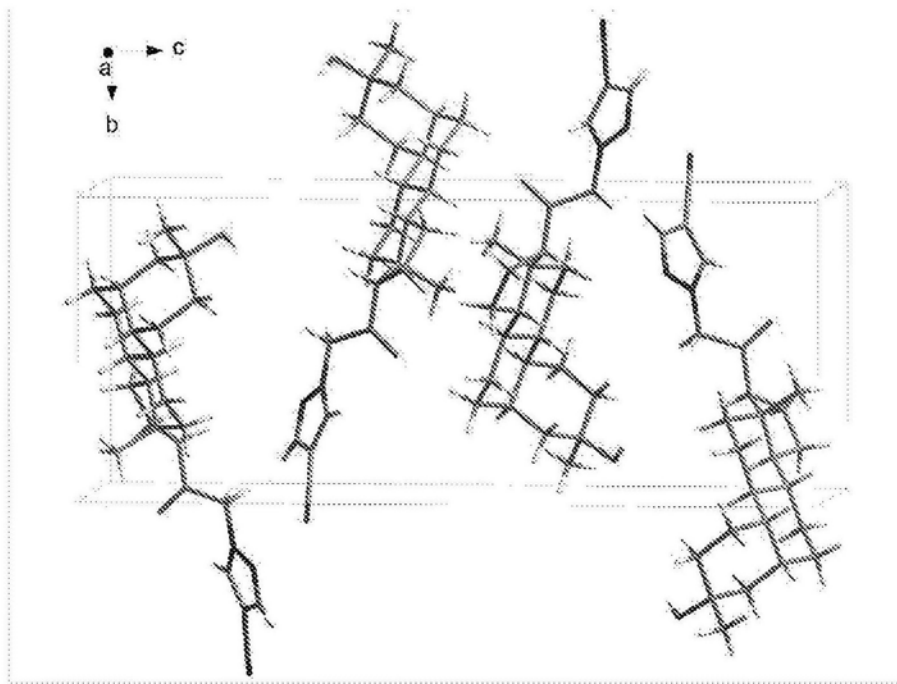


图3B

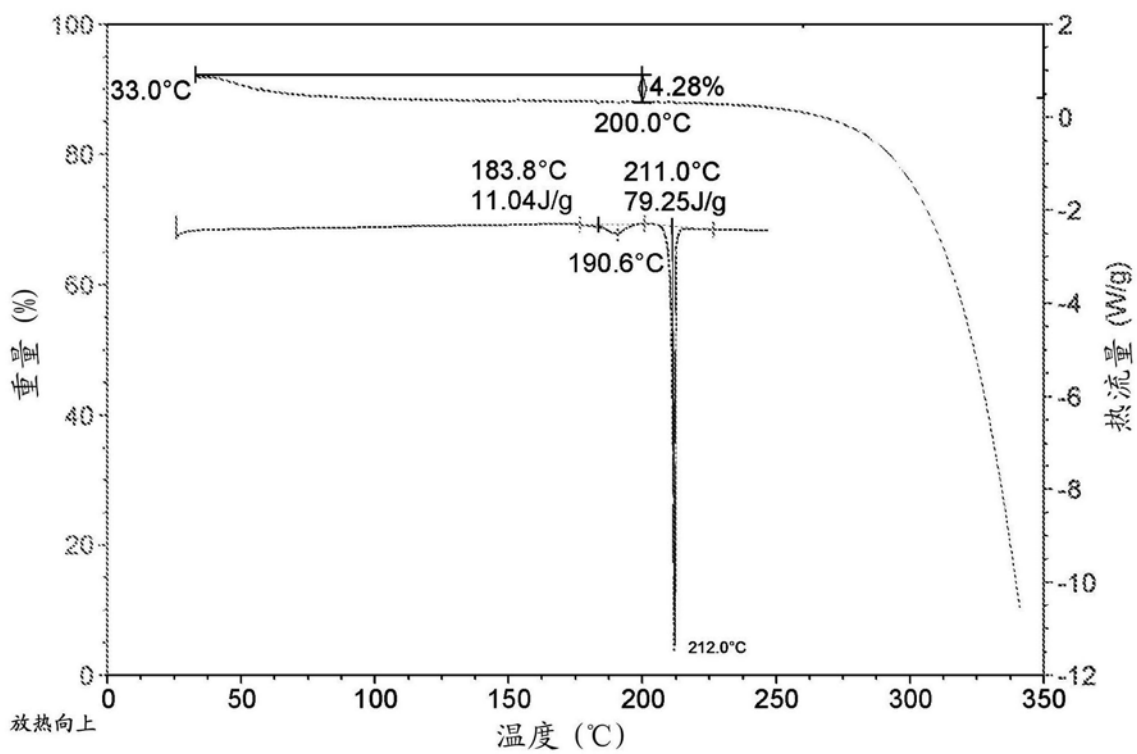


图3C

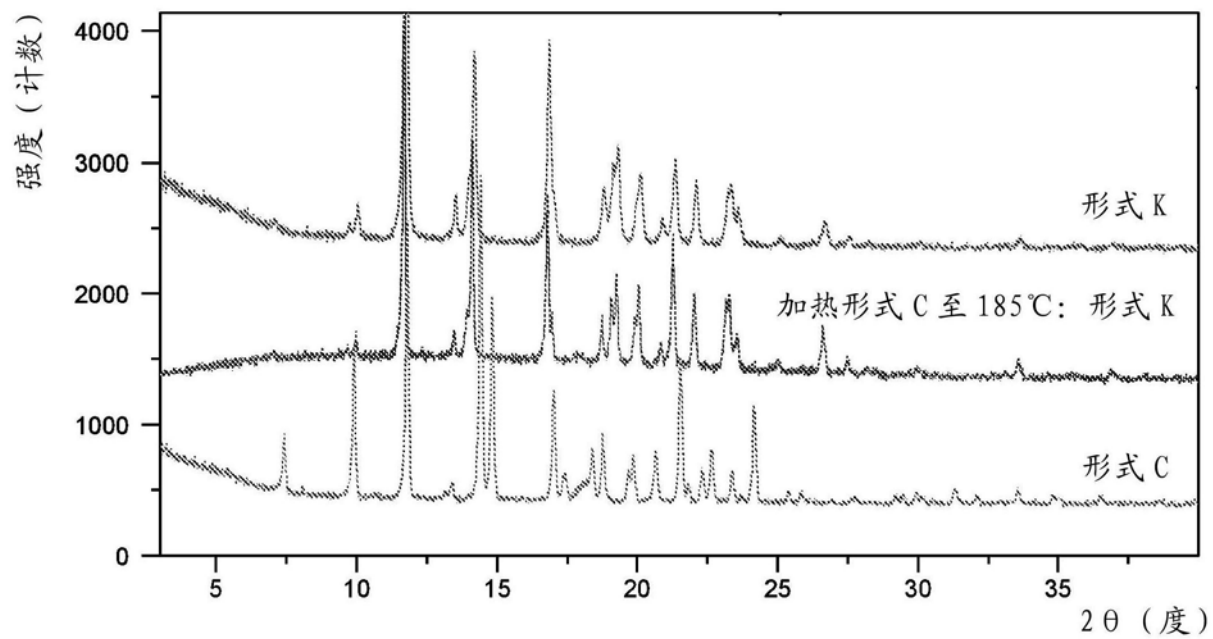


图3D

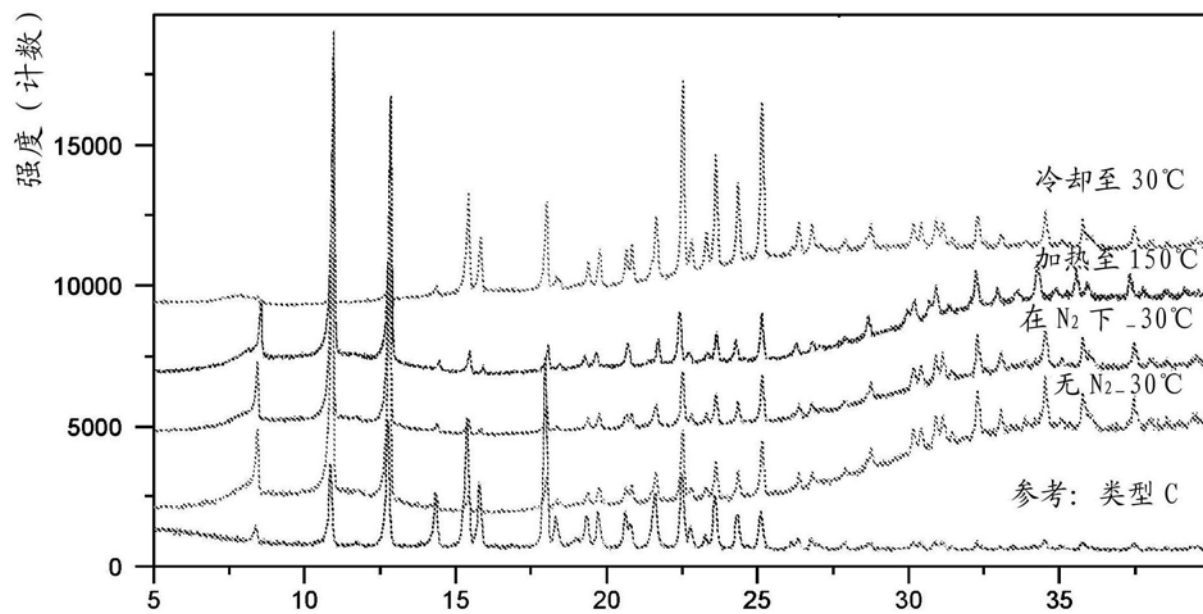


图3E

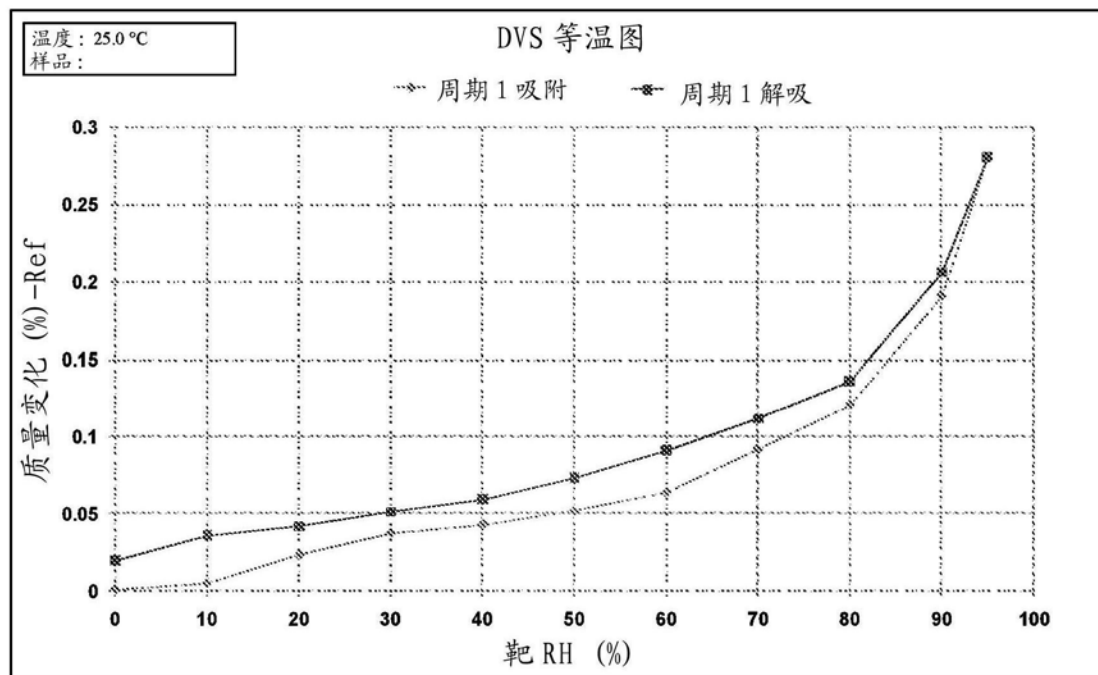


图3F

