



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103442767 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201280009790. 9

(22) 申请日 2012. 02. 21

(30) 优先权数据

61/444, 866 2011. 02. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 08. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2012/025965 2012. 02. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02012/161776 EN 2012. 11. 29

(71) 申请人 普莱希科公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 豪夫迈罗氏公司

(72) 发明人 R·迪度恩 K·海因里希

P·N·阿布拉汉姆 S-M·邝

G·C·维索 B·赵 U·施威特

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

A61P 35/00 (2006. 01)

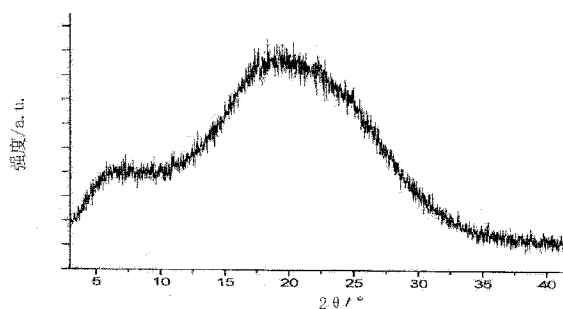
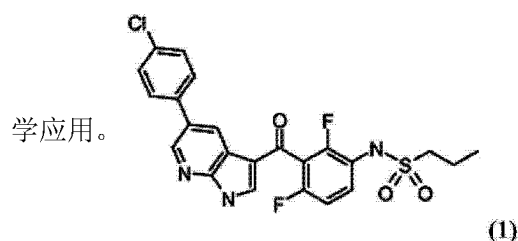
权利要求书3页 说明书21页 附图29页

(54) 发明名称

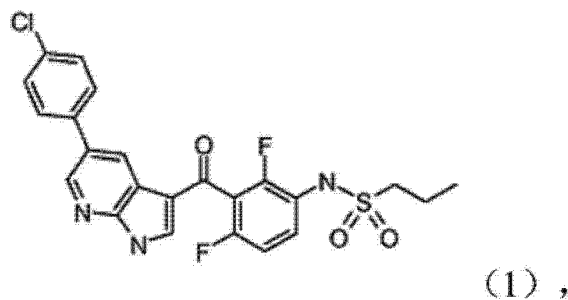
药物活性物质的固体形式

(57) 摘要

本发明提供式 1 的化合物的固体形式及其药



1. 一种式 1 的化合物的固体形式，



其中所述固体形式选自：

- a) 选自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI 或其组合的化合物 1 的基本无定形形式，其中分子地分散化合物 1；
- b) 形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、或 XV 的溶剂化物；
- c) 形式 VIII 或 XVI 的多晶型物；和
- d) 化合物 1 的硫酸盐、氢溴酸盐、或盐酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的固体形式，选自化合物 1 的基本无定形形式，其中所述化合物 1 的无定形形式选自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI 或其组合，其中化合物 1 分子地分散在聚合物基质内。

3. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XVII)，特征为基本如图 20 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

4. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XVIII)，特征为基本如图 21 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

5. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XIX)，特征为基本如图 22 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

6. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XX)，特征为基本如图 23 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

7. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XXI)，特征为基本如图 24 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

8. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XXII)，特征为基本如图 25 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

9. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XXIII)，特征为基本如图 26 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

10. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XXIV)，特征为基本如图 27 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

11. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XXV)，特征为基本如图 28 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

12. 根据权利要求 2 所述的固体形式 (XXVI)，特征为基本如图 29 中显示的 X- 射线粉末衍射图形。

13. 根据权利要求 2-12 的任何一个所述的固体形式，其中通过喷雾分散工艺制备所述固体形式。

14. 根据权利要求 2-13 的任何一个所述的固体形式,其中所述聚合物选自醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、4- 乙烯吡咯烷酮 - 醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)或甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物(EUDRAGIT® L100-55)。

15. 一种药学组合物,其包括根据权利要求 2-14 的任何一个所述的至少一种固体形式,或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂。

16. 一种用于治疗需要其的哺乳动物的疾病或病症的方法,所述方法包括:给予所述哺乳动物有效量的权利要求 15 所述的组合物。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述疾病或病症是黑素瘤、甲状腺癌或结肠癌。

18. 根据权利要求 1 所述的固体形式,选自形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、或 XV 的溶剂化物。

19. 根据权利要求 1 所述的固体形式,选自形式 VIII 或 XVI 的多晶型物。

20. 根据权利要求 1 所述的固体形式,选自化合物 1 的硫酸盐、氢溴酸盐或盐酸盐。

21. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 III),特征为包括在大约 9.5、10.0、13.0、16.7、18.7、20.1、21.0 和 25.6 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

22. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 IV),特征为包括在大约 5.5、7.4、11.0、13.4、14.8、16.0、16.7、17.1、17.9、19.1、19.5、20.1、20.5、20.9、21.2、22.2、23.0、23.6、24.2、24.5 和 25.1 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

23. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 V),特征为包括在大约 12.7、13.1、14.3、16.3、19.0、20.1、22.4、25.1、27.1 和 28.9 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

24. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 VI),特征为包括在大约 7.8、10.3、11.4、11.8、15.1、15.6、16.1、16.6、18.6、18.9、19.2、20.4、21.0、21.6、22.8、24.6、25.1、25.8、26.1、27.4 和 28.8 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

25. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 VII),特征为包括在大约 7.6、9.4、9.9、13.1、15.9、16.2、17.0、18.1、18.8、19.9、20.5、20.7、21.4、21.8、24.3、24.9 和 25.3 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

26. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 IX),特征为包括在大约 9.5、9.9、13.0、15.9、16.4、17.0、17.9、18.7、19.9、20.7、21.7、24.8 和 25.1 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

27. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 X),特征为包括在大约 7.4、9.2、10.8、13.6、14.9、19.0、20.2、21.4、22.4、23.7、25.5、27.0 和 29.8 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

28. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 XI),特征为包括在大约 8.0、12.1、12.6、13.4、13.9、14.8、16.2、17.6、18.5、19.2、20.1、21.0、21.4、21.7、23.5、25.3、25.5、26.6、27.0 和 30.8 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

29. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 XII),特征为包括在大约 7.5、9.9、12.1、13.6、16.2、16.7、17.1、17.5、18.3、18.5、20.1、21.7、22.4、23.4、24.3、25.6、26.9 和 31.6 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X- 射线粉末衍射图形。

30. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 XIII),特征为包括在大约 5.1、5.8、6.9、15.3、16.2、17.4、18.4、18.9、19.5、20.4、21.1、21.5、22.2、22.6、25.2 和 25.7 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图形。

31. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 XIV),特征为包括在大约 5.2、10.2、12.9、13.9、17.1、17.6、18.7、19.8、20.1、20.5、21.0、21.7、22.8、24.1、25.1、25.5、27.1 和 27.4 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图形。

32. 根据权利要求 18 所述的固体形式(形式 XV),特征为包括在大约 12.6、13.8、14.6、16.2、16.6、17.8、18.3、20.4、20.7、21.4、22.4、23.2、24.2、24.5、25.5、26.9、27.8 和 28.7 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图形。

33. 根据权利要求 18 所述的指定“图形 6”的固体形式,特征在于,它包括在位置 7.0、8.4、8.9、13.0、13.8、17.7、18.8、20.7、25.8 和 29.7 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处它的 X-射线粉末衍射曲线中的信号。

34. 根据权利要求 19 的固体形式(形式 VIII),特征在于,它包括在位置 5.0、11.3、11.6、12.0、13.8、16.2、16.7、19.0、20.1、20.8、22.5 和 27.1 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处它的 X-射线粉末衍射曲线中的信号。

