



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119032082 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 26

(21) 申请号 202380020969.2

(22) 申请日 2023.02.08

(30) 优先权数据

63/267,734 2022.02.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2023/050163 2023.02.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/150874 EN 2023.08.17

(71) 申请人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 D·麦卡锡 M·帕特爾 周俊

程成

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红 徐志明

(51) Int.Cl.

C07D 231/06 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

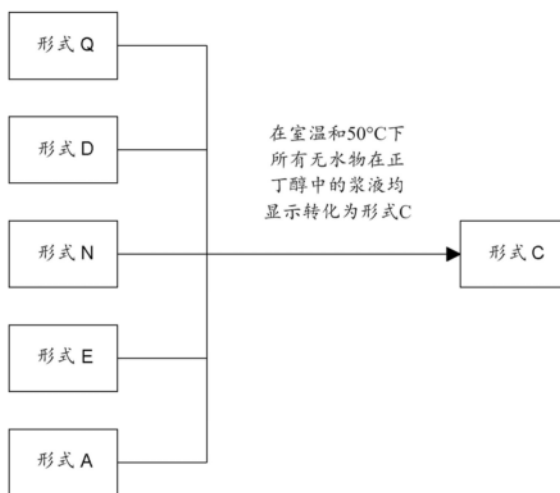
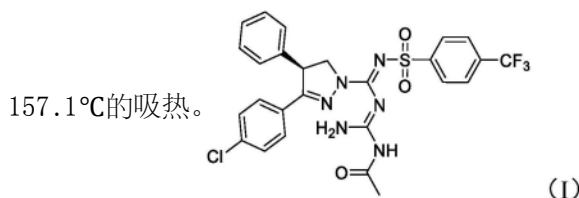
权利要求书6页 说明书53页 附图31页

(54) 发明名称

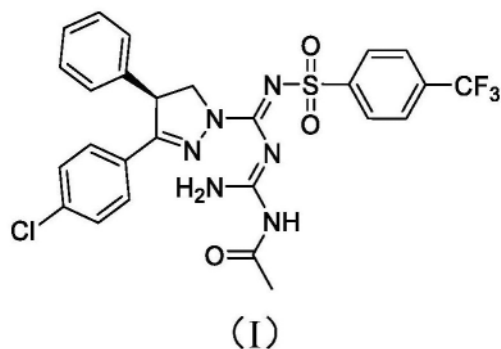
N- {[(S)-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基][4-(三氟甲基)苯磺酰胺基]亚甲基}氨基]亚氨甲酰基}乙酰胺的结晶形式

(57) 摘要

提供了式I化合物的结晶形式：(I)。结晶形式C是已鉴定出的结晶形式之一。形式C的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰,并且其差示扫描量热法(DSC)热谱图显示出起始于



1. 式I化合物:



其为结晶的,并且展现出的X射线粉末衍射 (XRPD) 图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

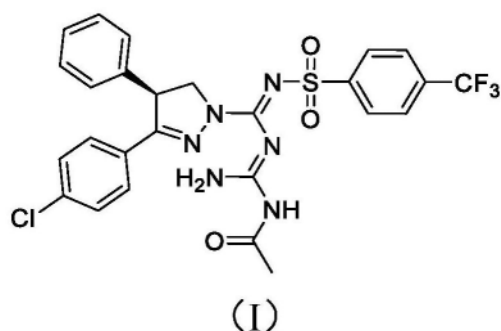
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在7.46、22.15和26.24处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在9.85、19.07、22.77处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在3.81、17.17和20.84处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

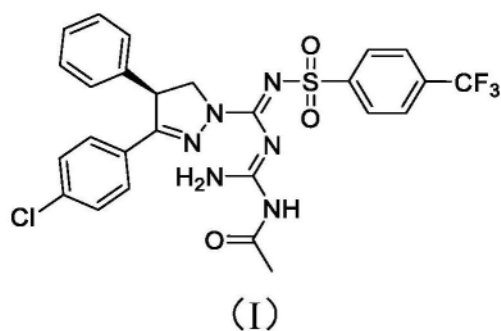
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在17.95、15.43和24.24处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

6. 式I化合物:



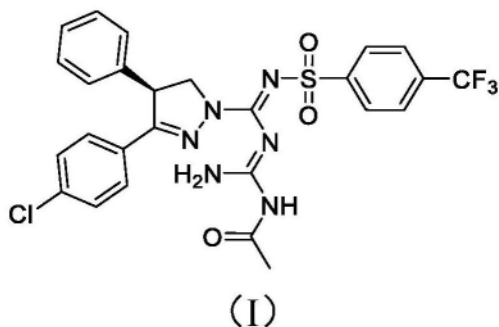
其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出起始于约157.1℃的吸热。

7. 式I化合物:



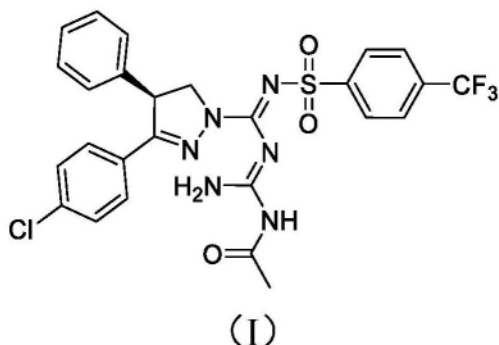
其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出峰值温度约为167.9℃的吸热。

8. 式I化合物:



其X射线粉末衍射图与图4A-形式C所示基本相同。

9. 式I化合物:



其为结晶的,并且展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在5.89和17.39处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

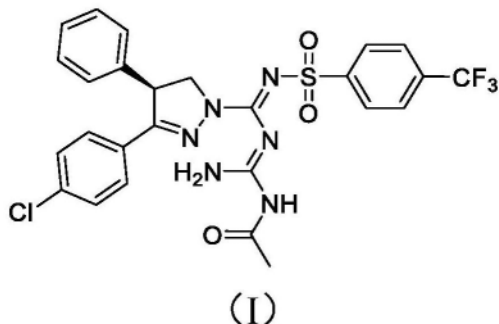
10. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在9.39和17.80处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

11. 根据权利要求9或10所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在12.96处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在19.85处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

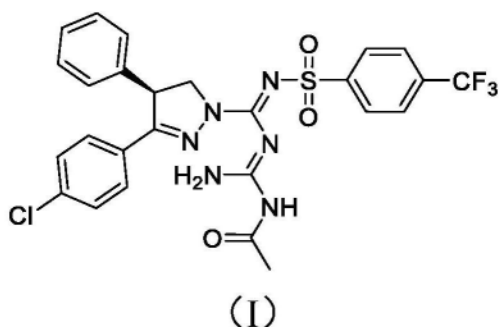
13. 根据权利要求9至12中任一项所述的化合物,其中所述XRPD图进一步具有在16.96处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

14. 式I化合物:



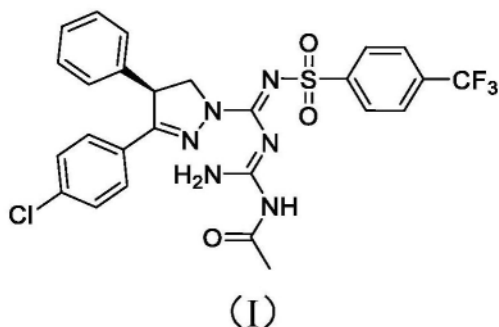
其为结晶的,并且其差示扫描量热法(DSC)热谱图显示出起始于约152.2℃的吸热。

15. 式I化合物:



其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出峰值温度约为162.3℃的吸热。

16. 式I化合物:



其X射线粉末衍射图与图2A所示基本相同。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其包含纯度为95%或更高的一种结晶形式。

18. 根据权利要求17所述的化合物,其中所述纯度为99%或更高。

19. 根据权利要求17所述的化合物,其中所述纯度为99.8%或更高。

20. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其基本上是纯的。

21. 药物组合物,其包含根据权利要求1至20中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或辅料。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其配制为口服剂型。

23. 根据权利要求22所述的药物组合物,其中所述口服剂型是片剂、胶囊、锭剂、软锭剂或颗粒剂。

24. 根据权利要求22所述的药物组合物,其配制为口服悬浮液。

25. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或根据权利要求21至24中任一项所述的药物组合物用于治疗选自下组的疾病或病症的用途:肥胖症(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性疾病、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述肥胖症的共病选自代谢综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、肺换气不足综

合征、睡眠呼吸暂停、打鼾、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

27. 根据权利要求25所述的用途,其中所述糖尿病(例如1型)的共病选自:糖尿病肾病、慢性肾病、糖尿病视网膜膜病变以及周围和自主神经病变。

28. 根据权利要求25所述的用途,其中所述疾病或病症选自糖尿病(1型或2型)、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎)。

29. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或根据权利要求21至24中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗选自下组的疾病或病症的药物中的用途:肥胖症(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述肥胖症的共病选自代谢综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、肺换气不足综合征、睡眠呼吸暂停、打鼾、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

31. 根据权利要求29所述的用途,其中所述糖尿病(例如1型)的共病选自:糖尿病肾病、慢性肾病、糖尿病视网膜膜病变以及周围和自主神经病变。

32. 根据权利要求29所述的用途,其中所述疾病或病症选自糖尿病(1型或2型)、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎)。

33. 治疗选自下组的疾病或病症的方法:肥胖症、糖尿病(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风,所述方法包括向有需要的受试者施用如权利要求1至20中任一项所限定的化合物或如权利要求21至24中任一项所限定的药物组合物。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述肥胖症的共病选自代谢综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、肺换气不足综合征、睡眠呼吸暂停、打鼾、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

35. 根据权利要求33所述的方法,所述糖尿病(例如1型)的共病选自糖尿病肾病、慢性肾病、糖尿病视网膜膜病变以及周围和自主神经病变。

36. 根据权利要求33所述的方法,其中所述疾病或病症选自糖尿病(1型或2型)、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎)。

37. 制备根据权利要求1至8中任一项所述的化合物的方法,其包括:

将式I的第一结晶形式悬浮于水中,所述第一结晶形式展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在5.89和17.39处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰;

使所述悬浮液在第一温度与低于所述第一温度的第二温度之间经历温度循环;以及回收作为第二结晶形式的式I化合物,所述第二结晶形式展现出的XRPD图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述第一温度为45°C至65°C。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述第一温度为50°C至60°C。

40. 根据权利要求37至39中任一项所述的方法,其中所述第二温度为5°C至35°C。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述第二温度为5°C至25°C。

42. 根据权利要求37至41中任一项所述的方法,其中所述第一温度约为60°C,并且所述第二温度约为25°C。

43. 根据权利要求37至42中任一项所述的方法,其在所述温度循环与回收第二结晶形式之间进一步包括:在所述第二温度下搅拌并维持所述悬浮液。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中在所述第二温度下搅拌并维持所述悬浮液进行约1小时至约12小时。

45. 根据权利要求43所述的方法,其中在所述第二温度下搅拌并维持所述悬浮液进行约3小时至约6小时。

46. 根据权利要求37至45中任一项所述的方法,其中回收作为第二结晶形式的式I化合物包括过滤所述悬浮液。

47. 制备根据权利要求1至8中任一项所述的化合物的方法,其包括:

将式I化合物溶解在选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇的溶剂中,以获得溶液;

向所述溶液中加入水直到固体沉淀;以及

回收作为结晶形式的式I化合物,该结晶形式展现出的XRPD图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述溶剂选自甲醇、乙醇和正丙醇。

49. 根据权利要求47所述的方法,其中所述溶剂是乙醇。

50. 根据权利要求47至49中任一项所述的方法,其中将式I化合物溶解在溶剂中包括溶解作为结晶形式的式I化合物,该结晶形式展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在5.89和17.39处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

51. 根据权利要求47至50中任一项所述的方法,其中将式I化合物溶解在溶剂中是在约30°C至所述溶剂的沸点之间的第一温度下进行的。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述第一温度为约35°C至约60°C。

53. 根据权利要求50所述的方法,加水是在所述第一温度下进行的。

54. 根据权利要求50所述的方法,其进一步包括将溶剂/水混合物冷却至低于所述第一温度的第二温度。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述第二温度为约5°C至约30°C。

56. 根据权利要求54所述的方法,其中所述第二温度为约20°C至约30°C。

57. 根据权利要求47至56中任一项所述的方法,其中所述溶剂:水之比(按体积)为约1:1至约3:1。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述溶剂:水之比为约2:1至约3:1。

59. 根据权利要求47至58中任一项所述的方法,其中回收式I化合物包括过滤并干燥式

I化合物。

60. 制备根据权利要求1至8中任一项所述的化合物的方法,其包括:

提供式I的第一结晶形式在选自水、正丁醇和MIBK/正庚烷混合物的溶剂中的浆液,所述第一结晶形式展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在 5.89 和 17.39 处以度 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 表示的特征峰;

搅拌所述浆液;以及

回收作为结晶形式的式I化合物,该结晶形式展现出的XRPD图具有在 6.46 、 15.88 、 19.44 和 5.86 处以度 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 表示的特征峰。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述溶剂是水。

62. 根据权利要求60所述的方法,其中所述溶剂是1:4(v/v)MIBK:正庚烷混合物。

63. 根据权利要求60至62中任一项所述的方法,其中搅拌所述浆液在约 50°C 至约 70°C 的温度下进行。

64. 根据权利要求63所述的方法,其中所述温度为约 55°C 至约 65°C 。

65. 根据权利要求37至64中任一项所述的方法,其进一步包括将如权利要求1至8中任一项所限定的化合物的晶种添加到混合物中。

N- {[(S) - { [3- (4-氯苯基) -4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基] [4- (三氟甲基) 苯磺酰胺基] 亚甲基} 氨基] 亚氨甲酰基} 乙酰胺 胺的结晶形式

技术领域

[0001] 本技术领域涉及化合物N-N' - ((S) -3- (4-氯苯基) -4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基) (((4- (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 亚氨基) 甲基) 甲脒基) 乙酰胺的结晶形式, 及其药物组合物、治疗用途和制备方法。

背景技术

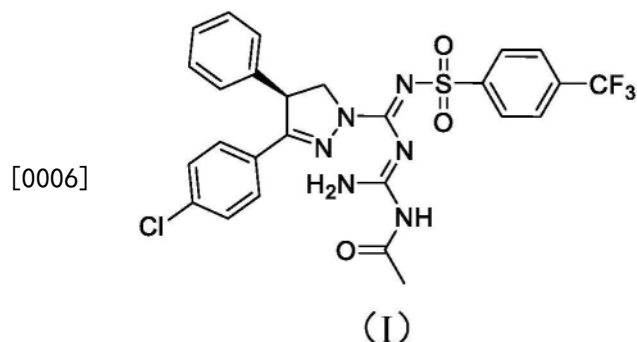
[0002] 众所周知, 大麻素CB₁受体的激活会增加食欲, 增加脂质的生物合成和储存, 抑制胰岛素和瘦素的作用, 并促进炎症和纤维化。因此, 研究聚焦于开发CB₁受体抑制剂, 以用于肥胖症以及与其相关的代谢紊乱 (称为代谢综合征) 的潜在治疗。利莫那班 (rimonabant) 被证明可有效治疗代谢综合征, 但会导致神经精神性 (即与CNS相关的) 副作用, 这导致其退出市场。

[0003] George Kunos等人在美国专利9,765,031中公开了优先靶向周围组织 (例如脂肪组织、肝脏、肌肉、肺、肾、巨噬细胞、胰β细胞和胃肠道) 中的CB₁受体, 而不与脑组织中的CB₁受体相互作用, 从而避免或减少与CNS相关的副作用的化合物。

[0004] 其中一种化合物是N- {[(S) - { [3- (4-氯苯基) -4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基] [4- (三氟甲基) 苯磺酰胺基] 亚甲基} 氨基] 亚氨甲酰基} 乙酰胺, 希望鉴定出可以适合于治疗用途的其稳定的结晶形式。

发明内容

[0005] 在一方面, 提供了式I化合物:



[0007] 其为结晶的, 并且展现出的X射线粉末衍射 (XRPD) 图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度2θ (±0.2°2θ) 表示的特征峰。

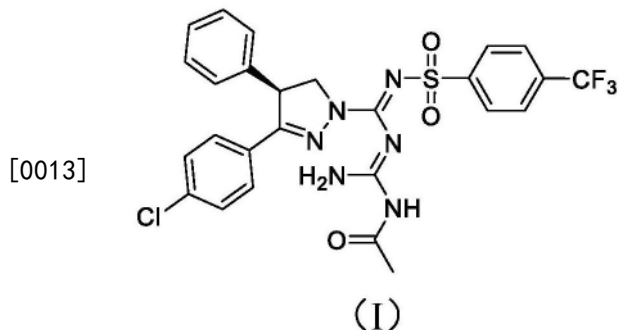
[0008] 在一些实施方案中, 所述XRPD图进一步具有在7.46、22.15和26.24处以度2θ (±0.2°2θ) 表示的特征峰。

[0009] 在一些实施方案中, 所述XRPD图进一步具有在9.85、19.07、22.77处以度2θ (±0.2°2θ) 表示的特征峰。

[0010] 在一些实施方案中,所述XRPD图进一步具有在3.81、17.17和20.84处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

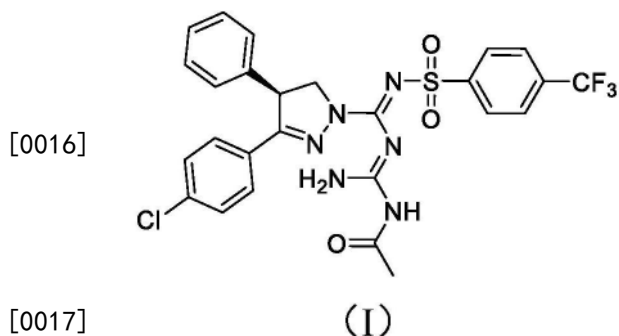
[0011] 在一些实施方案中,所述XRPD图进一步具有在17.95、15.43和24.24处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

[0012] 在另一方面,提供了式I化合物:



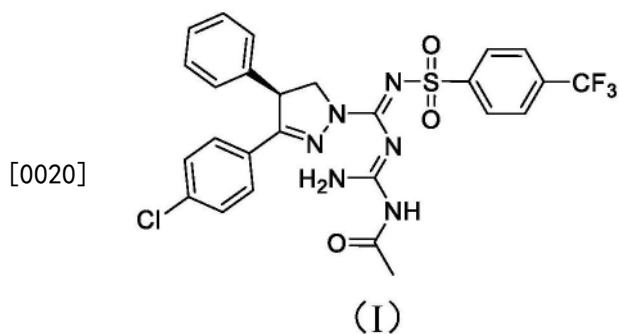
[0014] 其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出起始于约157.1℃的吸热。

[0015] 在另一方面,提供了式I化合物:



[0017] 其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出峰值温度约为167.9℃的吸热。

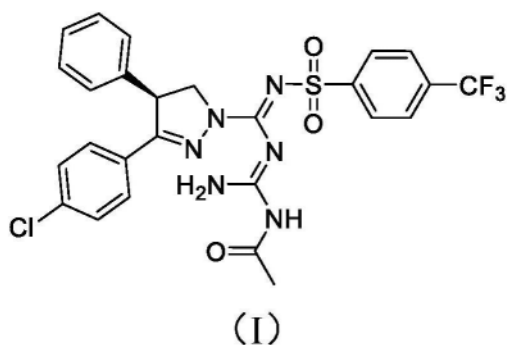
[0019] 在另一方面,提供了式I化合物:



[0021] 其X射线粉末衍射图与图4A-形式C所示基本相同。

[0022] 在另一方面,提供了式I化合物:

[0023]



[0024] 其为结晶的,并且展现出的X射线粉末衍射 (XRPD) 图具有在 5.89 和 17.39 处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

[0025] 在一些实施方案中,所述XRPD图进一步具有在 9.39 和 17.80 处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

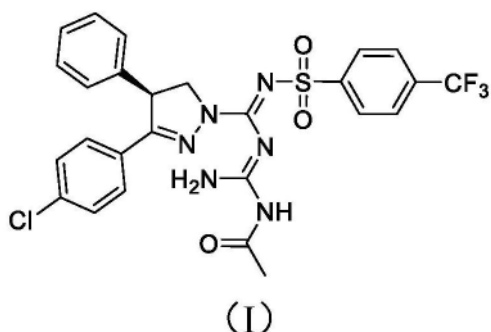
[0026] 在一些实施方案中,所述XRPD图进一步具有在 12.96 处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

[0027] 在一些实施方案中,所述XRPD图进一步具有在 19.85 处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

[0028] 在一些实施方案中,所述XRPD图进一步具有在 16.96 处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。

[0029] 在另一方面,提供了式I化合物:

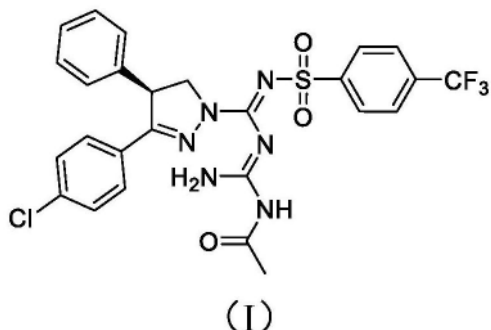
[0030]



[0031] 其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出起始于约 152.2°C 的吸热。

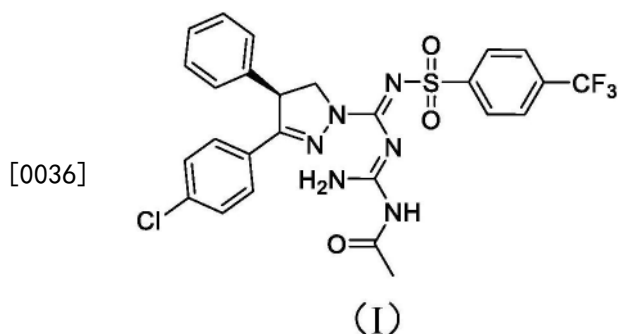
[0032] 在另一方面,提供了式I化合物:

[0033]



[0034] 其为结晶的,并且其差示扫描量热法 (DSC) 热谱图显示出峰值温度约为 162.3°C 的吸热。

[0035] 在另一方面,提供了式I化合物:



[0037] 其X射线粉末衍射图与图2A所示基本相同。

[0038] 在一些实施方案中,式I化合物包含纯度为95%或更高的一种结晶形式。

[0039] 在一些实施方案中,纯度为99%或更高。

[0040] 在一些实施方案中,纯度为99.8%或更高。

[0041] 在一些实施方案中,式I化合物基本上是纯的。

[0042] 在另一方面,提供了药物组合物,其包含如本文所述的式I化合物,以及药学上可接受的载体或辅料。

[0043] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为口服剂型。

[0044] 在一些实施方案中,所述口服剂型是片剂、胶囊、锭剂、软锭剂或颗粒剂。

[0045] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为口服悬浮液。

[0046] 在另一方面,提供了如本文所述的式I化合物或如本文所述的药物组合物用于治疗选自下组的疾病或病症的用途:肥胖症(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风。

[0047] 在另一方面,提供了如本文所述的式I化合物或如本文所述的药物组合物在制备用于治疗选自下组的疾病或病症的药物中的用途:肥胖症(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风。

[0048] 在另一方面,提供了治疗选自下组的疾病或病症的方法:肥胖症、糖尿病(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风,所述方法包括向有需要的受试者施用如本文限定的式I化合物或如本文限定的药物组合物。

[0049] 在一些实施方案中,所述肥胖症的共病选自代谢综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、肺换气不足综合征、睡眠呼吸暂停、打鼾、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

[0050] 在一些实施方案中,所述糖尿病(例如1型)的共病选自糖尿病肾病、慢性肾病、糖尿病视网膜病变以及周围和自主神经病变。

[0051] 在一些实施方案中,所述疾病或病症选自糖尿病(1型或2型)、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎)。

[0052] 在另一方面,提供了制备如本文限定的式I化合物形式C的方法,其包括:

[0053] 将式I的第一结晶形式悬浮于水中,所述第一结晶形式展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在5.89和17.39处以度 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$

[0054] 2θ 表示的特征峰;

[0055] 使所述悬浮液在第一温度与低于所述第一温度的第二温度之间经历温度循环;以及

[0056] 回收作为第二结晶形式的式I化合物,所述第二结晶形式展现出的XRPD图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$

[0057] 表示的特征峰。

[0058] 在一些实施方案中,所述第一温度为45℃至65℃。

[0059] 在一些实施方案中,所述第一温度为50℃至60℃。

[0060] 在一些实施方案中,所述第二温度为5℃至35℃。

[0061] 在一些实施方案中,所述第二温度为5℃至25℃。

[0062] 在一些实施方案中,所述第一温度约为60℃,并且所述第二温度约为25℃。

[0063] 在一些实施方案中,所述方法在所述温度循环与回收第二结晶形式之间进一步包括:在所述第二温度下搅拌并维持所述悬浮液。

[0064] 在一些实施方案中,在所述第二温度下搅拌并维持所述悬浮液进行约1小时至约12小时。

[0065] 在一些实施方案中,在所述第二温度下搅拌并维持所述悬浮液进行约3小时至约6小时。

[0066] 在一些实施方案中,回收作为第二结晶形式的式I化合物包括过滤所述悬浮液。

[0067] 在另一方面,提供了制备如本文所述的式I化合物形式C的方法,其包括:

[0068] 将式I化合物溶解在选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇的溶剂

[0069] 中,以获得溶液;

[0070] 向所述溶液中加水直到固体沉淀;以及

[0071] 回收作为结晶形式的式I化合物,该结晶形式展现出的XRPD

[0072] 图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 表示的特征峰。

[0073] 在一些实施方案中,所述溶剂选自甲醇、乙醇和正丙醇。

[0074] 在一些实施方案中,所述溶剂是乙醇。

[0075] 在一些实施方案中,将式I化合物溶解在溶剂中包括溶解作为结晶形式的式I化合物,该结晶形式展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在5.89和17.39处以度 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$

表示的特征峰。

[0076] 在一些实施方案中,将式I化合物溶解在溶剂中是在约30℃至所述溶剂的沸点之间的第一温度下进行的。

[0077] 在一些实施方案中,所述第一温度为约35℃至约60℃。

[0078] 在一些实施方案中,加水是在所述第一温度下进行的。

[0079] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括将溶剂/水混合物冷却至低于所述第一温度的第二温度。

[0080] 在一些实施方案中,所述第二温度为约5℃至约30℃。

[0081] 在一些实施方案中,所述第二温度为约20℃至约30℃。

[0082] 在一些实施方案中,所述溶剂:水之比(按体积)为约1:1至约3:1。

[0083] 在一些实施方案中,所述溶剂:水之比为约2:1至约3:1。

[0084] 在一些实施方案中,回收式I化合物包括过滤并干燥式I化合物。

[0085] 在另一方面,提供了制备如本文限定的式I化合物形式C的方法,其包括:

[0086] 提供式I的第一结晶形式在选自水、正丁醇和MIBK/正庚烷混合物的溶剂中的浆液,所述第一结晶形式展现出的X射线粉末衍射(XRPD)图具有在5.89和17.39处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰;

[0087] 搅拌所述浆液;以及

[0088] 回收作为结晶形式的式I化合物,该结晶形式展现出的XRPD

[0089] 图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。

[0090] 在一些实施方案中,所述溶剂是水。

[0091] 在一些实施方案中,所述溶剂是1:4(v/v)MIBK:正庚烷混合物。

[0092] 在一些实施方案中,搅拌所述浆液在约50℃至约70℃的温度下进行。

[0093] 在一些实施方案中,所述温度为约55℃至约65℃。

[0094] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括将式I化合物形式C的晶种添加到混合物中。

附图说明

[0095] 图1A是式I化合物的无水物结晶形式的相图;

[0096] 图1B是式I化合物的溶剂化物和水合物结晶形式的相互变图;

[0097] 图2A是式I化合物形式A的XRPD;

[0098] 图2B是包括形式A的TGA和DSC热谱图的图形;

[0099] 图2C是形式A和形式J的XRPD叠加图;

[0100] 图3A是形式A与在IPA中进行温度循环所得的形式I和形式B的XRPD叠加图;

[0101] 图3B是包括形式B的TGA和DSC热谱图的图形;

[0102] 图4A是形式A和在H₂O中进行温度循环获得的形式C的XRPD叠加图;

[0103] 图4B是包括形式C的TGA和DSC热谱图的图形;

[0104] 图5A是形式A与在甲苯中进行温度循环获得的形式D和形式H的XRPD叠加图;

[0105] 图5B是包括形式D的TGA和DSC热谱图的图形;

[0106] 图6A是形式A与在IPAc/MTBE (1:3v/v) 中进行温度循环获得的形式E和形式P的

XRPD叠加图;

[0107] 图6B是包括形式E的TGA和DSC热谱图的图形;

[0108] 图6C是包括形式E的循环DSC热谱图的图形;

[0109] 图7A是形式A与在THF/H₂O (分别为0.92/0.08v/v Aw=0.2和0.83/0.17v/v Aw=0.4) 中的室温浆化所得的形式G和形式F的XRPD叠加图;

[0110] 图7B是包括形式F的TGA和DSC热谱图的图形;

[0111] 图8A是形式A和在茴香醚中快速冷却 (crash cooling) 所得的形式K的XRPD叠加图;

[0112] 图8B是包括形式K的TGA和DSC热谱图的图形;

[0113] 图8C是形式K和加热至90℃并冷却回室温的形式K的XRPD叠加图;

[0114] 图9A是形式A和在茴香醚中快速冷却所得的形式L的XRPD叠加图;

[0115] 图9B是包括形式L的TGA和DSC热谱图的图形;

[0116] 图10A是形式A和在IPAc中快速冷却所得的形式M的XRPD叠加图;

[0117] 图10B是包括形式M的TGA和DSC热谱图的图形;

[0118] 图11A是形式A和在CHCl₃/正庚烷 (1:3v/v) 中进行温度循环获得的形式N的XRPD叠加图;

[0119] 图11B是包括形式N的TGA和DSC热谱图的图形;

[0120] 图12A是形式A和在MeOH中缓慢蒸发所得的形式O的XRPD叠加图;

[0121] 图12B是包括形式O的TGA和DSC热谱图的图形;

[0122] 图13A是形式A和100℃下在正丁醇中浆化形式A缓慢蒸发所得的形式Q的XRPD叠加图;

[0123] 图13B是包括形式Q的TGA和DSC热谱图的图形;

[0124] 图14是5克放大批量的XRPD叠加图,显示获得了形式C;并且

[0125] 图15是形式B的来自单晶X射线衍射数据的模拟XRPD和实验XRPD图的叠加图。

具体实施方式

[0126] 定义

[0127] 如本文所用的,术语“稳定的”包括化学稳定性和/或固态稳定性。如果化合物在正常储存条件下能够以分离的固体形式储存,或者以固体制剂 (其中该化合物可以以与药学上可接受的载体、稀释剂或助剂混合的形式提供) 的形式储存,而不发生任何显著程度的化学降解或分解,则认为该化合物是化学稳定的。

[0128] 如果化合物在正常储存条件下能够以分离的固体形式储存,或者以固体制剂 (其中该化合物可以以与药学上可接受的载体、稀释剂或助剂混合的形式提供) 的形式储存,而不发生任何显著程度的固态转变 (例如结晶、重结晶、结晶度丧失、固态相变、水合、脱水、潮解、溶剂化或去溶剂化),则认为该化合物具有固态稳定性。