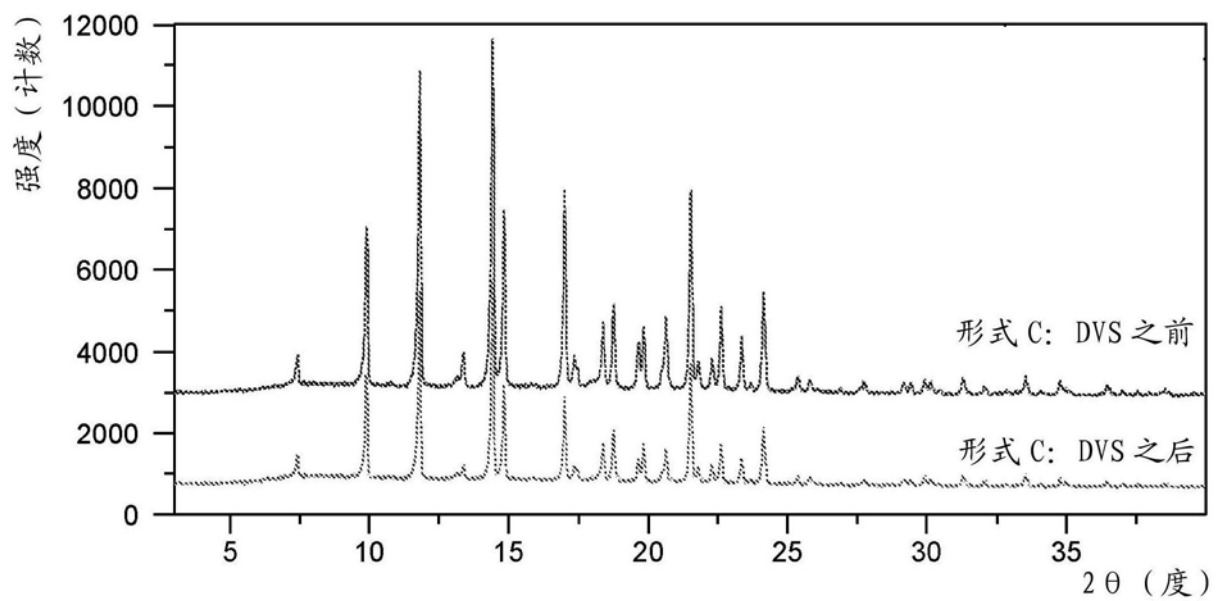


图3G

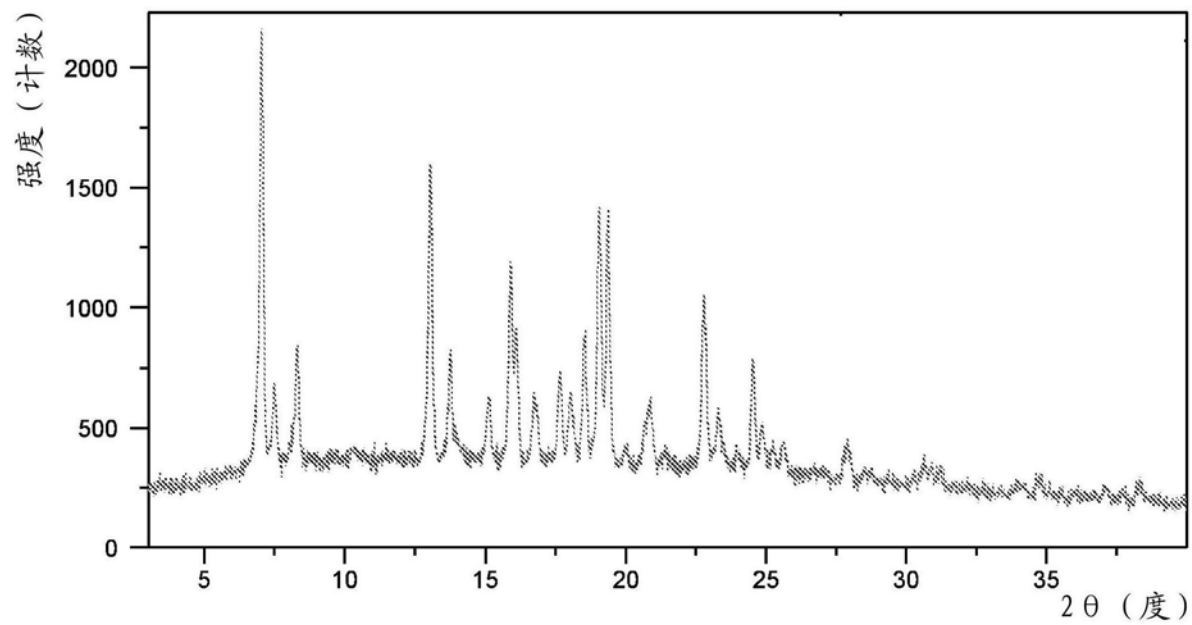


图4A

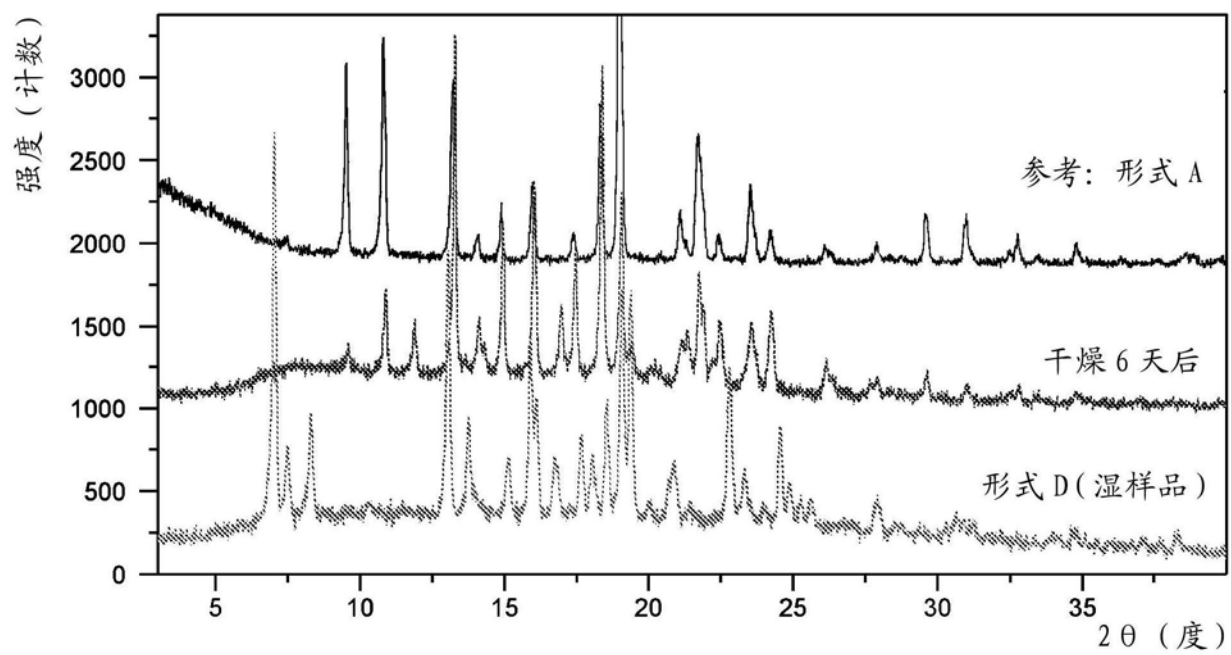


图4B

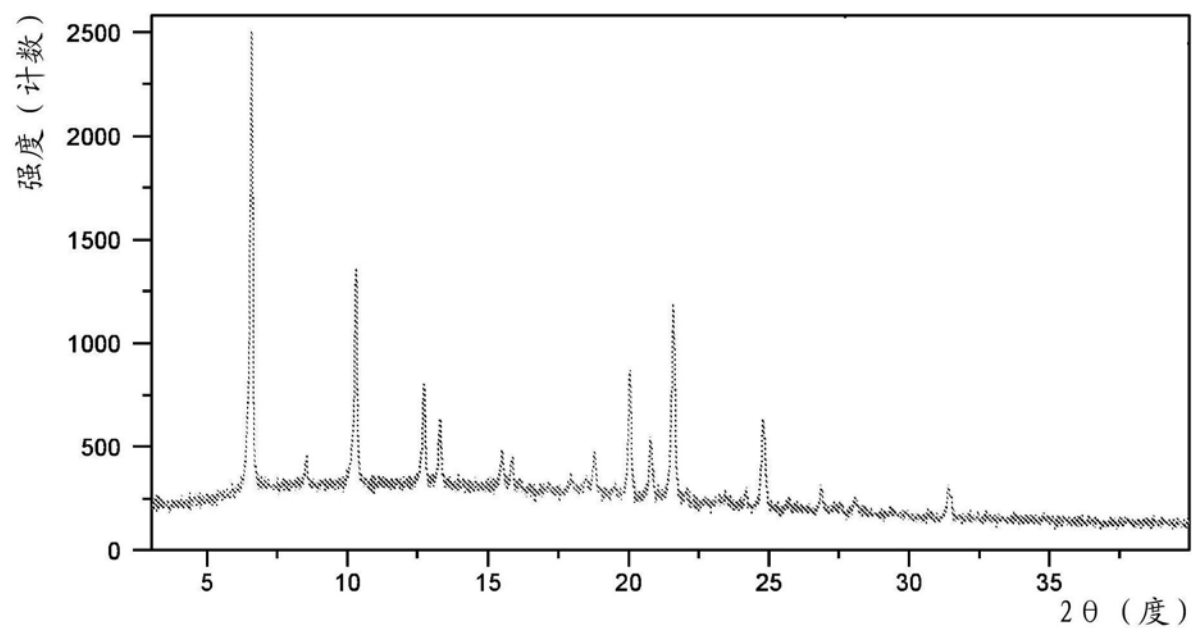


图5

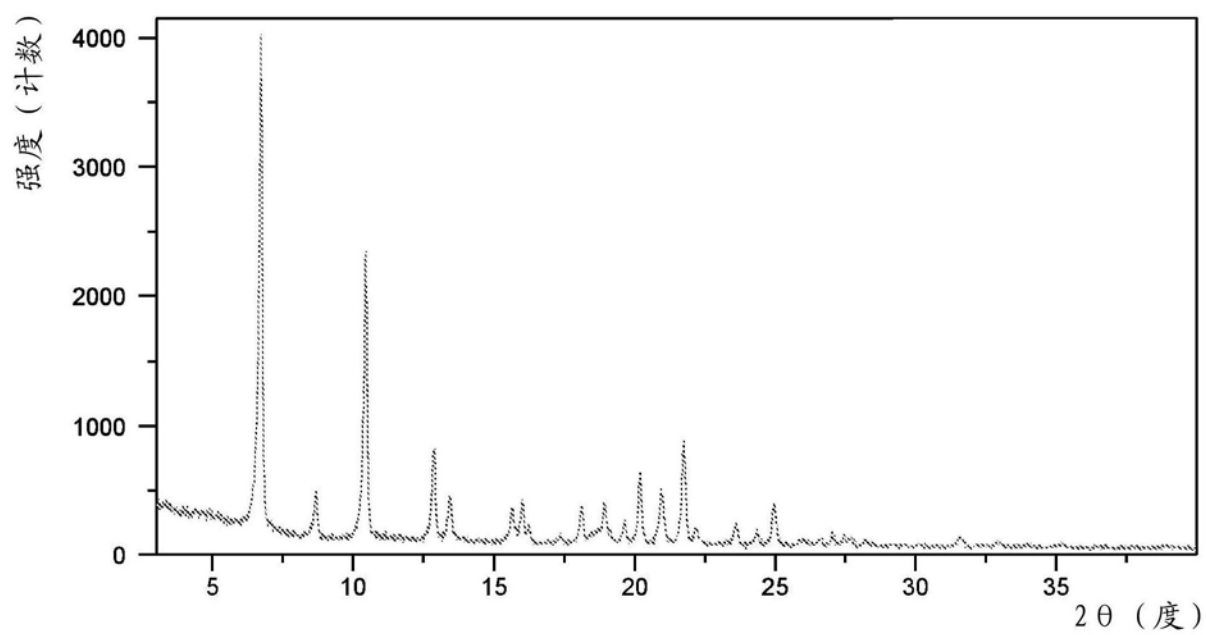


图6A

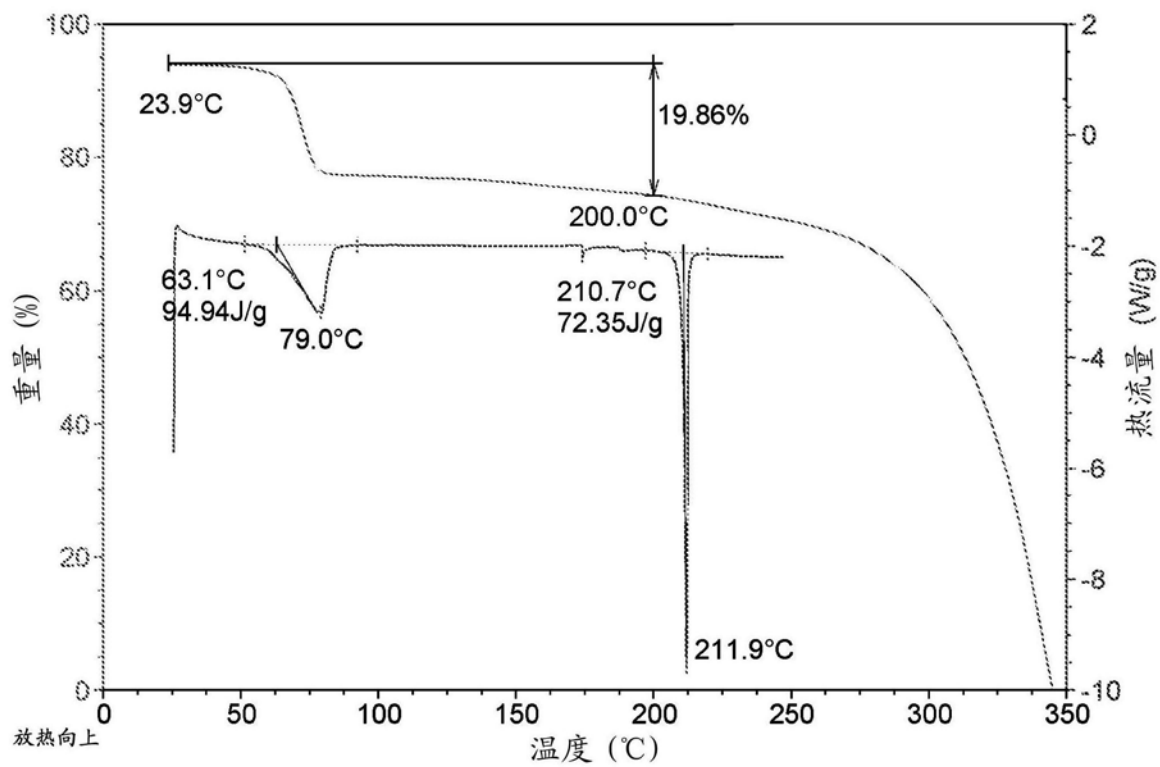