35. 根据权利要求 19 的固体形式(形式 XVI),特征为如图 15 中呈现的它的拉曼光谱。

36. 根据权利要求 20 所述的硫酸盐,特征为包括在大约 4.7、6.7、10.6、13.3、14.5、15.7、16.4、18.3、18.6、18.9、19.5、20.1、20.9、21.2、23.2、23.7、24.0、26.9 和 30.0 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图形。

37. 根据权利要求 20 所述的氢溴酸盐,特征为包括在大约 5.7、6.8、11.4、13.6、18.1、19.8、20.2、21.4、21.8、24.6、26.1、27.3 和 29.2 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图形。

38. 根据权利要求 20 所述的盐酸盐,特征为包括在大约 6.6、7.8、11.2、12.6、14.1、14.7、16.3、17.8、19.3、19.6、20.7、21.5、22.7、24.1、25.4 和 25.8 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图形。

39. 一种药学组合物,其包括根据权利要求 18 至 38 的任何一个所述的至少一种固体形式,和药学上可接受的添加剂、载体或赋形剂。

40. 固体形式、制造所述固体形式的方法、包含所述固体形式的组合物以及本文描述的应用。

药物活性物质的固体形式

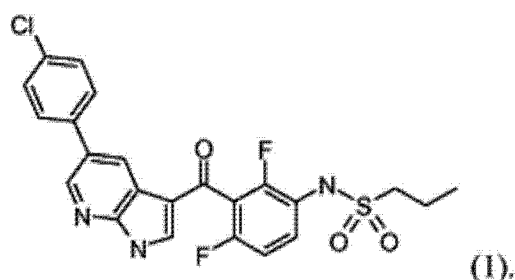
技术领域

[0001] 本发明涉及化合物的多种形式及制剂,例如,在药学应用中具有用途的化合物。

背景技术

[0002] 由式 1 表示化合物丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺(化合物 1):

[0003]



[0004] 已经在 W02007002433 和 W02007002325 中描述了式 1 的化合物。在国际申请号 PCT/US10/29489 中公开了化合物 1 的结晶形式 1 和 2 (也表示为 I 和 II), 无定形形式, 以及甲苯磺酸盐和甲磺酸盐。

[0005] 可以以多种不同的形式如例如盐、溶剂化物、水合物、共结晶来制备活性药物成分(API's)。API's 也可为其无定形状或一种或几种结晶形式(多晶型物)。取决于形式, 可改变 API 的物理化学性质, 例如, 导致不同的溶解度、热力学稳定性、不同形式的密度或熔点。因此, 这样的物理化学性质可对已知的 API 的功效或生物利用率具有重要的影响。

发明内容

[0006] 本发明提供式 1 的化合物的固体形式, 其选自:

[0007] a) 化合物 1 的基本无定形形式, 选自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI 或其组合, 其中化合物 1 被分子地分散。

[0008] b) 形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、或 XV 的溶剂化物;

[0009] c) 形式 VIII 或 XVI 的多晶型物; 和

[0010] d) 化合物 1 的磺酸盐、氢溴酸盐、或盐酸盐。

[0011] 在一个具体的实施方式中, 所述固体形式选自形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的溶剂化物。

[0012] 在另一个具体地优选的实施方式中, 所述固体形式选自形式 VIII 或 XVI 的多晶型物。

[0013] 在还有的另一个优选的实施方式中, 所述固体形式选自化合物 1 的硫酸盐、氢溴酸盐或盐酸盐。

[0014] 在还有的另一个优选的实施方式中, 所述固体形式是化合物 1 的基本无定形形式, 选自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、或 XXVI 或其组合, 其中化

合物 1 被分子地分散。

[0015] 在另一个实施方式中,本发明提供用于治疗需要其的哺乳动物的疾病或病症的方法。方法包含给予哺乳动物有效量的组合物,该组合物包括此处描述的固体形式化合物。在某些实施方式中,由具有 V600E、V600M、V600R、V600K 或 V600G 突变的 b-Raf 突变体调节疾病或病症。在其他实施方式中,疾病或病症包括但不限于黑素瘤、甲状腺癌和结肠直肠癌。

[0016] 此处公开的固体形式可进一步被加工成为本领域的技术人员所熟知的任何类型的固体药物配制剂或剂量形式。特别优选的是口服剂量形式如药片、胶囊、药丸、散剂、混悬剂、贴剂等等。例如,可在 Raymond C. Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009, Pharmaceutical Press (PubL); ISBN-10:0853697922 中发现适当的赋形剂以及用于制造这样的药物配制剂的方法的详述。

[0017] 因此,这样获得的药物配制剂进一步形成此处提供的实施方式。

附图说明

[0018] 图 1 示出如可通过实施例 1 中公开的方法获得的化合物 1 的无定形形式的 XRPD 图形。

[0019] 图 2 示出如通过实施例 3 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 III 的 XRPD 图形。

[0020] 图 3 示出如通过实施例 4 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 IV 的 XRPD 图形。

[0021] 图 4 示出如通过实施例 5 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 V 的 XRPD 图形。

[0022] 图 5 示出如通过实施例 6 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 VI 的 XRPD 图形。

[0023] 图 6 示出如通过实施例 7 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 VII 的 XRPD 图形。

[0024] 图 7 示出如通过实施例 8 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 VIII 的 XRPD 图形。

[0025] 图 8 示出如通过实施例 9 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 IX 的 XRPD 图形。

[0026] 图 9 示出如通过实施例 10 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 X 的 XRPD 图形。

[0027] 图 10 示出如通过实施例 11 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XI 的 XRPD 图形。

[0028] 图 11 示出如通过实施例 12 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XII 的 XRPD 图形。

[0029] 图 12 示出如通过实施例 13 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XIII 的 XRPD 图形。

[0030] 图 13 示出如通过实施例 14 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XIV 的 XRPD 图形。

[0031] 图 14 示出如通过实施例 15 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XV 的 XRPD 图形。

[0032] 图 15 示出如通过实施例 16 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XVI 的 XRPD 图形。

[0033] 图 16 示出如通过实施例 17 中公开的方法获得的化合物 1 的图形 (pattern) 6 的 XRPD 图形。

[0034] 图 17 示出如通过实施例 18 中公开的方法获得的化合物 1 的硫酸盐的 XRPD 图形。

[0035] 图 18 示出如通过实施例 19 中公开的方法获得的化合物 1 的氢溴酸盐的 XRPD 图形。

[0036] 图 19 示出如通过实施例 20 中公开的方法获得的化合物 1 的盐酸盐的 XRPD 图形。

[0037] 图 20 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XVII 的

XRPD 图形。

[0038] 图 21 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XVIII 的 XRPD 图形。

[0039] 图 22 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XIX 的 XRPD 图形。

[0040] 图 23 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XX 的 XRPD 图形。

[0041] 图 24 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XXI 的 XRPD 图形。

[0042] 图 25 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XXII 的 XRPD 图形。

[0043] 图 26 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XXIII 的 XRPD 图形。

[0044] 图 27 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XXIV 的 XRPD 图形。

[0045] 图 28 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XXV 的 XRPD 图形。

[0046] 图 29 示出如通过实施例 21 和 22 中公开的方法获得的化合物 1 的形式 XXVI 的 XRPD 图形。

具体实施方式

[0047] 定义

[0048] 此处应用的术语“化合物 1”意指丙烷 -1- 磺酸 {3-[5-(4- 氯 - 苯基)-1H- 吡咯 [2, 3-b] 吡啶 -3- 羰基]-2, 4- 二氟 - 苯基}- 酰胺, 有时也将该化合物指定为 PLX-4032。