[0129] 固体化学化合物的结晶形式不仅影响其溶解行为 (即生物利用度),而且还影响其固态稳定性。比较结晶形式的固态稳定性的一种方式评价结晶形式的相对“热力学稳定性”。为了评价结晶形式的热力学稳定性,典型的技术包括但不限于浆化、缓慢蒸发、缓慢冷却、缓慢反溶剂添加或这些方法的组合。量热技术 (例如差示扫描量热法) 也可用于在宽温

度范围内测量热事件和相变,并且结晶形式之间的比较可以给出关于它们的相对热力学稳定性的指示。

[0130] 如本文所用的,表述“药学上可接受的载体或辅料”包括但不限于已知对于人类或家畜药用而言可以接受的任何佐剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、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。

[0131] 如本文所用的,表述“药物组合物”是指化合物与药学上可接受的载体或辅料的制剂。

[0132] 当本领域技术人员考虑时,如本文所用的,术语“约”通常表示在平均值的可接受的标准误差范围内。例如,根据所考虑的值或范围,术语“约”可以表示在该值或范围的10%以内、5%以内或1%以内。

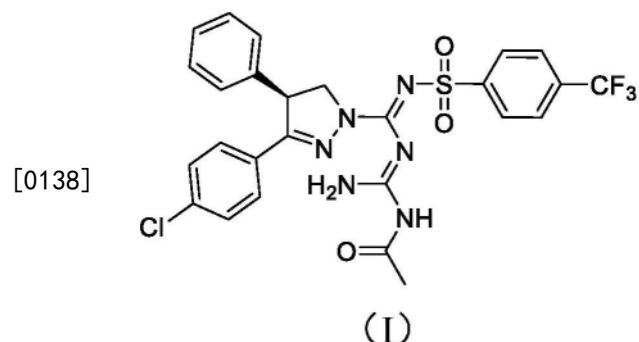
[0133] 如本文所用的,术语“水合物”是指分子的结晶形式,其进一步包含并入晶格结构中的水分子。水合物中的水分子可以以规则排列和/或无序排列的方式存在。水合物可包含化学计量或非化学计量的水分子。例如,具有非化学计量的水分子的水合物可能是由于水合物中水的部分损失所致。

[0134] 如本文所用的,术语“无水物”或“无水的”是指分子本身的结晶形式,其不进一步包含并入晶格结构中的水分子。

[0135] 如本文所用的,术语“溶剂化物”是指分子的结晶形式,其进一步包含并入晶格结构中的一种或多种溶剂的分子。溶剂化物中的溶剂分子可以以规则排列和/或无序排列的方式存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。例如,具有非化学计量的溶剂分子的溶剂化物可能是由于溶剂化物中溶剂的部分损失所致。溶剂可包括各种有机溶剂。还应理解,“溶剂化物”可包括单一溶剂、溶剂的混合物或溶剂(或多种溶剂)与水的混合物。

[0136] 本文中用于描述X射线衍射图的术语“基本相同”旨在包括峰在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的标准偏差内的图案,或包含至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个与参考图案共同的峰的X射线衍射图。此外,本领域技术人员将会理解,相对峰强度将显示仪器间差异性以及由于结晶度、优先取向、制备的样品表面和其他因素导致的差异性。因此,相对峰强度应被视为定性量度。

[0137] 本说明书提供了式I化合物的结晶形式:



[0139] 为式I化合物描绘的结构还旨在包括式I化合物的所有互变异构形式。另外,本文描绘的结构还旨在包括仅在是否存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或者碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代以外具有式I化合物的结构的化

合物也在本说明书的范围内。

[0140] 当与式I化合物的结晶形式关联使用时,术语“基本上纯的”旨在包括纯度大于约90%的结晶形式。这意味着该结晶形式可能不包含超过约10%的任何其他化合物,并且特别地,不包含超过约10%的式I化合物的任何其他结晶形式。优选地,术语“基本上纯的”是指纯度大于约95%的结晶形式。这意味着该结晶形式可能不包含超过约5%的任何其他化合物,并且特别地,不包含超过约5%的式I化合物的任何其他结晶形式。更优选地,术语“基本上纯的”是指纯度大于约99%的结晶形式。这意味着该结晶形式可能不包含超过约1%的任何其他化合物,并且特别地,不包含超过约1%的式I化合物的任何其他结晶形式。

[0141] 当与式I化合物关联使用时,术语“固体”或“固体混合物”是指结晶形式的混合物。例如,固体或固体混合物可包括式I化合物的至少两种不同的结晶形式。例如,固体混合物可包括结晶形式C和一种或多种另外的结晶形式,如形式A、形式B、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式L、形式M、形式N、形式O、形式P和/或形式Q。

[0142] XRPD数据是采用以反射模式使用的Panalytical™ X射线粉末衍射仪获得的。使用的辐射是Cu K α ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$)。应当理解,本文列出的 2θ 值取决于所使用的辐射形式,并且本领域技术人员将会理解,如果使用不同的辐射(例如,钼辐射),则给定结晶形式的XRPD将展现出不同的 2θ 值。

[0143] 如本文所用的,术语“光学纯的”是指化合物中包括的所需对映体的比例大于其他对映体的比例。基于化合物的100wt%总重量,光学纯的化合物通常由至少约90%、95%或99%的所需对映体组成。

[0144] 如本文所用的,术语“结晶形式”或“多晶型物”是指化合物的晶体结构,其具有相同的化学组成,但构成晶体结构的分子、原子和/或离子的空间排列不同。

[0145] 通过对式I化合物进行多晶型物筛选获得了17种结晶形式,包括形式A至Q。一些结晶形式可以转化为其他结晶形式,如将在本文中详细描述。

[0146] 形式A

[0147] 结晶形式A是无水物。根据DSC,形式A具有起始于约152.2°C且峰值温度约为162.3°C的吸热。形式A的TGA分析显示,直到200°C时的重量损失约为0.01%。

[0148] 形式A的XRPD图与图2A所示基本相同。形式A展现出的XRPD图具有在5.89和17.39处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式A的XRPD图还可以显示在9.39和17.80处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式A的XRPD图还可以显示在12.96处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。形式A的XRPD图还可以显示在19.85处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。形式A的XRPD图还可以显示在16.96处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。

[0149] 可以通过将水作为反溶剂添加到式I化合物的乙腈溶液中来制备形式A。还可以通过将水作为反溶剂添加到式I化合物的丙酮溶液中来制备形式A。还可以通过将庚烷作为反溶剂添加到式I化合物的丙酮溶液中来制备形式A。可以通过将MTBE作为反溶剂添加到式I化合物的乙腈溶液中来制备形式A。

[0150] 可以通过将式I化合物溶解于溶剂中并蒸发该溶剂直到形成结晶物质(例如,缓慢蒸发结晶)来制备形式A。该溶剂可以例如选自DCM、CHCl₃、MEK和乙腈。

[0151] 还可以通过缓慢冷却式I化合物在选自IPA、甲苯、MTBE、EtOH/正庚烷和CHCl₃/MTBE的溶剂或溶剂混合物中的溶液来制备形式A。例如,溶剂混合物可具有以下比例(v:v):

EtOH/正庚烷(1:4)和CHCl₃/MTBE(1:4)。

[0152] 还可以通过在DCM/正庚烷(例如,1/1v/v)中研磨式I化合物来制备形式A。该研磨可以例如在约25℃至约35℃的温度下进行。

[0153] 形式B

[0154] 结晶形式B是IPA溶剂化物。根据DSC,形式B具有起始于约126.4℃且峰值温度约为136.3℃的吸热。形式B的TGA分析显示,直到174.0℃时的重量损失约为5.34%。

[0155] 形式B的XRPD图与图3A(形式B)所示基本相同。形式B展现出的XRPD图具有在6.60、6.83和15.02处以度2θ(±0.2°2θ)表示的特征峰。形式B的XRPD图还可以显示在9.09和9.73处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式B的XRPD图还可以显示在15.40和9.88处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式B的XRPD图还可以显示在21.90、19.84和14.32处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式B的XRPD图还可以显示在26.56、15.82和23.39处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。

[0156] 形式C

[0157] 结晶形式C是无水物。根据DSC,形式C具有起始于约157.1℃且峰值温度约为167.9℃的吸热。形式C的TGA分析显示,直到175.0℃时的重量损失约为0.32%。

[0158] 形式C的XRPD图与图4A(形式C)所示基本相同。形式C展现出的XRPD图具有在6.46、15.88、19.44和5.86处以度2θ(±0.2°2θ)表示的特征峰。形式C的XRPD图还可以显示在7.46、22.15和26.24处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式C的XRPD图还可以显示在3.81、17.17和20.84处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式C的XRPD图还可以显示在17.95、15.43和24.24处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式C的XRPD图还可以显示在21.53、25.11和23.34处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式C的XRPD图还可以显示在14.94、27.38和28.41处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。形式C的XRPD图还可以显示在30.57、12.94和14.50处以度2θ(±0.2°2θ)表示的其他特征峰。

[0159] 形式C可以如下制备:将式I化合物形式A悬浮于水中;使该悬浮液在第一温度与低于第一温度的第二温度之间经历温度循环;以及回收形式C。在一些实施方案中,第一温度为45℃至65℃,或约50℃至约60℃。在一些实施方案中,第二温度为约5℃至约35℃,或约5℃至约25℃。在一些实施方案中,第一温度约为60℃,并且第二温度约为25℃。在一些实施方案中,制备形式C进一步在温度循环与回收形式C之间包括在第二温度下搅拌并维持该悬浮液。在一些实施方案中,在第二温度下搅拌并维持该悬浮液进行约1小时至约12小时,或约3小时至约6小时,或约4.5小时。在一些实施方案中,制备形式C进一步包括回收作为第二结晶形式的式I化合物,包括过滤该悬浮液。

[0160] 形式C还可以如下制备:将式I化合物溶解在选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇的溶剂中,以获得溶液;向该溶液中加入水直到固体沉淀;以及回收作为形式C的沉淀固体。在一些实施方案中,该溶剂选自甲醇、乙醇和正丙醇。在一些实施方案中,该溶剂是乙醇。在一些实施方案中,其中将式I化合物溶解在溶剂中包括溶解作为形式A的式I化合物。在一些实施方案中,将式I化合物溶解在溶剂中是在约30℃至溶剂的沸点之间的第一温度下进行的。在一些实施方案中,第一温度为约35℃至约60℃。在一些实施方案中,加水是在第一温度下进行的。在一些实施方案中,制备形式C进一步包括将溶剂/水混合物冷却至低于第一温度的第二温度。在一些实施方案中,第二温度为约5℃至约30℃,或约20℃至约30℃。在一些实施方

案中,溶剂:水之比(v/v)为约1:1至约3:1,或约2:1至约3:1。在一些实施方案中,回收式I化合物形式C包括过滤和干燥。

[0161] 形式C还可以如下制备:提供式I化合物形式A在选自水和MIBK/正庚烷混合物的溶剂中的浆液;搅拌该浆液;以及回收作为形式C的式I化合物。在一些实施方案中,该溶剂是水。在其他实施方案中,该溶剂是1:4(v/v)MIBK:正庚烷混合物。在一些实施方案中,搅拌浆液在约50℃至约70℃或约55℃至约65℃的温度下进行。

[0162] 如图1A所示,形式C还可以如下制备:在25℃或50℃下将无水物结晶形式A、D、E、N和Q中的任一种在正丁醇中浆化,将相应的无水物结晶形式转化为形式C。

[0163] 在一些实施方案中,可以将形式C的晶种添加到本文所述的形式C的任一种制备方法中。

[0164] 形式D

[0165] 结晶形式D是无水物。根据DSC,形式D具有起始于约155.9℃且峰值温度约为163.9℃的吸热。形式D的TGA分析显示,直到180.0℃时的重量损失约为0.07%。

[0166] 形式D的XRPD图与图5A(形式D)所示基本相同。形式D展现出的XRPD图具有在5.94、11.27和11.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式D的XRPD图还可以显示在20.75、8.82和24.74处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式D的XRPD图还可以显示在4.43、22.79和19.66处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式D的XRPD图还可以显示在19.41、12.34和26.91处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式D的XRPD图还可以显示在12.08和20.98处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式D的XRPD图还可以显示在18.53和16.89处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0167] 形式E

[0168] 结晶形式E是无水物。根据DSC,形式E具有两个吸热,分别起始于120.6℃和146.0℃,且峰值温度分别为129.5℃和154.6℃。形式E的TGA分析显示,直到177.9℃时的重量损失约为0.317%。

[0169] 形式E的XRPD图与图6A(形式E)所示基本相同。形式E展现出的XRPD图具有在6.62、8.95和8.01处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式E的XRPD图还可以显示在17.94、22.30和24.31处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式E的XRPD图还可以显示在16.29、12.82和18.83处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式E的XRPD图还可以显示在23.45、26.11和20.62处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式E的XRPD图还可以显示在15.95和13.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式E的XRPD图还可以显示在25.65和10.22处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0170] 形式F

[0171] 结晶形式F是THF溶剂化物。根据DSC,形式F具有起始于约119.5℃且峰值温度约为132.4℃的宽吸热。形式F的TGA分析显示,直到165.0℃时的重量损失约为1.85%。

[0172] 形式F的XRPD图与图7A(形式F)所示基本相同。形式F展现出的XRPD图具有在7.51、22.37和7.89处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式F的XRPD图还可以显示在18.95、20.25、17.62和11.22处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式F的XRPD图还可以显示在11.73、23.13、9.26和5.66处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式F的XRPD图还可以显示在12.53、9.64、15.69和4.17处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式F的XRPD

图还可以显示在19.91、14.32、12.22和13.51处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。

[0173] 形式G

[0174] 结晶形式G是不稳定的溶剂化物,其在干燥后转化为形式F。

[0175] 形式G的XRPD图与图7A (形式G) 所示基本相同。形式G展现出的XRPD图具有在18.86、25.22和6.28处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。形式G的XRPD图还可以显示在38.23、31.67和21.95处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式G的XRPD图还可以显示在10.88和8.36处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式G的XRPD图还可以显示在19.75和12.56处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式G的XRPD图还可以显示在20.51和22.74处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。

[0176] 形式H

[0177] 结晶形式H是不稳定的溶剂化物,其在干燥后转化为形式D。

[0178] 形式H的XRPD图与图5A (形式H) 所示基本相同。形式H展现出的XRPD图具有在5.73、10.90和11.45处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。形式H的XRPD图还可以显示在19.12、16.68和18.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式H的XRPD图还可以显示在20.35、23.96、26.36和22.03处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式H的XRPD图还可以显示在24.18、12.02、22.62和15.90处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式H的XRPD图还可以显示在16.43、6.01、8.73、20.84和4.36处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。

[0179] 形式I

[0180] 结晶形式I是不稳定的溶剂化物,其在干燥后转化为形式B。

[0181] 形式I的XRPD图与图3A (形式I) 所示基本相同。形式I展现出的XRPD图具有在6.28、8.43和18.77处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。形式I的XRPD图还可以显示在17.18、7.78和21.51处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式I的XRPD图还可以显示在11.77、19.40和17.96处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式I的XRPD图还可以显示在10.39、25.55和15.56处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式I的XRPD图还可以显示在9.00、14.23、23.00和15.25处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式I的XRPD图还可以显示在20.84、16.47、21.02和26.47处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。

[0182] 形式J

[0183] 结晶形式J是不稳定的溶剂化物,其在干燥后转化为形式J。

[0184] 形式J的XRPD图与图2C (形式J) 所示基本相同。形式J展现出的XRPD图具有在5.59和16.76处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的特征峰。形式J的XRPD图还可以显示在9.35和22.43处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式J的XRPD图还可以显示在22.75、21.63和26.63处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式J的XRPD图还可以显示在18.78、21.11和24.05处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。形式J的XRPD图还可以显示在18.10、24.62和16.17处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 表示的其他特征峰。

[0185] 形式K

[0186] 结晶形式K是半水合物。根据DSC,形式K显示出两个吸热事件,分别起始于53.6°C和106.3°C,且峰值温度分别为68.7°C和125.9°C。形式K的TGA分析显示,直到160.0°C时的重量损失约为1.35%。

[0187] 形式K的XRPD图与图8A(形式K)所示基本相同。形式K展现出的XRPD图具有在6.65和6.92处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式K的XRPD图还可以显示在26.74和20.02处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式K的XRPD图还可以显示在15.55和27.75处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式K的XRPD图还可以显示在15.13、9.94和17.89处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式K的XRPD图还可以显示在13.79、30.57和9.13处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0188] 形式L

[0189] 结晶形式L是部分去溶剂化的茴香醚溶剂化物,其化学计量API:茴香醚约为0:0.26。根据DSC,形式L在DSC曲线中显示出在溶剂驱动后发生的单一吸热事件,其起始于126.4℃且峰值温度为133.8℃。形式L的TGA分析显示,直到165℃时的重量损失约为4.56%。

[0190] 形式L的XRPD图与图9A(形式L)所示基本相同。形式L展现出的XRPD图具有在6.07和6.65处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式L的XRPD图还可以显示在5.24处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。形式L的XRPD图还可以显示在20.64处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。形式L的XRPD图还可以显示在8.03处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。形式L的XRPD图还可以显示在22.38处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。形式L的XRPD图还可以显示在17.99处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的另一特征峰。

[0191] 形式M

[0192] 结晶形式M是IPAc单溶剂化物。根据DSC,形式M显示出2个重叠的吸热事件,其起始于109℃且峰值温度为116.7℃和128.2℃,与TGA重量损失步骤同时发生。形式M的TGA分析显示,直到165.0℃时的重量损失为13.33%。

[0193] 形式M的XRPD图与图10A(形式M)所示基本相同。形式M展现出的XRPD图具有在6.59、8.26和19.79处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式M的XRPD图还可以显示在22.71和26.49处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式M的XRPD图还可以显示在17.84和14.38处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式M的XRPD图还可以显示在4.73、24.57和12.25处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式M的XRPD图还可以显示在20.69、13.29和16.40处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0194] 形式N

[0195] 结晶形式N是无水物。根据DSC,形式N显示出单一吸热,其起始于141.9℃且峰值温度为152.1℃。形式N的TGA分析显示,直到179.0℃时的重量损失为0.46%。

[0196] 形式N的XRPD图与图11A(形式N)所示基本相同。形式N展现出的XRPD图具有在6.12、4.16和19.29处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式N的XRPD图还可以显示在3.32和16.65处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式N的XRPD图还可以显示在4.63和3.11处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式N的XRPD图还可以显示在21.81、22.45和26.20处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式N的XRPD图还可以显示在9.93、9.12和18.05处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0197] 形式O

[0198] 结晶形式O是甲醇单溶剂化物。根据DSC,形式O显示出起始于107.4℃且峰值温度为110.6℃的宽吸热。形式O的TGA分析显示,直到160.0℃时的重量损失为5.11%。

[0199] 形式O的XRPD图与图12A(形式O)所示基本相同。形式O展现出的XRPD图具有在5.59和16.76处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式O的XRPD图还可以显示在28.10和6.63处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式O的XRPD图还可以显示在11.16和22.41处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式O的XRPD图还可以显示在33.87和25.38处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式O的XRPD图还可以显示在11.89和16.20处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0200] 形式P

[0201] 结晶形式P是不稳定的溶剂化物,其在干燥后转化为形式E。

[0202] 形式P的XRPD图与图6A(形式P)所示基本相同。形式P展现出的XRPD图具有在5.38、16.69和6.93处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式P的XRPD图还可以显示在11.61、21.89和8.95处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式P的XRPD图还可以显示在19.84和17.85处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式P的XRPD图还可以显示在20.82和15.86处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式P的XRPD图还可以显示在12.35和22.99处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0203] 形式Q

[0204] 结晶形式Q是无水物。根据DSC,形式Q显示出单一宽吸热,其起始于101.4°C且峰值温度为130.1°C。形式Q的TGA分析显示,直到160.0°C时的重量损失为0.63%。

[0205] 形式Q的XRPD图与图13A(形式Q)所示基本相同。形式Q展现出的XRPD图具有在13.58、5.61和16.82处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的特征峰。形式Q的XRPD图还可以显示在12.34、21.73和19.39处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式Q的XRPD图还可以显示在14.95、20.94和18.73处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式Q的XRPD图还可以显示在12.78、23.31、26.25和28.21处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。形式Q的XRPD图还可以显示在17.69、8.37、24.47和31.84处以度 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)表示的其他特征峰。

[0206] 制剂、方法和用途

[0207] 如本文所用的,术语“有效量”是指将会引发例如研究人员或临床医生所寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的药物或药剂的量。此外,术语“治疗有效量”是指与未接受该量的相应受试者相比,导致改善疾病、病症或副作用的治疗、治愈、预防或改善,或疾病或病症的进展速度下降的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0208] 如本文所用的,术语“治疗”和“处理”是指逆转、缓解如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状,延缓其发作,或抑制其进展。在一些实施方案中,可以在已经出现一种或多种症状之后施用治疗。在其他实施方案中,可以在没有症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前对易感个体施用治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。在症状已经消退后也可以继续治疗,例如为了防止或延缓其复发。

[0209] 如本文所用的术语“患者或受试者”是指哺乳动物。因此,受试者是指,例如,狗、猫、马、牛、猪、豚鼠等。优选地,受试者是人。当受试者是人时,受试者可以是患者或健康人。

[0210] 式I化合物可用于治疗需要抑制大麻素受体CB₁的疾病和病症,例如第9,765,031号美国专利中描述的那些。此类疾病和病症通常与糖尿病和代谢紊乱(例如代谢综合征)有关。优选地,活性成分选择性地靶向周围组织(例如脂肪组织、肝脏、肌肉、肺、肾、巨噬细胞、

胰β细胞和胃肠道)中的CB₁受体,而不与脑组织中的CB₁受体相互作用,从而避免或减少与CNS相关的副作用。

[0211] 式I化合物的作用可包括减少食物摄入量、减轻体重、逆转胰岛素和瘦素抵抗、逆转肝脂肪变性(脂肪肝)和改善血脂异常。待治疗的疾病和病症的实例包括肥胖症、糖尿病(1型或2型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、LepR缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病、纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)和Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF),以及痛风。例如,肥胖症的共病选自代谢综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、肺换气不足综合征、睡眠呼吸暂停、打鼾、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。在优选的实例中,该疾病或病症包括糖尿病(1型或2型)、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎)。糖尿病(例如1型)的共病的实例包括糖尿病肾病、慢性肾病、糖尿病视网膜病变以及周围和自主神经病变。

[0212] 式I化合物和包含式I化合物的药物组合物还可以在预防或逆转受试者的脂肪组织沉积的方法中使用,预计这有助于降低肥胖症的发病率或严重程度,进而降低相关共病的发病率或严重程度。

[0213] 本说明书提供了治疗受试者的病症(如本文所述)的方法,其包括向被确定为有需要的受试者施用式I化合物。对需要治疗上述病症的患者的确定完全在本领域技术人员的能力和知识范围内。医学领域知道某些用于确定有发生可通过本发明方法治疗的上述病症的风险的患者的方法,例如家族史,以及受试患者存在与发生该疾病状态相关的风险因素。本领域的临床医生可以通过利用例如临床试验、体格检查、医疗史/家族史和基因检测容易地确定此类候选患者。

[0214] 评估治疗在受试者中的功效的方法包括通过本领域公知的方法确定病症的治疗前症状,然后向该受试者施用治疗有效量的本说明书的化合物。在施用化合物后适当的一段时间(例如,1周、2周、1个月、6个月)后,再次确定该病症的症状。病症的症状和/或生物标志物的调节(例如减少)指示该治疗的功效。可在整个治疗过程中定期确定该病症的症状和/或生物标志物。例如,可以每隔几天、几周或几个月检查一次该病症的症状和/或生物标志物,以评估该治疗的进一步功效。该病症的症状和/或生物标志物的减少指示该治疗是有效的。

[0215] 本文描述的组合物可以经口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊、阴道或经由植入式储库施用。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0216] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨醇的脂肪酸酯,以及它们的

混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0217] 可注射的制品,例如无菌可注射的水性或油性悬浮液,可根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制品还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,常规使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何柔和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在可注射剂的制备中使用脂肪酸如油酸。

[0218] 可注射制剂可以例如通过细菌截留过滤器过滤或通过引入可在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂进行灭菌。

[0219] 为了延长所提供的化合物的作用,可能期望减慢该化合物从皮下或肌肉内注射的吸收。这可以通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率取决于其溶解速率,该溶解速率又可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收通过将该化合物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现。可注射的贮库(depot)形式通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊化基质来制备。可根据化合物与聚合物之比和所用特定聚合物的性质,控制化合物释放的速率。

[0220] 其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备贮库型可注射制剂。

[0221] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,该栓剂可通过将本说明书的化合物与合适的非刺激性辅料或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,其在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[0222] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的辅料或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质相混合:a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,如甘油,d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶解延迟剂,如石蜡,f)吸收加速剂,如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸附剂,如高岭土和膨润土,以及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型还可包含缓冲剂。

[0223] 还可以采用类似形式的固体组合物作为使用诸如乳糖或奶糖等辅料以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖锭剂、锭剂、胶囊、软锭剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和壳,如肠溶衣和药物配制领域公知的其他包衣。它们任选地可包含遮光剂,并且还可以具有这样的组成:它们仅在或优先在肠道的某一部分,任选地以延迟方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。还可以采用类似形式的固体组合物作为使用诸如乳糖或奶糖等辅料以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0224] 所提供的化合物还可以是含有一种或多种如上所述的辅料的微囊化形式。片剂、糖锭剂、锭剂、胶囊、软锭剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和壳,如肠溶衣、释

放控制包衣和药物配制领域公知的其他包衣。在这样的固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照常规实践,这样的剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的附加物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。它们任选地可包含遮光剂,并且还可以具有这样的组成:它们仅在或优先在肠道的某一部分,任选地以延迟方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0225] 用于局部或经皮施用本说明书的化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂在无菌条件下混合。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被考虑在本说明书的范围内。另外,本说明书还考虑使用透皮贴剂,其具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0226] 本文提供的药学上可接受的组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入来施用。这类组合物根据药物制剂领域公知的技术来制备,并可以制备为在盐水中的溶液,其中使用苜醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂。

[0227] 本文提供的药学上可接受的组合物可以被配制用于口服给药。此类制剂可以与食物一起或不与食物一起施用。在一些实施方案中,本公开的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其他实施方案中,本公开的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0228] 本文提供的药学上可接受的组合物可以被配制用于口服给药。此类制剂可以与食物一起或不与食物一起施用。所述组合物被配制成单位剂型,以便于给药和剂量的均匀性。如本文所用的表述“单位剂型”是指适合于待治疗患者的物理上离散的药剂单位。然而,应当理解,本公开的组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。

[0229] 单一剂型中可包含的式I化合物的量将根据待治疗的患者(例如儿童与成人等)而不同。所提供的组合物可以配制成使得可以向接受这些组合物的患者施用每日总剂量例如为0.01至20mg/kg体重/天的化合物。单剂量组合物可含有这样的量,或者可将每日总剂量分到多个剂型中来施用,例如,每天一次、两次或三次。例如,单剂量可包含5至500mg或20至200mg的活性成分。治疗方案可包括每天以单剂量或分成多个剂量向患者施用总量为约10mg至约1000mg的本说明书的化合物。

[0230] 应当理解,式I化合物的每日总剂量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。例如,用于任何特定患者的具体剂量或治疗方案将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、治疗医生的判断以及与疾病或病症相关的症状的严重程度。

[0231] 根据待治疗的疾病或病症,附加治疗剂还可以存在于本公开的组合物中或者单独地共同施用。可以与式I化合物联合使用的附加治疗剂的非限制性实例包括抗糖尿病剂、降胆固醇剂、抗炎剂、抗微生物剂、基质金属蛋白酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂、细胞因子拮抗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、细胞因子、生长因子、免疫调节剂、前列腺素或抗血管过度增生化合物。还可以为该治疗补充其他治疗或干预,如手术、放射疗法(例如,伽马辐射、

中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)、生物反应调节剂(例如,干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF))以及用于减轻本发明化合物或共同施用成分的不良反应的药剂。

[0232] 本文中对变量的实施方案的叙述包括该实施方案作为任何单个实施方案或者与任何其他实施方案或其部分组合。本文中对实施方案的叙述包括该实施方案作为任何单个实施方案或者与任何其他实施方案或其部分组合。

[0233] 在一些实施方案中,可以将治疗有效量的如本文限定的化合物或其药学上可接受的盐单独施用于患者或者将其与药学上可接受的载体混合施用于患者。

[0234] 术语“药学上可接受的载体、助剂或媒介物”是指不会破坏与之一起配制的化合物的药理活性的无毒载体、助剂或媒介物。可以在本公开的组合物中使用的药学上可接受的载体、助剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0235] “药学上可接受的衍生物”是指本说明书化合物的任何无毒的盐、酯、酯的盐或其他衍生物,其在施用于接受者后能够直接或间接地提供本说明书的化合物或其抑制性活性代谢物或残余物。

[0236] 实验和实施例

[0237] 材料与仪器

[0238] 在室温下,用Nikon™ DS-Fi2正置显微镜捕捉偏振光显微(PLM)照片。

[0239] 使用Panalytical™ XPert Powder XRPD在Si零背景下进行粉末X射线衍射(XRPD)。使用的XRPD参数如下:

用于反射模式的参数	
X 射线波长	Cu, K α , K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/ K α 1 强度比: 0.50
X 射线管设置	45 kV, 40 mA
发散狭缝	自动
扫描模式	连续
扫描范围(°2 θ)	3° - 40°
步长(°2 θ)	0.0131
扫描速度(°/s)	0.16
实验时间	~4min

[0241] 在来自TA Instruments™的TA Q2000 DSC上进行差示扫描量热法(DSC)。DSC方法如下:使用N₂作为吹扫气体,以10°C/min的加热速率从室温升温至所需温度,其中使用在盖子上带有针孔的卷边锅。DSC参数如下:

	参数	DSC
[0242]	锅类型	铝锅, 封闭的
	温度	室温-300°C
[0243]	升温速率	10°C/min

[0244] 在来自TA Instruments的TA Q500 TGA上进行热重分析(TGA)。TGA方法如下:使用N₂作为吹扫气体,以10°C/min的加热速率从室温升温至所需温度(300°C)。TGA参数如下:

	参数	TGA
	锅类型	铂板, 开放的
	温度	300°C
[0245]	升温速率	10°C/min
	吹扫气体	N ₂
	样品吹扫流速	15 mL/min
	平衡吹扫流速	25 mL/min

[0246] 在Mettler Toledo™容量式KF滴定仪上进行Karl Fisher (KF),以测定样品中的含水量。

[0247] 溶剂缩写如下:

	缩写	溶剂	缩写	溶剂
	MeOH	甲醇	THF	四氢呋喃
	EtOH	乙醇	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
[0248]	IPA	异丙醇	DCM	二氯甲烷
	MIBK	4-甲基-2-戊酮	ACN	乙腈
	EtOAc	乙酸乙酯	DMSO	二甲基亚砷
	IPAc	乙酸异丙酯	DMF	二甲基甲酰胺
	MTBE	甲基叔丁基醚	MEK	甲基乙基酮