图6B

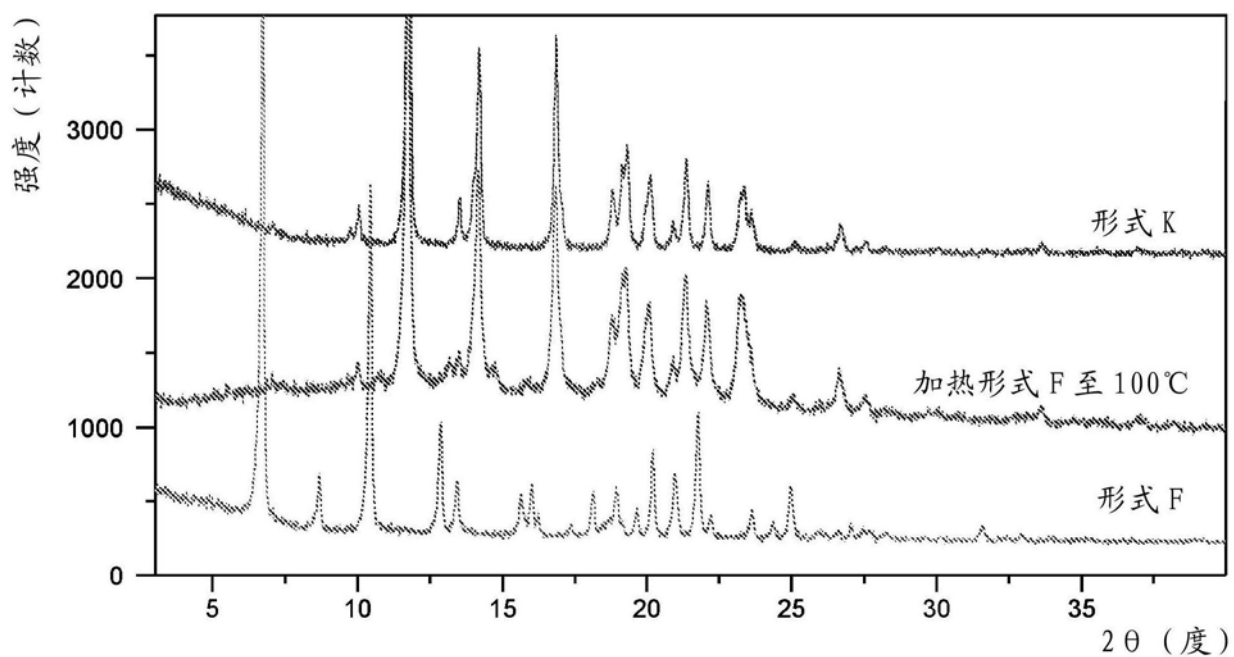


图6C

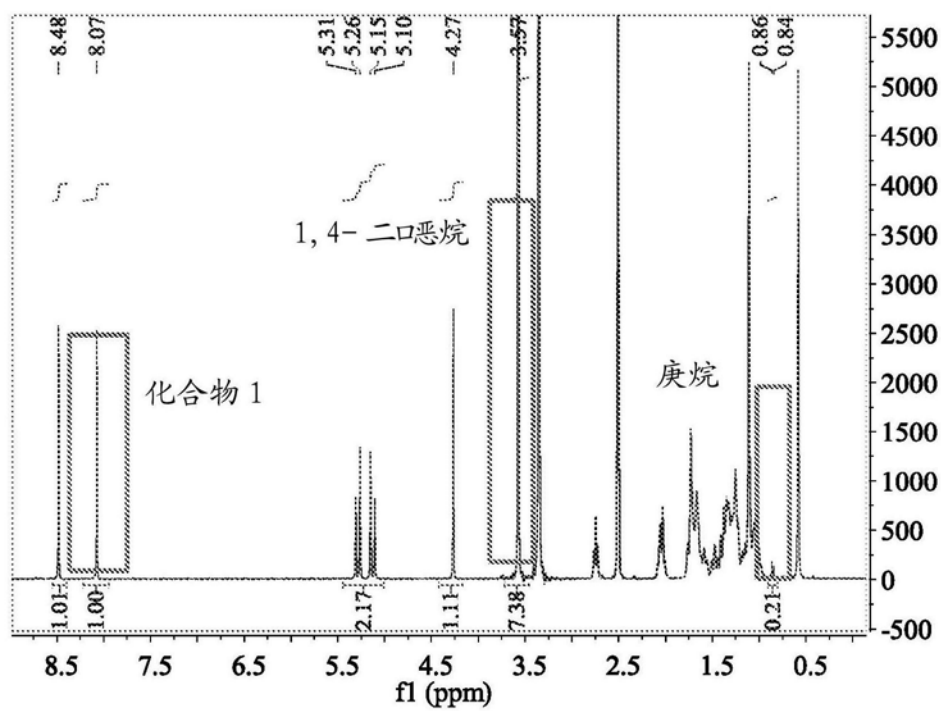


图6D

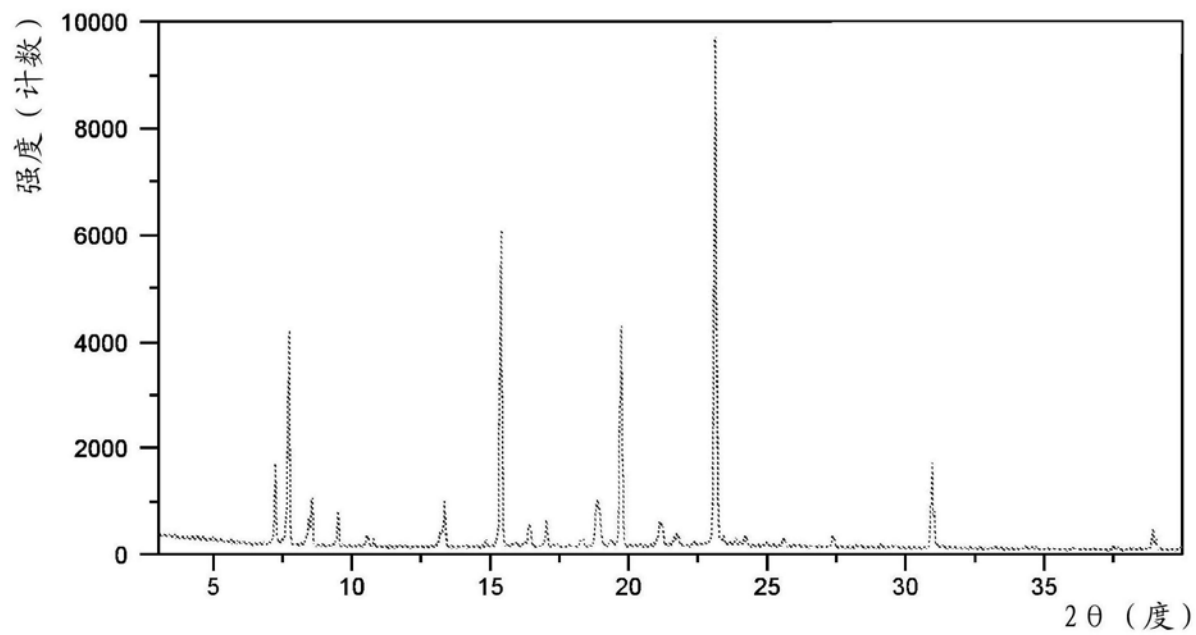


图7A

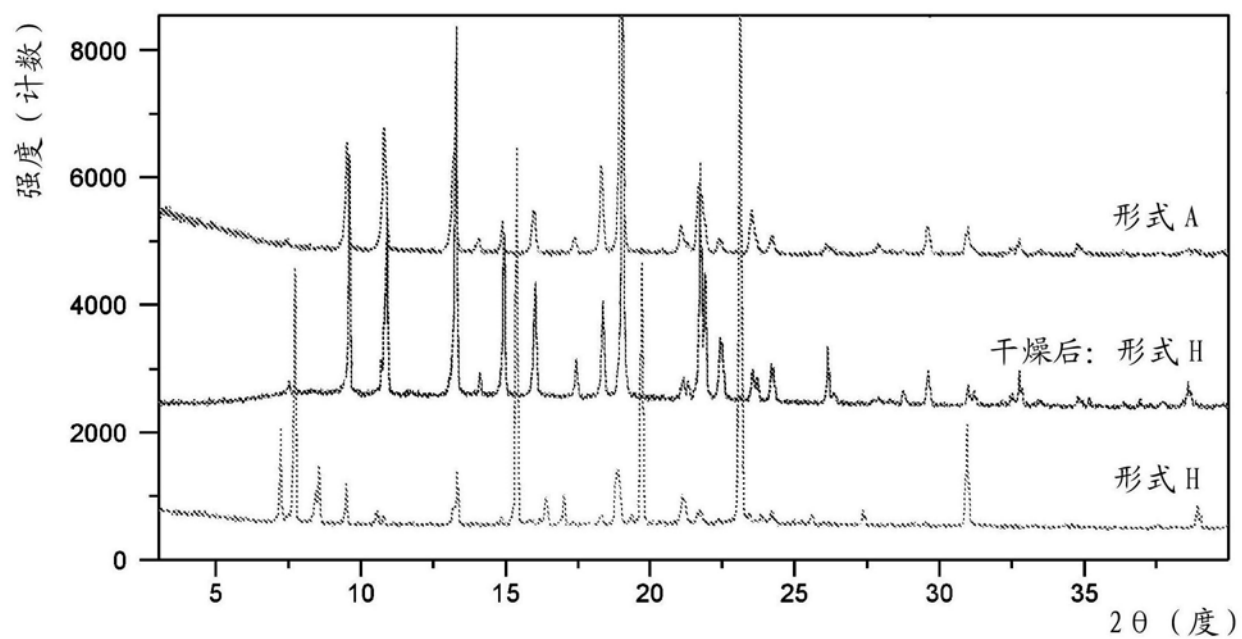


图7B

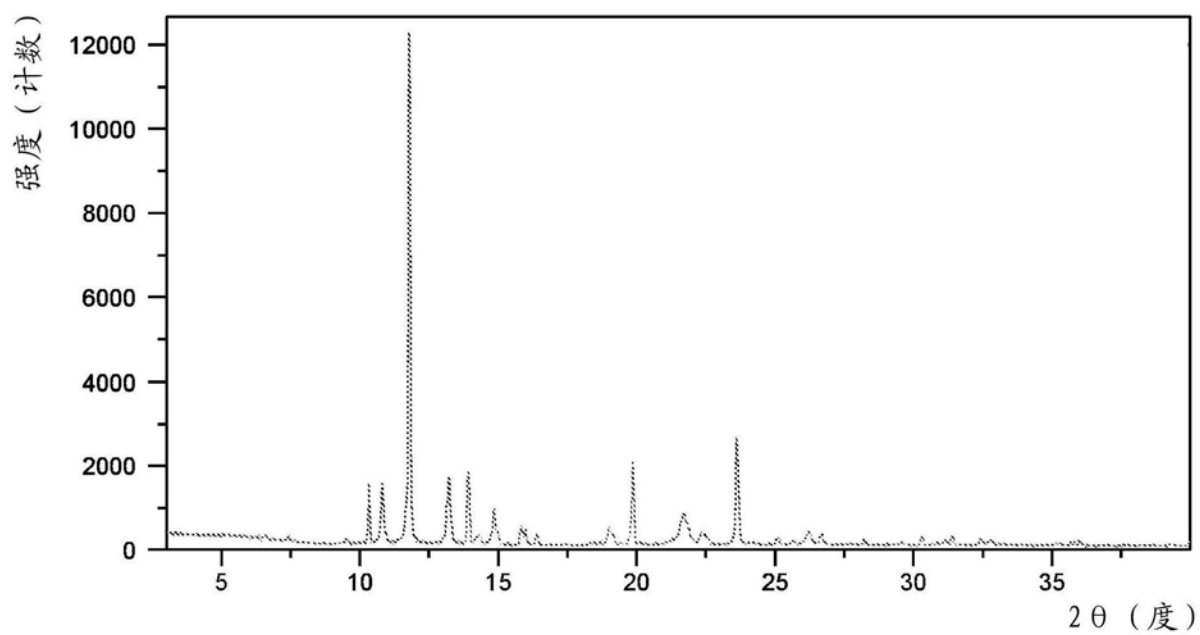


图8A