[0049] 如此处应用的, 常用术语“无定形式”指示缺少长程有序且因此不显示尖锐的 X- 射线峰的材料。无定形材料的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图形的特点是一个或更多无定形晕。更具体地, 假如所述无定形式不形成单相系统, 如, 例如, 固体分散体或微沉淀体相粉末 (MBP) 和任何类型的支撑材料如聚合物等等, 因此, 如此处应用的术语“无定形式”指丙烷 -1- 磺酸 {3-[5-(4- 氯 - 苯基)-1H- 吡咯 [2, 3-b] 吡啶 -3- 羰基]-2, 4- 二氟 - 苯基}- 酰胺 (化合物 1) 的无定形式。

[0050] 术语“无定形晕”意指无定形物质——即, 化合物 1 的无定形式——的 X 射线粉末衍射图形中的宽衍射峰 (maximum)。无定形晕的 FWHM (半峰全宽) 通常大于 $2-\theta$ 中的两度。

[0051] 此处提及的化合物 1 的“形式 II”意指丙烷 -1- 磺酸 {3-[5-(4- 氯 - 苯基)-1H- 吡咯 [2, 3-b] 吡啶 -3- 羰基]-2, 4- 二氟 - 苯基}- 酰胺的热力学稳定形式。

[0052] 如此处使用的术语“分子地分散”指化合物 1 在聚合物内的随机分布。更具体地, 可在由固体状态的聚合物形成的基质内分散化合物 (例如, 化合物 1), 以使得化合物 1 和基质形成单相系统 (固体分散体) 和以它的无定形式固定化合物 1。这样的固体分散体的实例是微沉淀体相粉末 (MBP)。可利用多种方法, 例如, 通过所获得的具有单一的玻璃化转变

温度的固体分子络合物,证实化合物是否在聚合物中分子地分散。

[0053] 如此处应用的术语“瞬时冷却”意指利用液体氮冷却。

[0054] 与此处公开的XRPD图形结合的术语“大约”意指,存在 ± 0.2 度的 2θ 度(用度 2θ 表示)的测量值的不确定性。

[0055] 如此处应用的术语“多晶型物”意指其中可使化合物结晶的不同的结晶结构中的一个。最好通过它们的空间群和晶胞参数表征多晶型物。为具有相同的元素分析的材料保留该术语。

[0056] 如此处应用的术语“溶剂化物”意指包括溶剂的化学计量或非化学计量的量的晶体形式。

[0057] 术语“基本无定形的”材料包含具有至多大约10%的结晶度的材料;和“无定形的”材料包含具有至多大约2%的结晶度的材料。在一些实施方式中,“无定形的”材料意指具有至多1%、0.5%或0.1%的结晶度的材料。

[0058] “环境温度”意指18至28℃、优选地20至24℃的范围内的任何温度。

[0059] 术语“组合物”指适于给予预期的动物受试者以用于治疗目的的药物配制剂,所述配制剂含有至少一种药学活性化合物,包含其任何固体形式。组合物可包含至少一种另外的药学上可接受的成分,以便提供化合物的改进的制剂,如适当的载体、添加剂或赋形剂。

[0060] 术语“药学上可接受的”指,考虑到要治疗的疾病或病症和各自的给予途径,指定的材料不具有使有理性地谨慎的医师避免将材料给予病人的性能。例如,通常要求的是,例如,对于可注射的,这样的材料本质上是无菌的。

[0061] 术语“治疗上有有效的”或“有效的量”指,材料或材料的量对预防、减轻、或改善疾病或身体状况的一个或更多症状,和/或对延长正在治疗的受试者的存活是有效的。在某些实施方式中,化合物1的“治疗上有有效的量”指用于抑制含有V600E突变的人类b-Raf所需要的这样一段时间的这样的剂量和/或给药。在一些实施方式中,人类b-Raf包含V600A、V600M、V600R、V600K或V600G突变。此外,治疗上有有效的量可能是其中总的治疗上有益效果超过有毒的或不期望的副作用的量。可根据正在被治疗的受试者的疾病状态、年龄和体重改变化合物1的治疗上有有效的量。因而,通常调整给药方案以便适应每一个具体情况中的个体需要,且所述给药方案在本领域的技术内。在某些实施方式中,关于化合物1给予至成人的适当的日剂量可以是大约100mg至大约3200mg;或从大约250mg至大约2000mg,尽管上限可能超过指定时的量。可作为一个剂量、分开的剂量、或用于肠胃外给药给予化合物1的日剂量,可作为皮下注射给予所述日剂量。

[0062] 在喷雾干燥分散工艺中,化合物1和聚合物可溶解在具有低沸点的普通溶剂中,例如,乙醇、甲醇、丙酮,等等。依靠喷雾干燥或冷冻干燥,在接近于沸点的温度或在高真空(低蒸汽压)下通过闪蒸蒸发溶剂,留下化合物1沉淀在由聚合物形成的基质中。在某些实施方式中,化合物1处于甲磺酸盐形式或甲苯磺酸盐形式,且因而优选地具有改进的溶解度。

[0063] 如在喷雾干燥分散工艺中此处使用的术语“甲基丙烯酸共聚物”包括但不限于,甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物等等。在某些实施方式中,“甲基丙烯酸共聚物”可以是EUDRAGIT® L100和EUDRAGIT® L12,5(也称为,或符合:“甲基丙烯酸共聚物,类型A”;“甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)”;“甲基

丙烯酸共聚物 L”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** S100 和**EUDRAGIT®** S12,5 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸共聚物,类型 B”；“甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2)”；“甲基丙烯酸共聚物 S”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** L 100-55 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸共聚物,类型 C”；“甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) 类型 A”；“干燥的甲基丙烯酸共聚物 LD”；或“DMF2584”)；**EUDRAGIT®** L30D-55 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸共聚物分散体”；“甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) 分散体 30%”；“甲基丙烯酸共聚物 LD”；JPE DMF2584”；“PR-MF8216”)；**EUDRAGIT®** FS30D (也称为 DMF13941 或 DMF2006-176)；**EUDRAGIT®** RL100 (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** RL PO (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS”；“DMF1242”)；**EUDRAGIT®** RL12,5 (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** L100-55 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸共聚物,类型 C”；“甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) 类型 A”；“干燥的甲基丙烯酸共聚物 LD”；“DMF2584”)；**EUDRAGIT®** L30D-55 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸共聚物分散体”NF“甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) 分散体 30%”；“甲基丙烯酸共聚物 LD”；“DMF2584”或“PR-MF8216”)；**EUDRAGIT®** FS30D (也称为,或符合：“DMF13941”或“DMF2006-176”)；**EUDRAGIT®** RL100 (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** RL PO (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS”；或“DMF1242”)；**EUDRAGIT®** RL12.5 (也称为,或符合：符合“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；“DMF1242”或“PR-MF6918”的聚合物)；**EUDRAGIT®** RL30D (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物分散体,类型 A”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 A)”；或“DMF1242”)；**EUDRAGIT®** RS100 (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 B”；NF“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 B)”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** RS PO (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 B”；“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 B)”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS”；或“DMF1242”)；**EUDRAGIT®** RS12.5 (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物,类型 B”；符合“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 B)”的 NF 聚合物；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** RS30D (也称为,或符合：“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物分散体,类型 B”；符合“季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(类型 B)”的 NF 聚合物；或“DMF1242”)；**EUDRAGIT®** E100 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸氨基酯共聚物”；NF“碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物”；“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚

物 E”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** E PO (也称为,或符合：“碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物”；“甲基丙烯酸氨基酯共聚物 E”；“甲基丙烯酸氨基酯共聚物”)；“DMF1242”)；**EUDRAGIT®** E12.5 (也称为,或符合：“甲基丙烯酸氨基酯共聚物”；“碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物”；“DMF1242”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** NE30D (也称为,或符合：“丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体”；“聚丙烯酸酯分散体 30%”(“聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)-分散体 30%”)；“丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体”；“DMF2822”或“PR-MF6918”)；**EUDRAGIT®** NE40D (也称为,或符合：“DMF2822”)；**EUDRAGIT®** NM30D (也称为“聚丙烯酸酯分散体 30%”；“聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)-分散体 30%”)；或“DMF2822”)；**PLASTOID®** B (也称为,或符合“DMF12102”),等等。

[0064] 如此处使用的术语“API”意指活性药物成分。

[0065] 如此处应用的术语“DSC”意指差示扫描量热法。

[0066] 如此处应用的术语“DVS”意指动态蒸汽吸附。

[0067] 如此处应用的术语“IR”意指红外光谱学。

[0068] 如此处应用的术语“Raman”意指拉曼光谱学。

[0069] 如此处应用的术语“XRPD”意指 X-射线粉末衍射。

[0070] 如此处应用的术语“TGA”意指热重分析。

[0071] 表征方法

[0072] 利用具有 FRS05 传感器的 Mettler-Toledo™ 差示扫描量热计 DSC820、DSC821 或 DSC1 记录 DSC 曲线。利用铟作为参照物进行系统适应性检验,和利用铟、苯甲酸、联苯和锌作为参考物执行校准。

[0073] 对于测量,将大约 2-6mg 的样品放置在精确地称重和利用穿孔盖密封地封闭的铝盘中。在测量之前,自动地穿通盖,造成大约 1.5mm 的针孔。然后,使用通常 10K/min 的加热速度,在大约 100mL/min 的氮流量下加热样品。

[0074] 在 Mettler-Toledo™ 热重分析器上(TGA850 或 TGA851)进行 TGA 分析。利用库仑法阳极液(Hydranal)作为参照物进行系统适应性检验,和利用铝和铟作为参照物进行校准。

[0075] 对于热重量分析,将大约 5-10mg 的样品放置在精确地称重和利用穿孔盖密封地封闭的铝盘中。在测量之前,自动地穿通盖,造成大约 1.5mm 的针孔。然后,利用 5K/min 的加热速度,在大约 50mL/min 的氮流量下加热样品。

[0076] 在 DVS-1 (SMS 表面测量系统)水分平衡系统上收集 DVS 等温线。在 25°C,0% RH 至 90% RH 的范围内逐步地测量吸附/解吸等温线。选择小于 0.002mg/min 的重量改变作为标准,以便转变成相对湿度的下一个水平(具有六小时的最大平衡时间,如果不满足重量标准)。校正数据用于样品的最初含水量;即,将在 0%相对湿度干燥样品之后的重量认为是零点。

[0077] 利用 FTIR 分光计的透过率,根据大约 5mg 的样品的努乔尔(Nujol)悬浮液的薄膜和两个氯化钠盘之间的少量的努乔尔记录 IR 光谱。分光计是 Nicolet™20SXB 或等同物(分辨率 2cm⁻¹,32 或更多的共同附加的扫描,MCT 检测器)。

[0078] 利用装备有 Peltier 冷却 CCD 探测器和 12001/mm 光栅的 ARAMIS (HoribaJobinYvon) 拉曼显微镜, 在 785nm 的激发下, 在 $150\text{--}1800\text{cm}^{-1}$ 的范围内记录拉曼光谱。

[0079] 在环境条件下, 在具有 STOE STADIP 衍射计的传动几何体中记录 X-射线粉末衍射图形 (Cu K α 辐射, 基本的单色仪, 位置灵敏探测器、角度范围 3° 至 42° 2θ , 大约 60 分钟的总的测量时间)。在没有进一步加工 (例如研磨或筛选) 物质的情况下, 制备和分析大约 25mg 的样品。可选地, 在装备有密封的铜 K α 1 辐射源的 Scintag XI 粉末 X-射线衍射仪上测量 X-射线衍射图形。以 2 和 4mm 的入射电子束狭缝宽度以及 0.3 和 0.2mm 的衍射电子束狭缝宽度, 以 1° 每分钟的速度, 从 2° 至 36° 2θ 扫描样品。

[0080] 优先地, 根据本发明的化合物 1 的无定形形式基本上是纯的, 意指, 无定形形式包含少于大约 15%、优选地少于大约 10%、优选地少于大约 5%、优选地少于大约 1%、甚至更优选地少于 0.1% 按重量计的杂质, 所述杂质包含其他多晶型物形式的化合物 1。在一些实施方式中, 按重量计至少大约 30–99% 的总的化合物 1 作为无定形形式存在于组合物中。在进一步的实施方式中, 按重量计至少大约 70%、至少大约 80%、至少大约 90%、至少大约 99% 或至少大约 99.9% 的总的化合物 1 作为无定形形式存在于组合物中。由本发明提供的组合物也是基本上由化合物 1 组成的组合物, 其中按重量计至少大约 97–99% 的化合物 1 作为如此处描述的无定形形式、多晶型物形式、溶剂化物形式或其组合存在于组合物中。

[0081] 根据本发明的化合物 1 的多晶型物形式、溶剂化物形式或无定形形式也可存在于混合物中。在一些实施方式中, 无定形形式 XVII 可与一种或多种其他无定形形式存在于混合物中, 其中所述一种或多种其他无定形形式选自 XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI。溶剂化物形式 III 可与一种或多种选自下述的溶剂化物形式存在于混合物中: IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV。多晶型物形式 VIII 可与多晶型物形式 XVI 存在于混合物中。

[0082] 用于制备化合物 1 的喷雾干燥分散无定形形式的适当的溶剂包括但不限于, 丙酮、水、醇类、其混合物, 等等。醇类包括但不限于, 乙醇、甲醇、异丙醇和其混合物。

[0083] 此处公开的化合物 1 的固体形式可用于广泛的多种给药的制备, 具体地用于口服剂量形式。示例性的剂量形式包括可干燥口服或通过添加水以便形成糊状物、浆体、悬浮液或溶液重组口服的粉末或颗粒; 药片、胶囊、或药丸。多种添加剂可与此处描述的固体分散体混合、研磨或颗粒化, 以便形成适于上述的剂量形式的材料。通常, 可将潜在地有益的添加剂分成下列类别: 其他基质材料或稀释剂、表面活性剂、药物络合剂或增溶剂、填充剂、崩解剂、粘结剂和润滑剂。关于此处公开的溶剂化物和多晶型物, 还可添加 pH 调节剂 (例如, 酸、碱、或缓冲剂)。其他基质材料、填充剂、或稀释剂的实例包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、微晶纤维素、焦磷酸钙、和淀粉。表面活性剂的实例包含十二烷基硫酸钠和多乙氧基醚。药物络合剂或增溶剂的实例包含聚乙二醇、咖啡因、咕吨、2,5-二羟基苯甲酸和环糊精。崩解剂的实例包含羟甲基淀粉钠 (sodium starch glycolate)、藻酸钠、羟甲基纤维素钠、甲基纤维素、和交联羧甲基纤维素钠。粘结剂的实例包含甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉、和树胶如瓜尔胶、和黄蓍胶。润滑剂的实例包含硬脂酸镁和硬脂酸钙。pH 调节剂的实例包含酸如柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、乳酸、天冬氨酸、琥珀酸、磷酸, 等等; 碱如乙酸钠、乙酸钾、氧化钙、氧化镁、磷酸三钠、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铝, 等等, 和缓冲剂通常包括酸和所述酸的盐