[0249] 实验结果的总结

[0250] 进行了式I化合物的多晶型物筛选,以鉴定最稳定的结晶形式。

[0251] 通过实施例2中描述的方法获得了式I化合物的第一种结晶形式。通过X射线粉末衍射(XRPD)、偏振光显微术(PLM)、热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)对该结晶形式进行了表征。表征结果表明,起始材料为具有棒状颗粒的无水结晶物质。DSC显示出起始于152.2°C的单一熔融吸热。该结晶形式被指定为形式A。

[0252] 从形式A开始,使用在室温(RT)和60°C下的浆液转化、温度循环、反溶剂添加、缓慢冷却、缓慢蒸发、聚合物诱导结晶、快速冷却、大体积溶剂(bulky solvent)浆化和反向反溶剂添加的方法,在100种不同条件下进行了多晶型物筛选。该筛选产生了17种结晶形式(形

式A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P和Q)：

[0253] -发现形式A、C、D、E、N和Q是无水物；

[0254] -发现形式A、D和E分别是不稳定溶剂化物形式J、H和P的去溶剂化产物；

[0255] -发现形式C、N和Q是真正的无水物，其中在湿饼样品与

[0256] 干饼样品之间没有观察到XRPD图的变化；

[0257] -发现形式K是半水合物 (API:H₂O之比为1:0.5)；

[0258] -发现形式B、F、L、M和O是溶剂化物；并且

[0259] -溶剂化物的湿饼XRPD分析产生了2种新的结晶形式，即形式I和G，它们在环境干燥后分别产生了形式B和F。

[0260] 在非溶剂化溶剂正丁醇中对六种无水物 (形式A、C、D、E、N、Q) 进行了热力学评估，以确定在室温和50℃下最稳定的相。两次实验均显示完全转化为形式C，表明形式C是这些条件下热力学最稳定的无水形式。

[0261] 实施例1：多晶型物筛选

[0262] 从形式A开始，使用不同的溶液结晶或固相转变方法进行了多晶型物筛选实验。所用方法和鉴定的晶体形式总结在表1-1中。

[0263] 表1-1：多晶型物筛选实验的总结

	方法	实验次数	鉴定的晶体形式
[0264]	反溶剂添加	20	类型 A、C、E、G、J、N、P
	缓慢蒸发	10	类型 A、J、O
	快速冷却	4	类型 K、M、L
	室温下的浆化	20	类型 A、B、E、F、G、I、N、P
	高温下的浆化	10	类型 B、C、D、H、I、K、N
	大体积溶剂浆化	6	类型 N、Q
	缓慢冷却	5	类型 D、H、I、K、L
	聚合物诱导结晶	5	类型 A、K
	温度循环	10	类型 A、B、C、D、E、F、H、I、P
	反向反溶剂	10	类型 A、J、N
	总计	100	17

[0265] 反溶剂添加

[0266] 将约20-50mg的形式A溶解于适当的溶剂中以获得澄清溶液。对溶液进行磁力搅拌，然后逐步添加0.2mL反溶剂，直到出现沉淀物或反溶剂的总量达到15.0mL。分离所获得的沉淀物以用于XRPD分析。总共进行了20次实验。表1-2中的结果表明，获得了形式A、C、E、G、J、N和P。

[0267] 表1-2：反溶剂添加实验的总结

	溶剂	反溶剂	固体形式
[0268]	ACN	H ₂ O	A/J
	EtOH	H ₂ O	C
	丙酮	H ₂ O	A
	2-MeTHF	H ₂ O	E/P
	DMF	H ₂ O	无定形的
	THF	H ₂ O	无定形的
	丙酮	正庚烷	A/J
	氯仿	正庚烷	N
	DCM	正庚烷	N
	EtOAc	正庚烷	N
[0269]	MEK	正庚烷	N
	MIBK	正庚烷	N
	IPAc	正庚烷	N
	MEK	MTBE	无定形的
	ACN	MTBE	A/J
	2-MeTHF	MTBE	无定形的
	丙酮	MTBE	无定形的
	THF	MTBE	无定形的
	EtOAc	MTBE	无定形的
	1,4-二氧杂环己烷	MTBE	G/F

[0270] 缓慢蒸发

[0271] 在10种条件下进行了缓慢蒸发实验。将约20mg的形式A在3-mL玻璃小瓶中溶解于1.0mL溶剂中。让看起来澄清的溶液在室温下缓慢蒸发。分离固体以用于XRPD分析。表1-3中总结的结果表明,获得了形式A、E、F、G、J和K。

[0272] 表1-3:缓慢蒸发实验的总结

	溶剂	固体形式
[0273]	DCM	A/J
	CHCl ₃	A/J
	MEK	A/J
	IPAc	无定形的
	THF	无定形的
	EtOAc	无定形的
	ACN	A/J
[0274]	二氧杂环己烷	G/F
	EtOH	K
	DMF	E

[0275] 快速冷却

[0276] 将约25-50mg的形式A溶解于0.2-0.6mL溶剂中以得到悬浮液。然后使用磁力搅拌将该悬浮液加热至60℃,平衡两小时,并使用PTFE膜(孔径为0.20μm)过滤。将滤液立即转移至5℃的环境中。总共进行了4次实验。表1-4中的结果表明,获得了形式E、K、L、M和P。

[0277] 表1-4:快速冷却实验的总结

	溶剂(v:v)	固体形式
[0278]	EtOH	K
	IPAc	M
	茴香醚	L
	甲苯	E/P

[0279] 室温下的浆化

[0280] 在室温下在20种溶剂体系中进行了浆液转化实验。在室温下将约15-20mg的形式A悬浮于0.5mL-1.0mL溶剂中。分离剩余的固体以用于XRPD分析。表1-5中总结的结果表明,获得了形式A、B、E、F、G、I、N和P。

[0281] 表1-5:室温下的浆液转化实验的总结

	溶剂(v/v)	固体形式
[0282]	MIBK/IPA (1:9)	B/I
	EtOH/IPA (1:9)	B/I
	DMSO/IPA (1:9)	无定形的

	ACN/IPA (1:9)	B/I
	2-MeTHF/MTBE (1:9)	E/P
	丙酮/MTBE (1:9)	E/P
	IPAc/MTBE (1:9)	E/P
	DCM/MTBE (1:9)	A/J
	CHCl ₃ /庚烷(1:9)	N
	二氧杂环己烷/庚烷(1:9)	N
	甲苯	A/J
[0283]	茴香醚	E/P
	IPA	B/I
	MTBE	E/P
	DMF	凝胶
	H ₂ O	无定形的
	THF/H ₂ O (Aw=0.2, 0.92/0.08)	F/G
	THF/H ₂ O (Aw =0.4, 0.83/0.17)	F/G
	THF/H ₂ O (Aw =0.6, 0.73/0.27)	F/G
	THF/H ₂ O (Aw =0.8, 0.6/0.4)	无定形的

[0284] 60℃下的浆化

[0285] 在60℃下在10种溶剂体系中进行了浆液转化实验。在60℃下将约25-75mg的形式A悬浮于0.5mL溶剂中3天。分离剩余的固体以用于XRPD分析。表1-6中总结的结果表明,从所有实验获得了形式B、C、D、H、I、K和N。

[0286] 表1-6:60℃下的浆液转化实验的总结

	溶剂(v/v)	固体形式
[0287]	甲苯	D/H
	水	C
	庚烷	N

	IPA	B/I
	DMF/甲苯(1:9)	无定形的
	MIBK/庚烷(1:4)	C
[0288]	MEK/庚烷(1:4)	N
	EtOH/甲苯(1:5)	K
	EtOAc/甲苯(1:5)	D/H
	2Me-THF/IPA (1:4)	B/I

[0289] 在大体积溶剂中的浆化

[0290] 在60℃和100℃下在6种不同的大体积溶剂体系中进行了浆液转化实验。在相应的温度下将约25-75mg的形式A悬浮于0.5mL大体积溶剂中,并进行磁力搅拌。分离剩余的固体以用于XRPD分析。表1-7中总结的结果表明,从所有实验获得了形式N和Q。

[0291] 表1-7:在大体积溶剂中的浆化转化实验的总结

	溶剂(v/v)	温度	固体形式
	异辛烷	60℃	N
	异丁醇	100℃	Q
[0292]	丙二醇	100℃	Q
	乙二醇	100℃	Q
	正丁醇	100℃	Q
	正戊醇	100℃	Q

[0293] 缓慢冷却

[0294] 将约25-50mg的形式A溶解于0.2-0.6mL溶剂中以得到悬浮液。然后使用磁力搅拌将该悬浮液加热至50℃,平衡两小时,并使用PTFE膜(孔径为0.20μm)过滤。以0.1℃/min的速率将滤液缓慢冷却至5℃。总共进行了5次实验。表1-8中的结果表明,获得了形式D、H、K和L。

[0295] 表1-8:缓慢冷却实验的总结

	溶剂(v:v)	固体形式
	EtOH	K
	IPAc	无定形的
[0296]	茴香醚	L
	甲苯	D/H
	正庚烷	无固体

[0297] 聚合物诱导的结晶

[0298] 在五种溶剂中使用两种不同的聚合物进行了聚合物诱导结晶实验。将约20mg的形式A在3-mL小瓶中溶解于0.5~2.0mL的适当溶剂中以获得澄清溶液。将约2mg聚合物混合物加入3-mL玻璃小瓶中。所有样品均在室温下进行蒸发以诱导沉淀。分离固体以用于XRPD分析。表1-9中总结的结果表明,获得了形式A、J和K。

[0299] 表1-9:聚合物诱导结晶实验的总结

	溶剂(v:v)	聚合物	固体形式
[0300]	H ₂ O	聚氯乙烯(PVC)	无定形的
	EtOH	聚氯乙烯(PVC)	K
	DCM	聚氯乙烯(PVC)	A/J
	EtOAc	藻酸钠(SA)	无定形的
	正庚烷	藻酸钠(SA)	低结晶度

[0301] 温度循环

[0302] 对约50-100mg/ml的形式A在0.5ml溶剂中的悬浮液进行磁力搅拌,并循环暴露于高温(50℃)和低温(5℃)。在第1天和第3天分离固体并通过XRPD进行分析。如表1-10所总结的,总共进行了10次实验,并获得了形式A、B、C、D、E、F、G、H、I、J和N。

[0303] 表1-10:在50℃与5℃之间的温度循环实验的总结

	溶剂(v/v)	第 1 天固体形式	第 3 天固体形式
[0304]	正庚烷	A/J	N
	IPA	B/I	B/I
	H ₂ O	C	C
	甲苯	D/H	D/H
	IPAc/MTBE (1:3)	E/P	E/P
	丙酮/庚烷(1:4)	A/J	A/J
	CHCl ₃ /庚烷(1:3)	N	N
	THF/H ₂ O (1:3)	F/G	F/G
	2-MeTHF/H ₂ O (1:4)	无定形的	无定形的
	2-MeTHF/正庚烷 (1:4)	A/J	N

[0305] 反向反溶剂添加

[0306] 将约20-50mg的形式A溶解于适当的溶剂中以获得澄清溶液。然后在磁力搅拌下将

该溶液逐滴加入到相应的反溶剂中。分离所获得的沉淀物以用于XRPD分析。总共进行了10次实验。表1-11中的结果表明,获得了形式A、J和N。

[0307] 表1-11:反向反溶剂添加实验的总结

	溶剂	反溶剂	固体形式
	ACN	H ₂ O	无定形的
	EtOH	H ₂ O	无定形的
[0308]	MeOH	H ₂ O	无定形的
	DMF	H ₂ O	无定形的
	二氧杂环己烷	H ₂ O	无定形的
	THF	H ₂ O	无定形的
	丙酮	正庚烷	A/J
	氯仿	正庚烷	N (凝胶)
[0309]	DCM	正庚烷	N (凝胶)
	EtOAc	正庚烷	N

[0310] 可分离形式的XRPD可见附图。表征结果总结于表1中。图1A显示了六种无水物的相图。图1B显示了所有溶剂化物和水合物的相互变图。

[0311] 表1:式I化合物的结晶形式的表征。

[0312]

形式/样品 ID	制备条件	TGA (重量%)	KF (H ₂ O %)	DSC (起始或峰值* °C)	基于 TGA 和 KF 的形式鉴定	基于 TGA 和 KF 的化学计量 API:溶剂
形式 A	从合成获得(见实施例 2)	0.01	NA	152.2	无水物	NA
形式 B	在 IPA 中的温度循环(风干 XRPD)	5.34	0.5	126.4	溶剂化物	1:0.55
形式 C	在 H ₂ O 中的温度循环或反溶剂添加 EtOH/H ₂ O (XRPD 湿固体)	0.32	NA	157.1	无水物	NA
形式 D	在甲苯中的温度循环(风干 XRPD)	0.07	NA	155.9	无水物	NA
形式 E	在 IPAc/MTBE (1:3)中的温度循环(风干)	0.43	NA	120.9, 146.1	无水物	NA

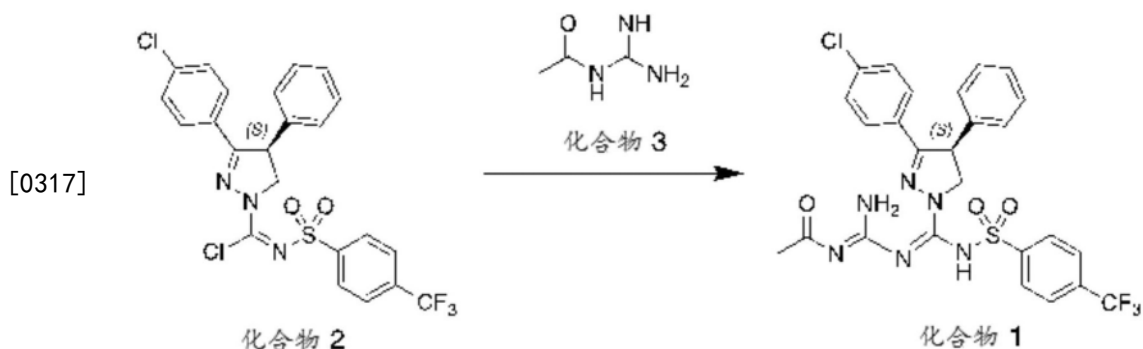
[0313]

形式 F	在 THF/H ₂ O (0.92/0.08; Aw=0.2)中的室温浆化(风干 XRPD)	1.85	0.6	119.5	部分去溶剂化的	1:0.15 (THF)
形式 G	在 THF/H ₂ O (0.92/0.08; Aw=0.2)中的室温浆化(湿式 XRPD)	NA	NA	NA	不稳定的溶剂化物	NA
形式 H	在甲苯中的温度循环(湿式 XRPD)	NA	NA	NA	不稳定的溶剂化物	NA
形式 I	在 IPA 中的温度循环(湿式 XRPD)	NA	NA	NA	不稳定的溶剂化物	NA
形式 J	反溶剂添加 ACN/H ₂ O (湿式 XRPD)	NA	NA	NA	不稳定的溶剂化物	NA
形式 K	在 EtOH 中快速冷却	1.35	1.4	53.6, 106.3	半水合物	1:0.47
形式 L	在茴香醚中快速冷却	4.56	0.21	126.4	溶剂化物	1:0.26
形式 M	在 IPAc 中快速冷却	13.33	0.17	108.9, 116.7*, 128.2*	溶剂化物	1:0.89
形式 N	在 CHCl ₃ /正庚烷(1:3)中的温度循环	0.46	NA	142.0	无水物	NA

[0314]	形式 O	在 MeOH 中 缓慢蒸发	5.11	产生 固体 最少	107.4	极有可能 溶剂化物	1:0.99
	形式 P	在 IPAc/MTBE (1:3)中的温度 循环(风干)	NA	NA	NA	不稳定的溶剂 化物	NA
	形式 Q	在正丁醇中的 100°C 浆化	0.63	NA	101.4	无水物	NA

[0315] 实施例2:形式A和形式J

[0316] 通过以下合成步骤获得形式A:



[0318] 1) 通过减压搅拌将7.75L DMF泵入50L搪瓷夹套釜中。

[0319] 2) 在25-30°C下将1.58kg化合物2一次性加入到该溶液中。

[0320] 3) 在25-30°C下将0.595kg化合物3一次性加入到该溶液中。

[0321] 4) 将反应混合物在20-30°C下搅拌0.5h。

[0322] 5) 在25-30°C和氮气下将1.49kg TEA加入到该溶液中。

[0323] 6) 将反应混合物在20-30°C下搅拌1.0h。

[0324] 7) 通过HPLC监测反应直到完成。

[0325] 8) 完成后,将反应混合物缓慢加入到31L水中,并在10-15°C下搅拌30min。

[0326] 9) 然后过滤反应混合物,并用水(2000mL)洗涤滤饼。将洗涤过的滤饼溶解于DCM(4000mL)中,并加水(1000mL)。

[0327] 10) 将有机层用盐水(3000mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到纯度为93.1%(根据HPLC)的粗化合物。

[0328] 11) 将粗式I化合物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=3/1至2/1,TLC:PE:EA=1:1,p1:Rf=0.5)纯化。

[0329] 12) 将收集的级分减压浓缩,得到残余物。

[0330] 13) 将残余物与DCM(5.0L)和正庚烷(5.0L)在30°C下研磨1.0h。

[0331] 14) 然后将混合物过滤,并将滤饼在45°C下减压干燥。

[0332] 15) 获得结晶的式I化合物形式A(1.48kg,产率85%,纯度99.8%),为白色固体,通

过HPLC、LCMS和H/FNMR确认。

[0333] 通过XRPD(图2A)和PLM对形式A进行了表征。显示形式A是结晶的,并且具有小的棒状颗粒,存在团聚现象。

[0334] 对形式A进行的热分析显示,直到200℃时的重量损失为0.01%,并且显示出单一吸热峰,其起始于152.2℃且峰值温度为162.3℃,如图2B所示。

[0335] 通过经XRPD分析湿固体,进一步研究了在ACN/H₂O中进行反溶剂添加获得的形式A。样品用3511Kapton膜覆盖,以使湿饼的溶剂蒸发最小化。观察到不同于形式A的独特图案,表明在该溶剂体系中形成了不稳定的溶剂化物相。该结晶形式被指定为形式J。在环境干燥后,形式J转化为形式A。图2C显示了形式A和形式J的XRPD叠加图。

[0336] 在室温下分别在20种单一溶剂中测定了形式A的近似溶解度。将大约2mg形式A加入3-mL玻璃小瓶中。然后将相应的溶剂逐步(50μL-50μL-200μL-700μL)加入到该小瓶中,直到目视固体溶解或达到1mL的总体积。根据样品的质量、溶剂的体积和观察结果计算出近似溶解度的范围。使用表2中总结的结果来指导多晶型物筛选中的溶剂选择。

[0337] 形式A在包括MeOH、EtOH、丙酮、MIBK、MEK、EtOAc、IPAc、THF、2-MeTHF、1,4-二氧杂环己烷、茴香醚、ACN、CHCl₃、DMSO和DCM在内的大多数溶剂中具有高溶解度(>10mg/mL)。在甲苯中观察到中等溶解度(2.0<S<10.0)。在IPA、MTBE、正庚烷和H₂O中观察到低溶解度(<3.0mg/mL)。

[0338] 表2: 式I化合物形式A的溶解度

	溶剂	溶解度	溶剂	溶解度
		(mg/mL)		(mg/mL)
[0339]	MeOH	S>36.0	二氧杂环己烷	S>64.0
	EtOH	18.0<S<36.0	MTBE	S<2.4
	IPA	S<3.1	茴香醚	7.7<S<23.0
	丙酮	S>42.0	正庚烷	S<2.7
	MIBK	S>44.0	ACN	S>70.0
	MEK	S>40.0	水	S<2.9
	EtOAc	S>40.0	甲苯	2.8<S<9.3
	IPAc	33.0<S<66.0	CHCl ₃	S>40.0
	THF	S>34.0	DMSO	S>52.0
	2-MeTHF	S>54.0	DCM	S>42.0

[0340] 实施例3: 形式B和形式I

[0341] 通过在IPA中的温度循环获得了形式B。在室温和60℃下,在IPA浆液中也观察到了形式B的形成。通过经XRPD分析湿饼进一步表征了形式B。XRPD样品架上的样品用3511Kapton膜覆盖,以使样品的溶剂蒸发最小化。观察到不同于形式A和形式B的独特图案,

并将其指定为形式I。在环境干燥后,形式I转化为形式B,表明形式I是不稳定的溶剂化物。图3A显示了形式A、形式B和形式I的XRPD图的比较。PLM显示了形状不规则的双折射小颗粒。图3B中的热分析显示,根据TGA,直到174.0℃时的重量损失为5.34%,并且根据DSC显示出起始于126.4℃且峰值温度为136.3℃的宽吸热。形式B的KF分析显示含水量为0.5%。通过比较KF和TGA结果,得出以下结论:形式B是IPA溶剂化物,更具体地说,是半溶剂化物,这通过从TGA重量损失计算API:溶剂化学计量为1:0.6而得到确定。

[0342] 实施例4:形式C

[0343] 通过在H₂O中从60℃至25℃的温度循环获得了形式C。在反溶剂添加和60℃筛选实验中也观察到了形式C的形成。图4A显示了形式A和形式C的XRPD图的比较。形式C的PLM图像显示了形状不规则的双折射小颗粒。图4B中的热分析显示,直到175.0℃时的重量损失为0.32%,并且显示出单一吸热,其起始于157.1℃且峰值温度为167.9℃。观察到的最小重量损失指示无水相。

[0344] 实施例5:形式D和形式H

[0345] 通过在甲苯中的温度循环获得了形式D。在使用甲苯的60℃浆化和缓慢冷却中也观察到了形式D的形成。通过经XRPD分析湿固体进一步表征了形式D。XRPD样品架上的样品用3511Kapton膜覆盖,以使样品的溶剂蒸发最小化。观察到不同于形式A和形式D的独特图案,指示不稳定的溶剂化物相,并将其指定为形式H。在环境干燥后,形式H转化为形式D。图5A显示了形式A、形式D和形式H的XRPD图的比较。形式D的PLM图像显示了不规则的小针状物,存在团聚现象。图5B中的热分析显示,直到180.0℃时的重量损失为0.07%,并且显示出单一吸热,其起始于155.9℃且焓为23.5J/g且峰值温度为163.9℃。观察到的最小重量损失指示无水相。

[0346] 实施例6:形式E和形式P

[0347] 通过在IPAc/MTBE(1:3v/v)中的温度循环获得了形式E。在使用MTBE、2-MeTHF或甲苯的反溶剂添加、快速冷却和室温浆化实验中也观察到了形式E的形成。通过经XRPD分析湿固体进一步表征了形式E。XRPD样品架上的样品用3511Kapton膜覆盖,以使样品的溶剂蒸发最小化。观察到不同于形式A和形式E的独特图案,指示不稳定的溶剂化物相,并将其指定为形式P。在环境干燥后,形式P转化为形式E。图6A显示了形式A、形式E和形式P的XRPD图的比较。形式E的PLM图像显示了形状不规则的双折射小颗粒。图6B中的热分析显示,直到177.9℃时的重量损失为0.31%,并且显示出两个吸热,分别起始于120.6℃和146.0℃且峰值温度分别为129.5℃和154.6℃。观察到的最小重量损失指示无水相。

[0348] 进一步研究了第一个小吸热,以确定在加热超过第一个小吸热并在最终熔融吸热之前,然后冷却回室温时,是否发生向另一种形式的转化。图6C中显示的循环DSC是通过在循环1中加热至135℃、在循环2中冷却至室温、然后在循环3中加热至300℃(超过最终熔融)来进行的。在循环2中,在冷却时观察到在循环1中发生的吸热事件(起始于122.1℃),表明这是可逆事件。在最后的循环中,再次观察到第一个吸热。这表明形式E转化为高温熔融形式,后者是无法分离的,因为它在冷却时转化回形式E。这表明形式E和高温熔融形式是互变相关的,形式E在温度<122℃时更稳定。在147.4℃处的熔融吸热与筛选中观察到的任何其他形式的熔融都不匹配,这提供了在升高的温度下存在新形式的额外证据。该新形式的XRPD可以通过原位热台XRPD获得。

[0349] 实施例7:形式F和形式G

[0350] 通过在THF/H₂O (0.92/0.08v/v $A_w=0.2$) 中的温度循环获得了形式F。在 $A_w=0.4$ 和0.6的THF/H₂O中的室温浆化中,以及在THF/H₂O (1:3) 中的温度循环中,也观察到了形式F的形成。通过经XRPD分析湿固体进一步表征了形式F。XRPD样品架上的样品用3511Kapton膜覆盖,以使溶剂蒸发最小化。观察到不同于形式A和形式F的独特图案,指示不稳定的溶剂化物相,将其指定为形式G。在环境干燥后,形式G转化为形式F。图7A显示了形式A、形式F和形式G的XRPD图的比较。PLM图像显示了形状不规则的双折射小颗粒。图7B中的热分析显示,根据TGA,直到165.0℃时的重量损失为1.85%,并且显示出起始于119.5℃且峰值温度为132.4℃的宽吸热。获得了形式F的KF,结果显示含水量为0.6%。通过比较KF和TGA结果,得出形式F可能是THF溶剂化物的结论。

[0351] 实施例8:形式K

[0352] 通过从EtOH溶液中快速冷却获得了形式K。在缓慢蒸发、60℃浆化、缓慢冷却和使用EtOH的聚合物诱导结晶中也观察到了形式K的形成。图8A显示了形式A和形式K的XRPD图的比较。PLM图像显示了形状不规则的小的双折射单颗粒和团聚体。图8B中的热分析显示,根据TGA,直到160.0℃时的重量损失为1.35%,并且显示出两个吸热事件,分别起始于53.6℃和106.3℃且峰值温度分别为68.7℃和125.9℃。将形式K加热至90℃并冷却回来。所得物质的XRPD显示出所比较图案的变化,如图8C所示,这是由于加热驱走了水分,从而产生脱水相。通过KF测得固体的含水量为1.4%。TGA中的重量损失和通过KF获得的含水量是互补的,因此得出形式K是半水合物的结论。

[0353] 实施例9:形式L

[0354] 通过茴香醚溶液的快速冷却获得了形式L。在使用茴香醚的缓慢冷却实验中也观察到了形式L的形成。图9A显示了形式A和形式L的XRPD图的比较。PLM图像显示了形状不规则的小的双折射初级颗粒和团聚体。图9B中的热分析显示,根据TGA,直到165.0℃时的重量损失为4.56%,并且在DSC曲线中显示出在溶剂驱动后发生的单一吸热事件,其起始于126.4℃且峰值温度为133.8℃。获得了形式L的KF,结果显示含水量为0.2%。通过比较KF和TGA结果,得出以下结论:形式L是部分去溶剂化的茴香醚溶剂化物,因为API:茴香醚的化学计量为0:0.26。

[0355] 实施例10:形式M

[0356] 通过IPAc溶液的快速冷却获得了形式M。图10A显示了形式A和形式M的XRPD图的比较。PLM图像显示了形状不规则的双折射小颗粒。图10B中的热分析显示,根据TGA,直到165.0℃时的重量损失为13.33%,并且在DSC曲线中显示出2个重叠的吸热事件,其起始于109℃且峰值温度为116.7℃和128.2℃,与TGA重量损失步骤同时发生。获得了形式M的KF,结果显示含水量为0.2%。通过比较KF和TGA结果,得出以下结论:形式M是IPAc溶剂化物,更具体地说,是单溶剂化物,这通过从TGA重量损失计算API:溶剂化学计量而得到确定。

[0357] 实施例11:形式N

[0358] 通过在CHCl₃/正庚烷 (1:3v/v) 中的温度循环获得了形式N。在使用正庚烷的反溶剂添加、室温和60℃浆化、大体积溶剂浆化和反向反溶剂添加实验中也观察到了形式N的形成。图11A显示了形式A和形式N的图案的比较。形式N的PLM图像显示了不规则的双折射小颗粒。图11B中的热分析显示,直到179.0℃时的重量损失为0.46%,并且显示出单一吸热,其

起始于141.9℃且峰值温度为152.1℃。观察到的最小重量损失指示无水相。

[0359] 实施例12:形式O

[0360] 仅通过在MeOH中的缓慢蒸发即获得了形式O。图12A显示了形式A和形式O的XRPD图的比较。PLM图像显示出具有大片状形态的晶体。图12B中的热分析显示,根据TGA,直到160.0℃时的重量损失为5.11%,并且显示出起始于107.4℃且峰值温度为110.6℃的宽吸热。由于这种产生形式O的方法,因此分离出最少的固体。通过冷却结晶并使用剩余固体作为晶种,尝试进行形式O的放大。此举未获成功,并且未对该形式进行KF。然而,从TGA重量损失计算API:MeOH的化学计量显示为1:0.99,这提供了关于形式O是MeOH单溶剂化物的一些证据。

[0361] 实施例13:形式Q

[0362] 通过在100℃下将形式A在正丁醇中进行浆化获得了形式Q。在使用异丁醇、丙二醇、乙二醇和正戊醇的100℃大体积溶剂浆化中也观察到了形式Q的形成。图13A显示了形式A和形式Q的XRPD图的比较。形式Q的PLM图像显示了形状不规则的极小的双折射颗粒。图13B中的热分析显示,直到160.0℃时的重量损失为0.63%,并且显示出单一宽吸热,其起始于101.4℃且峰值温度为130.1℃。观察到的最小重量损失指示无水相。

[0363] 实施例14:浆液竞争实验

[0364] 无水物:

[0365] 总共观察到六种无水物,即形式A、C、D、E、N和Q。通过在室温和50℃下将所有无水物以相等的质量比在非溶剂化溶剂正丁醇中进行浆化,对所有无水物进行了热力学评估。在室温和50℃下,观察到所有无水物都转化为形式C,表明它是最稳定的无水物。

[0366] 水合物:

[0367] 观察到一种水合物(形式K),发现它是半水合物。通过使用非溶剂化溶剂在不同的水活度下以相等的质量比制备形式K和形式C(最稳定的无水物)的浆液,对形式K进行了热力学评估。最初使用EtOH/H₂O,结果表明,在 $0.1 < A_w < 0.9$ 范围内,形式K更稳定。然而,在该实验中发现,在 $A_w \geq 0.9$ 时,形式C更稳定。怀疑EtOH可能形成有利于形成形式K的溶剂化物,因为在较高的水活度下,水合物应该在热力学上更稳定。用于获得临界水活度的数值和结果遵循热力学定律,并且从该实验获得的结果可以转移到另一个溶剂/H₂O体系。使用形式K和形式C,在 $A_w = 0.5$ 和 0.9 的丙酮/H₂O中进行了另外的临界水活度实验。在这两种水活度下,均观察到向形式C的转化。这些结果表明,形式K不是稳定的水合物,并且形式K的形成受EtOH的存在与否的影响。

[0368] 实施例15:形式C的放大

[0369] 形式C成功地放大至5克。从形式A开始,称量约5克并转移到100mL瓶中。加入50mL EtOH以形成悬浮液,并在65℃下对混合物进行磁力搅拌。一旦获得澄清的溶液,就将溶液缓慢冷却至50℃。一旦样品达到50℃,就以约1mL/min的速率向溶液中添加H₂O,直到EtOH/H₂O之比(v/v)达到1:1。对样品进行过滤,并将湿固体均匀分布到大型称重船上,将所有大的团块打散。从散料固体中提取样品以进行内部基线表征。湿固体的XRPD证实了形式C的形成,如图14所示。该物质的PLM图像显示出针状形态,具有一定的团聚。提取的样品在40℃下真空干燥数小时,然后通过TGA/DSC进行分析。TGA结果证实了形式C的无水性质,并且观察到焓(AH)的增加。然后将剩余的散料固体真空干燥一周末。