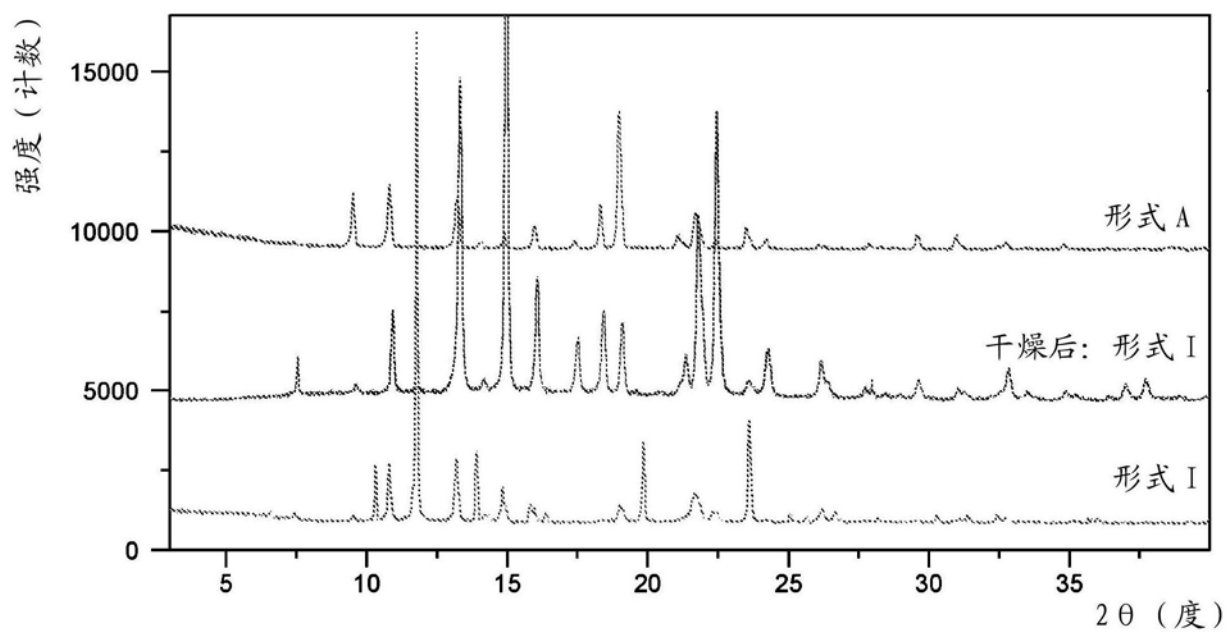


图8B

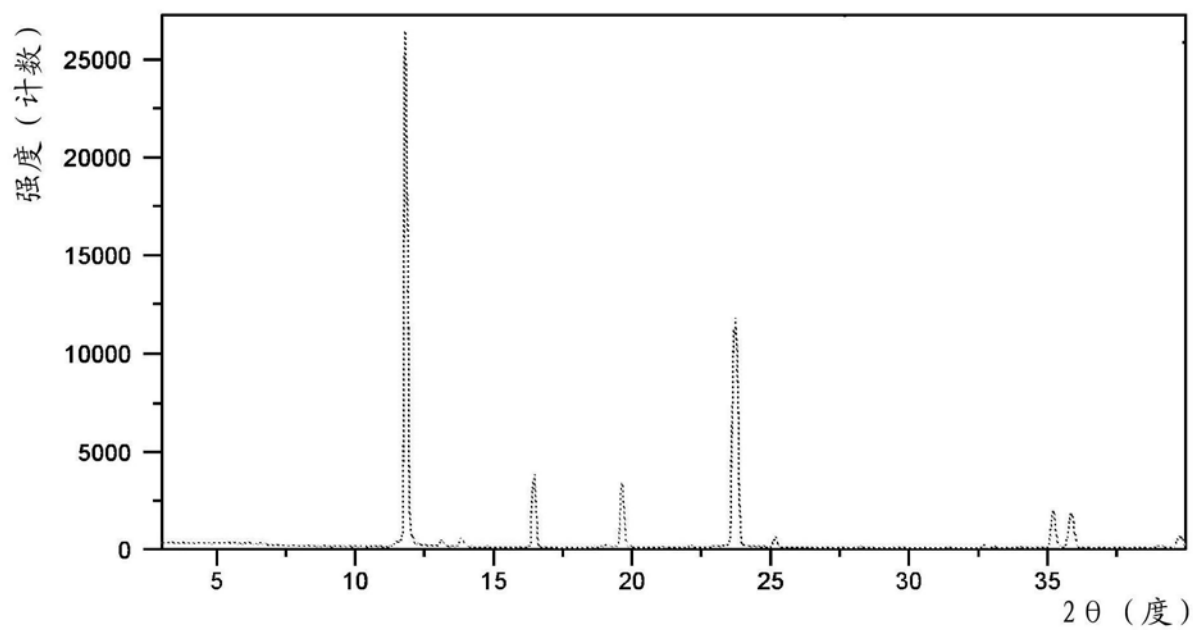


图9A

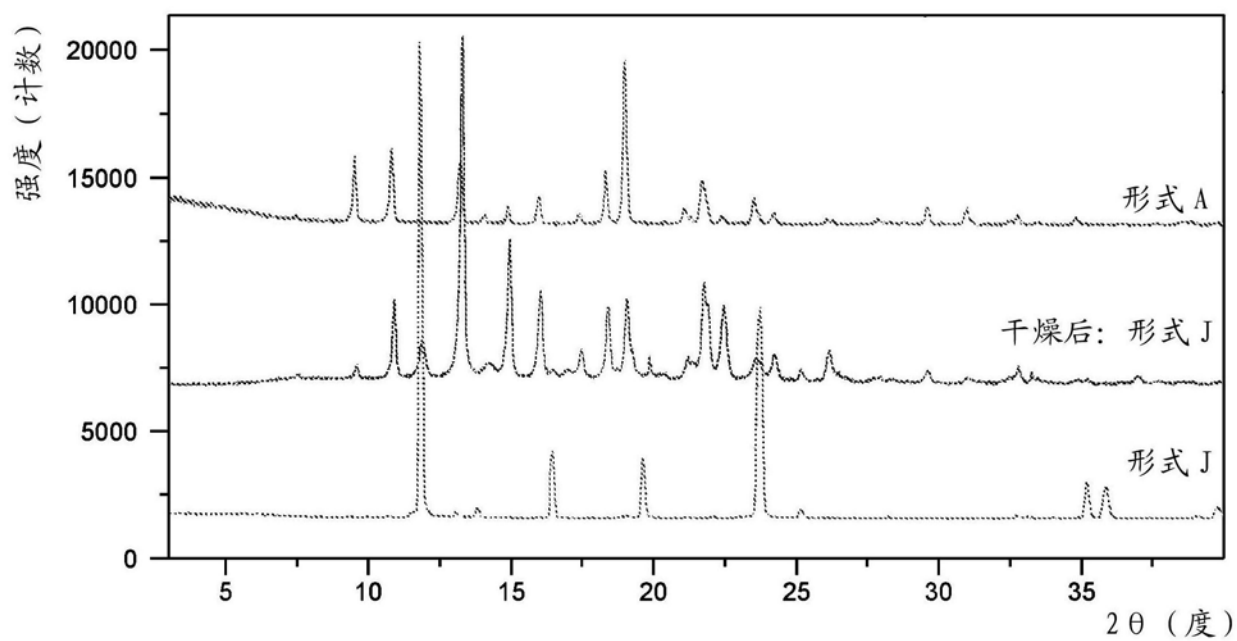


图9B

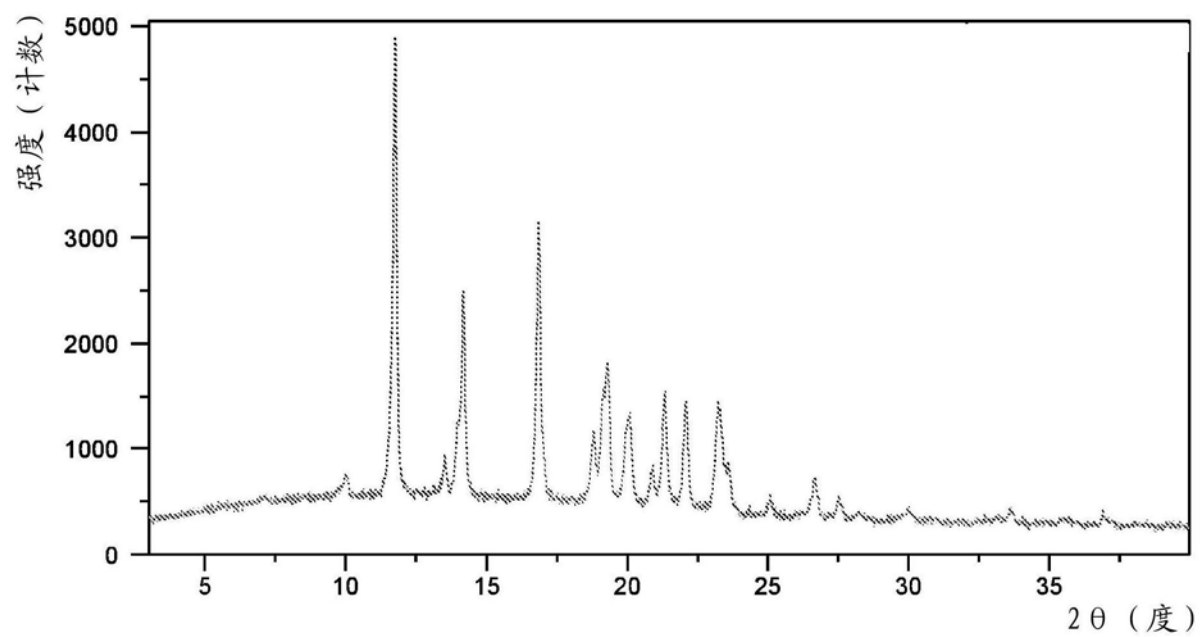


图10A

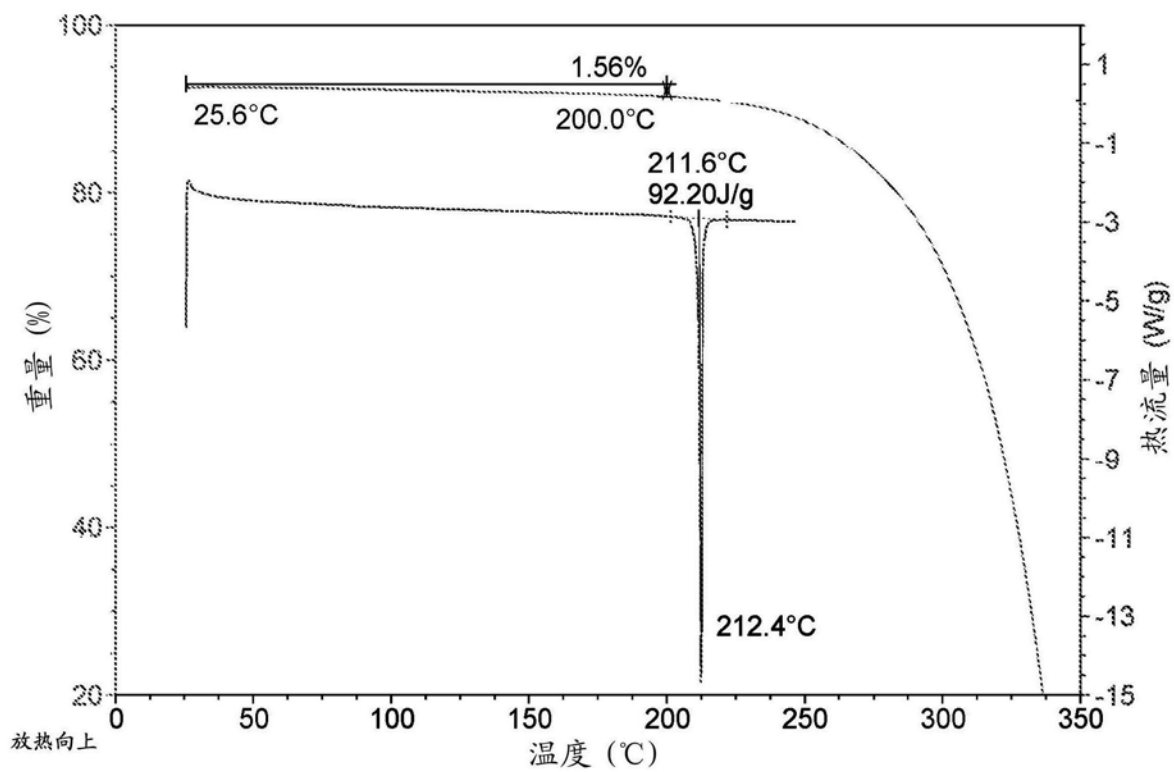


图10B

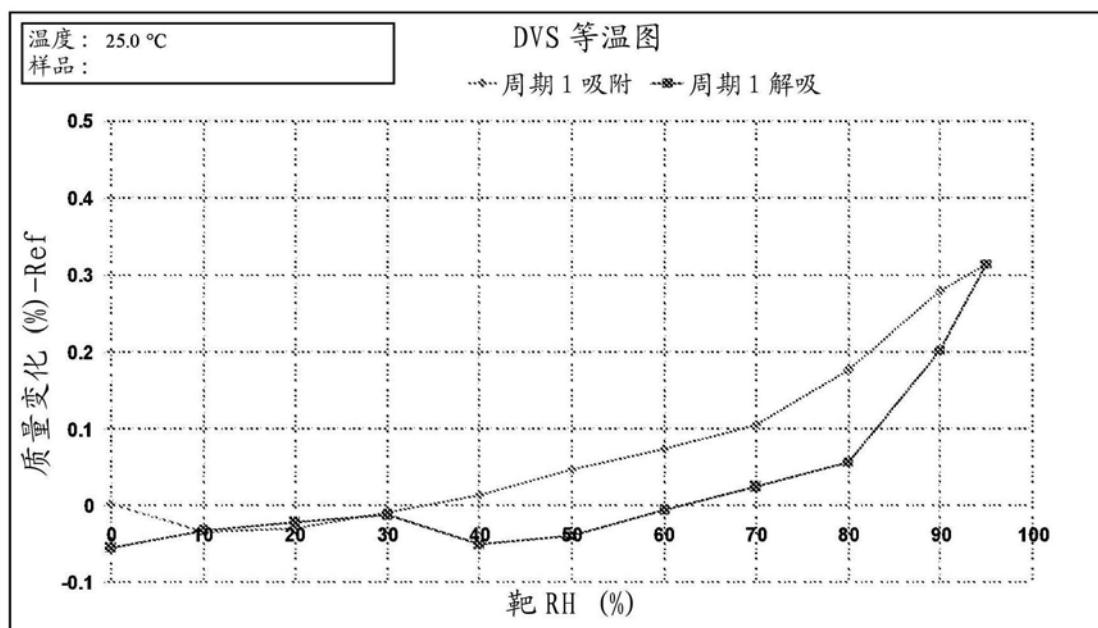