的混合物。这样的 pH 调节剂的内含物的至少一个功能是控制药物、基体聚合物、或两者的溶解速率，因此控制溶解期间的局部的药物浓度。

[0084] 除了上述的添加剂或赋形剂之外，利用本领域的技术人员已知的此处公开的组合物配制和制备口服剂量形式的任何常见的材料和方法的应用是潜在有用的。例如，技术人员可以以适当的方式和根据接受的实践，如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Pa. 1990) 中描述的那些来配制组合物。

[0085] 因此，进一步的实施方式包含含有如通过此处描述的方法获得的固体分散体的药物配制剂。

[0086] 在某些实施方式中，本发明提供用于制备化合物(1)的基本无定形形式的方法，无定形形式选自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 或其组合。方法包括在足够获得无定形形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 或其组合的条件下，制备化合物(1)的喷雾干燥分散溶液且干燥化合物(1)的分散溶液。在一个实施方式中，在真空下干燥喷雾干燥分散溶液。在一个实施方式中，通过在足够获得喷雾干燥分散溶液的条件下将化合物(1)的溶液分散到聚合物溶液中来制备喷雾干燥分散溶液。可使用任何适于溶解化合物(1)的溶剂或溶剂的混合物。用于溶解化合物(1)的示例性的溶剂包括但不限于，四氢呋喃(THF)、丙酮、乙腈、苯、乙醇、甲苯、醚、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)或其任何两种或更多种的混合物。在某些情况中，以足够帮助化合物(1)的溶解的比率，将酸如盐酸、硫酸或硝酸加入到有机溶剂系统中。可通过以适当的比率将聚合物溶解在有机溶剂中或溶剂的混合物中制备聚合物溶液。在某些情况中，在范围是从 20-100°C、30-50°C 或 40-100°C 的温度下，将聚合物溶解在溶剂或溶剂的混合物中。此处描述的任何聚合物可用于制备聚合物溶液。用于制备聚合物溶液的示例性的溶剂包括但不限于 THF、丙酮、乙腈、苯、乙醇、甲苯、醚、乙酸乙酯、DMF、DMSO、H₂O 或其混合物。

[0087] 在某些实施方式中，本发明提供用于治疗需要其的哺乳动物的疾病或病症的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物有效量的包括化合物 1 的至少一种固体形式的组合物，其中所述固体形式选自：

[0088] a) 化合物 1 的基本无定形形式，选自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI 或其组合，其中分子地分散化合物 1。

[0089] b) 形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、或 XV 的溶剂化物；

[0090] c) 形式 VIII 或 XVI 的多晶型物；和

[0091] d) 化合物 1 的硫酸盐、氢溴酸盐、或盐酸盐。

[0092] 在某些实施方式中，使用上述描述的方法的疾病或病症是黑素瘤、甲状腺癌或结肠癌。

[0093] 在某些实施方式中，本发明提供用于治疗需要其的哺乳动物的疾病或病症的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物有效量的组合物，该组合物包括如此处描述的化合物 1 的至少一种固体形式。

[0094] 在某些实施方式中，使用上述描述的方法的疾病或病症是黑素瘤、甲状腺癌或结肠癌。

[0095] 实施例

[0096] 实施例 1 (参考实施例)

[0097] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} (化合物 1) 的无定形形式的制备

[0098] 通常可通过熔化物的瞬时冷却和喷雾干燥获得无定形物质。还可使用其他工艺例如冷冻干燥。

[0099] a) 通过喷雾干燥制备无定形材料

[0100] 在环境温度下,将 5.0g 的化合物 1 溶解在 150g 的四氢呋喃(THF)中。通过 5 μ m 过滤器过滤溶液。利用 Buechi 喷雾干燥器(型号 B290),应用下列参数喷雾干燥上清液:

[0101] 入口气流 [m^3/h] 40

[0102] 进气口温度 [$^{\circ}\text{C}$] 100

[0103] 溶剂流量 [%] 20

[0104] 喷雾干燥流量 [%] 100

[0105] 冷凝器 [$^{\circ}\text{C}$] -10

[0106] 产量: 2.8g (56%) 无定形化合物 1。

[0107] b) 通过熔化物的瞬时冷却制备无定形材料

[0108] 在加热板上的不锈钢盘中,将 2g 的丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺加热至 300 $^{\circ}\text{C}$ 。另外,利用热风枪加热材料。在获得完全的熔化之后,将盘浸入液体氮中。在 10min 之后,去除盘且将盘放入干燥器中 48h。为了较好的处理,利用研钵粉碎玻璃态材料。

[0109] c) 无定形形式的表征

[0110] 无定形形式可通过在它的 XRPD 图形中缺少尖锐的 X-射线衍射峰、以及在大约 100 $^{\circ}\text{C}$ 至 110 $^{\circ}\text{C}$ 的范围中的如通过 DSC 测量获得的玻璃化转变温度来表征。精确的玻璃化转变温度主要地取决于水/溶剂含量。图 1 示出如可通过该实施例中公开的方法获得的化合物 1 的无定形形式的 XRPD 图形。

[0111] 实施例 2 (参考实施例)

[0112] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式 I 的制备

[0113] 通常,可通过在大于 70 $^{\circ}\text{C}$ 干燥半丙酮溶剂化物(形式 IX)获得多晶型物形式 I。

[0114] 实施例 3

[0115] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式 III 的制备

[0116] a) 通过乙腈中的平衡化制备形式 III

[0117] 在环境温度下,在 500 μ L 的乙腈中将 221.3mg 的无定形材料水解(digest)2 天。然后,通过过滤分离材料,且在 22 $^{\circ}\text{C}$ /5mbar 下干燥 48h。

[0118] b) 形式 III 的表征

[0119] 形式 III 的特征可通过利用 Cu K α 辐射获得的 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 9.5、10.0、13.0、16.7、18.7、20.1、21.0、25.6 上具有以度 2 θ 表达的特征峰。在图 2 中示出丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的典型的许多形式 III 的 XRPD (X-射线粉末衍射) 图形。

[0120] 实施例 4

[0121] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式IV的制备

[0122] 形式IV是 THF0.75-溶剂化物,且通常可通过包括化合物 1 和作为溶剂的 THF 的工艺获得。

[0123] a) 从 THF 通过蒸发结晶化制备形式IV

[0124] 在 65℃,将 254.3mg 的化合物 1 (形式II)溶解在 6mL 的 THF 中。在 12h 之后,将上清液冷却至 5℃。通过过滤分离晶体,且在环境条件下干燥晶体。

[0125] b) 形式IV的表征

[0126] 形式IV可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 5.5、7.4、11.0、13.4、14.8、16.0、16.7、17.1、17.9、19.1、19.5、20.1、20.5、20.9、21.2、22.2、23.0、23.6、24.2、24.5、25.1 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 3 显示化合物 1 的典型的许多形式IV的 XRPD 图形。

[0127] 实施例 5

[0128] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式V的制备

[0129] 形式IV是二噁烷单-溶剂化物,且可通过包括化合物 1 和作为溶剂的二噁烷的工艺获得。

[0130] a) 通过在二噁烷中平衡化制备形式V

[0131] 在 500 μL 的二噁烷中悬浮 110.3mg 的化合物 1 的无定形材料。在环境温度下,将湿料水解 2 天。然后,通过过滤分离材料,且在 22℃ /5mbar 下干燥 48h。

[0132] b) 形式V的表征

[0133] 形式V可通过利用 Cu Ka 辐射获得的其 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 12.7、13.1、14.3、16.3、19.0、20.1、22.4、25.1、27.1、28.9 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 4 显示化合物 1 的典型的许多形式V的 XRPD 图形。