[0370] 实施例16:模拟XRPD与实验XRPD数据的比较

[0371] Liu等人, Functional Selectivity of a Biased Cannabinoid-1 Receptor (CB₁R) Antagonist, ACS Pharmacology & Translational Science, 2021 公开了式I化合物的单晶数据, 其通过引用整体并入本文。

[0372] 通过模拟, 该单晶数据与实验XRPD数据相匹配, 并且显示与形式B相对应。图15显示了形式B的模拟XRPD数据和实验XRPD数据的叠加图。

[0373] 在低角度下经过微小调整 ($0.1^\circ 2\theta$), 模拟XRPD图显示与实验获得的形式B的图案高度匹配。两个图谱的峰位置有明显的漂移, 但当将其视为群组时, 峰值强度比和相对位置却非常匹配。CIF中指出单晶数据是在100K下收集的, 而XRPD数据是在环境条件下收集的。x轴上的位移是由于热收缩和膨胀引起的, 并且在温度差异如此之大的情况下是可以预料到的。值得注意的是, 峰图案与模拟保持了如此好的相似性, 推断温度变化导致晶胞参数发生近乎均匀的变化, 并且表明在该温度范围内没有发生多晶型转变。除了晶体学证据外, 单晶数据还表明该晶体是异丙醇和半水合物的单溶剂化物。虽然这些比率与针对形式B报告的比率不一致, 但所鉴定的溶剂是一致的。

[0374] 实施例17:获得形式C的其他实验条件

[0375] 通过在水中的温度循环获得了形式C:

[0376] -将3g式I化合物形式A加入到烧瓶中;

[0377] -向该烧瓶中加入10倍体积的水;

[0378] -进行从60°C至25°C的温度循环;

[0379] -将混合物在25°C下搅拌4.5h;

[0380] -将沉淀的结晶固体过滤并在20-25°C和氮气下干燥, 并通过XRPD鉴定为形式C。

[0381] 通过向乙醇溶液中加水也获得了形式C:

[0382] -在60°C下将0.5g式I化合物形式A溶解于6倍体积的EtOH中;

[0383] -向混合物中加入2倍体积的水;

[0384] -向混合物中加入0.5%晶种形式C;

[0385] -将混合物在60°C下搅拌1h;

[0386] -然后将混合物在4h内冷却至25°C;

[0387] -然后将混合物在25°C下搅拌8h;

[0388] -将沉淀的结晶固体过滤并在20-25°C和氮气下干燥, 并通过XRPD鉴定为形式C。产率为81%。

[0389] 通过向甲醇溶液中加水也获得了形式C:

[0390] -在60°C下将0.5g式I化合物形式A溶解于5倍体积的MeOH中;

[0391] -向混合物中加入0.2倍体积的水;

[0392] -向混合物中加入0.5%晶种形式C;

[0393] -将混合物在60°C下搅拌1h;

[0394] -向混合物中加入2.3倍体积的水;

[0395] -将混合物在60°C下搅拌1h;

[0396] -然后将混合物在4h内冷却至25°C;

[0397] -然后将混合物在25°C下搅拌8h;

[0398] -将沉淀的结晶固体过滤并在20-25℃和氮气下干燥,并通过XRPD鉴定为形式C。产率为74%。

[0399] 通过向正丙醇溶液中加水也获得了形式C:

[0400] -在60℃下将0.5g式I化合物形式A溶解于10倍体积的n-PrOH中;

[0401] -向混合物中加入3.2倍体积的水;

[0402] -向混合物中加入0.5%晶种形式C;

[0403] -将混合物在53℃下搅拌1h;

[0404] -向混合物中加入1.8倍体积的水;

[0405] -将混合物在53℃下搅拌1h;

[0406] -然后将混合物在4h内冷却至25℃;

[0407] -然后将混合物在25℃下搅拌13h;

[0408] -将沉淀的结晶固体过滤并在20-25℃和氮气下干燥,并通过XRPD鉴定为形式C。产率为82%。

[0409] 在5g、18g和115g规模的结晶实验中也获得了形式C,所述实验开始于将形式A在40℃下溶解于乙醇中,加水,冷却至25℃,并收集结晶的式I化合物形式C(产率为92%)。

[0410] XRPD峰列表

[0411] 形式A:

	位置[° 2θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
	3.086090	183.494200	0.076752	28.62961	0.45
	3.707256	169.922600	0.102336	23.83388	0.42
	4.519086	154.441900	0.153504	19.55390	0.38
	4.767668	95.149730	0.127920	18.53492	0.24
	5.895159	40344.720000	0.204672	14.99228	100.00
	9.390182	1958.212000	0.230256	9.41854	4.85
	10.059180	151.920000	0.127920	8.79360	0.38
[0412]	10.648700	479.452900	0.153504	8.30807	1.19
	11.634810	54.030360	0.307008	7.60604	0.13
	12.381600	137.328200	0.153504	7.14892	0.34
	12.959010	1182.441000	0.255840	6.83165	2.93
	14.120070	74.544290	0.153504	6.27241	0.18
	14.384260	89.043460	0.076752	6.15779	0.22
	15.362120	106.397700	0.102336	5.76796	0.26
	15.886470	431.711300	0.179088	5.57874	1.07
	16.167840	654.325000	0.153504	5.48228	1.62

	16.959060	850.349500	0.255840	5.22825	2.11
	17.395840	2363.185000	0.153504	5.09795	5.86
	17.804300	1452.938000	0.153504	4.98190	3.60
	18.353340	243.036700	0.179088	4.83409	0.60
	18.616340	181.817200	0.102336	4.76639	0.45
	19.504140	618.851400	0.179088	4.55139	1.53
	19.853480	877.906900	0.204672	4.47208	2.18
	20.248410	223.899100	0.127920	4.38574	0.55
	21.097250	78.173740	0.102336	4.21116	0.19
	21.822750	254.780300	0.307008	4.07277	0.63
	22.916980	266.261600	0.102336	3.88073	0.66
	23.997590	178.567200	0.102336	3.70837	0.44
	24.344500	248.531300	0.102336	3.65631	0.62
[0413]	25.001850	401.287800	0.204672	3.56164	0.99
	25.368100	127.185200	0.102336	3.51105	0.32
	25.661320	185.998300	0.102336	3.47159	0.46
	26.780970	36.757570	0.153504	3.32894	0.09
	27.523320	28.599570	0.307008	3.24082	0.07
	28.202270	69.732460	0.307008	3.16432	0.17
	29.155480	74.018680	0.204672	3.06300	0.18
	29.812190	46.653190	0.076752	2.99701	0.12
	30.211580	44.721800	0.204672	2.95829	0.11
	33.151900	29.172220	0.409344	2.70233	0.07
	33.555400	6.709808	0.076752	2.67075	0.02
	34.322070	60.547740	0.358176	2.61283	0.15
	35.097970	81.229270	0.204672	2.55683	0.20
	35.834360	20.889450	0.076752	2.50596	0.05
	36.803920	33.269680	0.307008	2.44214	0.08

[0414] 形式B:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
[0415]	3.081334	53.230170	0.076752	28.67379	0.34
	3.249706	168.982500	0.076752	27.18853	1.07
	4.759403	70.288630	0.409344	18.56709	0.45
	5.590357	219.460400	0.076752	15.80900	1.39
	6.595675	15774.250000	0.102336	13.40146	100.00
	6.827613	3869.795000	0.102336	12.94672	24.53
	8.450346	628.405000	0.102336	10.46383	3.98

	9.089335	3421.267000	0.127920	9.72960	21.69
	9.727601	3338.140000	0.102336	9.09259	21.16
	9.884985	1988.280000	0.076752	8.94817	12.60
	10.866150	524.915400	0.102336	8.14229	3.33
	11.516460	130.023300	0.076752	7.68394	0.82
	11.963940	258.657900	0.127920	7.39753	1.64
	12.960680	103.954800	0.102336	6.83078	0.66
	13.647040	240.041800	0.102336	6.48874	1.52
	14.317250	882.790200	0.127920	6.18646	5.60
	15.017310	3571.110000	0.127920	5.89961	22.64
	15.403460	2891.514000	0.153504	5.75257	18.33
	15.819520	797.909400	0.127920	5.60220	5.06
	16.725450	527.029900	0.127920	5.30074	3.34
	17.257070	565.594500	0.102336	5.13863	3.59
	17.542590	615.927200	0.179088	5.05563	3.90
	18.201460	424.163000	0.076752	4.87408	2.69
	18.561580	200.214100	0.076752	4.78032	1.27
	18.884760	75.524100	0.102336	4.69924	0.48
	19.837210	1155.661000	0.127920	4.47571	7.33
[0416]	20.669110	182.399200	0.127920	4.29741	1.16
	21.106720	374.324600	0.153504	4.20929	2.37
	21.900850	1810.287000	0.153504	4.05843	11.48
	22.338730	73.347710	0.127920	3.97986	0.46
	22.779130	6.581588	0.153504	3.90390	0.04
	23.387450	692.068500	0.230256	3.80371	4.39
	24.268100	146.559900	0.204672	3.66764	0.93
	24.716470	389.913900	0.153504	3.60212	2.47
	25.215700	340.009100	0.153504	3.53192	2.16
	25.528630	100.247600	0.102336	3.48933	0.64
	26.555510	851.397900	0.127920	3.35669	5.40
	27.495570	346.388400	0.102336	3.24402	2.20
	28.492430	151.165100	0.153504	3.13275	0.96
	29.042300	127.460400	0.127920	3.07468	0.81
	29.493730	31.629500	0.102336	3.02864	0.20
	30.031030	264.662000	0.127920	2.97567	1.68
	30.281130	477.097800	0.153504	2.95166	3.02
	30.807330	72.322240	0.153504	2.90243	0.46
	31.997810	60.348350	0.153504	2.79711	0.38
	35.225640	18.970190	0.102336	2.54785	0.12

	36.879590	55.833400	0.307008	2.43730	0.35
[0417]	38.025720	55.632700	0.204672	2.36643	0.35
	39.081850	40.755120	0.102336	2.30488	0.26

[0418] 形式C:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
	3.194969	35.615380	0.204672	27.65420	0.70
	3.812396	716.015100	0.230256	23.17681	14.14
	5.856102	1436.277000	0.179088	15.09218	28.37
	6.456882	5063.125000	0.230256	13.68922	100.00
	7.459860	1033.798000	0.204672	11.85080	20.42
	9.850815	810.558400	0.179088	8.97913	16.01
	11.187440	62.419810	0.153504	7.90917	1.23
	12.939770	245.169100	0.102336	6.84177	4.84
	13.494440	75.203870	0.102336	6.56177	1.49
	14.497570	232.105300	0.102336	6.10992	4.58
	14.937460	329.660100	0.204672	5.93096	6.51
	15.433590	461.171900	0.179088	5.74141	9.11
	15.879330	2886.998000	0.153504	5.58123	57.02
	17.171920	689.987900	0.204672	5.16392	13.63
	17.945050	496.922600	0.204672	4.94315	9.81
[0419]	19.074500	798.566900	0.127920	4.65292	15.77
	19.441190	2391.910000	0.204672	4.56598	47.24
	20.837700	578.154500	0.204672	4.26303	11.42
	21.534950	368.731800	0.102336	4.12655	7.28
	22.148020	940.696900	0.204672	4.01369	18.58
	22.774290	749.816500	0.204672	3.90472	14.81
	23.338800	350.197500	0.127920	3.81153	6.92
	24.235250	408.793000	0.179088	3.67254	8.07
	25.108530	363.560800	0.179088	3.54675	7.18
	26.236280	811.929100	0.179088	3.39680	16.04
	27.380220	312.011300	0.204672	3.25743	6.16
	28.411830	311.342200	0.153504	3.14146	6.15
	29.612520	95.846000	0.409344	3.01676	1.89
	30.077750	88.930350	0.179088	2.97115	1.76
	30.567640	270.615100	0.153504	2.92464	5.34
	31.335150	50.665160	0.153504	2.85473	1.00

	31.715630	111.390500	0.204672	2.82135	2.20
	32.610040	93.354220	0.255840	2.74598	1.84
	33.141310	70.288350	0.204672	2.70317	1.39
	33.990470	56.458010	0.307008	2.63756	1.12
[0420]	35.198830	96.069080	0.204672	2.54973	1.90
	35.775650	67.623210	0.255840	2.50993	1.34
	37.471480	26.640010	0.614016	2.40015	0.53
	38.903870	83.803490	0.204672	2.31502	1.66
	39.217410	57.555520	0.153504	2.29723	1.14

[0421] 形式D:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
	3.153332	169.307800	0.204672	28.01926	0.50
	4.431448	2658.429000	0.127920	19.94041	7.86
	5.941830	33835.610000	0.127920	14.87462	100.00
	8.426903	1065.092000	0.102336	10.49289	3.15
	8.816577	3616.264000	0.102336	10.02998	10.69
	9.383790	375.809400	0.127920	9.42494	1.11
	10.439640	807.970000	0.102336	8.47397	2.39
	11.271880	7283.616000	0.127920	7.85011	21.53
	11.857220	5193.201000	0.102336	7.46387	15.35
	12.078650	1768.847000	0.076752	7.32753	5.23
	12.338430	2233.939000	0.127920	7.17383	6.60
	12.987940	115.890800	0.127920	6.81650	0.34
[0422]	13.219940	357.182200	0.102336	6.69739	1.06
	13.618540	13.893700	0.409344	6.50225	0.04
	13.900400	467.011200	0.102336	6.37103	1.38
	14.725480	569.724400	0.153504	6.01586	1.68
	15.152470	487.087300	0.102336	5.84729	1.44
	15.353710	286.600400	0.076752	5.77110	0.85
	15.777290	323.654600	0.102336	5.61710	0.96
	16.110340	1169.031000	0.102336	5.50172	3.46
	16.886170	1272.457000	0.102336	5.25065	3.76
	17.196420	328.858300	0.102336	5.15662	0.97
	17.812720	513.725300	0.153504	4.97957	1.52
	18.528180	1350.473000	0.102336	4.78887	3.99
	18.743030	261.212500	0.076752	4.73445	0.77
	19.213330	756.393700	0.102336	4.61961	2.24

	19.414990	2298.519000	0.102336	4.57208	6.79
	19.657140	2311.595000	0.127920	4.51630	6.83
	20.031570	756.401100	0.102336	4.43272	2.24
	20.246710	175.839200	0.076752	4.38611	0.52
	20.747560	4468.067000	0.102336	4.28134	13.21
	20.976770	1522.862000	0.102336	4.23508	4.50
	21.834720	531.257800	0.153504	4.07057	1.57
	22.393390	266.612300	0.102336	3.97026	0.79
	22.792050	2442.323000	0.127920	3.90171	7.22
	23.315150	266.353400	0.076752	3.81535	0.79
	23.609490	121.638500	0.076752	3.76844	0.36
[0423]	24.051330	255.356300	0.102336	3.70020	0.75
	24.739830	2664.119000	0.179088	3.59877	7.87
	25.164060	436.465200	0.127920	3.53905	1.29
	25.661990	87.449390	0.153504	3.47150	0.26
	25.967390	142.152200	0.102336	3.43136	0.42
	26.553990	365.973800	0.127920	3.35688	1.08
	26.913950	1881.958000	0.153504	3.31279	5.56
	27.307290	314.477400	0.127920	3.26596	0.93
	28.303020	72.745290	0.076752	3.15329	0.21
	28.565290	561.713000	0.127920	3.12493	1.66
	29.083400	35.792210	0.127920	3.07043	0.11
	29.601760	255.646800	0.179088	3.01783	0.76
	29.877580	151.904800	0.127920	2.99060	0.45

[0424] 形式E:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
[0425]	3.223808	254.574600	0.179088	27.40688	2.75
	4.545509	66.329070	0.307008	19.44030	0.72
	6.624407	9269.059000	0.127920	13.34340	100.00
	8.007524	4108.179000	0.153504	11.04147	44.32
	8.949897	4742.364000	0.102336	9.88087	51.16
	9.678118	69.981640	0.102336	9.13897	0.76
	10.222920	298.882400	0.127920	8.65312	3.22
	11.003670	14.221230	0.409344	8.04084	0.15
	11.635970	43.491710	0.102336	7.60528	0.47
	11.970480	44.075680	0.076752	7.39350	0.48
	12.365720	106.049700	0.076752	7.15806	1.14

	12.819600	1294.077000	0.102336	6.90563	13.96
	13.205330	103.229400	0.204672	6.70477	1.11
	13.857730	368.166600	0.153504	6.39056	3.97
	15.944810	423.062300	0.153504	5.55846	4.56
	16.288310	1540.268000	0.127920	5.44201	16.62
	17.265660	31.821440	0.076752	5.13609	0.34
	17.939710	2597.920000	0.102336	4.94460	28.03
	18.832640	1204.338000	0.179088	4.71213	12.99
	19.469820	105.158300	0.307008	4.55933	1.13
	20.616500	993.015900	0.204672	4.30826	10.71
	22.296370	2354.107000	0.153504	3.98732	25.40
	23.448510	1027.299000	0.153504	3.79395	11.08
	24.312890	1658.200000	0.127920	3.66099	17.89
	25.050100	92.009680	0.153504	3.55489	0.99
	25.649440	343.220300	0.127920	3.47317	3.70
[0426]	26.110090	1003.525000	0.230256	3.41293	10.83
	26.588660	86.151680	0.153504	3.35258	0.93
	26.968050	120.633700	0.204672	3.30627	1.30
	27.560610	105.635400	0.255840	3.23652	1.14
	28.575280	141.872600	0.102336	3.12386	1.53
	29.730410	64.201560	0.255840	3.00506	0.69
	30.309700	54.688740	0.230256	2.94894	0.59
	30.942090	18.423020	0.307008	2.89010	0.20
	31.864190	66.645730	0.153504	2.80854	0.72
	32.386040	193.558800	0.153504	2.76446	2.09
	33.072680	71.152350	0.153504	2.70862	0.77
	33.849360	65.444690	0.127920	2.64823	0.71
	34.437140	88.265690	0.204672	2.60436	0.95
	36.312720	22.743430	0.153504	2.47403	0.25
	37.628940	8.127533	0.409344	2.39047	0.09
	38.771420	25.264060	0.307008	2.32262	0.27
	39.366760	34.209900	0.204672	2.28885	0.37

[0427] 形式F:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
[0428]	3.178694	45.813100	0.076752	27.79576	4.64
	3.325501	29.859660	0.076752	26.56901	3.02

	4.168773	63.817540	0.076752	21.19625	6.46
	4.434412	45.639750	0.102336	19.92709	4.62
	4.965300	46.610870	0.076752	17.79762	4.72
	5.658827	174.513200	0.358176	15.61786	17.67
	6.419788	45.377340	0.063960	13.76823	4.60
	7.512460	987.422200	0.230256	11.76794	100.00
	7.891961	525.677400	0.127920	11.20289	53.24
	9.262142	177.934000	0.102336	9.54845	18.02
	9.638004	105.897100	0.051168	9.17691	10.72
	9.789849	41.722350	0.102336	9.03491	4.23
	11.222670	223.954900	0.153504	7.88442	22.68
	11.735000	202.417800	0.255840	7.54133	20.50
	12.110230	39.485890	0.038376	7.30850	4.00
	12.220780	55.438760	0.051168	7.24263	5.61
	12.529300	118.171200	0.102336	7.06497	11.97
	13.365880	44.173050	0.051168	6.62459	4.47
	13.505930	48.023010	0.102336	6.55621	4.86
	14.321600	58.829660	0.102336	6.18459	5.96
[0429]	15.690800	66.869320	0.038376	5.64787	6.77
	16.914250	63.279140	0.063960	5.24200	6.41
	17.199370	38.307210	0.038376	5.15574	3.88
	17.625100	249.335100	0.127920	5.03215	25.25
	18.952340	404.319200	0.358176	4.68264	40.95
	20.252680	312.856600	0.614016	4.38483	31.68
	21.896730	3.386084	0.051168	4.05918	0.34
	22.367480	530.229800	0.127920	3.97480	53.70
	23.129520	179.857100	0.255840	3.84554	18.21
	23.804160	44.651970	0.102336	3.73806	4.52
	25.040020	27.817500	0.153504	3.55630	2.82
	25.723530	39.814260	0.127920	3.46334	4.03
	27.160890	28.098980	0.076752	3.28323	2.85
	28.114280	23.322130	0.153504	3.17402	2.36
	29.388560	30.545480	0.051168	3.03924	3.09
	30.289680	33.744010	0.076752	2.95084	3.42
	31.931690	26.935100	0.063960	2.80275	2.73
	33.508710	9.988585	0.051168	2.67437	1.01
	37.127620	36.166680	0.046800	2.41958	3.66
	38.118730	35.280220	0.051168	2.36087	3.57

[0430] 形式G:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.057389	29.327710	0.102336	28.89831	1.12
3.320305	12.952490	0.102336	26.61058	0.50
4.125527	22.215040	0.102336	21.41835	0.85
4.673285	19.682430	0.127920	18.90905	0.75
6.283435	600.213900	0.051168	14.06669	22.97
7.780389	52.321620	0.204672	11.36329	2.00
8.357451	104.135600	0.153504	10.57993	3.99
9.034883	15.194670	0.153504	9.78812	0.58
10.884600	128.167800	0.179088	8.12854	4.91
12.336040	30.377210	0.076752	7.17522	1.16
12.563210	93.844090	0.038376	7.04598	3.59
13.789700	10.633010	0.307008	6.42193	0.41
14.497210	7.484401	0.409344	6.11007	0.29
15.563210	15.552420	0.511680	5.69388	0.60
16.632960	70.214870	0.102336	5.33001	2.69
17.603200	39.619290	0.307008	5.03836	1.52
18.389760	53.215650	0.127920	4.82460	2.04
18.855700	2612.816000	0.051168	4.70642	100.00
19.746090	101.330000	0.204672	4.49616	3.88
20.512260	86.700270	0.102336	4.32992	3.32
21.214370	64.815360	0.127920	4.18818	2.48
21.952470	137.321300	0.102336	4.04900	5.26
22.737490	78.777340	0.255840	3.91095	3.02
23.399160	29.378910	0.127920	3.80184	1.12
23.925380	24.954240	0.153504	3.71940	0.96
24.494490	40.232560	0.307008	3.63426	1.54
25.224590	689.014000	0.038376	3.53070	26.37
25.864670	23.144240	0.153504	3.44476	0.89
26.462280	13.818680	0.307008	3.36830	0.53
28.208050	21.898060	0.204672	3.16369	0.84
29.011920	37.525020	0.127920	3.07783	1.44
29.599420	12.601030	0.153504	3.01806	0.48
30.217880	16.616070	0.307008	2.95769	0.64
31.673660	249.517600	0.038376	2.82499	9.55
32.620170	6.461364	0.409344	2.74515	0.25
38.226000	350.608600	0.046800	2.35254	13.42

[0431] 形式H:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
	3.099136	19.949290	0.204672	28.50912	1.47
	3.646530	16.577460	0.076752	24.23065	1.23
	4.363048	73.752250	0.127920	20.25286	5.45
	5.727725	1352.822000	0.076752	15.43015	100.00
	6.008395	81.391620	0.076752	14.70998	6.02
	6.655096	8.122511	0.307008	13.28194	0.60
	8.232493	13.942910	0.153504	10.74024	1.03
	8.725933	76.479350	0.127920	10.13397	5.65
	10.322960	50.104050	0.127920	8.56948	3.70
	10.898240	446.715400	0.076752	8.11839	33.02
	11.446050	388.088200	0.076752	7.73105	28.69
	12.022070	104.122300	0.051168	7.36189	7.70
	12.817090	20.923400	0.076752	6.90698	1.55
	13.508090	46.248000	0.076752	6.55517	3.42
	14.360230	20.274310	0.204672	6.16804	1.50
	15.895580	97.727670	0.089544	5.57556	7.22
[0432]	16.426840	95.441180	0.127920	5.39642	7.05
	16.675810	316.096300	0.089544	5.31641	23.37
	17.245350	52.702640	0.127920	5.14209	3.90
	18.071070	18.371720	0.204672	4.90896	1.36
	18.430560	32.563690	0.153504	4.81401	2.41
	18.857260	237.783200	0.076752	4.70603	17.58
	19.119920	321.130500	0.089544	4.64197	23.74
	19.562450	23.032940	0.153504	4.53795	1.70
	19.864540	63.697700	0.102336	4.46962	4.71
	20.352290	234.578600	0.076752	4.36359	17.34
	20.837090	74.304350	0.102336	4.26315	5.49
	21.254610	54.243780	0.127920	4.18034	4.01
	22.027940	143.167800	0.076752	4.03530	10.58
	22.619560	98.559720	0.051168	3.93107	7.29
	22.892640	60.932400	0.102336	3.88480	4.50
	23.226790	60.662960	0.127920	3.82966	4.48
	23.955300	157.354500	0.127920	3.71482	11.63
	24.175430	106.334500	0.127920	3.68149	7.86
	24.811950	23.558100	0.102336	3.58847	1.74

[0433]	25.974150	29.833640	0.127920	3.43048	2.21
	26.357980	154.997100	0.102336	3.38139	11.46
	27.694480	7.210134	0.307008	3.22118	0.53
	28.735050	34.483060	0.102336	3.10685	2.55
	28.977000	39.221290	0.153504	3.08146	2.90
	29.376030	34.110350	0.102336	3.04050	2.52
	30.272620	35.313870	0.153504	2.95247	2.61
	33.063500	21.608550	0.127920	2.70935	1.60
	33.698660	37.710240	0.153504	2.65972	2.79
	38.960580	10.923690	0.409344	2.31178	0.81

[0434] 形式I:

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
[0435]	3.781225	26.785220	0.051168	23.36780	2.08
	4.760598	11.119640	0.153504	18.56244	0.86
	5.401361	51.423460	0.153504	16.36173	4.00
	6.277009	1286.643000	0.063960	14.08108	100.00
	7.782325	365.825000	0.063960	11.36046	28.43
	8.430950	885.338700	0.063960	10.48786	68.81
	8.998234	108.646500	0.051168	9.82790	8.44
	9.893166	12.216860	0.102336	8.94079	0.95
	10.390060	141.699500	0.102336	8.51429	11.01
	11.774070	289.927200	0.076752	7.51639	22.53
	12.477330	14.584140	0.076752	7.09428	1.13
	13.787140	23.490670	0.153504	6.42311	1.83
	14.235030	89.408000	0.063960	6.22201	6.95
	15.254360	77.687270	0.153504	5.80846	6.04
	15.558040	121.010100	0.076752	5.69576	9.41
	16.472210	62.644770	0.076752	5.38166	4.87
	17.179380	560.647900	0.063960	5.16169	43.57
	17.961650	188.601000	0.076752	4.93861	14.66
	18.774440	792.503100	0.063960	4.72661	61.59
	19.403260	199.829000	0.102336	4.57482	15.53
	20.842530	68.443550	0.102336	4.26205	5.32
	21.021690	57.874100	0.127920	4.22613	4.50
	21.514130	345.837500	0.076752	4.13050	26.88
	22.996520	88.302530	0.102336	3.86748	6.86
	25.552010	135.955100	0.102336	3.48619	10.57

	26.471860	51.841460	0.204672	3.36711	4.03
	27.026890	14.750680	0.204672	3.29921	1.15
[0436]	29.237340	22.381110	0.179088	3.05461	1.74
	30.129540	24.333990	0.307008	2.96616	1.89
	36.834370	6.560548	0.614016	2.44019	0.51

[0437] 形式J:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.060036	20.107240	0.076752	28.87331	1.24
3.546805	12.909750	0.063960	24.91171	0.80
5.589293	1623.410000	0.038376	15.81200	100.00
7.172551	30.510520	0.076752	12.32485	1.88
9.346706	151.934600	0.127920	9.46225	9.36
10.228600	12.634670	0.255840	8.64833	0.78
11.157600	30.001350	0.153504	7.93026	1.85
12.433120	28.395290	0.179088	7.11941	1.75
14.807790	9.132507	0.818688	5.98261	0.56
16.174290	33.692260	0.127920	5.48011	2.08
16.761260	488.234000	0.076752	5.28950	30.07
18.104100	39.459320	0.153504	4.90007	2.43
18.779020	58.463190	0.179088	4.72546	3.60
19.593020	17.123870	0.307008	4.53094	1.05
20.545190	8.742917	0.204672	4.32305	0.54
21.112540	49.452260	0.153504	4.20815	3.05
21.638240	70.180120	0.255840	4.10708	4.32
22.429600	95.639860	0.153504	3.96394	5.89
24.051750	48.808610	0.204672	3.70014	3.01
24.619970	39.523670	0.153504	3.61602	2.43
25.750420	74.033410	0.153504	3.45978	4.56
26.302590	24.439390	0.051168	3.38839	1.51
26.634740	59.148650	0.307008	3.34688	3.64
28.131650	13.329710	0.307008	3.17210	0.82
32.319550	16.882490	0.204672	2.77000	1.04
33.918590	12.353660	0.153504	2.64298	0.76
34.822170	11.704460	0.076752	2.57644	0.72
35.180100	5.877381	0.409344	2.55105	0.36

[0438] 形式K:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.125749	8.088668	0.204672	28.26645	0.20
3.690096	34.221650	0.038376	23.94468	0.86
6.655328	4000.436000	0.102336	13.28147	100.00
6.918468	2274.822000	0.153504	12.77690	56.86
9.126177	78.247190	0.127920	9.69040	1.96
9.939386	170.294900	0.102336	8.89932	4.26
13.794490	148.119900	0.102336	6.41971	3.70
14.462850	9.473206	0.204672	6.12451	0.24
15.134850	287.340900	0.102336	5.85405	7.18
15.552060	388.102900	0.179088	5.69794	9.70
17.277180	38.765110	0.102336	5.13269	0.97
17.892630	169.488900	0.179088	4.95751	4.24
18.715640	17.159640	0.204672	4.74132	0.43
20.016740	395.259800	0.127920	4.43598	9.88
20.708050	26.209950	0.204672	4.28942	0.66
21.277530	47.009900	0.204672	4.17589	1.18
22.016590	40.886010	0.255840	4.03735	1.02
22.500280	11.137440	0.204672	3.95164	0.28
23.319700	15.363510	0.076752	3.81461	0.38
23.819170	14.342480	0.204672	3.73574	0.36
24.886350	38.284170	0.179088	3.57791	0.96
25.802420	18.001050	0.307008	3.45293	0.45
26.744750	587.459500	0.115128	3.33337	14.68
27.751720	378.932300	0.127920	3.21466	9.47
28.685780	14.706780	0.204672	3.11208	0.37
29.261460	10.540700	0.255840	3.05215	0.26
30.570120	118.664600	0.179088	2.92441	2.97
31.603030	55.510100	0.307008	2.83115	1.39
33.571690	29.434850	0.255840	2.66949	0.74
35.121890	19.828520	0.511680	2.55514	0.50
37.437180	28.227860	0.102336	2.40227	0.71
38.211490	10.843290	0.153504	2.35535	0.27
38.760920	23.425870	0.255840	2.32322	0.59

[0439] 形式L:

[0440]	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
--------	-------------------	---------	--------------------------	---------	---------