图10C

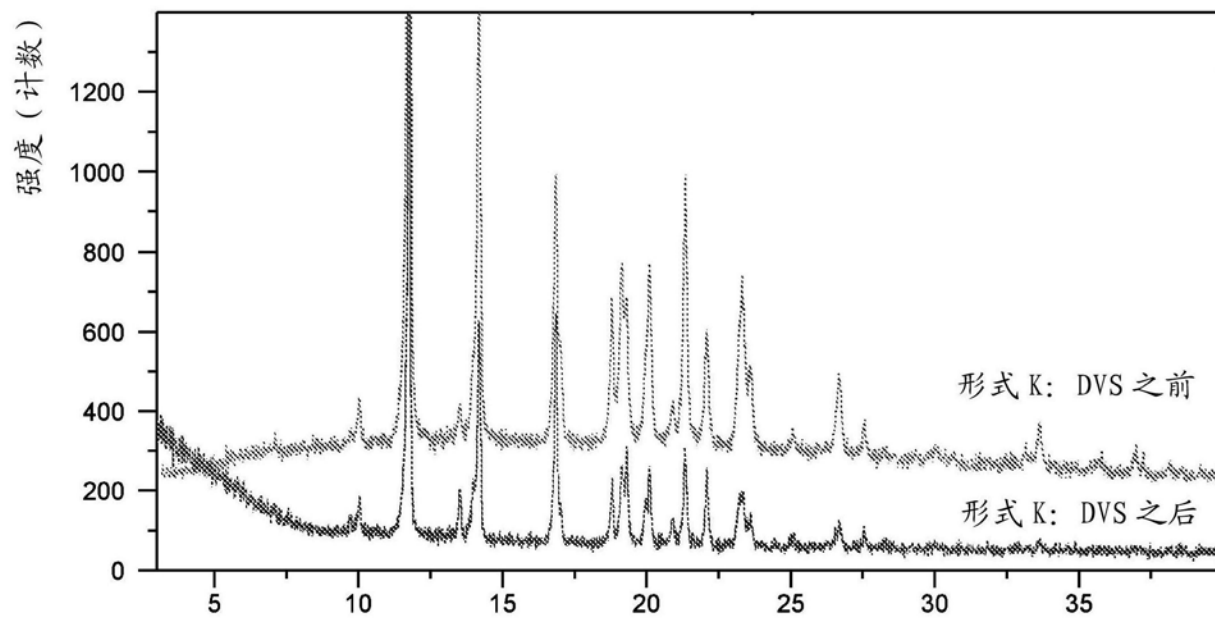


图10D

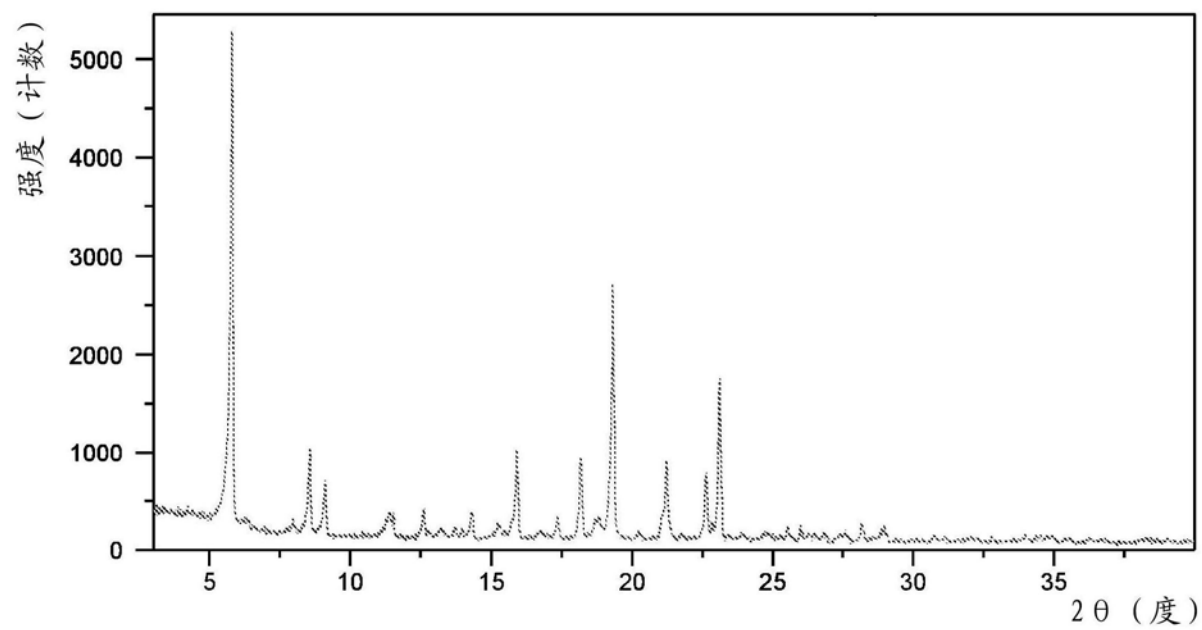


图11A

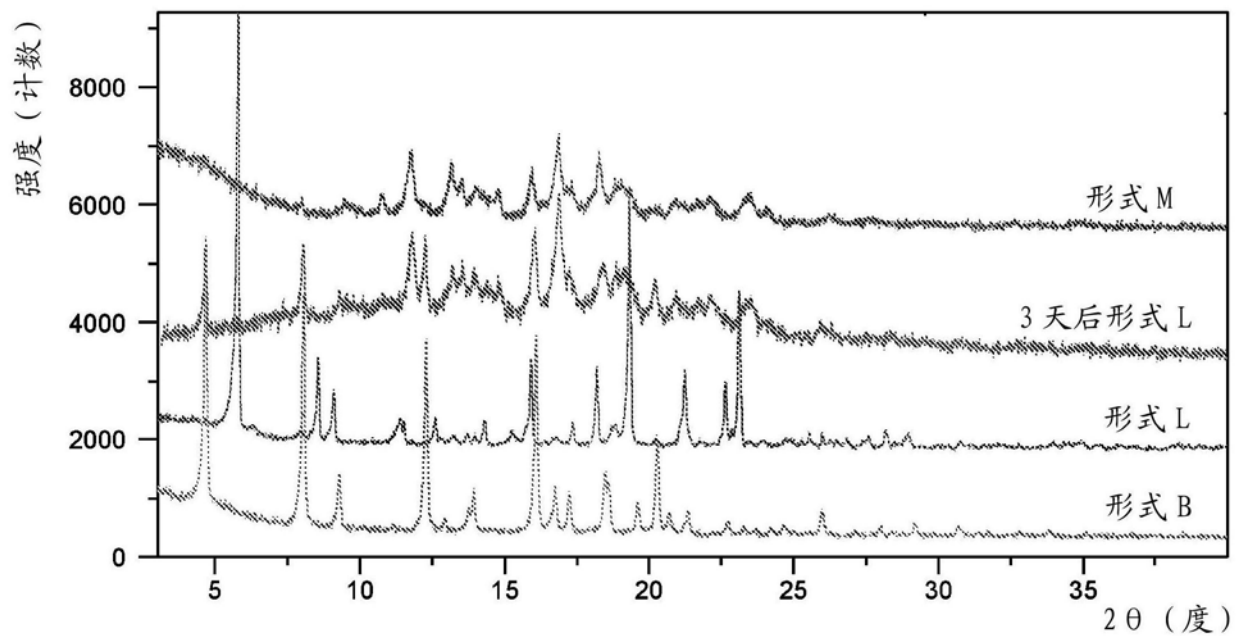


图11B

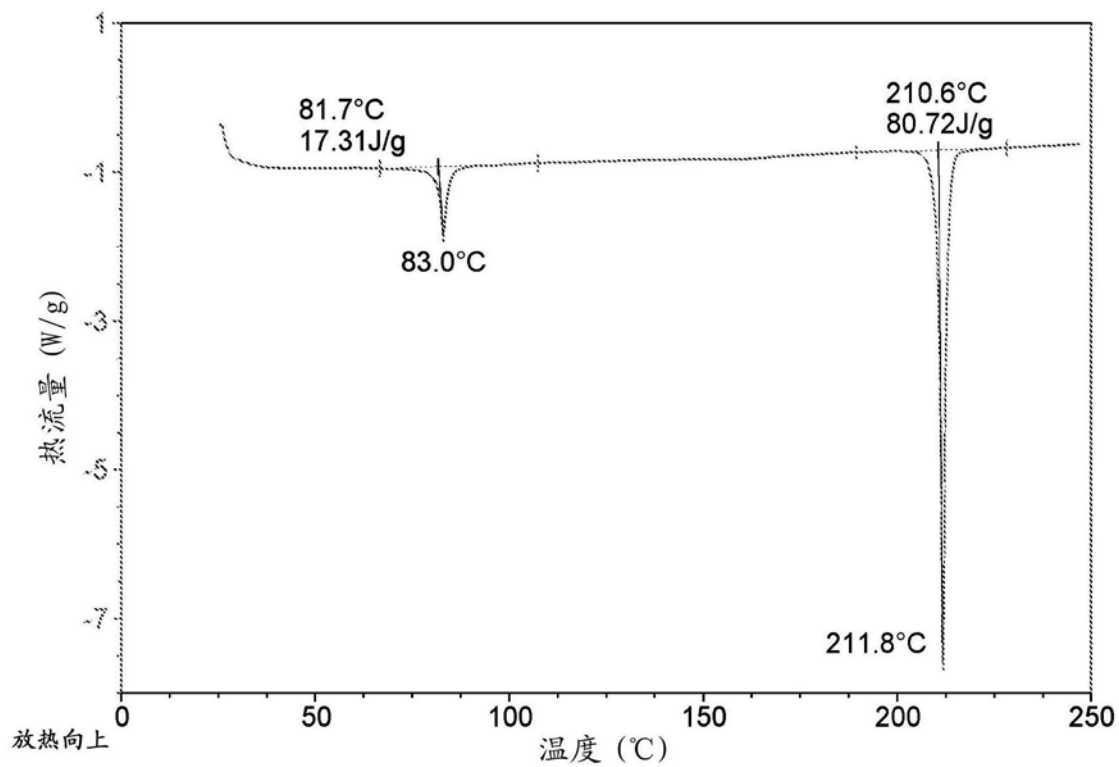


图11C

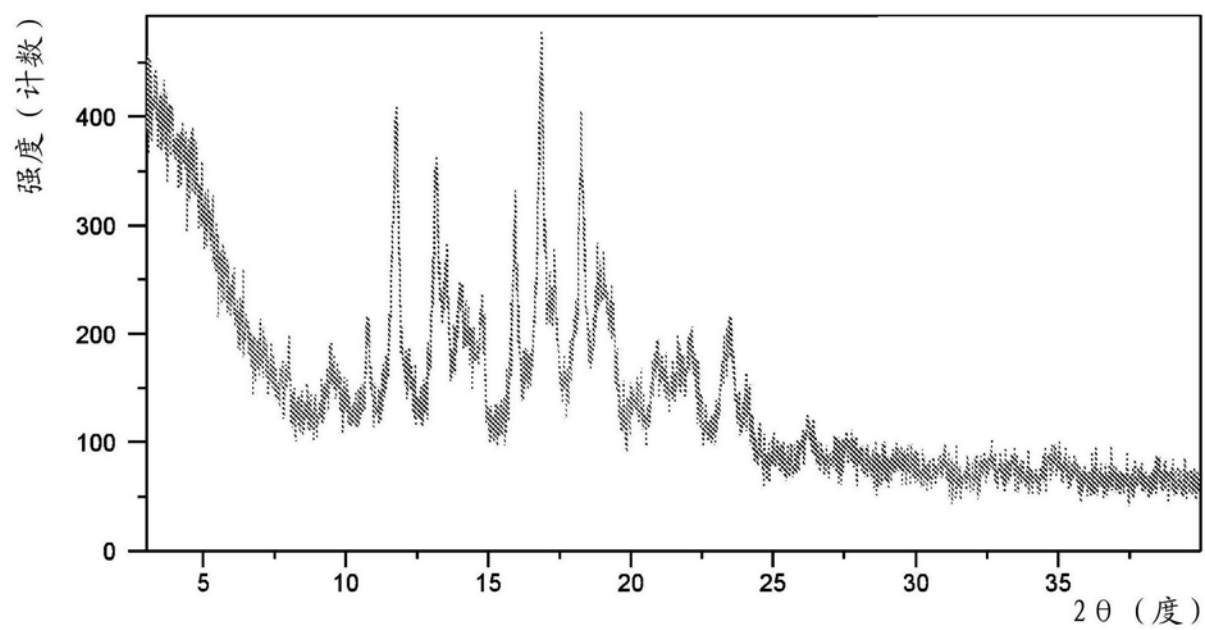


图12