[0134] 实施例 6

[0135] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式VI的制备

[0136] 形式IV是 DMF 单-溶剂化物,且可通过包括化合物 1 和作为溶剂的 DMF 的工艺获得。

[0137] a) 通过在 DMF 中平衡化制备形式VI

[0138] 在环境温度下,在 500 μL 的 DMF 中将 120.3mg 的无定形材料悬浮 (slurry) 2 天。通过过滤分离出褐色的材料,且在 30℃ /5mbar 下干燥 48h。

[0139] b) 形式VI的表征

[0140] 形式VI可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 7.8、10.3、11.4、11.8、15.1、15.6、16.1、16.6、18.6、18.9、19.2、20.4、21.0、21.6、22.8、24.6、25.1、25.8、26.1、27.4、28.8 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 5 显示化合物 1 的典型的许多形式VI的 XRPD 图形。

[0141] 实施例 7

[0142] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式VII的制备

[0143] 形式VII是 THF 半-溶剂化物,且可通过包括化合物 1 和作为溶剂的 THF 的工艺获得。

[0144] a) 通过在 THF 中平衡化制备形式VII

[0145] 在环境温度下,在 500 μ L 的 THF 中将 196.3mg 的无定形材料水解 3 天。然后,通过过滤分离出褐色的材料,且在 22°C /5mbar 下干燥 24h。

[0146] b) 形式VII的表征

[0147] 形式VII可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 7.6、9.4、9.9、13.1、15.9、16.2、17.0、18.1、18.8、19.9、20.5、20.7、21.4、21.8、24.3、24.9、25.3 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 6 显示化合物 1 的典型的许多形式VII的 XRPD 图形。

[0148] 实施例 8

[0149] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式VIII的制备

[0150] a) 通过无定形材料的保温 (incubation) 进行形式VIII的制备

[0151] 利用滚珠管式炉,在 130°C 下将 210mg 的化合物 1 的无定形材料回火 24h。然后,将褐色的材料冷却至环境温度。

[0152] b) 形式VIII的表征

[0153] 形式VIII可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 5.0、11.3、11.6、12.0、13.8、16.2、16.7、19.0、20.1、20.8、22.5、27.1 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 7 显示化合物 1 的典型的许多形式VIII的 XRPD 图形。

[0154] 实施例 9

[0155] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式IX的制备

[0156] 形式IX是丙酮半-溶剂化物,且可通过包括化合物 1 和作为溶剂的丙酮的工艺获得。

[0157] a) 通过在丙酮中平衡化制备形式IX

[0158] 在环境温度下,在 500 μ L 的丙酮中将 180.5mg 的化合物 1 的无定形材料水解 3 天。然后,通过过滤分离出褐色的材料,且在环境温度下干燥 24h。

[0159] b) 形式IX的表征

[0160] 形式IX可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征,所述 XRPD 图形在大约 9.5、9.9、13.0、15.9、16.4、17.0、17.9、18.7、19.9、20.7、21.7、24.8、25.1 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 8 显示化合物 1 的典型的许多形式IX的 XRPD 图形。

[0161] 实施例 10

[0162] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式X的制备

[0163] 形式X是吡啶单-溶剂化物,且通常可通过包括化合物 1 和作为溶剂的吡啶的工艺获得。

[0164] a) 通过在吡啶中平衡化制备形式 X

[0165] 在环境温度下, 在 200 μ L 吡啶中将 150.0mg 的化合物(形式 II)水解 10 天。然后, 通过过滤分离出褐色的材料, 且在 22°C /5mbar 下干燥 48h。

[0166] b) 形式 X 的表征

[0167] 形式 X 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征, 所述 XRPD 图形在大约 7.4、9.2、10.8、13.6、14.9、19.0、20.2、21.4、22.4、23.7、25.5、27.0、29 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 9 显示化合物 1 的典型的许多形式 X 的 XRPD 图形。

[0168] 实施例 11

[0169] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式 XI 的制备

[0170] 形式 XI 是 2-甲基吡啶单-溶剂化物, 且通常可通过包括化合物 1 和作为溶剂的 2-甲基吡啶的工艺获得。

[0171] a) 从 2-甲基吡啶通过蒸发结晶化进行形式 XI 的制备

[0172] 将 150.0mg 的化合物 1 (例如, 它的无定形形式或形式 II) 溶解在 4mL 的 2-甲基吡啶中。允许在环境温度下被动地蒸发溶液。在 10d 之后, 进一步在 22°C /5mbar 将材料干燥 48h。

[0173] b) 形式 XI 的表征

[0174] 形式 XI 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的它的 XRPD 图形来表征, 所述 XRPD 图形在大约 8.0、12.1、12.6、13.4、13.9、14.8、16.2、17.6、18.5、19.2、20.1、21.0、21.4、21.7、23.5、25.3、25.5、26.6、27.0、30.8 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 10 显示化合物 1 的典型的许多形式 XI 的 XRPD 图形。

[0175] 实施例 12

[0176] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式 XII 的制备

[0177] 形式 XII 是二异丙胺单-溶剂化物, 且通常可通过包括化合物 1 和作为溶剂的二异丙胺的工艺获得。

[0178] a) 从 2-甲基吡啶通过蒸发结晶化进行形式 XII 的制备

[0179] 在 60°C 下, 在 500 μ L 二异丙胺中将 243.0mg 的化合物(形式 II)悬浮 9 天。然后, 通过过滤分离出褐色的材料, 且在 22°C /5mbar 下干燥 48h。

[0180] b) 形式 XII 的表征

[0181] 形式 XII 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射图形来表征, 所述 XRPD 图形在大约 7.5、9.9、12.1、13.6、16.2、16.7、17.1、17.5、18.3、18.5、20.1、21.7、22.4、23.4、24.3、25.6、26.9、31.6 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 11 显示化合物 1 的典型的许多形式 XII 的 XRPD 图形。

[0182] 实施例 13

[0183] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 的形式 XIII 的制备

[0184] 形式 XIII 是吗啶单-溶剂化物, 且通常可通过包括化合物 1 和作为溶剂的吗啶的工艺获得。

[0185] a) 利用吗啉蒸汽通过保温进行形式 XIII 的制备

[0186] 在环境温度下,利用吗啉蒸汽将 250.3mg 的无定形材料保温 44d。

[0187] b) 形式 XIII 的表征

[0188] 形式 XIII 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射图形来表征,所述图形在大约 5.1、5.8、6.9、15.3、16.2、17.4、18.4、18.9、19.5、20.4、21.1、21.5、22.2、22.6、25.2、25.7 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 12 显示化合物 1 的典型的许多形式 XIII 的 XRPD 图形。

[0189] 实施例 14

[0190] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺} 的形式 XIV 的制备

[0191] 形式 XIV 是 DMSO 单-溶剂化物,且通常可通过包括化合物 1 和作为溶剂的 DMSO 的工艺获得。

[0192] a) 从 DMSO 通过蒸发结晶化进行形式 XIV 的制备

[0193] 在环境温度下,将 1.2g 化合物 1(形式 II)溶解在 5mL 的 DMSO 中。在 40°C /20mbar 下,在真空盘式干燥器中将上清液浓缩 2 天。通过过滤分离晶体,且在环境条件下将晶体干燥 4 天。

[0194] b) 形式 XIV 的表征

[0195] 形式 XIV 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射图形来表征,所述图形在大约 5.2、10.2、12.9、13.9、17.1、17.6、18.7、19.8、20.1、20.5、21.0、21.7、22.8、24.1、25.1、25.5、27.1、27.4 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 13 显示化合物 1 的典型的许多形式 XIV 的 XRPD 图形。

[0196] 实施例 15

[0197] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺的形式 XV 的制备

[0198] 形式 XV 是 DMSO 单-溶剂化物,且通常可通过包括化合物 1 在作为溶剂的 DMSO 中的工艺获得。

[0199] a) 利用 DMSO 蒸汽,通过保温进行形式 XV 的制备

[0200] 将 500 μ L 的 DMSO 中的 100mg 化合物 1 的溶液的滴剂放置在载玻片上。在溶剂蒸发之后,观察到小的晶形。在 9 个滴剂的 3 个中,观察到形式 XV。其他结晶试验产生形式 XIV。