	3.114982	14.554110	0.153504	28.36413	0.35
	3.758476	14.447550	0.409344	23.50919	0.35
	4.169389	5.237628	0.038376	21.19312	0.13
	4.260997	16.627330	0.051168	20.73769	0.40
	5.242640	550.946700	0.127920	16.85672	13.32
	6.074583	4135.564000	0.191880	14.54985	100.00
	6.651309	1421.657000	0.230256	13.28949	34.38
	8.033223	54.731720	0.038376	11.00620	1.32
	8.987103	33.490450	0.153504	9.84005	0.81
	11.092880	10.653230	0.255840	7.97638	0.26
[0441]	12.662410	6.889622	0.614016	6.99100	0.17
	14.958270	14.251120	0.409344	5.92276	0.34
	15.403210	14.595950	0.076752	5.75266	0.35
	16.002700	31.538320	0.127920	5.53848	0.76
	17.989470	35.317420	0.153504	4.93104	0.85
	18.896130	12.980740	0.204672	4.69644	0.31
	20.636900	528.174400	0.153504	4.30405	12.77
	22.379920	35.571950	0.204672	3.97262	0.86
	23.203550	23.980560	0.255840	3.83344	0.58
	25.413920	9.127674	0.307008	3.50482	0.22
	26.798530	21.352080	0.409344	3.32680	0.52
	33.827310	8.121967	0.153504	2.64990	0.20

[0442] 形式M:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
4.728935	13.776310	0.818688	18.68665	4.03
6.588024	341.719900	0.051168	13.41701	100.00
8.261230	75.353040	0.076752	10.70294	22.05
12.250490	9.965623	0.409344	7.22513	2.92
13.289440	6.679496	0.307008	6.66252	1.95
14.378050	17.072970	0.255840	6.16044	5.00
16.397870	6.512505	0.409344	5.40589	1.91
17.840790	24.415730	0.153504	4.97180	7.14
19.791230	48.229930	0.076752	4.48601	14.11
20.690970	7.122862	0.307008	4.29292	2.08
22.710500	36.524030	0.204672	3.91554	10.69
24.566370	12.601660	0.614016	3.62378	3.69
26.487140	24.771800	0.153504	3.36520	7.25

[0443] 形式N:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.113648	376.837200	0.102336	28.37628	16.12
3.318589	594.056600	0.127920	26.62434	25.41
4.161664	912.430700	0.204672	21.23245	39.03
4.630490	459.210400	0.460512	19.08371	19.64
6.117166	2337.646000	0.460512	14.44866	100.00
9.118856	132.685900	0.614016	9.69817	5.68
9.931746	174.102600	0.511680	8.90615	7.45
11.301470	32.516500	0.127920	7.82962	1.39
12.795170	94.187770	0.716352	6.91876	4.03
14.601680	66.507620	0.204672	6.06659	2.85
16.650740	576.411700	0.204672	5.32436	24.66
18.046860	122.791300	0.614016	4.91549	5.25
19.290020	675.995700	0.409344	4.60142	28.92
21.812730	236.414100	0.818688	4.07462	10.11
22.454700	190.607200	0.614016	3.95956	8.15
24.552440	82.365620	0.409344	3.62581	3.52
25.178850	69.694710	0.076752	3.53701	2.98
26.198530	180.769800	0.614016	3.40161	7.73
26.644090	97.681620	0.076752	3.34573	4.18
27.768210	54.726810	0.076752	3.21279	2.34
29.782660	103.983000	0.409344	2.99991	4.45
31.465190	40.332150	0.076752	2.84323	1.73
32.055110	60.119980	0.102336	2.79224	2.57
32.371410	56.691350	0.409344	2.76568	2.43
33.063660	46.334440	0.127920	2.70934	1.98
34.070330	25.037890	0.153504	2.63156	1.07
34.636520	16.466960	0.255840	2.58983	0.70
36.130640	19.433070	0.614016	2.48608	0.83
37.015120	29.113220	0.076752	2.42869	1.25
37.664140	9.674776	0.614016	2.38831	0.41
38.024600	22.310820	0.102336	2.36650	0.95

[0444] 形式0:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.118466	24.847240	0.204672	28.33245	0.12
5.589300	21028.510000	0.063960	15.81198	100.00
6.629287	1108.200000	0.140712	13.33359	5.27
11.158960	255.084800	0.076752	7.92929	1.21
11.890180	74.750580	0.102336	7.44325	0.36
12.501050	22.268180	0.153504	7.08088	0.11
12.790830	30.640750	0.127920	6.92110	0.15
13.679850	31.283680	0.102336	6.47325	0.15
13.931390	18.834180	0.051168	6.35693	0.09
14.526300	31.686580	0.127920	6.09790	0.15
15.138950	35.324620	0.063960	5.85248	0.17
16.199310	73.933690	0.127920	5.47170	0.35
16.760720	17539.250000	0.076752	5.28967	83.41
18.091150	58.280900	0.127920	4.90355	0.28
18.491030	20.503230	0.038376	4.79840	0.10
18.779640	25.379980	0.153504	4.72531	0.12
19.183380	18.742030	0.127920	4.62676	0.09
19.476950	12.469360	0.127920	4.55768	0.06
20.014390	13.370590	0.307008	4.43649	0.06
22.408610	223.833400	0.076752	3.96760	1.06
23.419320	10.663080	0.153504	3.79861	0.05
23.792870	25.059040	0.204672	3.73981	0.12
24.280210	24.563670	0.153504	3.66584	0.12
25.380830	84.704150	0.127920	3.50932	0.40
26.594250	4.398074	0.614016	3.35189	0.02
28.098140	1146.925000	0.076752	3.17581	5.45
29.862670	40.787540	0.127920	2.99206	0.19
33.452210	28.497950	0.153504	2.67875	0.14
33.873600	219.748600	0.153504	2.64639	1.05
39.717160	39.621590	0.127920	2.26947	0.19

[0445] 形式P:

位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.529689	27.888510	0.038376	25.03247	1.18
3.662600	23.476020	0.076752	24.12437	0.99
4.400123	35.489730	0.038376	20.08230	1.50
5.382416	2372.071000	0.115128	16.41928	100.00

[0446]

	6.063667	11.157090	0.102336	14.57602	0.47
	6.932938	221.108600	0.102336	12.75027	9.32
	7.198101	32.781830	0.038376	12.28116	1.38
	7.833931	49.410480	0.038376	11.28574	2.08
	8.951140	142.715800	0.063960	9.87950	6.02
	9.657990	31.260630	0.076752	9.15797	1.32
	10.403560	56.011520	0.127920	8.50328	2.36
	11.610730	160.530200	0.127920	7.62176	6.77
	12.350530	86.125170	0.102336	7.16683	3.63
	13.032840	36.368250	0.204672	6.79312	1.53
	13.307100	30.614840	0.038376	6.65372	1.29
	13.707020	29.934460	0.307008	6.46048	1.26
	14.332740	22.274910	0.089544	6.17981	0.94
	14.490940	17.291070	0.076752	6.11270	0.73
	15.112550	19.244290	0.127920	5.86264	0.81
	15.859560	90.625380	0.102336	5.58815	3.82
	16.064370	58.597610	0.102336	5.51736	2.47
[0447]	16.688640	238.859300	0.140712	5.31235	10.07
	17.130230	54.009750	0.204672	5.17639	2.28
	17.496240	35.200040	0.051168	5.06892	1.48
	17.847610	129.373800	0.127920	4.96991	5.45
	18.156050	23.965910	0.409344	4.88617	1.01
	18.676350	51.434760	0.153504	4.75121	2.17
	19.843090	129.746400	0.102336	4.47440	5.47
	20.598120	42.555630	0.038376	4.31206	1.79
	20.819570	121.577300	0.153504	4.26670	5.13
	21.889910	143.646000	0.127920	4.06043	6.06
	22.991970	85.011130	0.179088	3.86824	3.58
	23.998440	65.841820	0.127920	3.70824	2.78
	24.321900	58.779780	0.153504	3.65965	2.48
	24.829690	53.545770	0.102336	3.58595	2.26
	25.930430	46.740940	0.179088	3.43617	1.97
	26.469120	13.342160	0.307008	3.36745	0.56
	29.441520	13.563290	0.307008	3.03389	0.57
	32.238140	10.968090	0.409344	2.77681	0.46
	36.180110	6.661629	0.614016	2.48280	0.28
[0448]	形式Q:				

	位置[° 2 θ]	高度[cts]	FWHMLeft [° 2 θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
	3.260787	12.693460	0.102336	27.09616	1.11
	5.608259	908.625200	0.115128	15.75857	79.68
	8.367888	72.985470	0.179088	10.56676	6.40
	10.418170	44.613940	0.153504	8.49139	3.91
	11.246690	24.166920	0.153504	7.86763	2.12
	12.344520	561.072400	0.115128	7.17031	49.20
	12.777440	153.379900	0.102336	6.92832	13.45
	13.576850	1140.351000	0.102336	6.52212	100.00
	14.947770	188.392700	0.076752	5.92690	16.52
	16.820880	820.353500	0.115128	5.27089	71.94
	17.692630	73.823840	0.204672	5.01309	6.47
	18.728990	157.793900	0.153504	4.73797	13.84
	19.388890	217.951200	0.115128	4.57818	19.11
	20.147680	41.924150	0.358176	4.40744	3.68
	20.937470	159.415700	0.127920	4.24294	13.98
[0449]	21.732220	221.688000	0.076752	4.08954	19.44
	23.310170	134.005500	0.115128	3.81615	11.75
	24.474700	52.413970	0.102336	3.63715	4.60
	24.825740	48.549210	0.153504	3.58651	4.26
	25.196770	14.342530	0.102336	3.53453	1.26
	25.474120	12.290820	0.127920	3.49668	1.08
	26.251990	115.046000	0.102336	3.39481	10.09
	26.838030	16.341230	0.076752	3.32199	1.43
	27.203510	32.787080	0.204672	3.27819	2.88
	28.207540	94.352190	0.204672	3.16374	8.27
	28.915720	23.455230	0.204672	3.08785	2.06
	30.220390	39.440030	0.153504	2.95745	3.46
	31.844520	50.706460	0.153504	2.81023	4.45
	32.409930	25.599560	0.153504	2.76248	2.24
	34.063480	8.783975	0.307008	2.63207	0.77
	36.838030	9.840682	0.153504	2.43995	0.86
	37.636080	12.850160	0.153504	2.39003	1.13

[0450] 尽管本发明已针对一个或多个实现方式进行了说明和描述,但本领域的其他技术人员在阅读并理解本说明书后将会想到等效的更改和修改。另外,虽然本发明的特定特征可能仅针对数个实现方式中的一个进行了公开,但该特征可与其他实现方式的一个或多个其他特征相结合,这对任何给定或特定应用而言可能是需要的和有利的。

[0451] 因此,应当理解,本文所描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且在此基础上的各种修改或变化对本领域技术人员而言是启示性的,且包含在本申请的精神和范围以