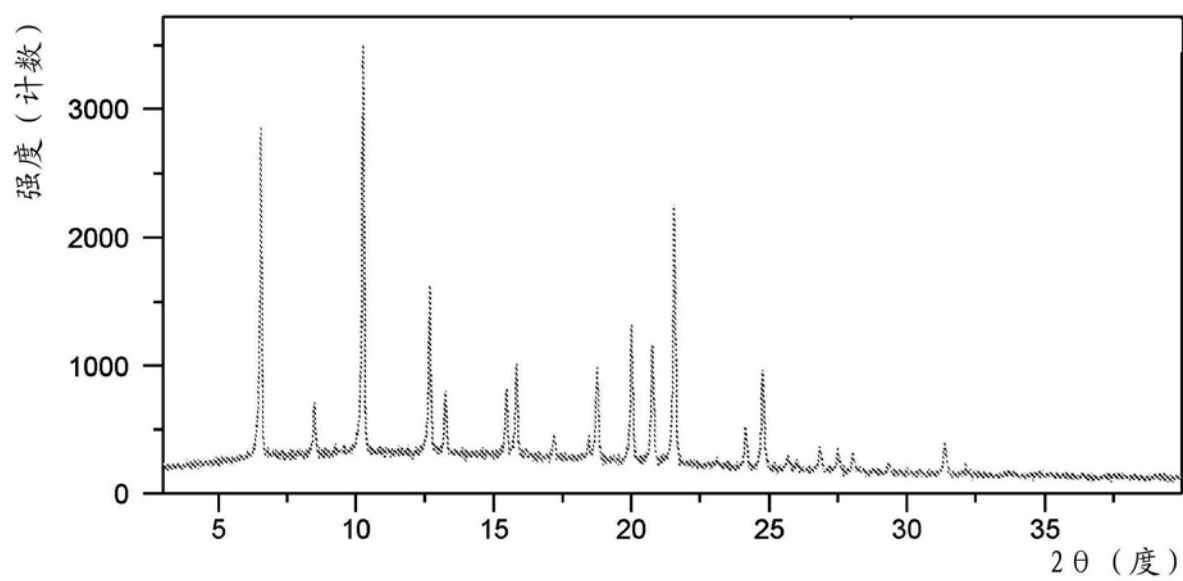


图13A

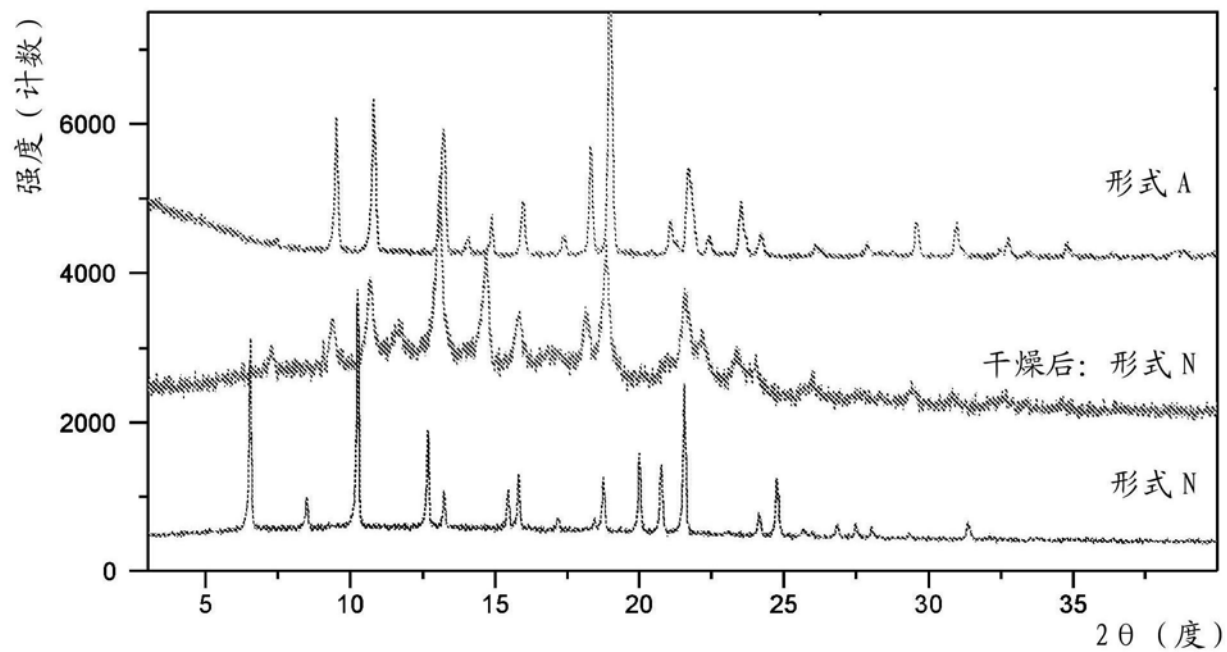


图13B

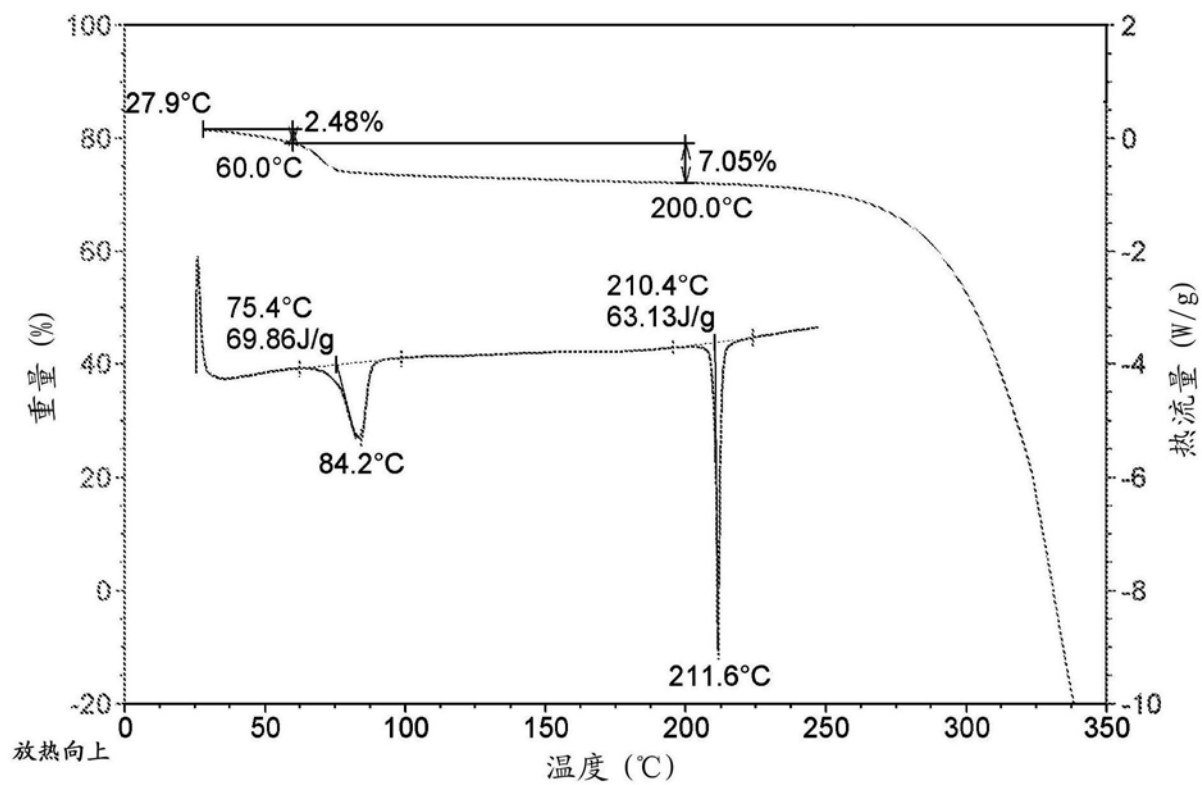


图13C

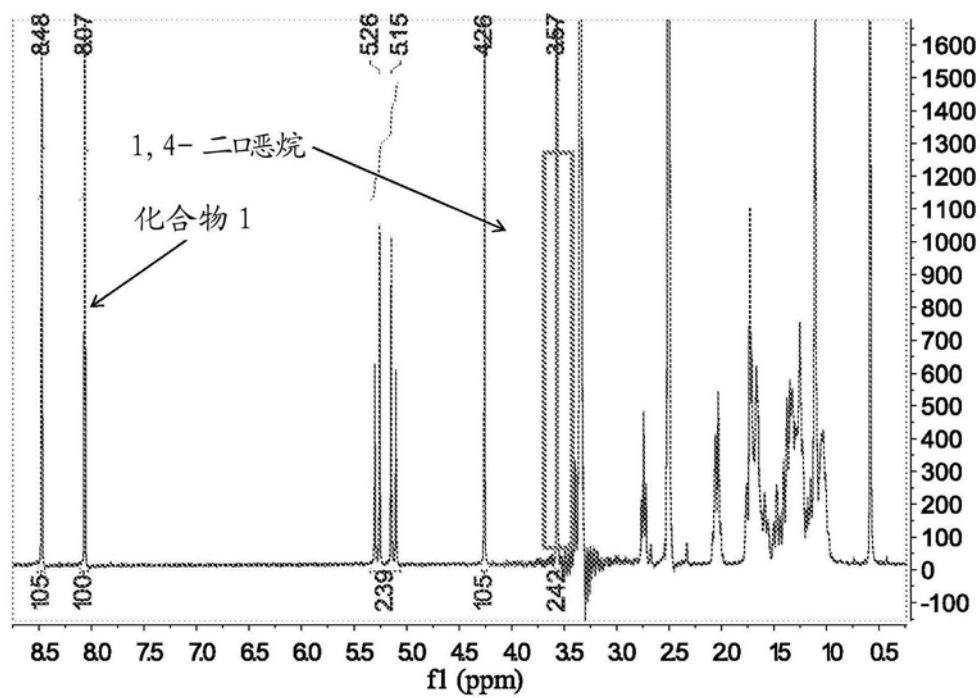


图13D

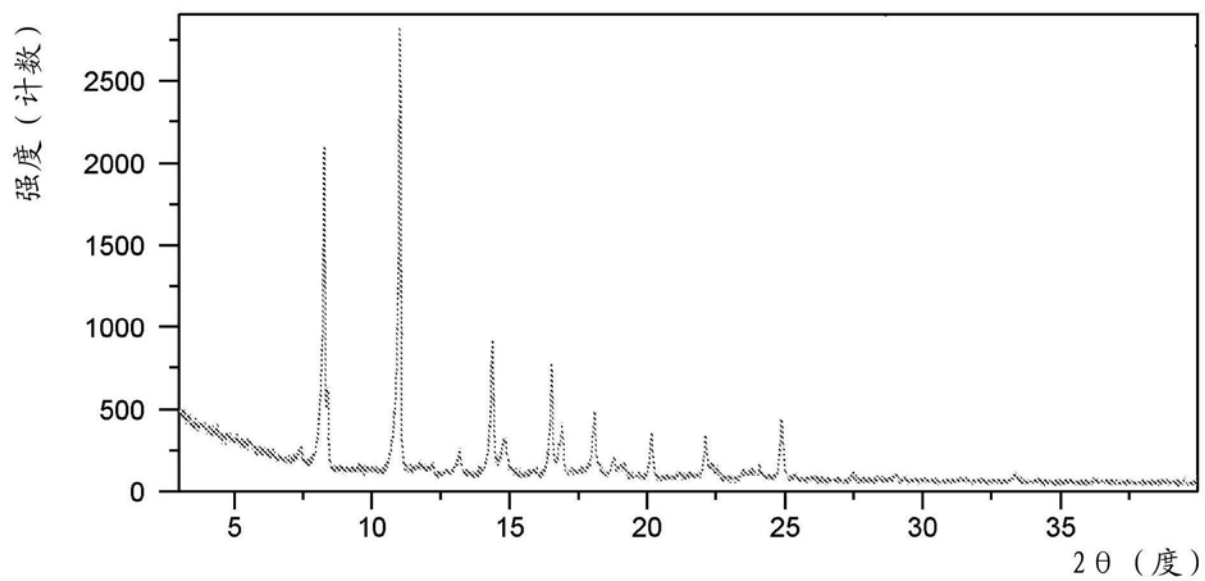


图14A