[0201] b) 形式 XV 的表征

[0202] 形式 XV 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射图形来表征,所述图形在大约 12.6、13.8、14.6、16.2、16.6、17.8、18.3、20.4、20.7、21.4、22.4、23.2、24.2、24.5、25.5、26.9、27.8、28.7 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 14 显示化合物 1 的形式 XV 的 XRPD 图形。

[0203] 实施例 16

[0204] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺} 的形式 XVI 的制备

[0205] 可通过在载玻片上加热无定形熔化薄膜获得多晶型物形式 XVI。形式 XVI 可能不

是纯的结晶,而是具有形式 VIII。

[0206] a) 形式 XVI 的制备

[0207] 在显微载玻片和盖薄片之间将少量的化合物 1 (形式 II) 加热至大约 280℃。然后,通过将盖玻片直接地转移至冷的金属块上,将熔化物冷却至低温(例如,冷却至 -18 或 -196℃)。应该尽可能快地转移。然后,将获得的无定形熔化薄膜放置在显微镜的加热台上,且在正交偏振的光下观察。在利用 1 和 10℃ /min 的加热速度的加热后,可在从 140-150℃ 的范围内观察到结晶化。在该过程期间,形式 VIII 和形式 XVI 一起结晶。

[0208] b) 形式 XVI 的表征

[0209] 形式 XVI 可通过如图 15 中显示的拉曼光谱来表征。

[0210] 实施例 17

[0211] “图形 6”的制备

[0212] 在 1mm 直径的玻璃毛细管中制备少量的无定形材料,且在连接至 STOE Stadi P 衍射计的发热台中将所述材料加热至 150℃。随后,在 150℃ 分析样品。

[0213] b) 图形 6 的表征

[0214] 图形 6 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X- 射线粉末衍射图形来表征,所述图形在大约 7.0、8.4、8.9、13.0、13.8、17.7、18.8、20.7、25.8、29.7 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 16 显示化合物 1 的图形 6 的 XRPD 图形。

[0215] 实施例 18

[0216] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 硫酸盐的制备

[0217] 可通过包括化合物 1 和硫酸的工艺获得硫酸盐。

[0218] a) 在四氢呋喃中进行硫酸盐的制备

[0219] 在 168.7g 的四氢呋喃中悬浮 6.15g 的化合物 1。将悬浮液加热至 55℃。获得上清液。在 30℃ 下,添加 1.4g 硫酸的 5g2- 异丙醇溶液。在 40℃ 和 20mbar 下,通过蒸馏去除 80mL 的溶剂。随后,添加 22.3g 的叔丁基甲基醚。在 20℃ 将溶液搅拌 12 小时,且开始结晶。通过过滤分离固体,且通过 17.8g 的四氢呋喃漂洗所述固体。

[0220] 在 40℃ /2mbar 下将产物干燥 12h。产量:4.2g (57.5%)。

[0221] b) 硫酸盐的表征

[0222] 硫酸盐可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X- 射线粉末衍射图形来表征,所述图形在大约 4.7、6.7、10.6、13.3、14.5、15.7、16.4、18.3、18.6、18.9、19.5、20.1、20.9、21.2、23.2、23.7、24.0、26.9、30.0 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 17 显示化合物 1 的典型的许多硫酸盐的 XRPD 图形。化合物 1 的硫酸盐的可进一步表征为具有大约 221℃ 至 228℃ 的起始温度 (DSC) 的熔点。

[0223] 实施例 19

[0224] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 氢溴酸盐(溴化物盐)的制备

[0225] 可通过包括化合物 1 和溴化氢的工艺获得氢溴酸盐。

[0226] a) 在四氢呋喃中进行氢溴酸盐的制备

[0227] 在 168.7g 的四氢呋喃中悬浮 6.15g 的化合物 1。将悬浮液加热至 55℃。获得上

清液。在 30℃, 添加 3.4g 氢溴酸溶液(33% HBr 的乙酸溶液)的溶液, 且沉淀出白色固体。在 20℃, 将悬浮液搅拌 2 小时。通过过滤分离固体, 且通过 17.8g 的四氢呋喃漂洗所述固体。

[0228] 在 40℃ /2mbar 下将产物干燥 12h。产量 :4.6g (61.7%)。

[0229] b) 溴化物盐的表征

[0230] 溴化物盐可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射图形来表征, 所述图形在大约 5.7、6.8、11.4、13.6、18.1、19.8、20.2、21.4、21.8、24.6、26.1、27.3、29.2 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 18 显示化合物 1 的典型的许多溴化物盐的 XRPD 图形。这种盐可进一步表征为具有范围在大约 240℃至 246℃的起始温度(DSC)的熔点。在分解下发生熔化, 且可充分地改变所述熔化。

[0231] 实施例 20

[0232] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-酰胺} 盐酸盐的制备

[0233] 可通过包括化合物 1 和盐酸的工艺获得盐酸盐。

[0234] a) 在四氢呋喃中进行盐酸盐的制备

[0235] 在 176g 的四氢呋喃中悬浮 10.0g 的化合物 1。在 20℃下搅拌悬浮液。在 30 分钟内添加 4.8g 盐酸溶液(二噁烷中 4M)。沉淀出白色固体。在 40℃下, 将悬浮液搅拌另外的 3 小时, 且随后冷却至 20℃。通过过滤分离固体, 且通过 17.8g 的四氢呋喃漂洗所述固体。

[0236] 在 40℃ /2mbar 下将产物干燥 12h。产量 :8.9g (83.7%)。

[0237] b) 氯化物盐的表征

[0238] 氯化物盐可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射图形来表征, 所述图形在大约 6.6、7.8、11.2、12.6、14.1、14.7、16.3、17.8、19.3、19.6、20.7、21.5、22.7、24.1、25.4、25.8 上具有以度 2θ 表达的特征峰。图 19 显示化合物 1 的典型的许多盐酸盐的 XRPD 图形。

[0239] 实施例 21

[0240] 喷雾干燥分散溶液配制

[0241] 将化合物(1)分散在丙酮或 THF/ 丙酮的混合物中, 将 1mol 过量的等同的 2M 盐酸分散到容器中, 且搅拌直到被溶解。将异丙醇分散到容器中, 且允许搅拌。过量的盐酸足够维持溶液稳定性, 以便用于喷雾干燥。

[0242] 通过将聚合物溶解到乙醇中、将适当量的丙酮加入到溶解的聚合物溶液中、将化合物(1)分散到聚合物溶液中, 和将溶液加热至大约 45℃, 直到完全溶解所有的成分, 分别制备醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(L100-55)的共聚物或乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯(PVPVA)的共聚物的聚合物溶液。在喷雾干燥之前, 将溶液冷却回到室温。

[0243] 实施例 22

[0244] 喷雾干燥分散溶液配制和制造

[0245] 利用 100-105℃的目标进气温度、55℃的出口温度、和 0.5bar 的雾化气压喷雾干燥每一个配方。利用 0.5mm 双流体 Schlick 喷嘴雾化进料, 以便全部移动。在旋风下进行产品的收集。装备有 #14Tygon 化学泵管的变速蠕动泵 Master Flex 用于运送进料。