及所附权利要求书的范围内。本文提及的任何出版物、文件、专利、专利申请或公开文本均应理解为各自为了所有目的通过引用整体并入本文。

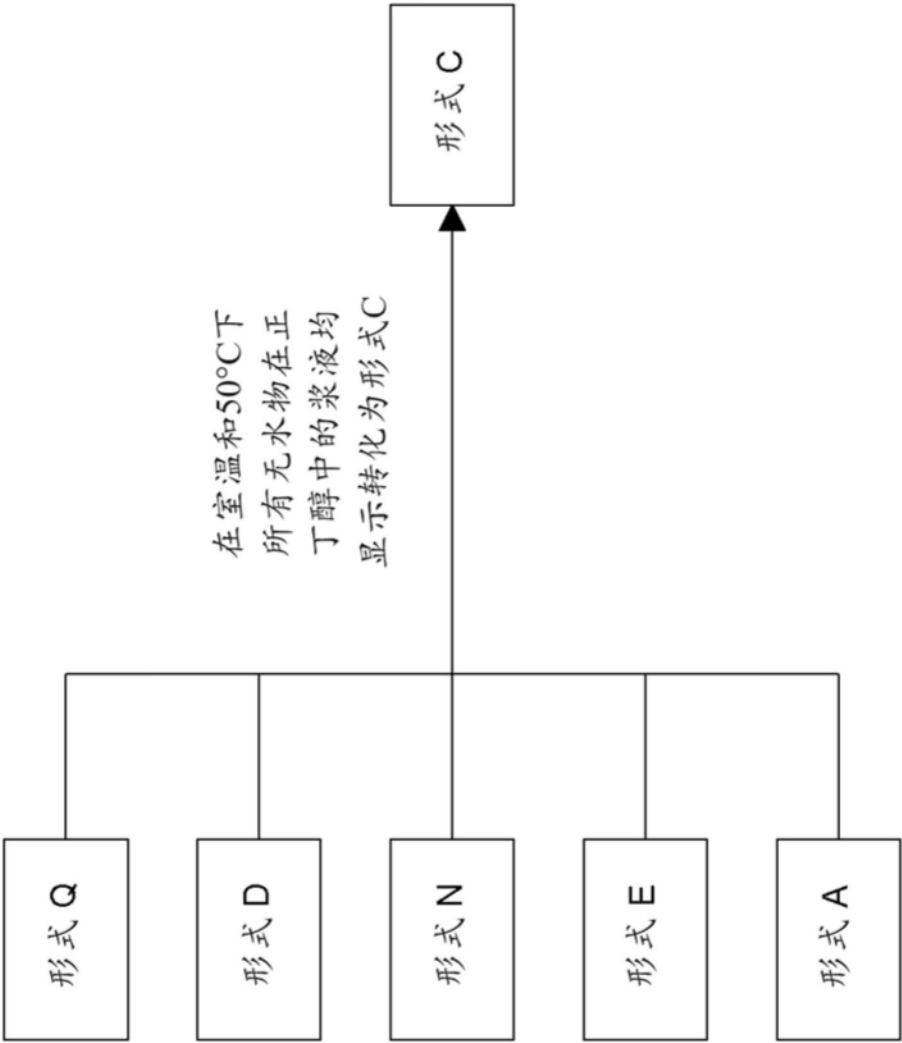


图1A

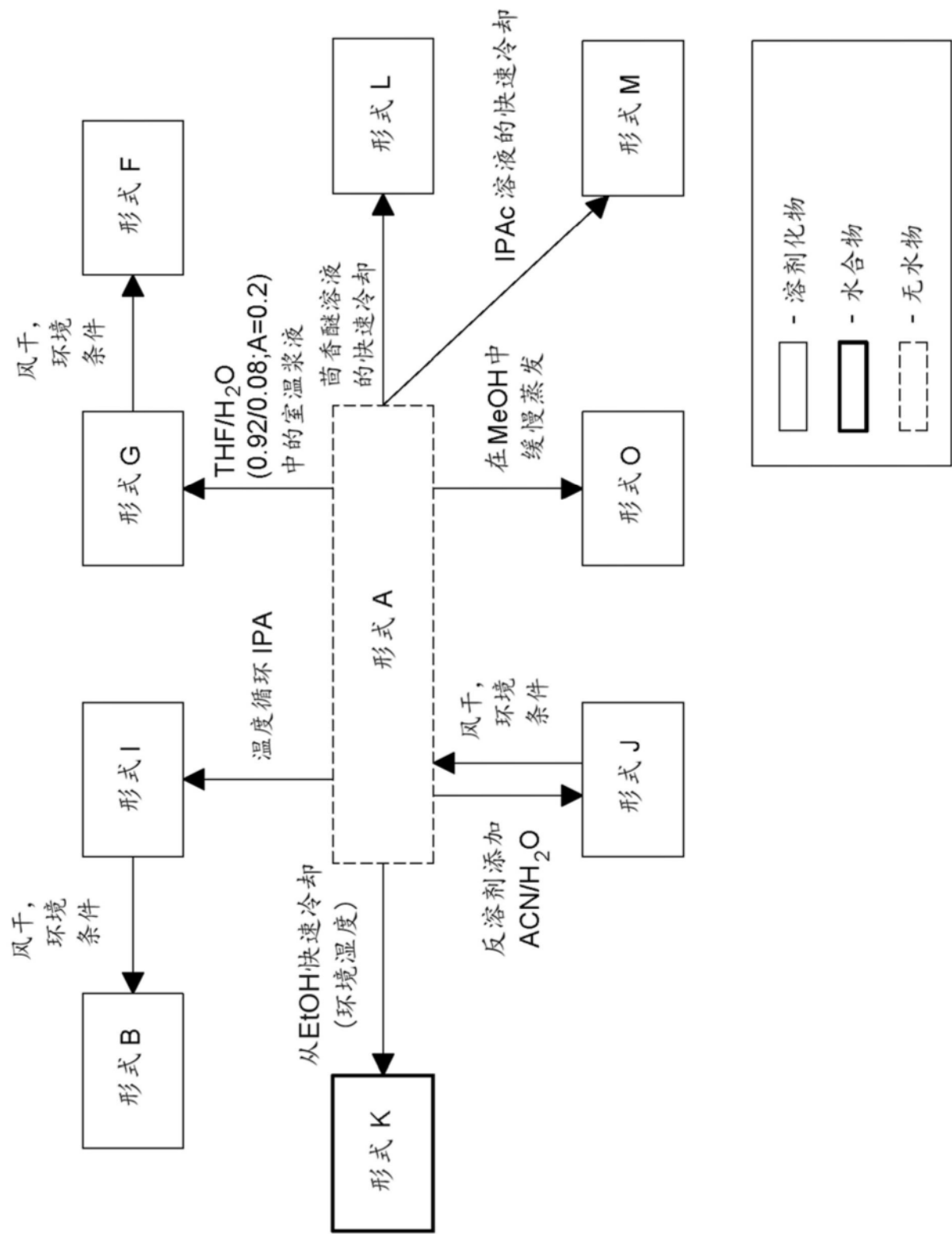


图1B

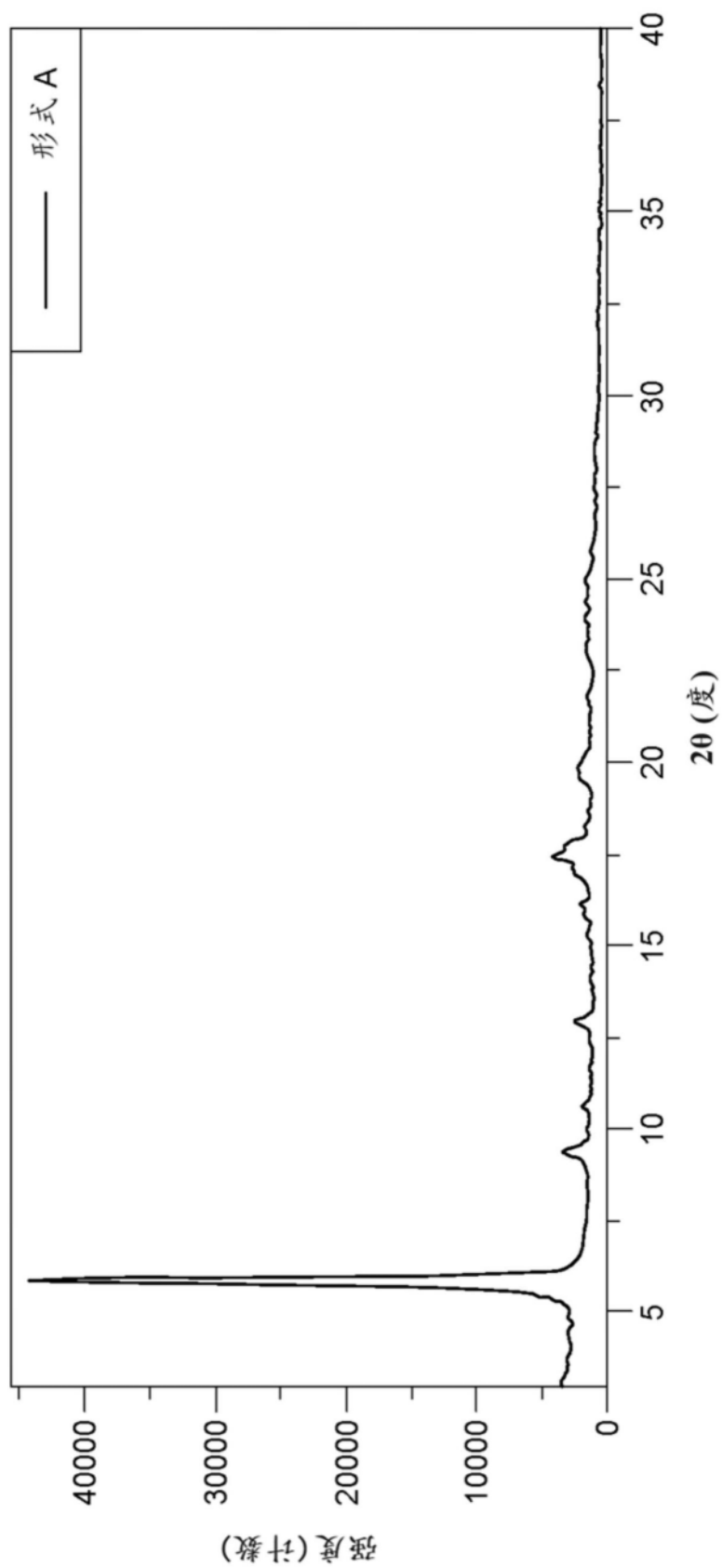


图2A

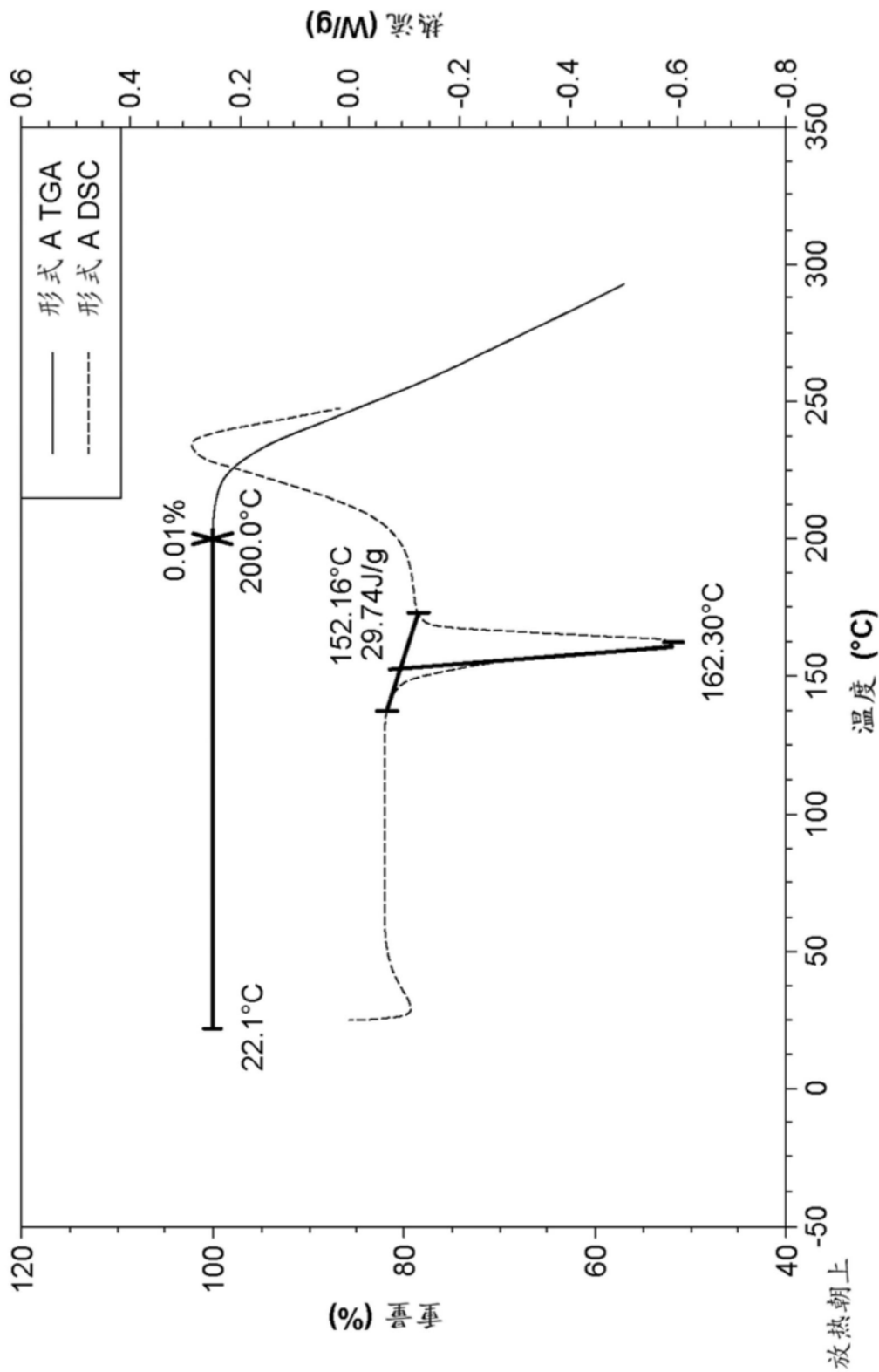


图2B

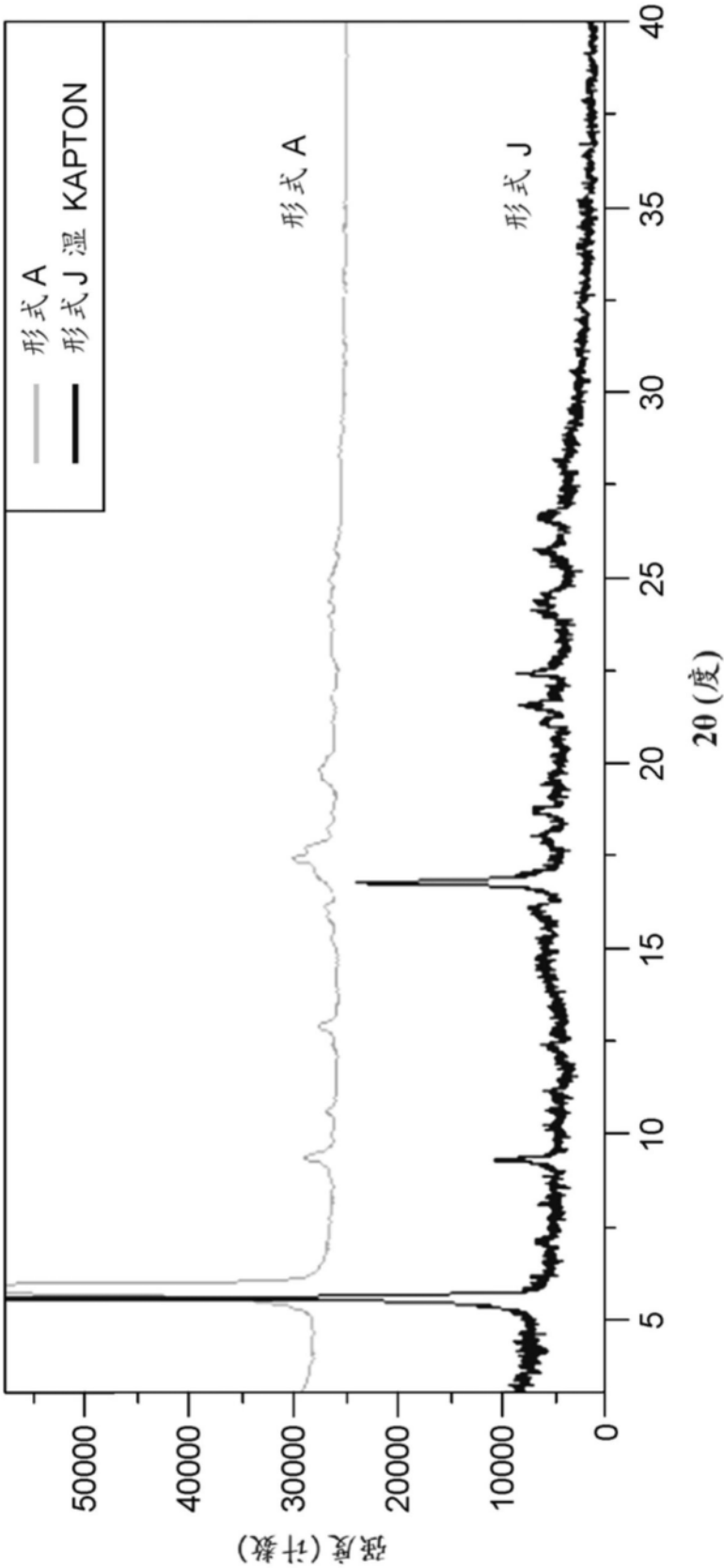


图2C

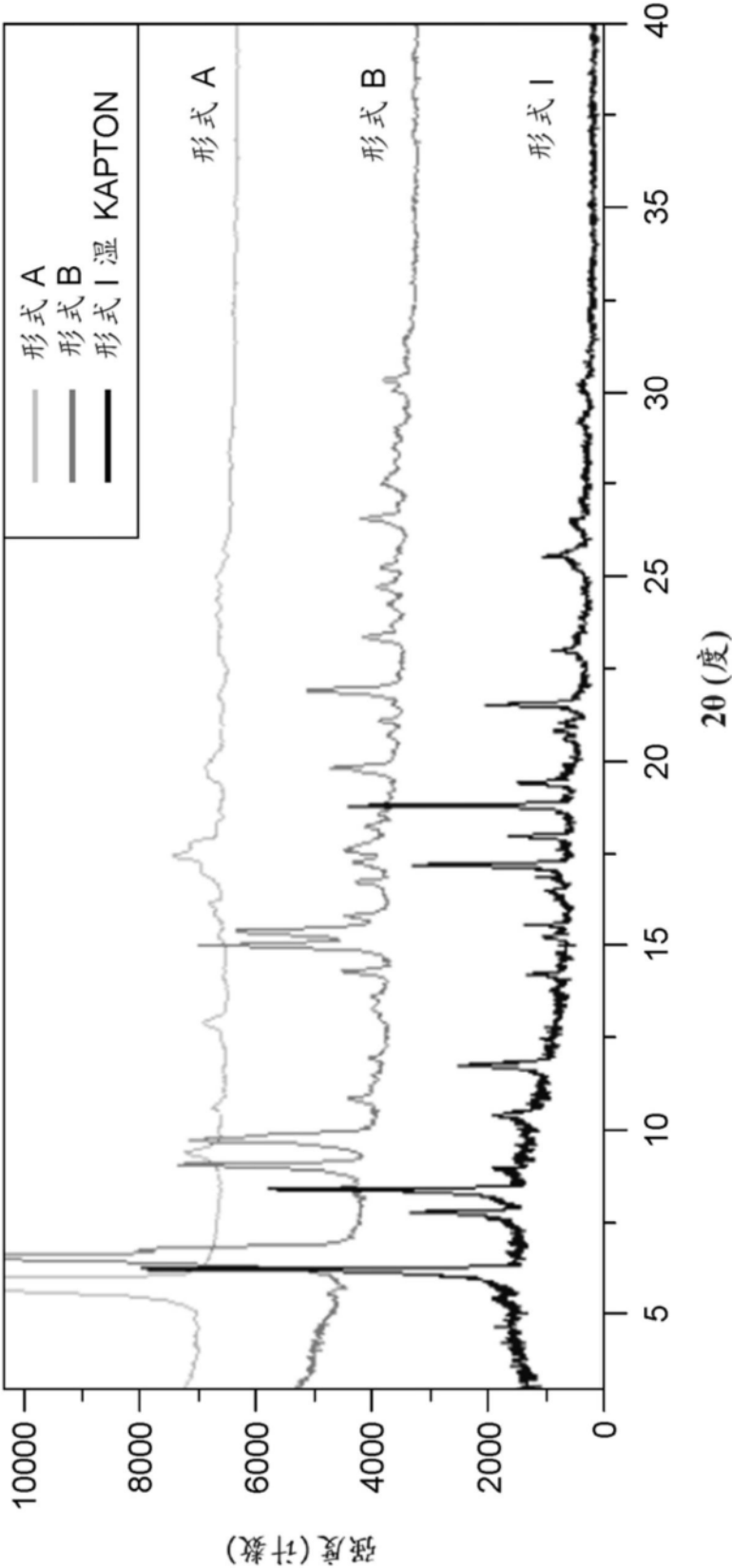


图3A

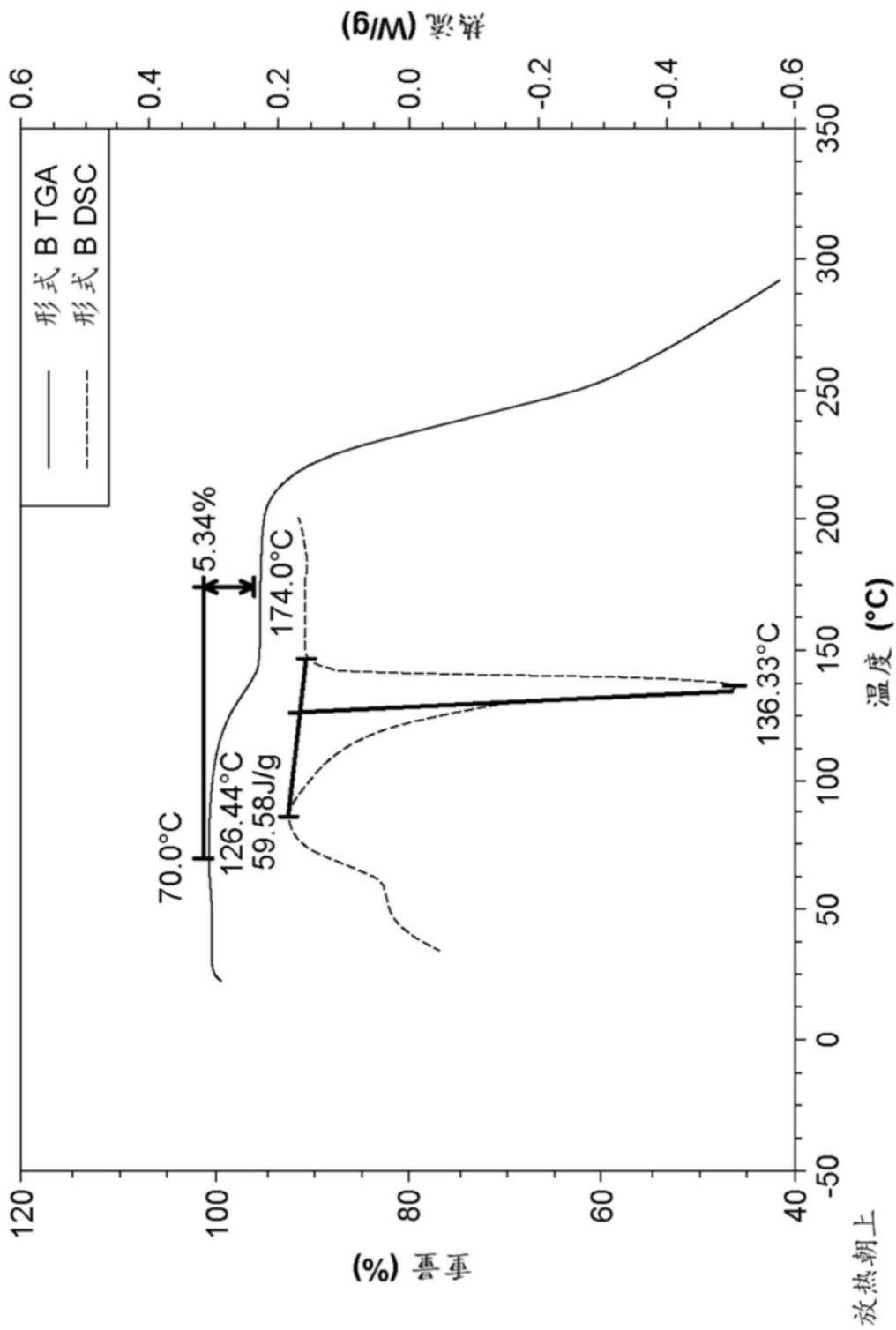


图3B

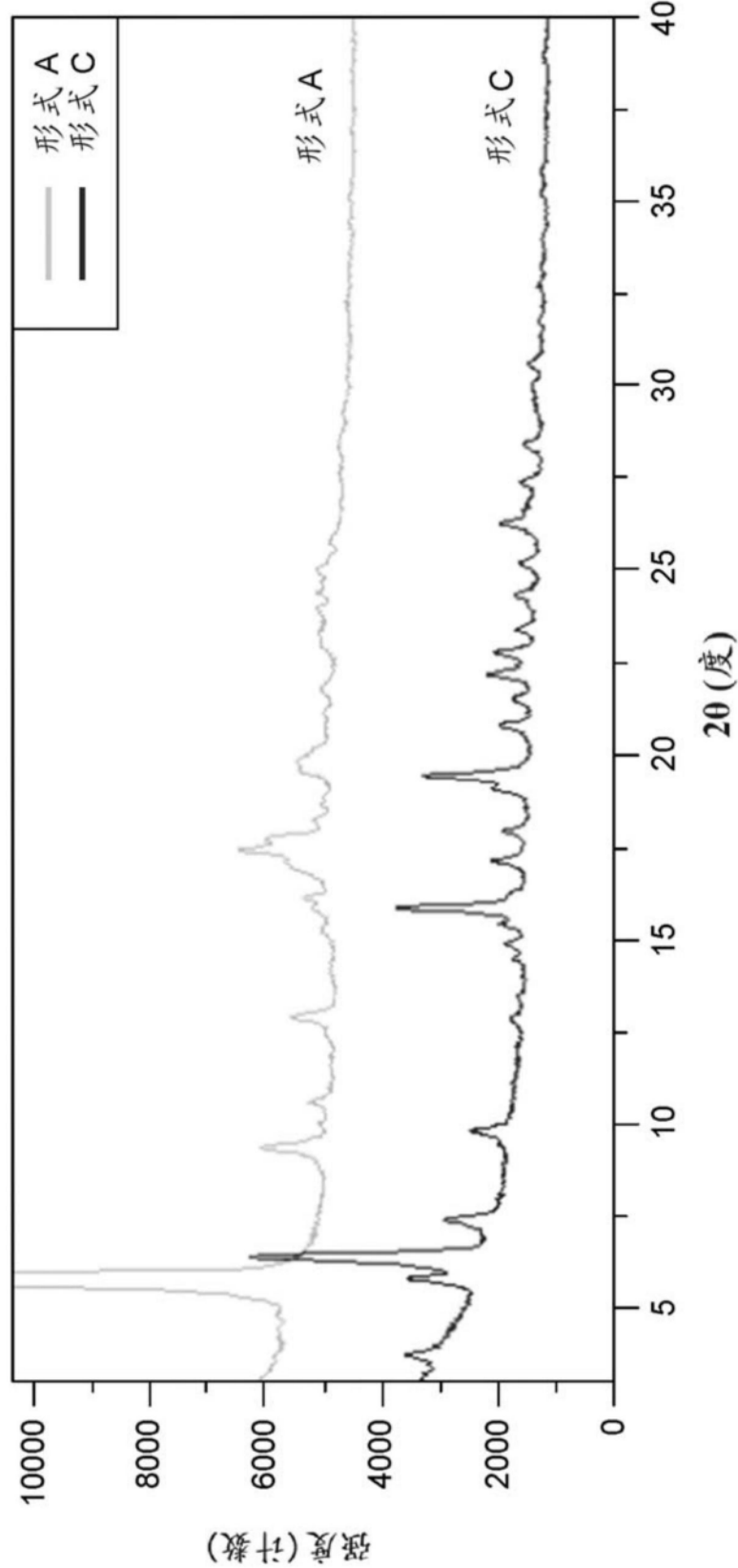


图4A

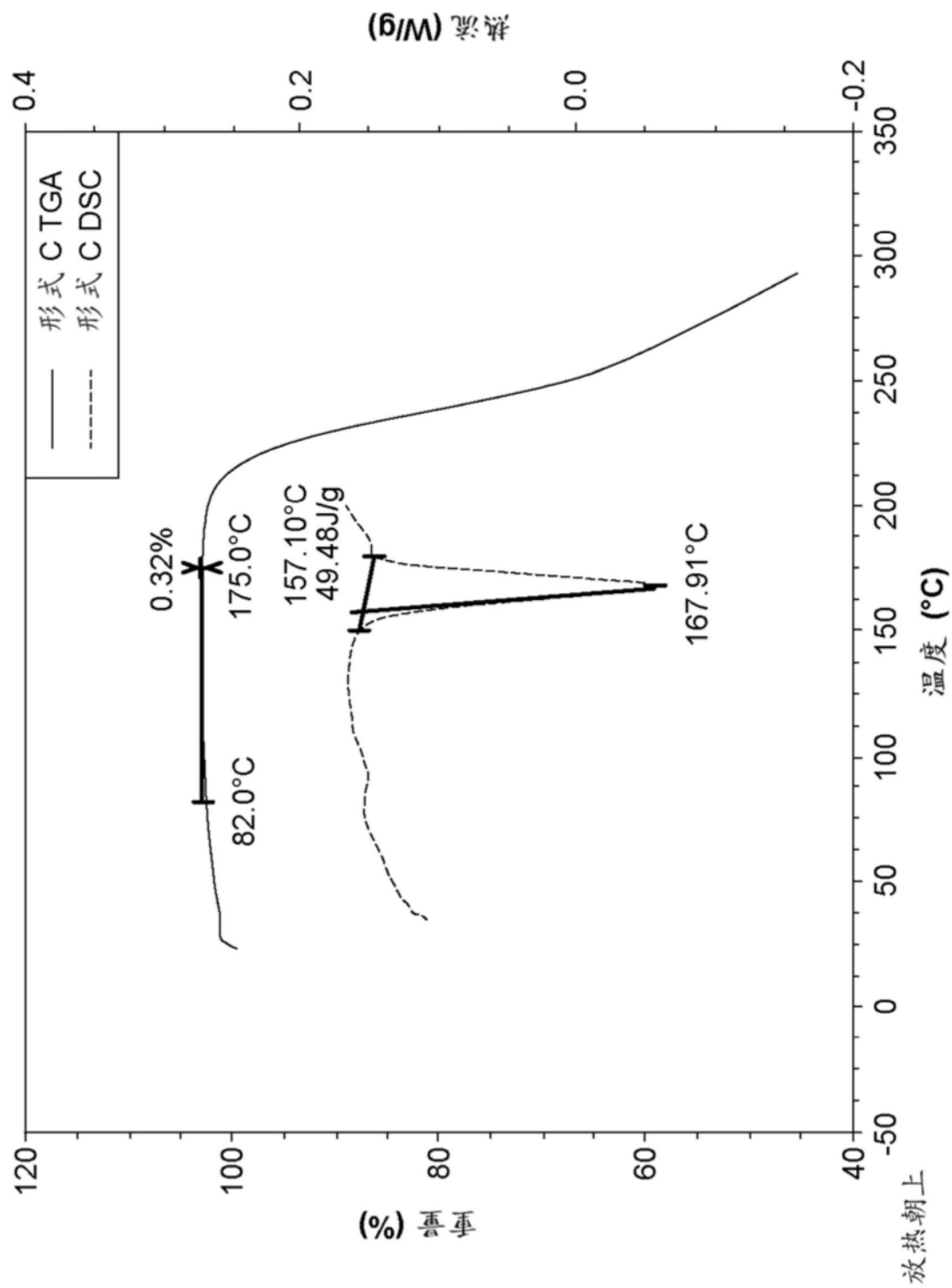


图4B

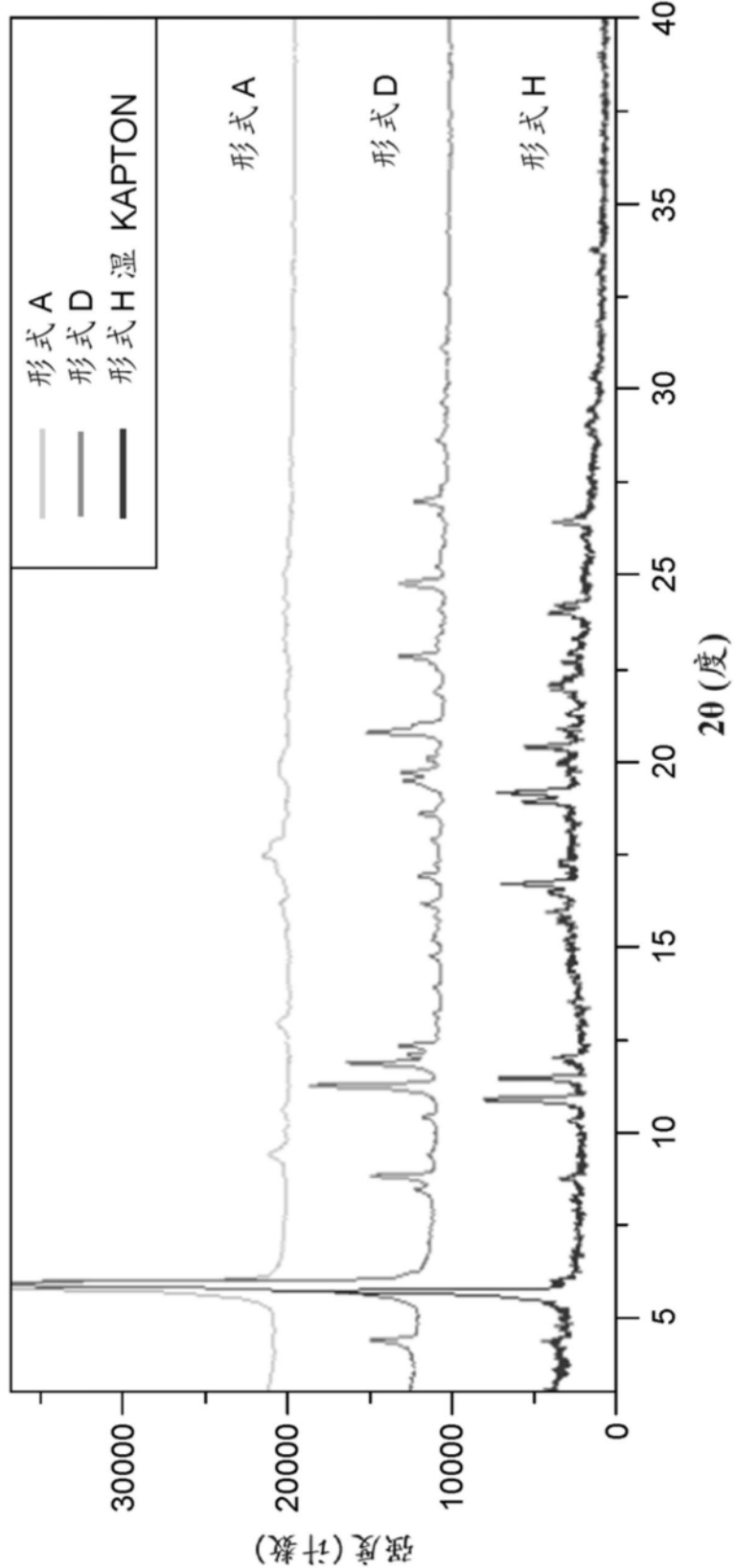