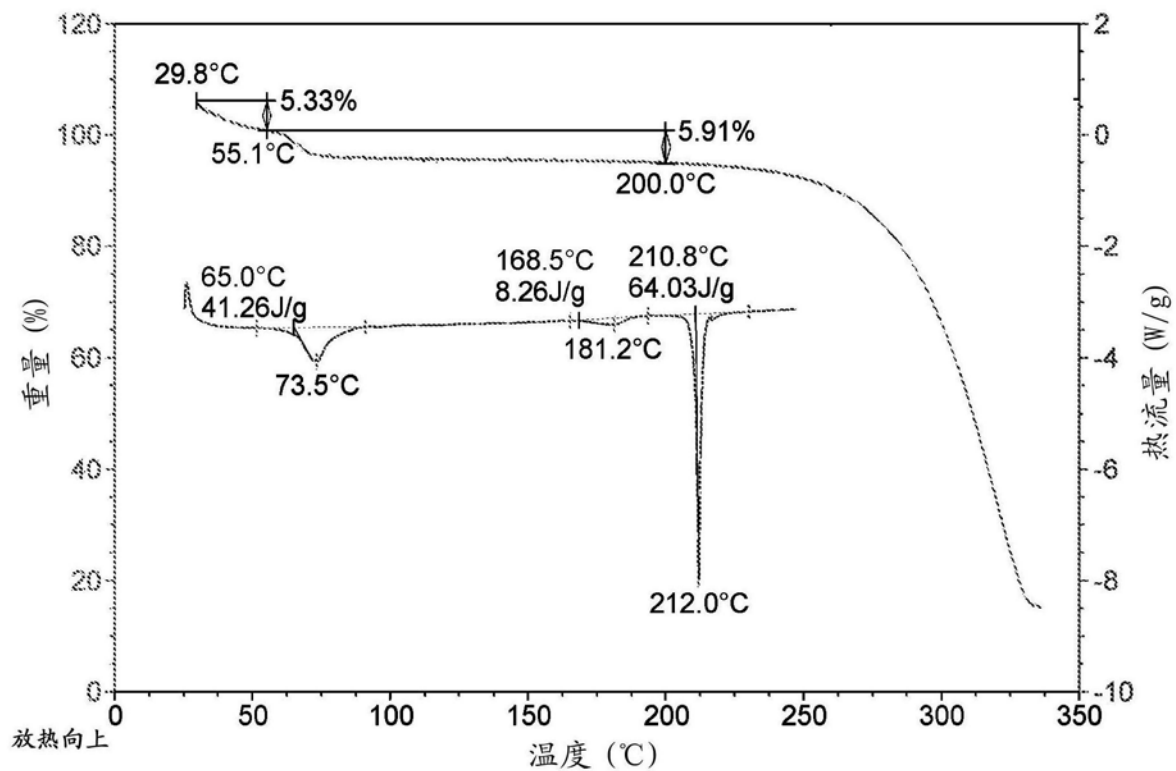


图14B

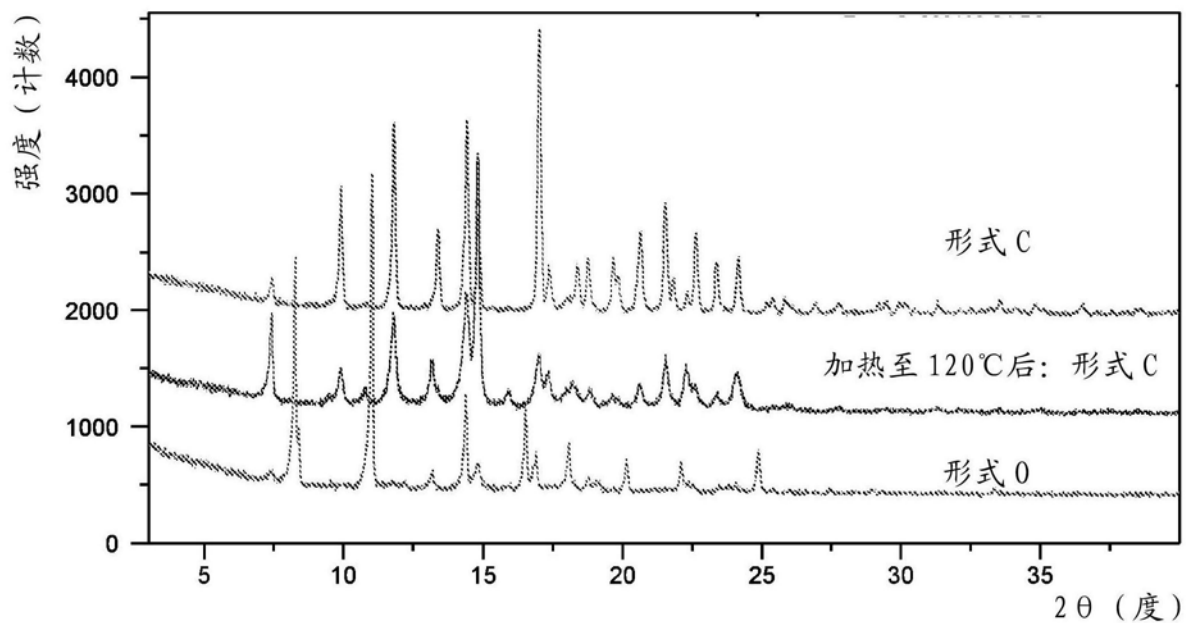


图14C

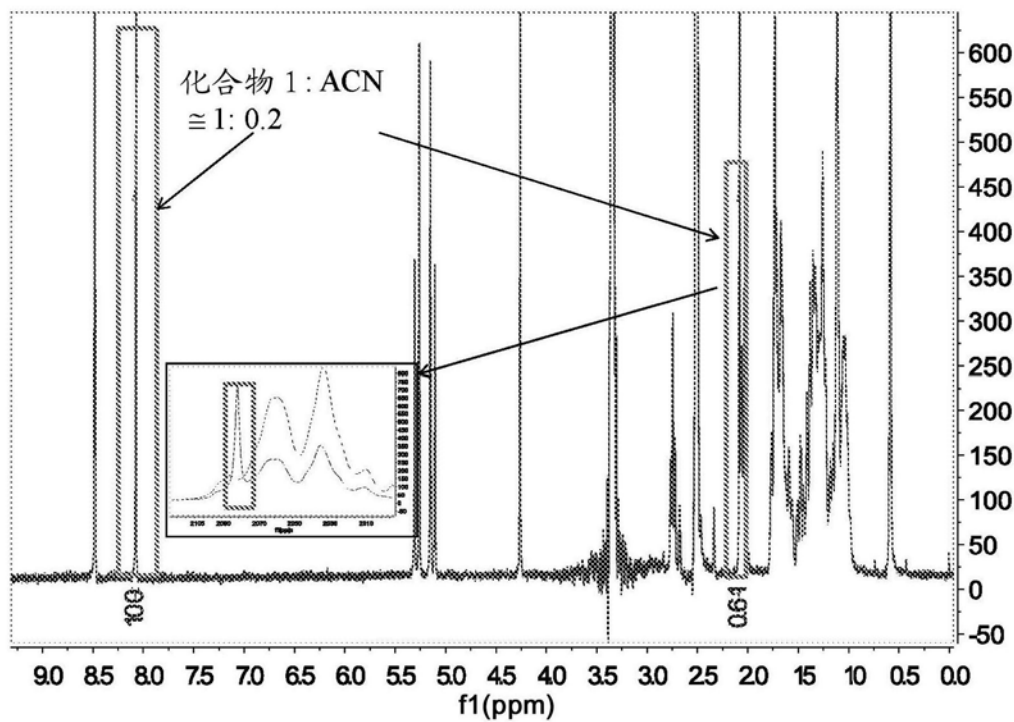


图14D

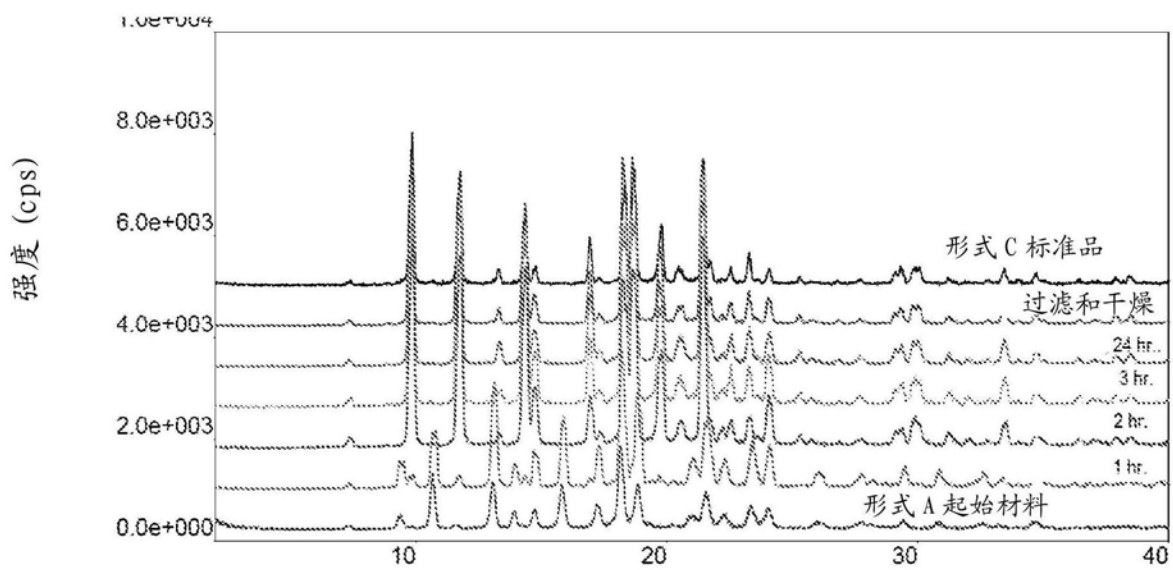


图15

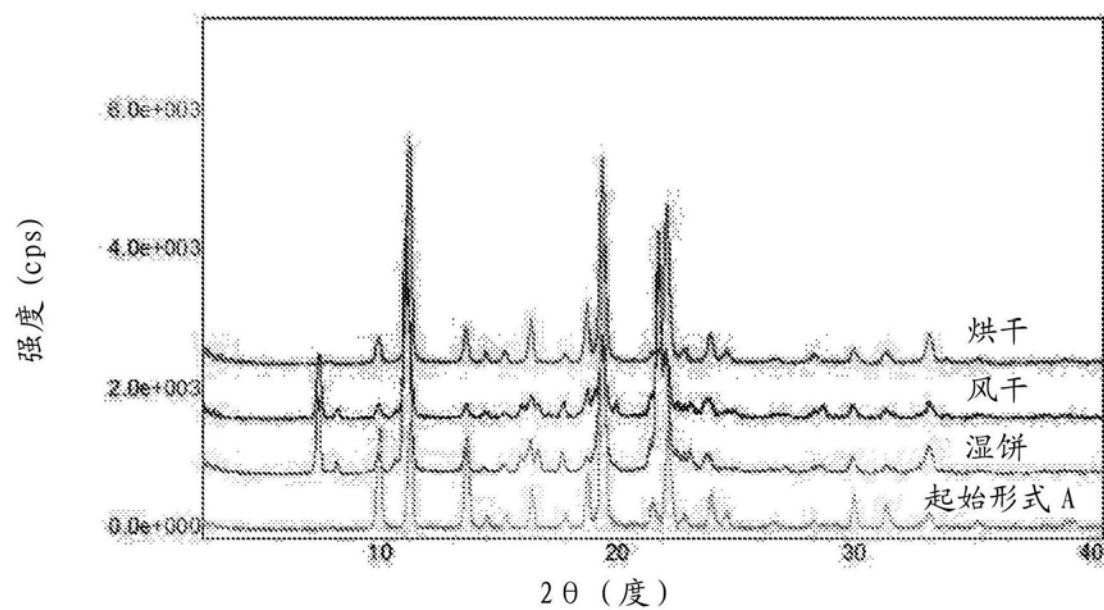


图16

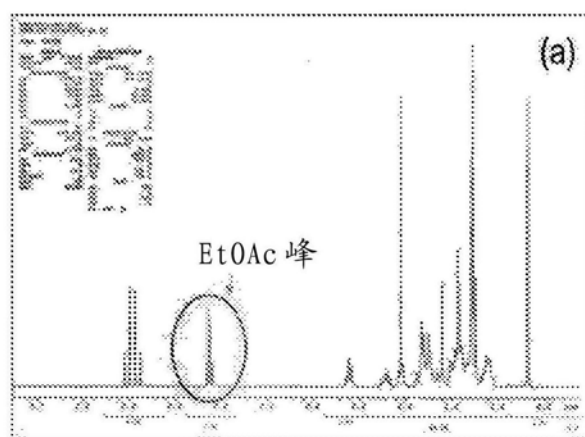