图5A

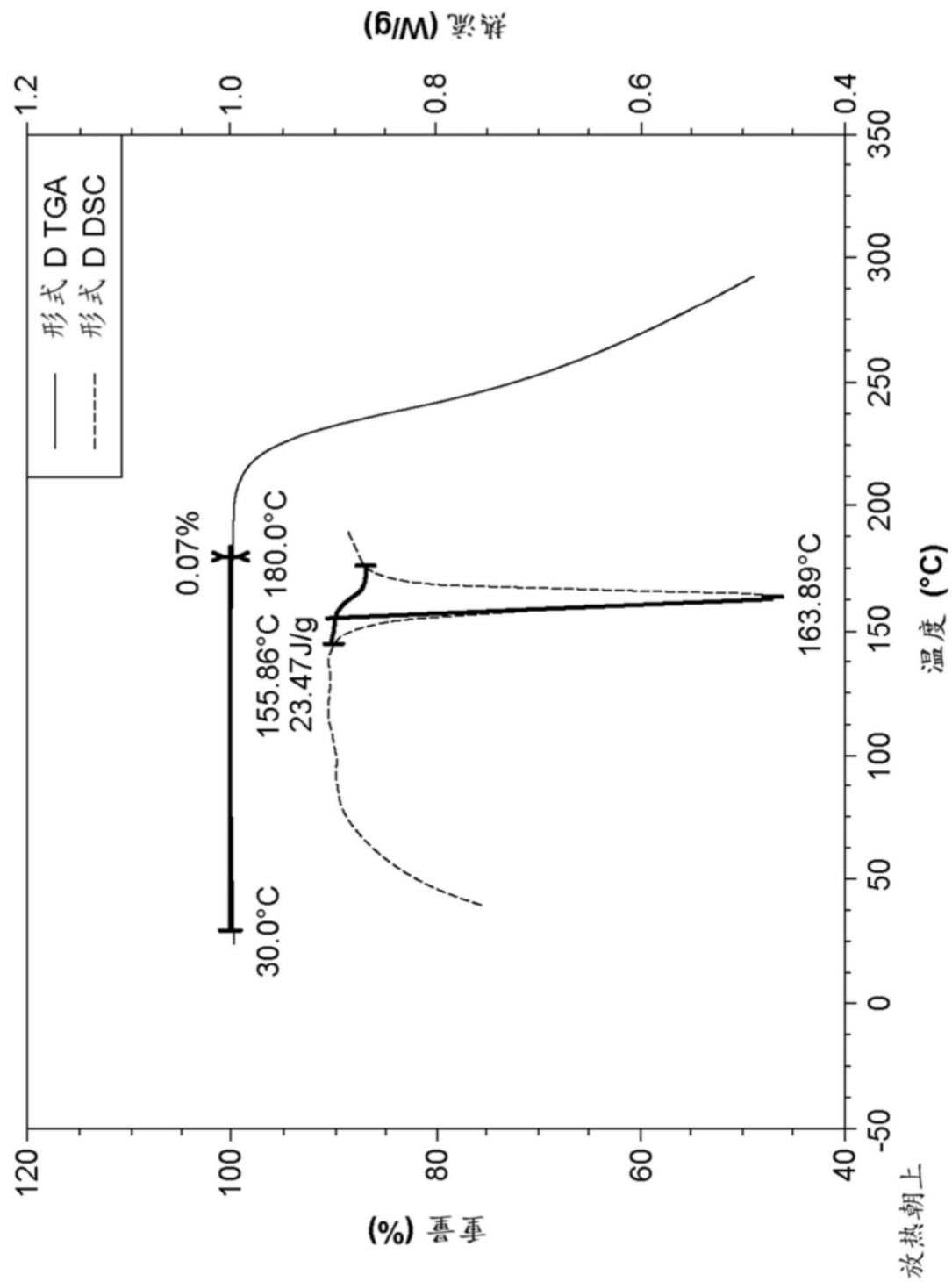


图5B

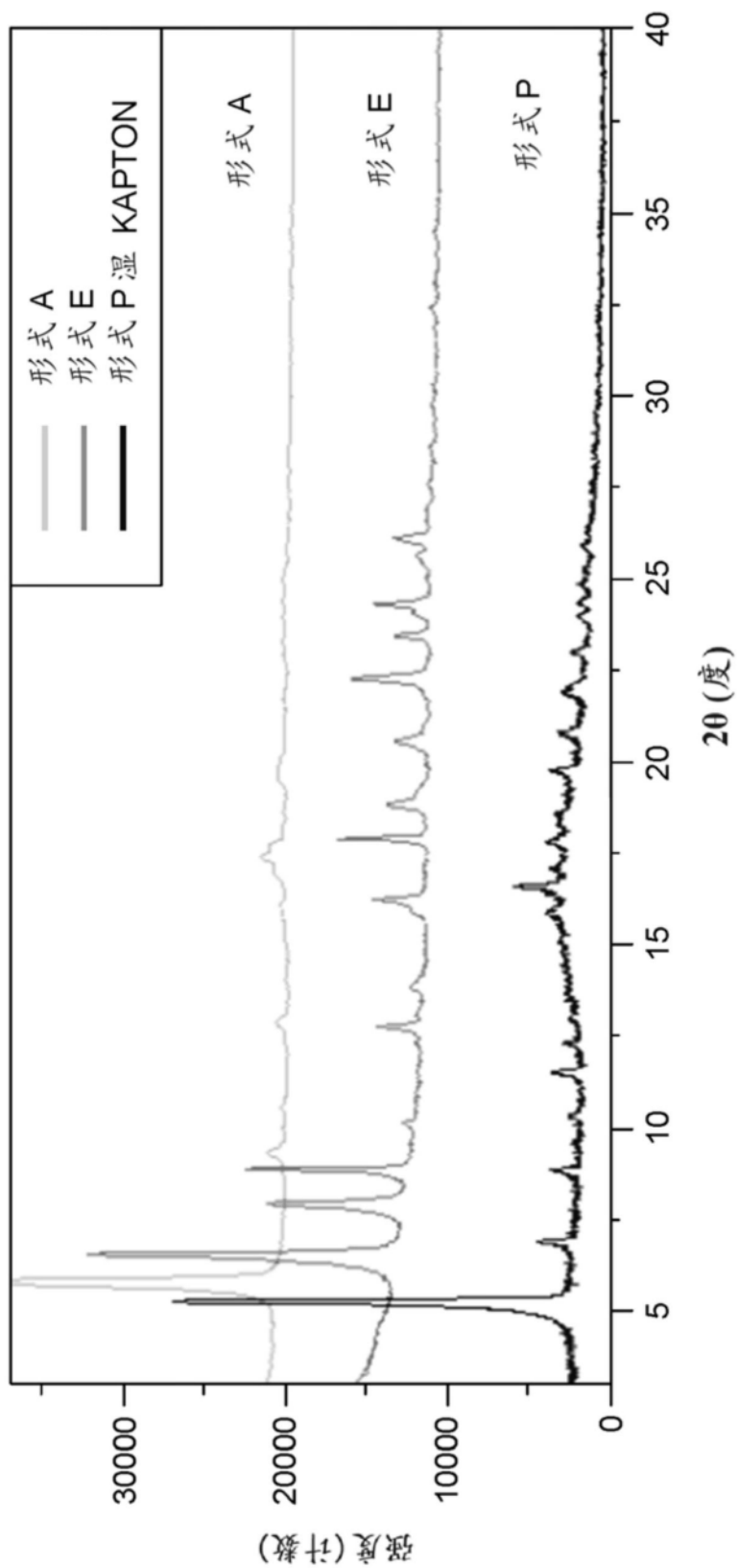


图6A

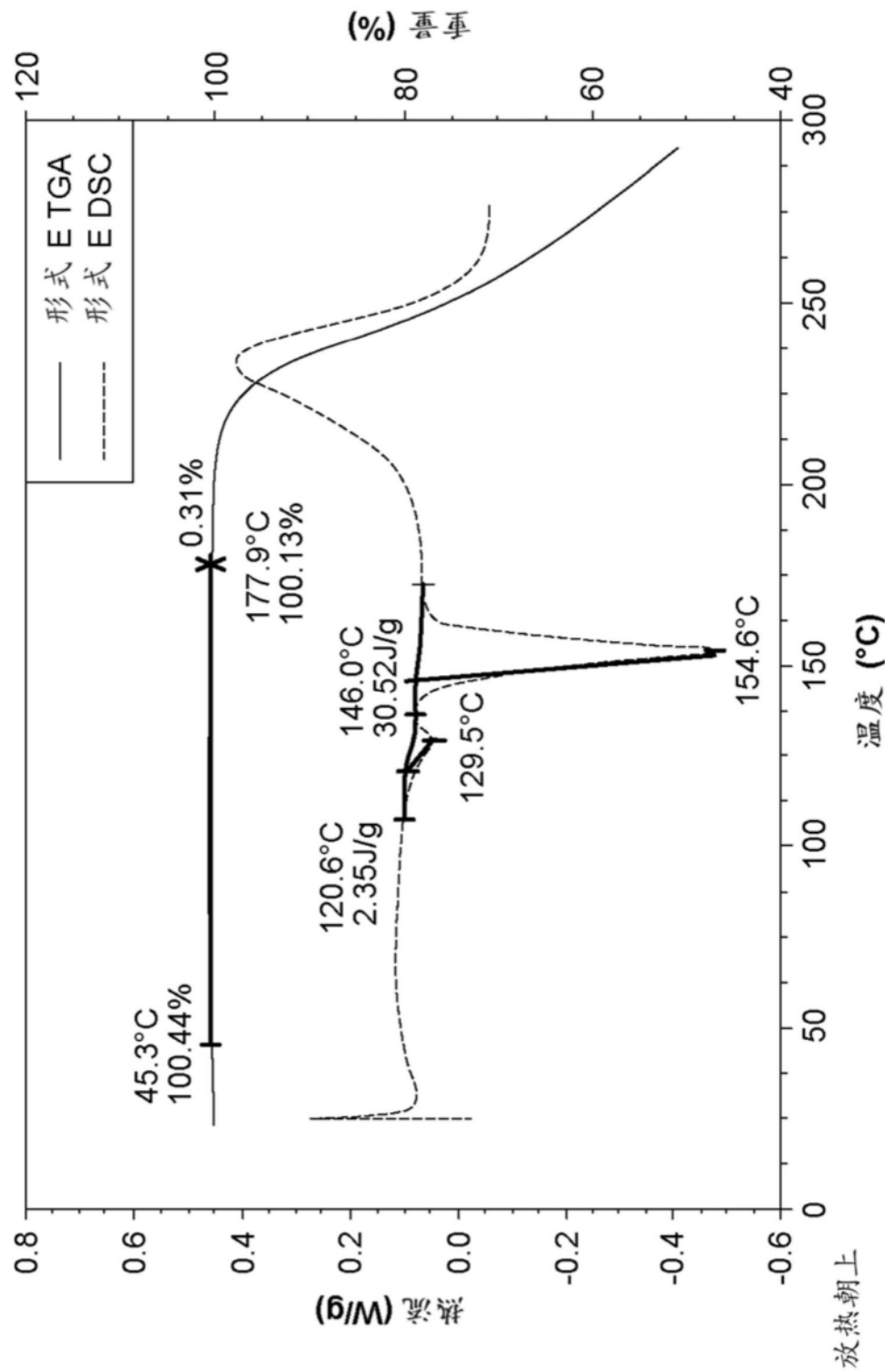


图6B

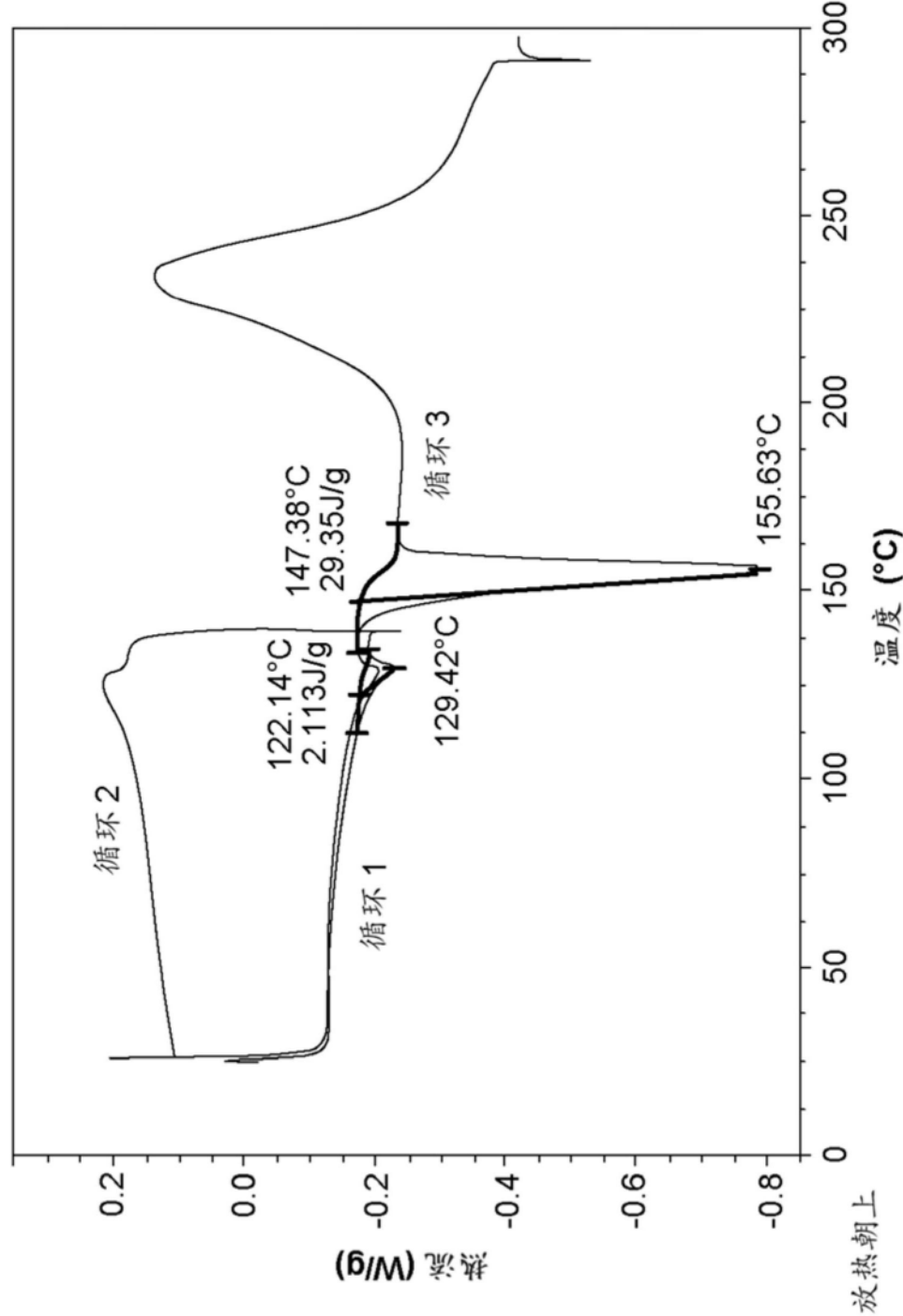


图6C

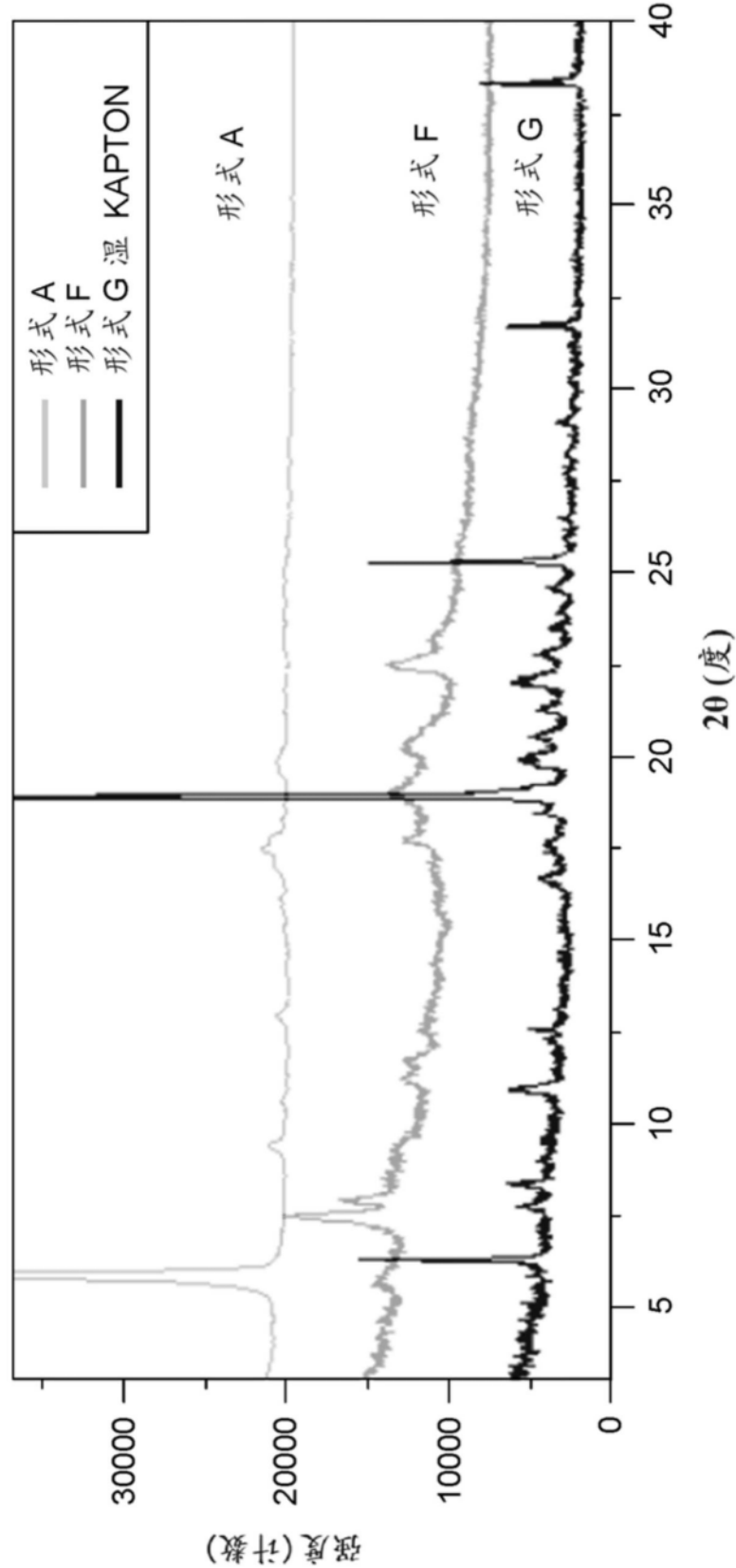


图7A

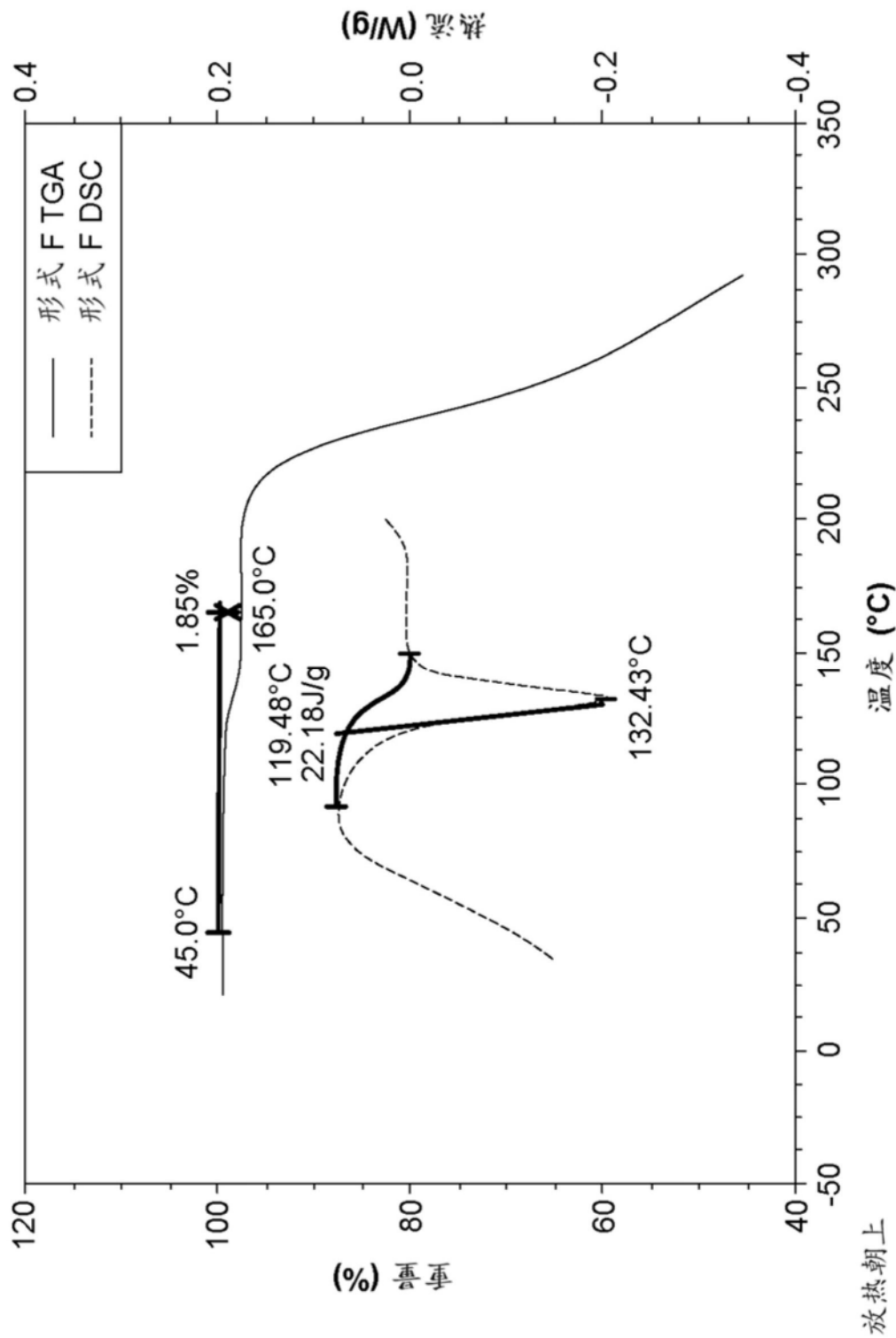


图7B

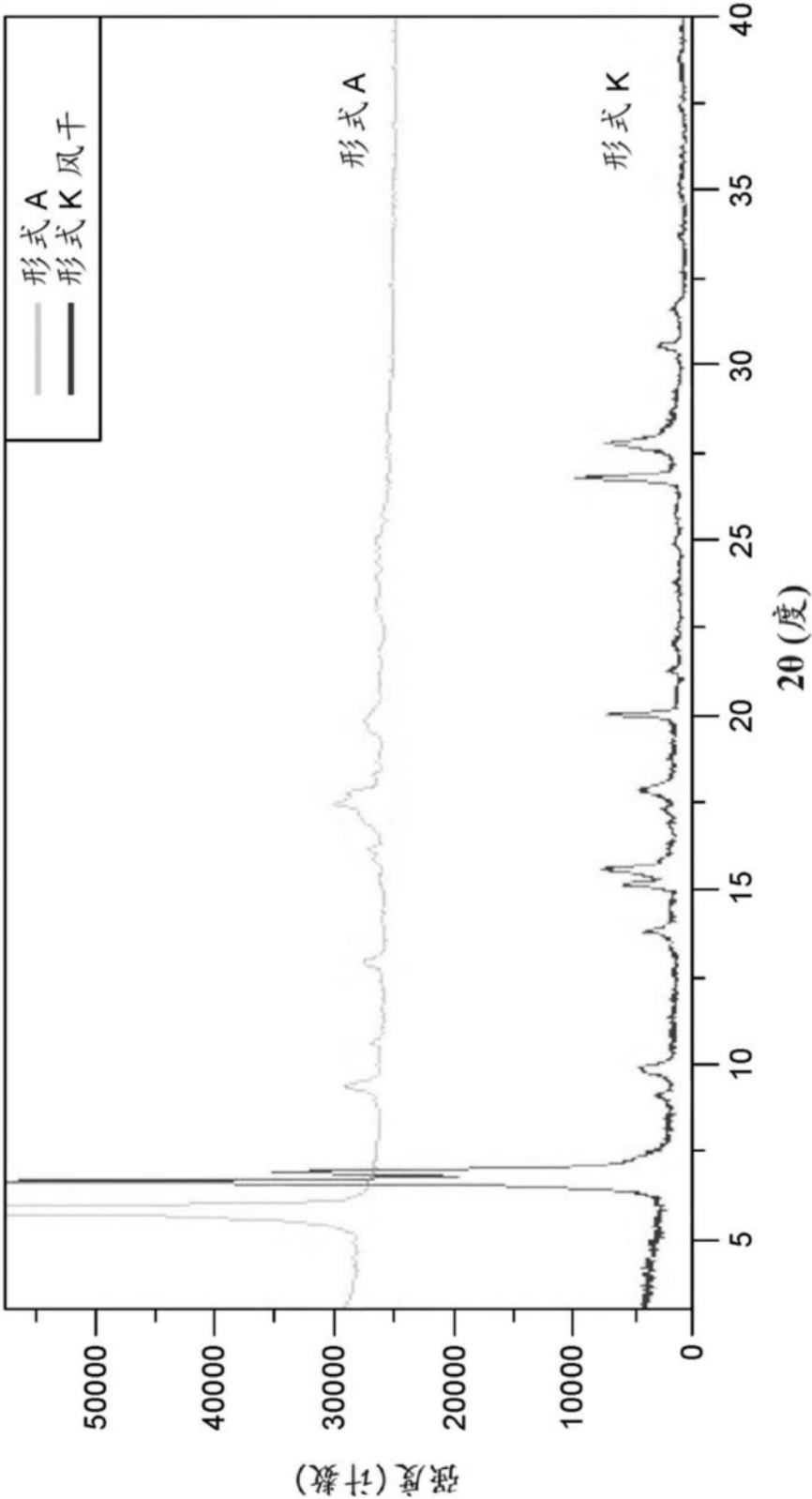


图8A

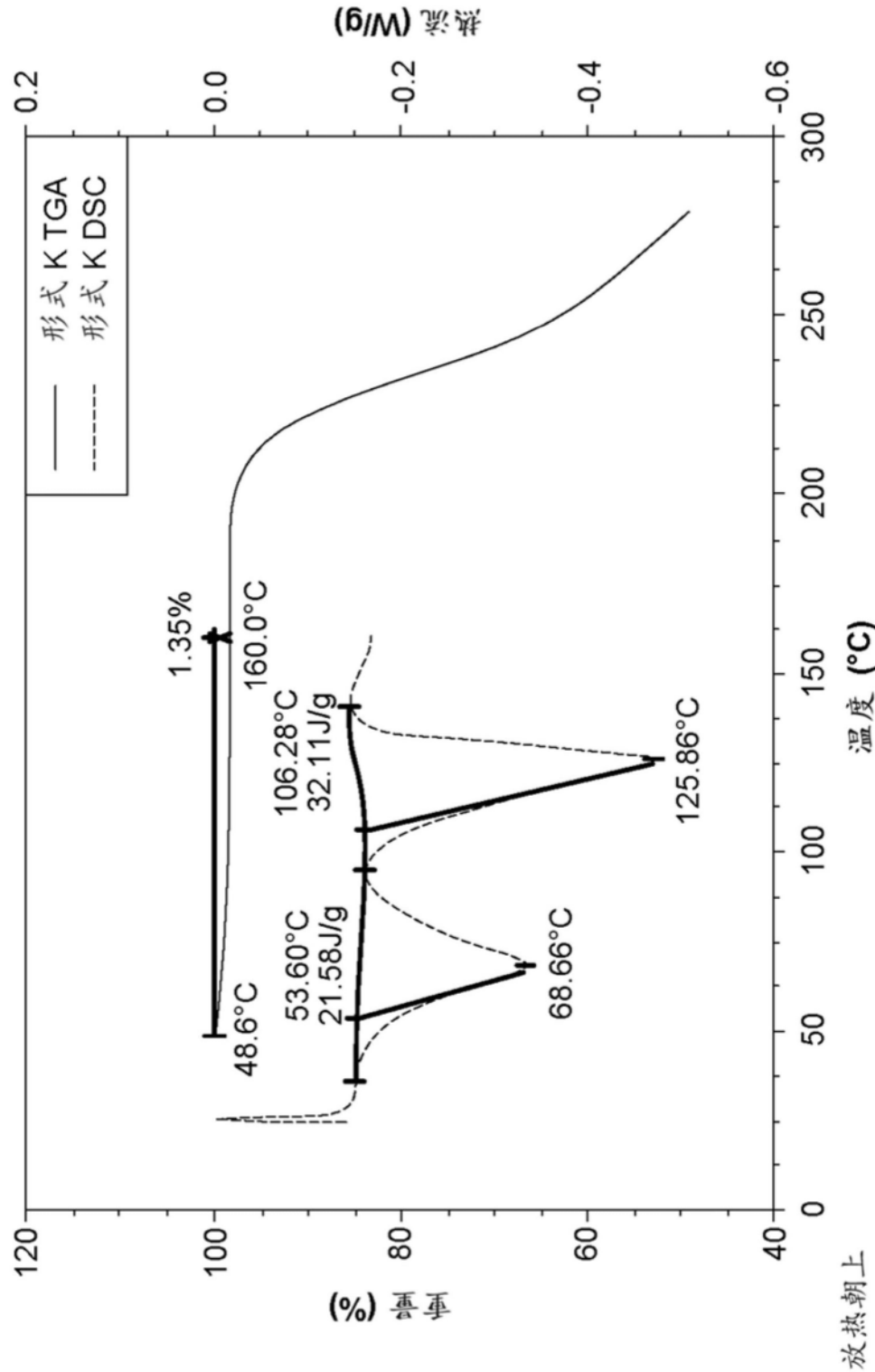


图8B

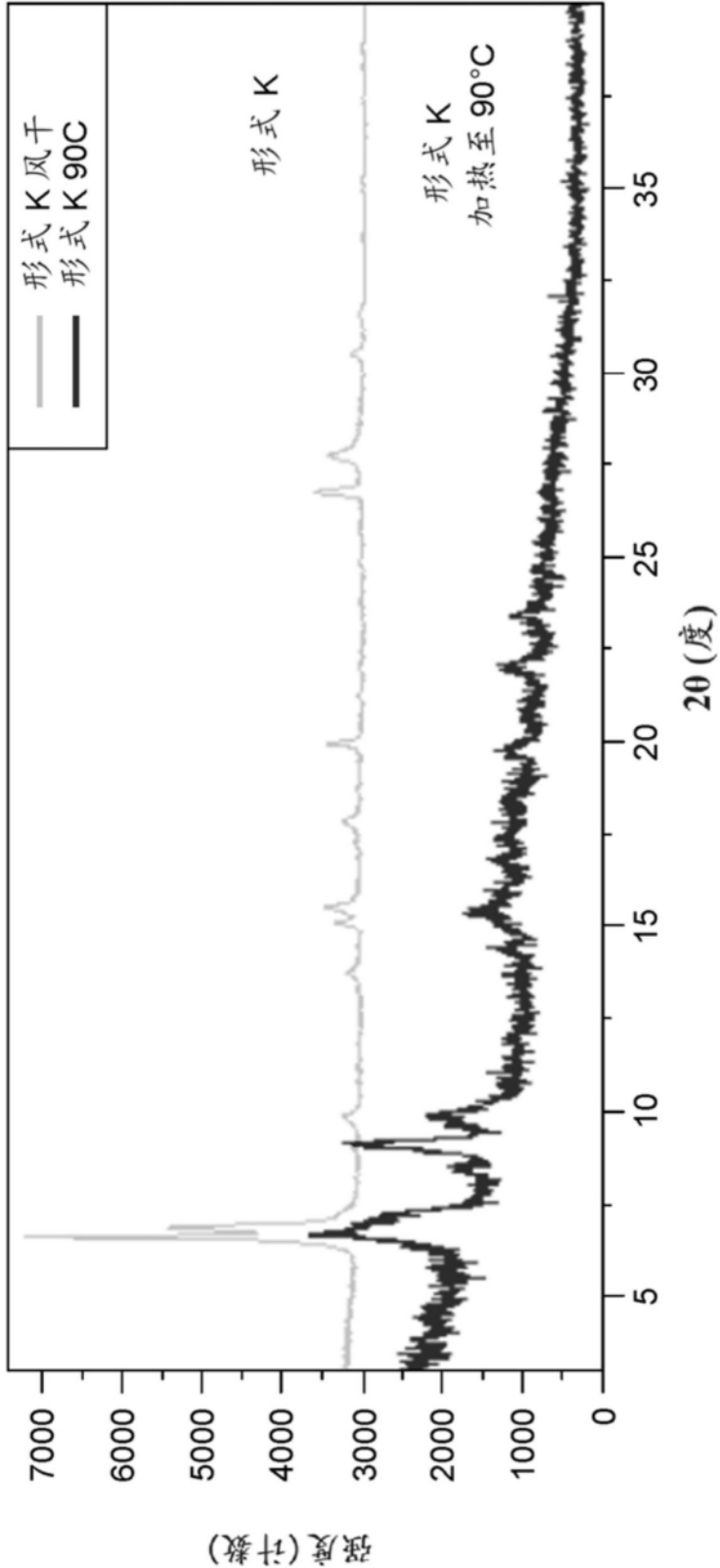


图8C

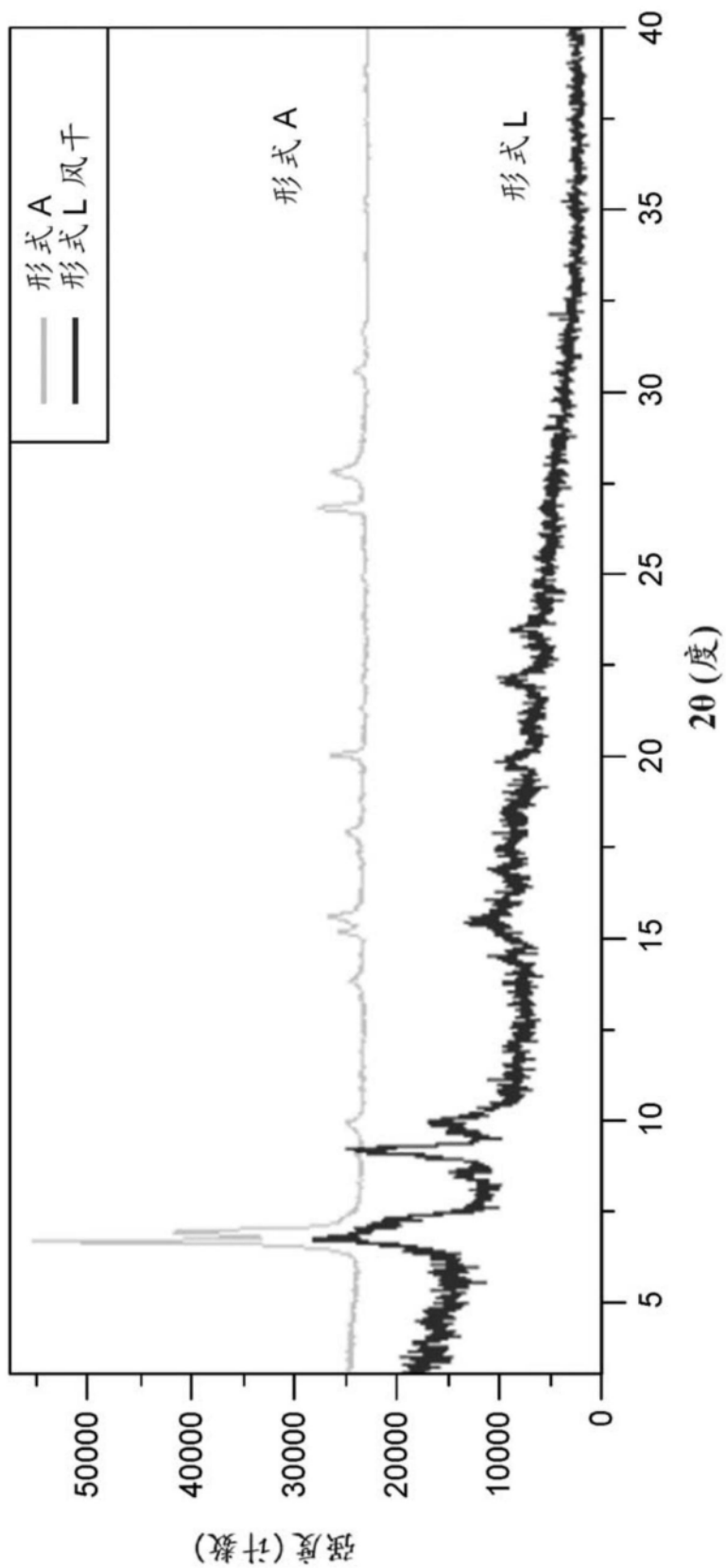


图9A