图17A

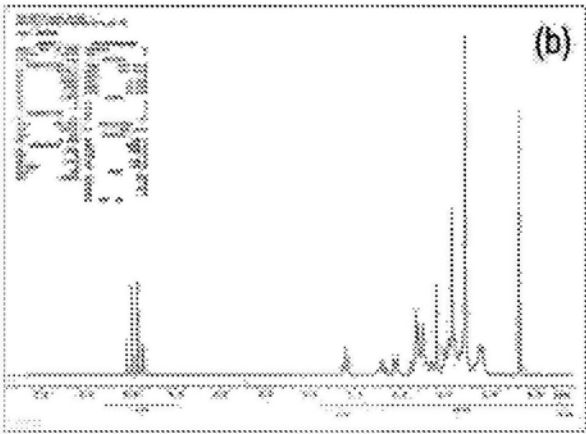


图17B

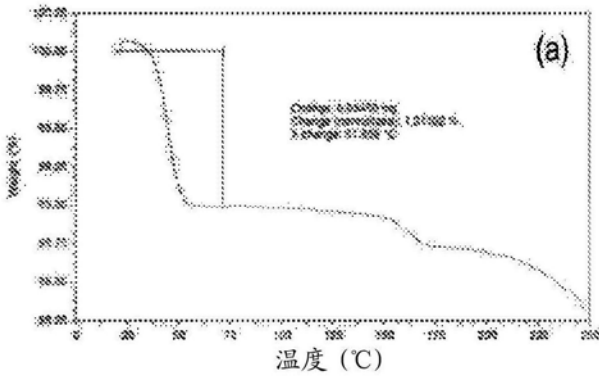


图18A

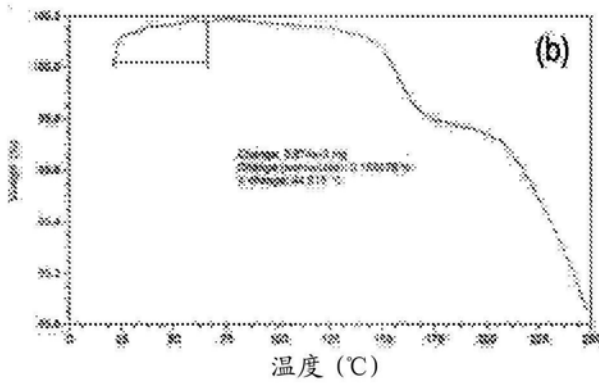


图18B

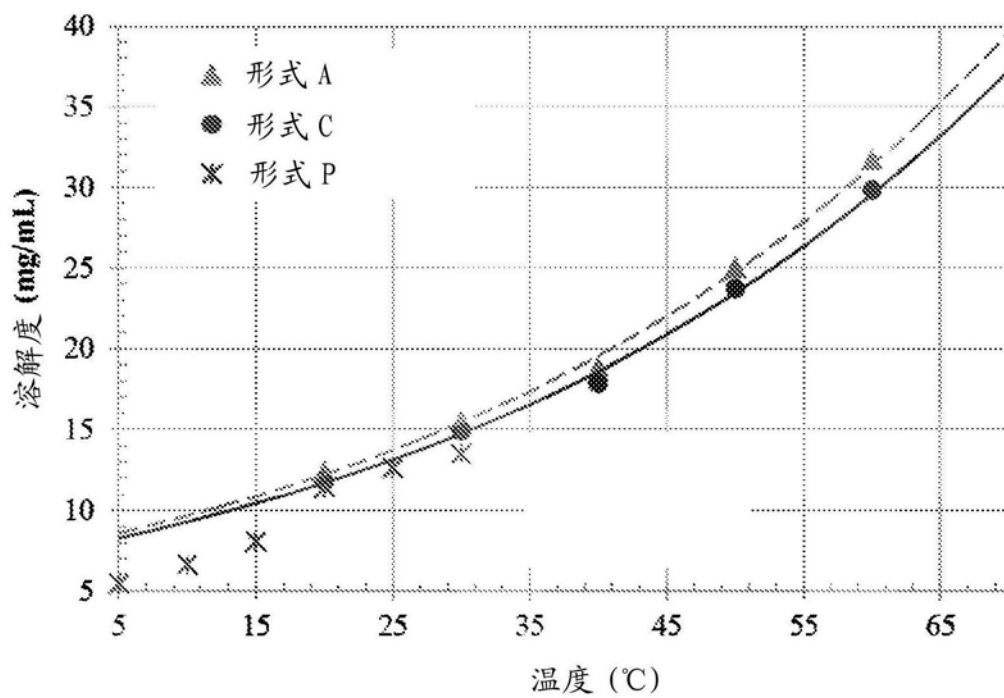


图19

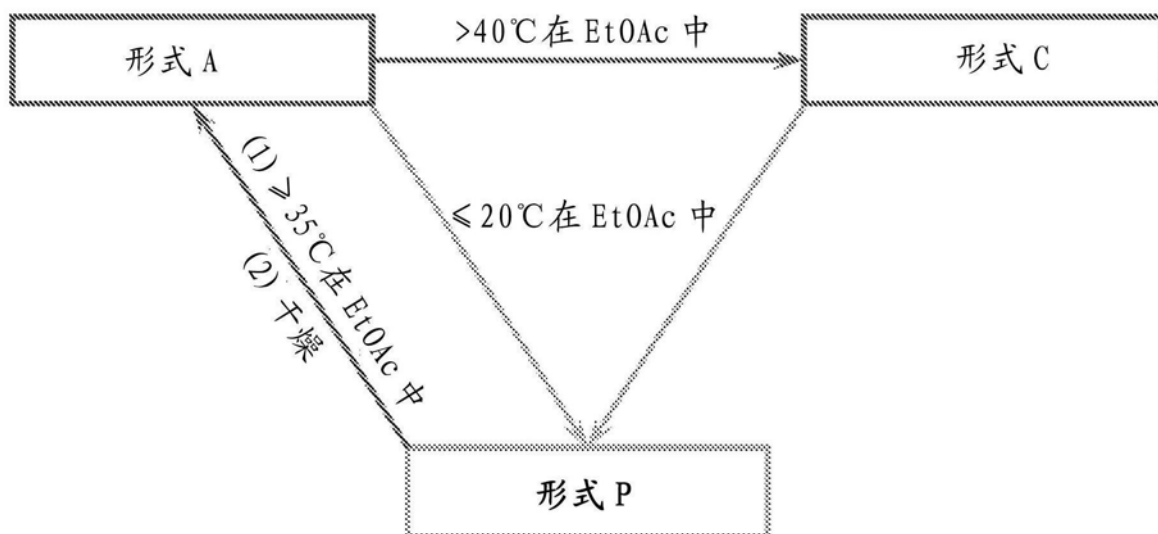


图20