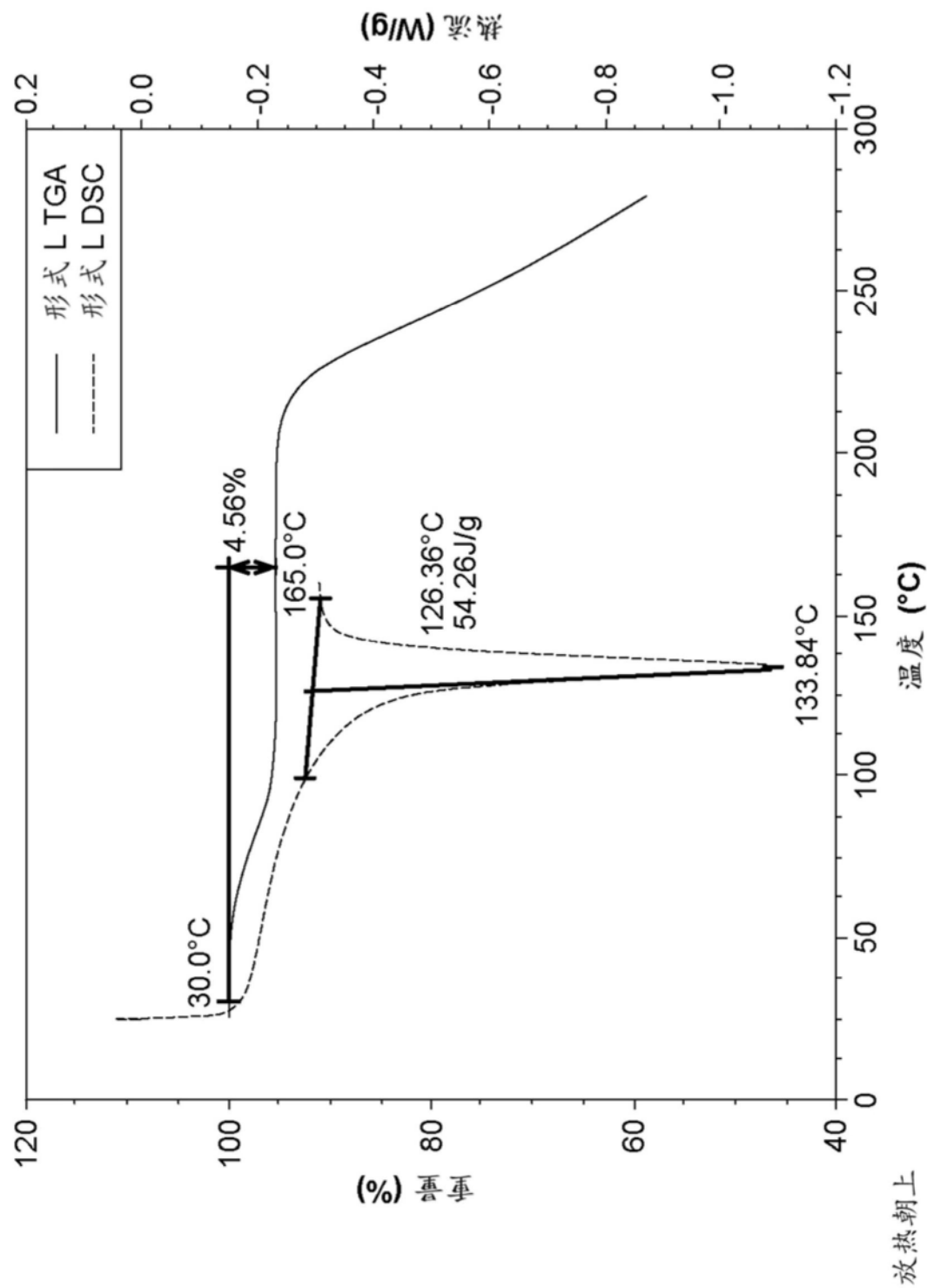


图9B

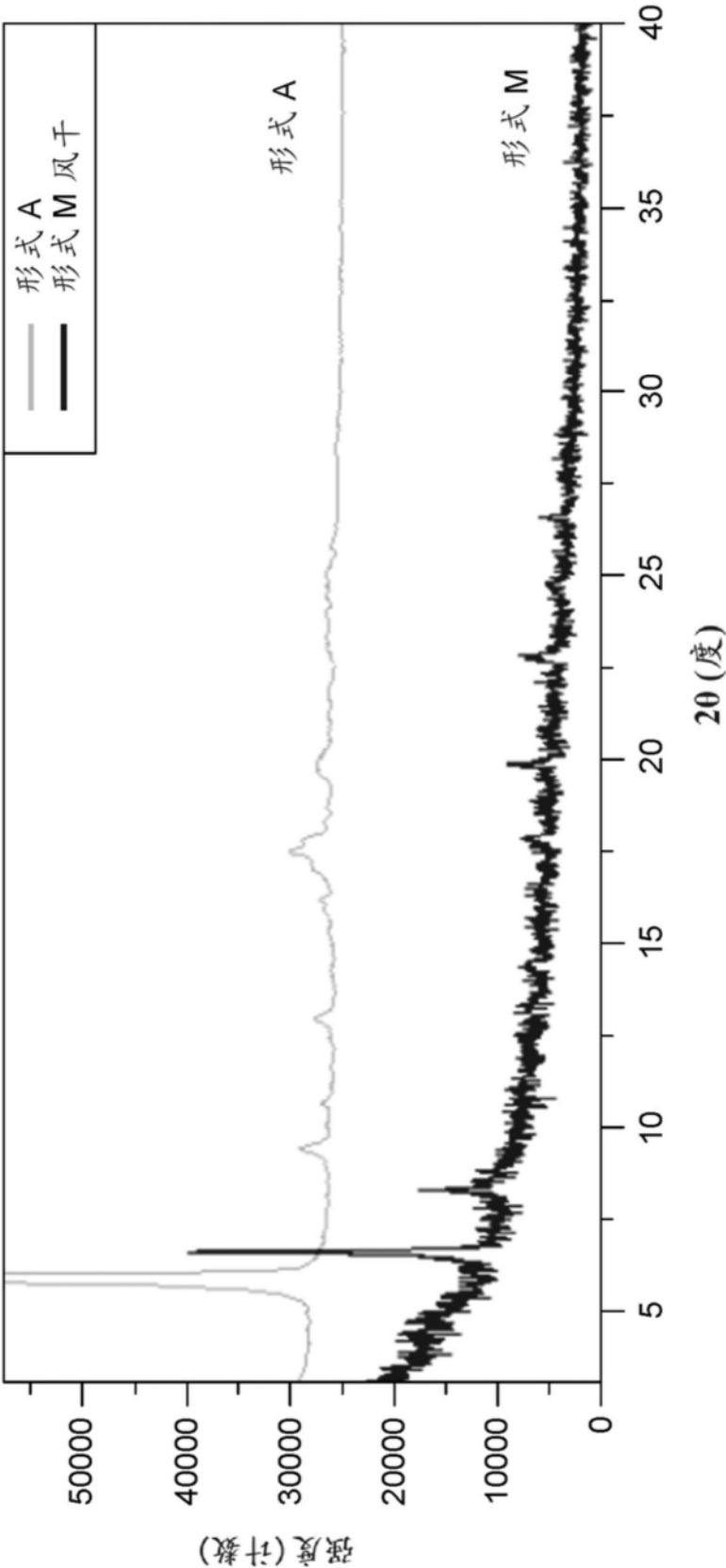


图10A

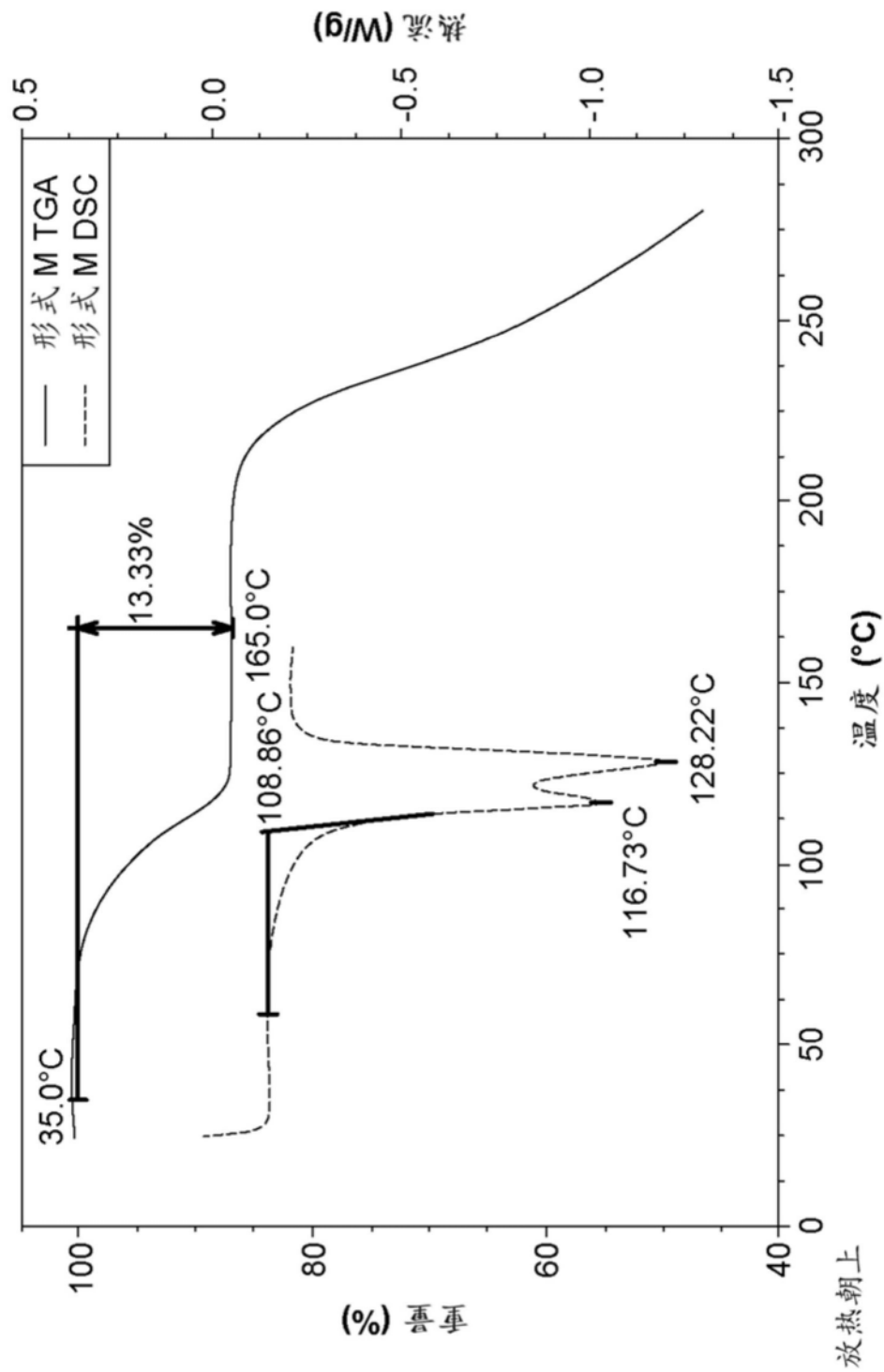


图10B

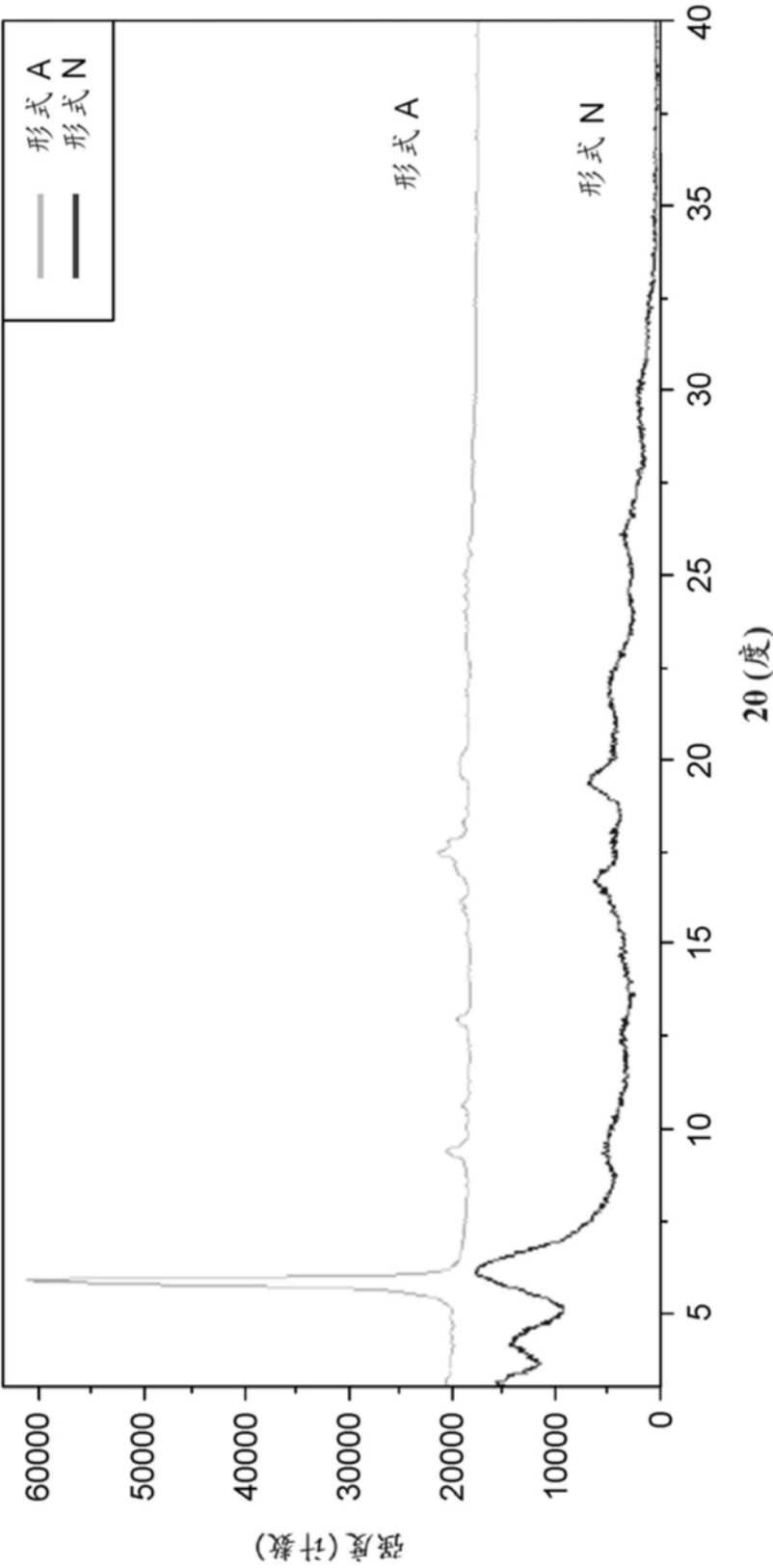


图11A

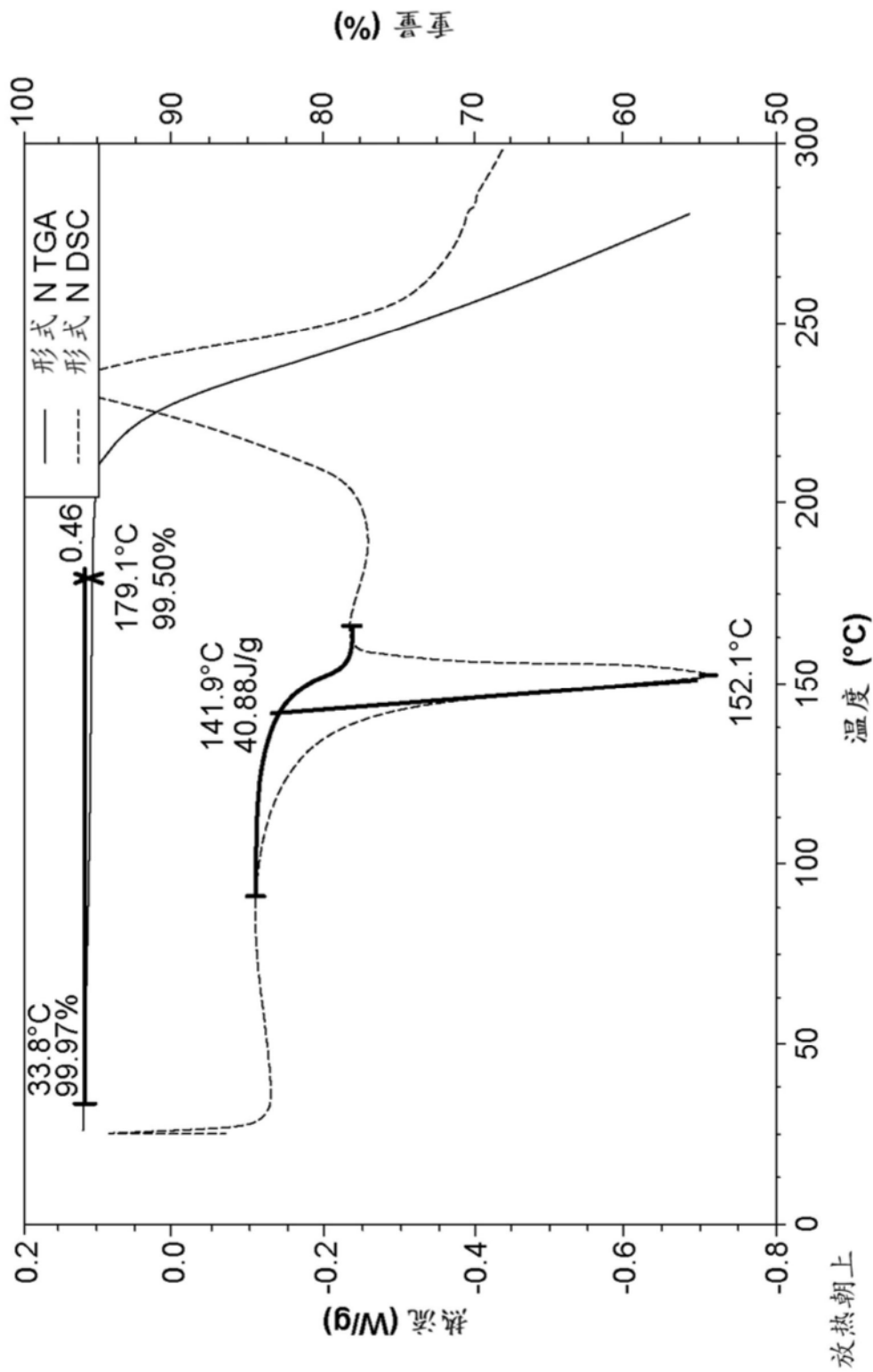


图11B

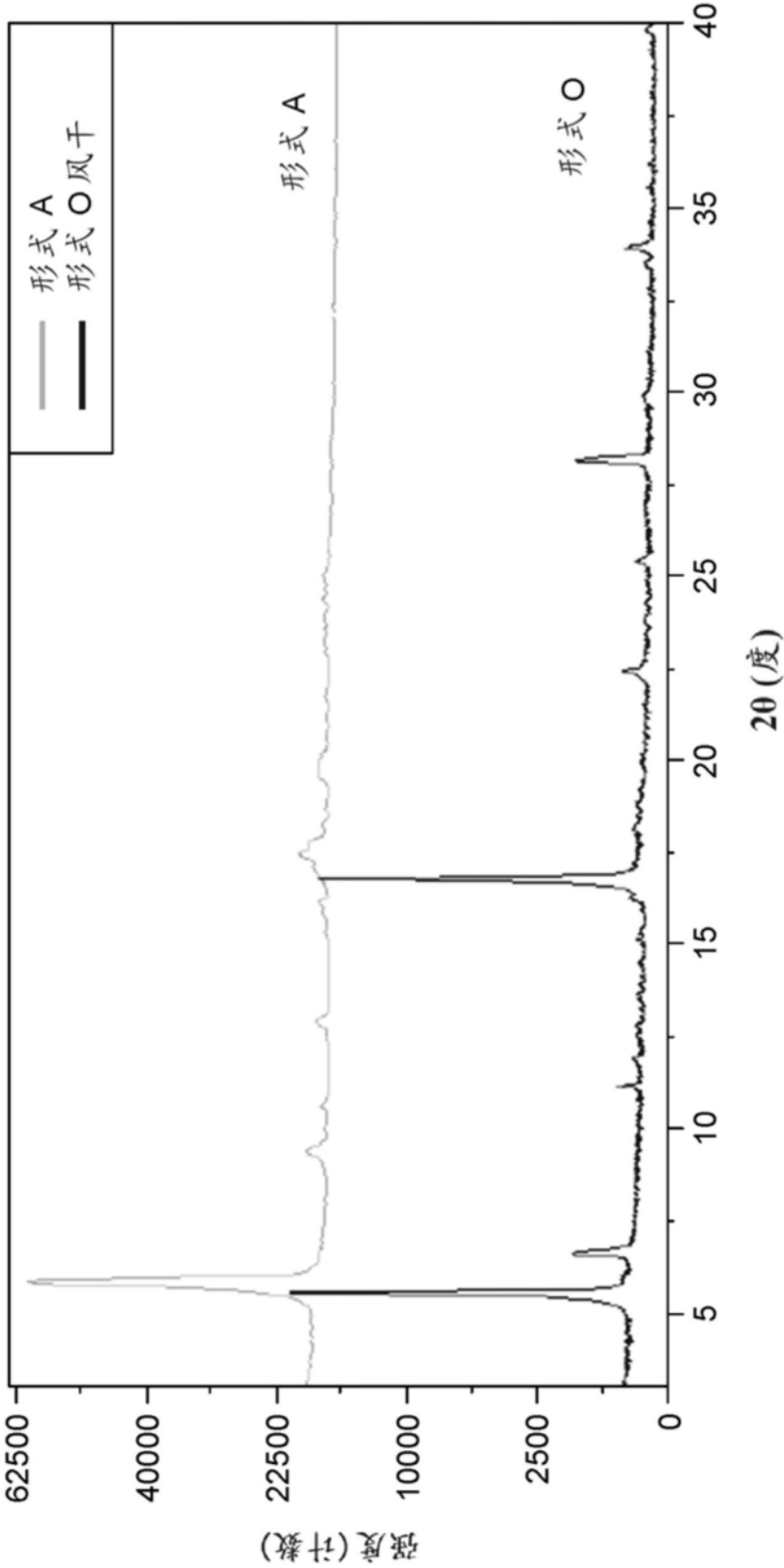


图12A

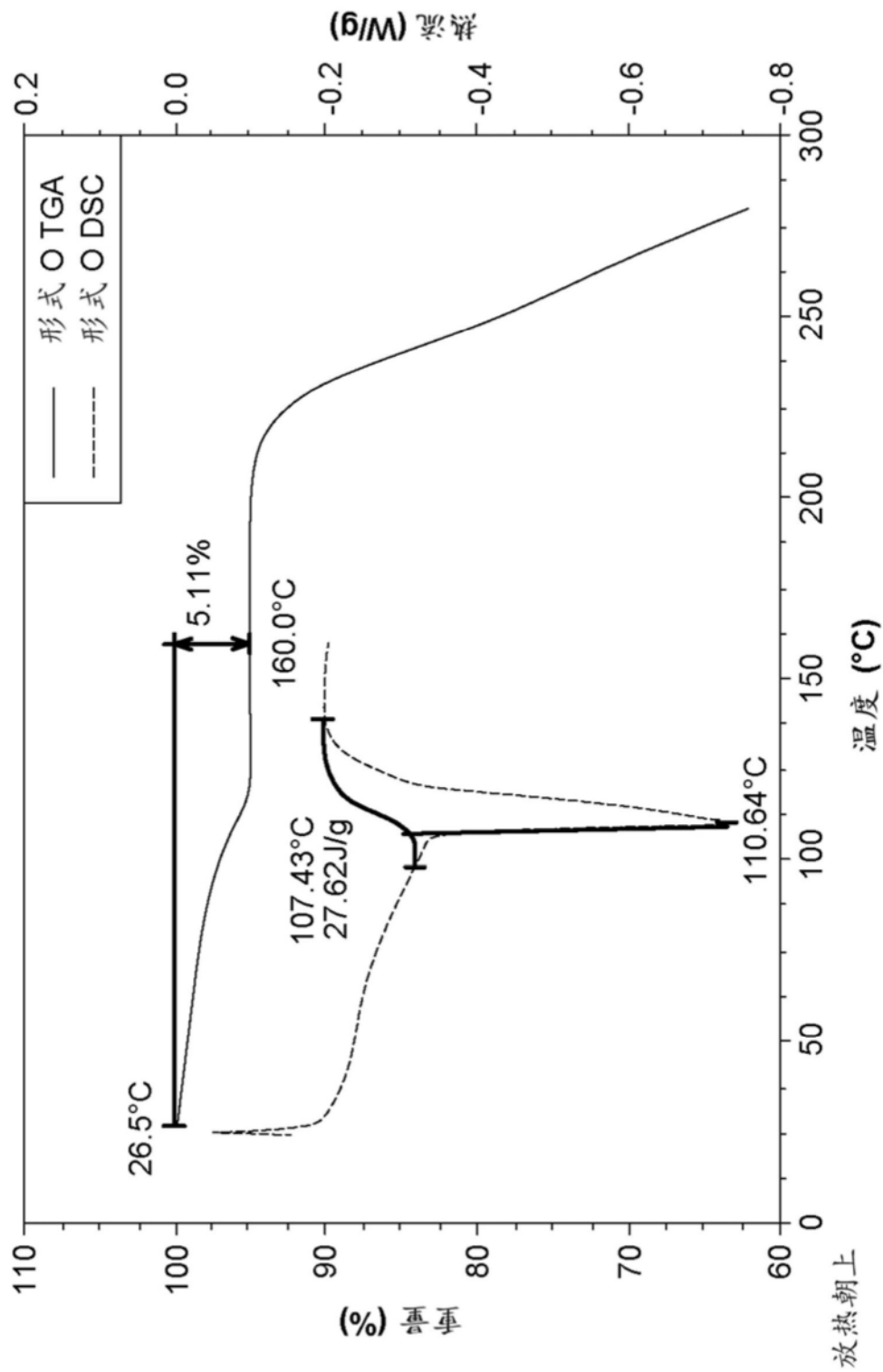


图12B

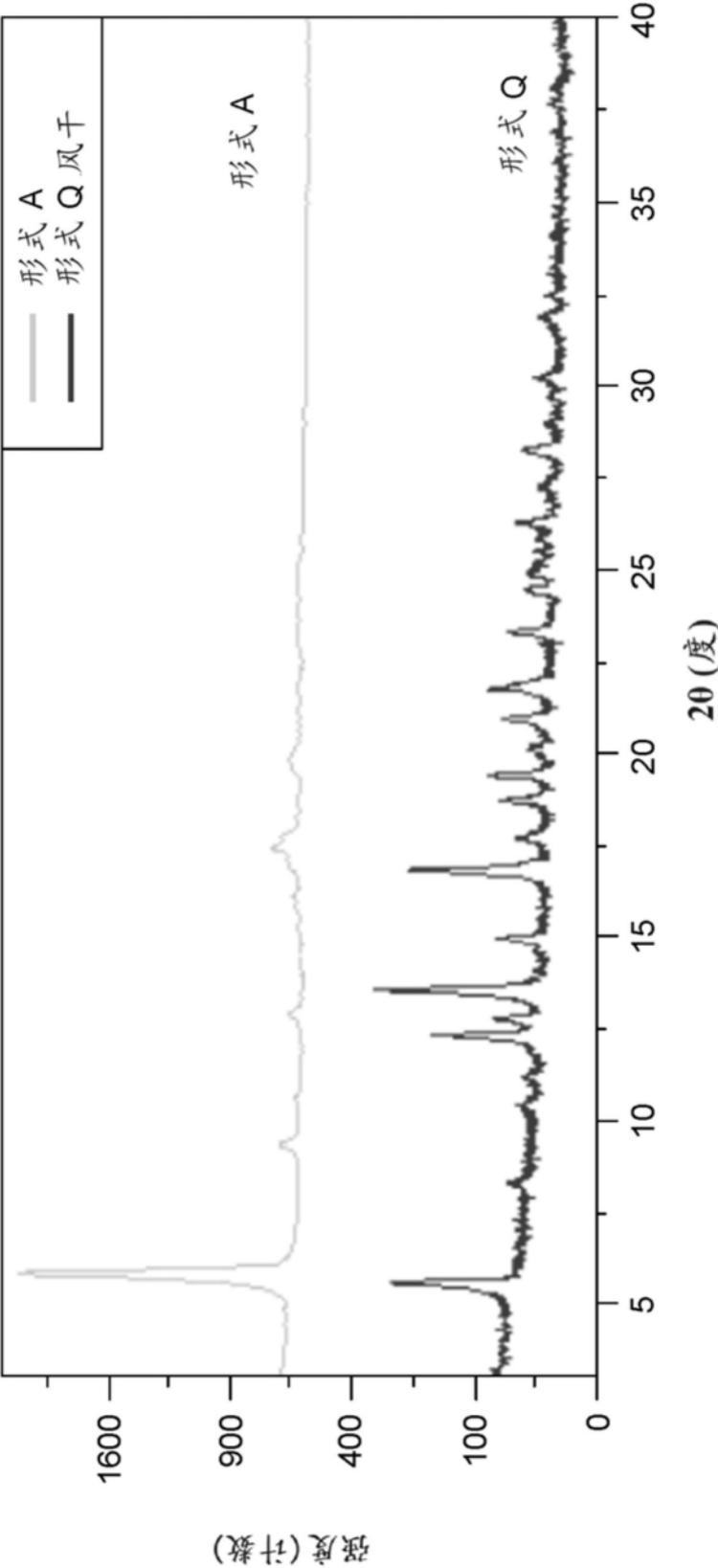


图13A

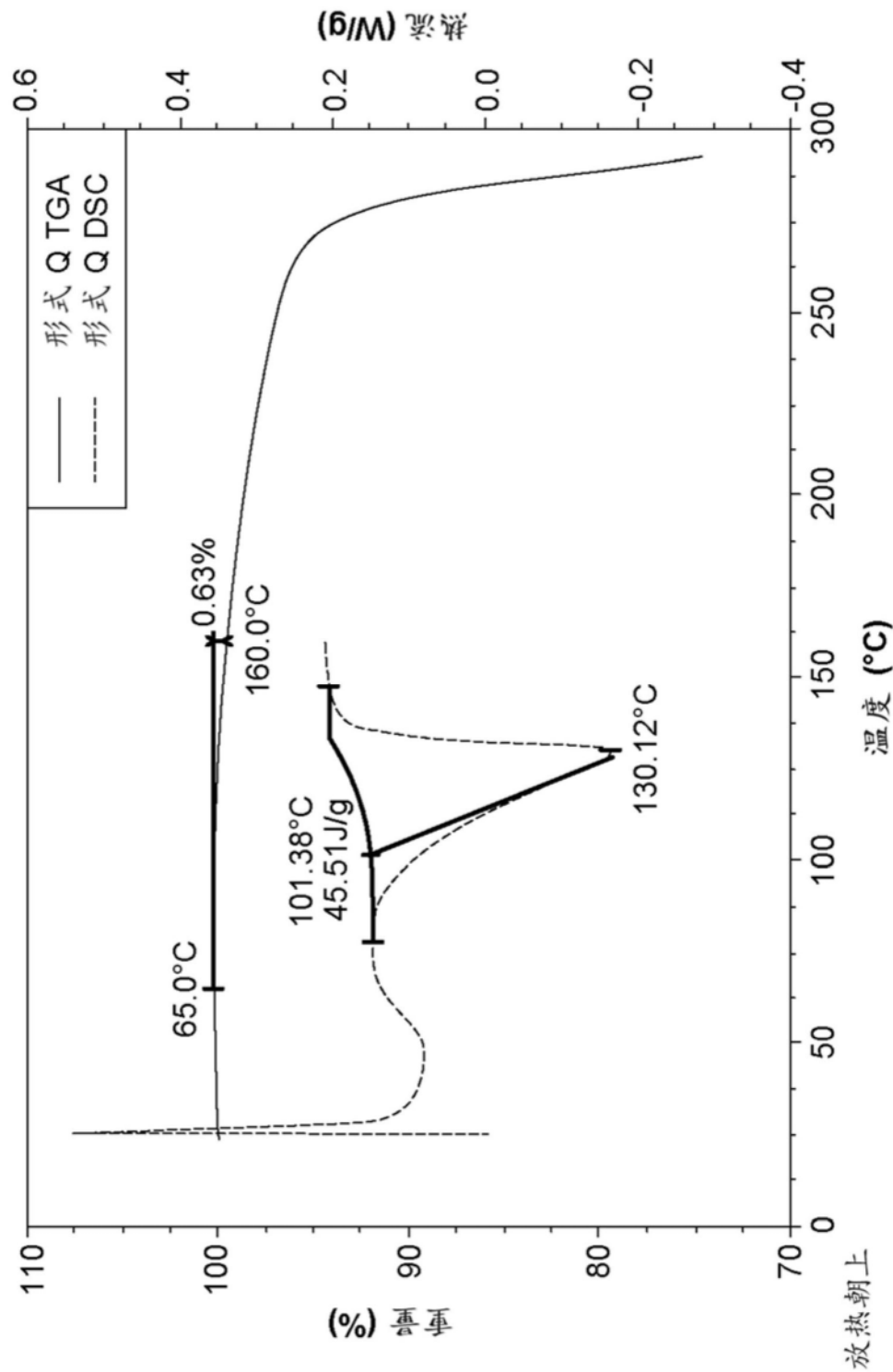


图13B

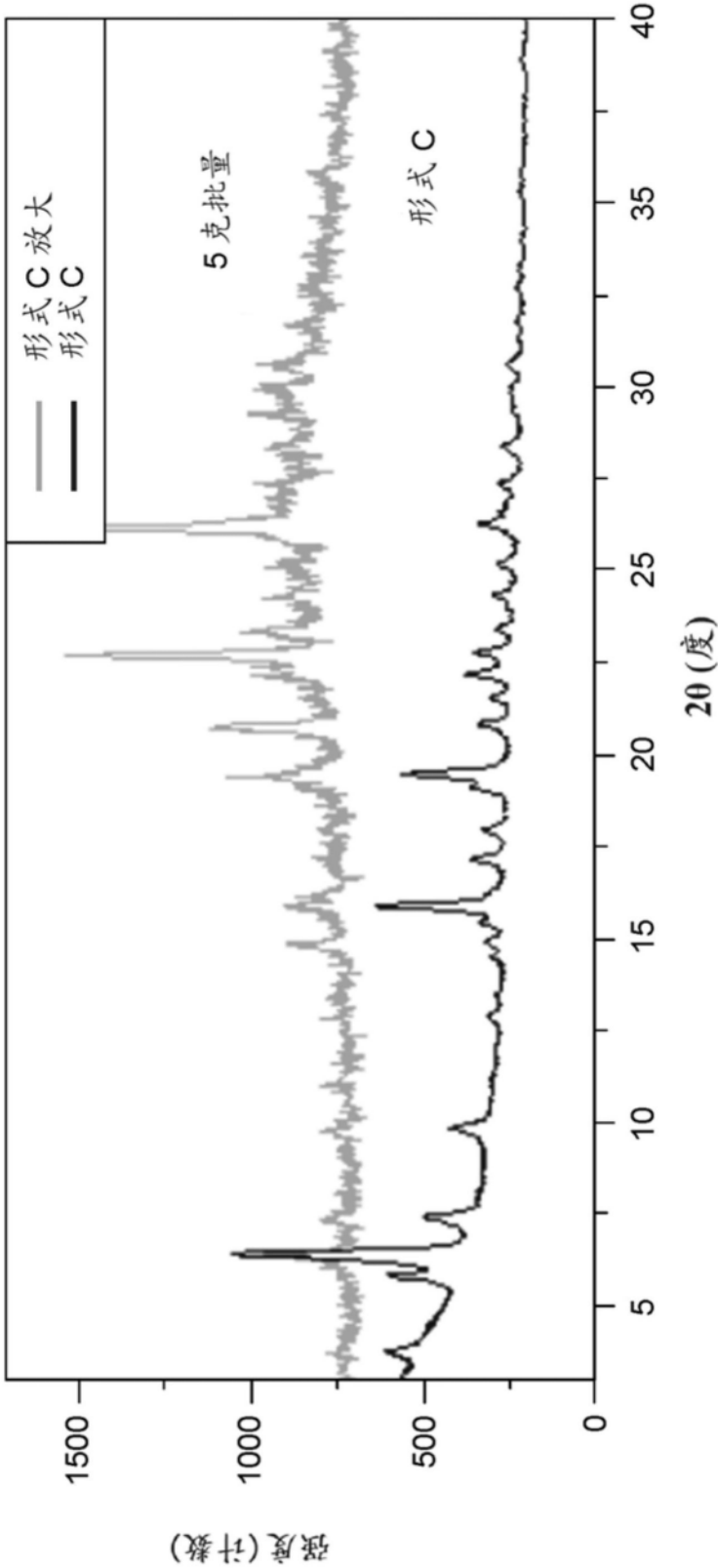


图14

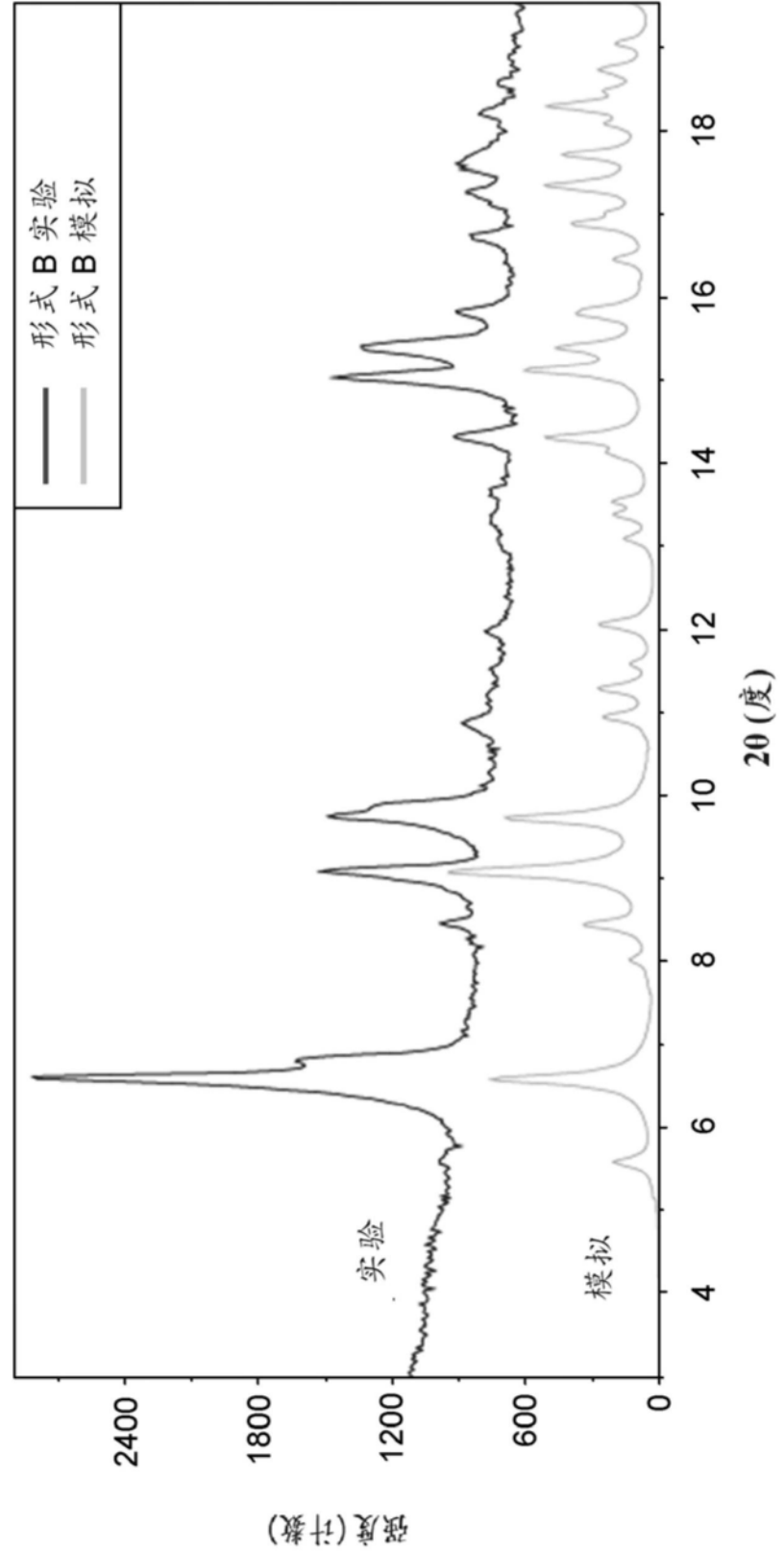


图15