[0246] 在 Hg 中, -25 至 -30 之间的减少的压力下, 在 37℃, 将喷雾干燥的分散体真空炉过夜干燥 65 小时(阶段 1)。进一步在 Hg 中, -25 至 -30 之间的减少的压力下, 在 45℃, 将这些样品真空炉干燥另外的 65 小时(阶段 2)。在 Hg 中, -25 至 -30 之间的减少的压力下, 在 45℃, 将喷雾干燥的分散体真空炉干燥 65 小时。残留溶剂低于 5000PPM。

[0247] 根据实施例 21 中阐明的方法制备无定形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 的喷雾干燥分散溶液。根据实施例 22 中阐明的方法制备无定形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 的喷雾干燥分散配方。

[0248] 表 1 说明无定形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 和 XXVI 的制剂的喷雾干燥分散体。

[0249] 表 1

[0250]

化合物号	聚合物	制剂	溶剂
XVII	HPMCAS	化合物(1) -30% HPMCAS-70%	THF: 丙酮-20% %: 80%
XVIII		化合物(1) -30% HPMCAS-70%	THF: 丙酮-20% %: 80%
XIX		化合物(1) -30% HPMCAS-70%	THF: 丙酮-20% %: 80%
XX		化合物(1) -30% HPMCAS-70% HCl 盐	丙酮100%
XXI		化合物(1) -50% HPMCAS-50% HCl 盐	丙酮100%
XXII		化合物(1) -33% HPMCAS-67% HCl 盐	丙酮: IPA: 水-95% %: 3.8%: 1.2%
XXIII		化合物(1) 40% HPMCAS-60% HCl 盐	丙酮: IPA: 水-95% %: 3.8%: 1.2%
XXIV	L100-55	化合物(1) 50%	THF: 丙酮-20

[0251]

		L100-55-50% HCl 盐	%: 80%
XXV	PVPVA	化合物 (1) -33.3% PVPVA-33.3% PVPK30-33.3%	丙酮: 乙醇-20 %: 80%
XXVI	PVPVA	化合物 (1) -33% PVPVA-67%	丙酮: 乙醇-20 %: 80%

[0252] 实施例 23

[0253] 化合物的表征

[0254] a) 固体形式 XVII 的表征

[0255] 固体形式 XVII 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由宽的晕峰和较小的以度 2θ 表示的尖锐的峰组成。在下面的表格中显示较小的尖锐峰的位置。图 20 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XVII 的 XRPD 图形。

[0256]

角度	d 值	强度	强度%
$2-\theta$	埃	计数	%
3.276	26.94524	8.42	1.2
4.747	18.59877	32.6	4.8
5.683	15.53955	5.75	0.8
7.591	11.6373	57.9	8.5
8.44	10.46849	48.7	7.2
9.224	9.57963	169	24.9
9.505	9.29756	403	59.3
9.882	8.9438	421	62
11.651	7.58897	72.9	10.7
11.93	7.41246	21.5	3.2
12.645	6.99485	89.4	13.1
13.015	6.79687	277	40.8

13. 528	6. 54031	47. 5	7
14. 037	6. 30422	53. 9	7. 9
14. 451	6. 12451	57. 5	8. 5
14. 986	5. 90686	88. 8	13. 1
15. 226	5. 81445	105	15. 5
15. 6	5. 67585	59. 8	8. 8
15. 929	5. 55933	159	23. 3
16. 281	5. 43993	167	24. 6
16. 922	5. 23544	205	30. 1
17. 36	5. 10417	13. 9	2
17. 842	4. 9673	204	29. 9
18. 377	4. 8238	108	15. 8
18. 635	4. 75784	307	45. 2
19. 074	4. 64921	216	31. 8
19. 83	4. 47353	211	31. 1
20. 596	4. 30896	269	39. 6
21. 4	4. 14883	272	40
21. 627	4. 10574	379	55. 7
22. 521	3. 94481	93. 2	13. 7
23. 038	3. 85742	56. 8	8. 4
23. 44	3. 79217	35. 1	5. 2
24. 06	3. 69583	200	29. 4
24. 347	3. 65298	417	61. 3
24. 959	3. 56467	680	100

25.713	3.46183	277	40.7
26.099	3.4115	162	23.8
26.515	3.35901	90.4	13.3
27.052	3.29348	55.7	8.2
27.753	3.21192	111	16.3
28.041	3.17956	110	16.1
28.742	3.10358	88.4	13
29.18	3.05796	74.8	11
30.077	2.96872	113	16.6
30.5	2.92855	61	9
31.089	2.87436	48.2	7.1
31.572	2.8315	106	15.6
32.076	2.78817	97.1	14.3
32.387	2.76212	85	12.5
32.84	2.72502	44.8	6.6
32.963	2.71514	65.4	9.6
33.065	2.70701	61	9
33.201	2.69622	63.5	9.3
33.64	2.66201	17.7	2.6
33.924	2.6404	28	4.1
34.462	2.6004	64.3	9.5
35.359	2.53645	44	6.5
35.378	2.53515	44	6.5
35.712	2.51218	72.6	10.7

35.952	2.49597	83.8	12.3
36.736	2.44447	42.5	6.3
37.149	2.41824	63	93
37.764	2.38023	55.7	8.2
37.873	2.37368	50.7	7.5
38.322	2.3469	17.3	2.5
38.6	2.33061	32.6	4.8
38.79	2.31961	70.8	10.4
39.147	2.29927	45.2	6.6
39.397	2.2853	70.5	10.4
40.035	2.25029	47.3	7
40.277	2.23737	36.6	5.4
41.1	2.19443	42.6	6.3
41.218	2.18844	37.8	5.6
41.62	2.16821	40.3	5.9
42.496	2.12551	77.5	11.4
42.972	2.10308	52.1	7.7
43.1	2.09714	72.3	10.6
43.72	2.06881	65.1	9.6
44.24	2.04569	32.9	4.8
44.535	2.03284	36.3	5.3

[0257]

[0258]

[0259] b) 固体形式 XVIII 的表征

[0260] 固体形式 XVIII 可通过利用 Cu K α 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形具有如图 21 显示的以度 2θ 表达的两个宽的晕峰。

[0261] c) 固体形式 XIX 的表征

[0262] 固体形式 XIX 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由宽的晕峰和较小的以度 2θ 表达的尖锐的峰组成。图 22 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XIX 的 XRPD 图形。

[0263] d) 固体形式 XX 的表征

[0264] 固体形式 XX 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由宽的晕峰和较小的以度 2θ 表达的尖锐的峰组成。图 23 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XX 的 XRPD 图形。

[0265] e) 固体形式 XXI 的表征

[0266] 固体形式 XXI 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由宽的晕峰和较小的以度 2θ 表达的尖锐的峰组成。图 24 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XXI 的 XRPD 图形。

[0267] f) 固体形式 XXII 的表征

[0268] 固体形式 XXII 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由以度 2θ 表达的宽的晕峰组成。图 25 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XXII 的 XRPD 图形。

[0269] g) 固体形式 XXIII 的表征

[0270] 固体形式 XXIII 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由以度 2θ 表达的宽的晕峰组成。图 26 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XXIII 的 XRPD 图形。

[0271] h) 固体形式 XXIV 的表征

[0272] 固体形式 XXIV 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由宽的晕峰和较小的以度 2θ 表达的尖锐的峰组成。图 27 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XXIV 的 XRPD 图形。

[0273] i) 固体形式 XXV 的表征

[0274] 固体形式 XXV 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由以度 2θ 表达的宽的晕峰组成。图 28 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XXV 的 XRPD 图形。

[0275] j) 固体形式 XXVI 的表征

[0276] 固体形式 XXVI 可通过利用 Cu Ka 辐射获得的 X-射线粉末衍射分析来表征。X-射线粉末衍射图形由以度 2θ 表达的宽的晕峰组成。图 29 显示典型的许多基本无定形固体状态形式 XXVI 的 XRPD 图形。

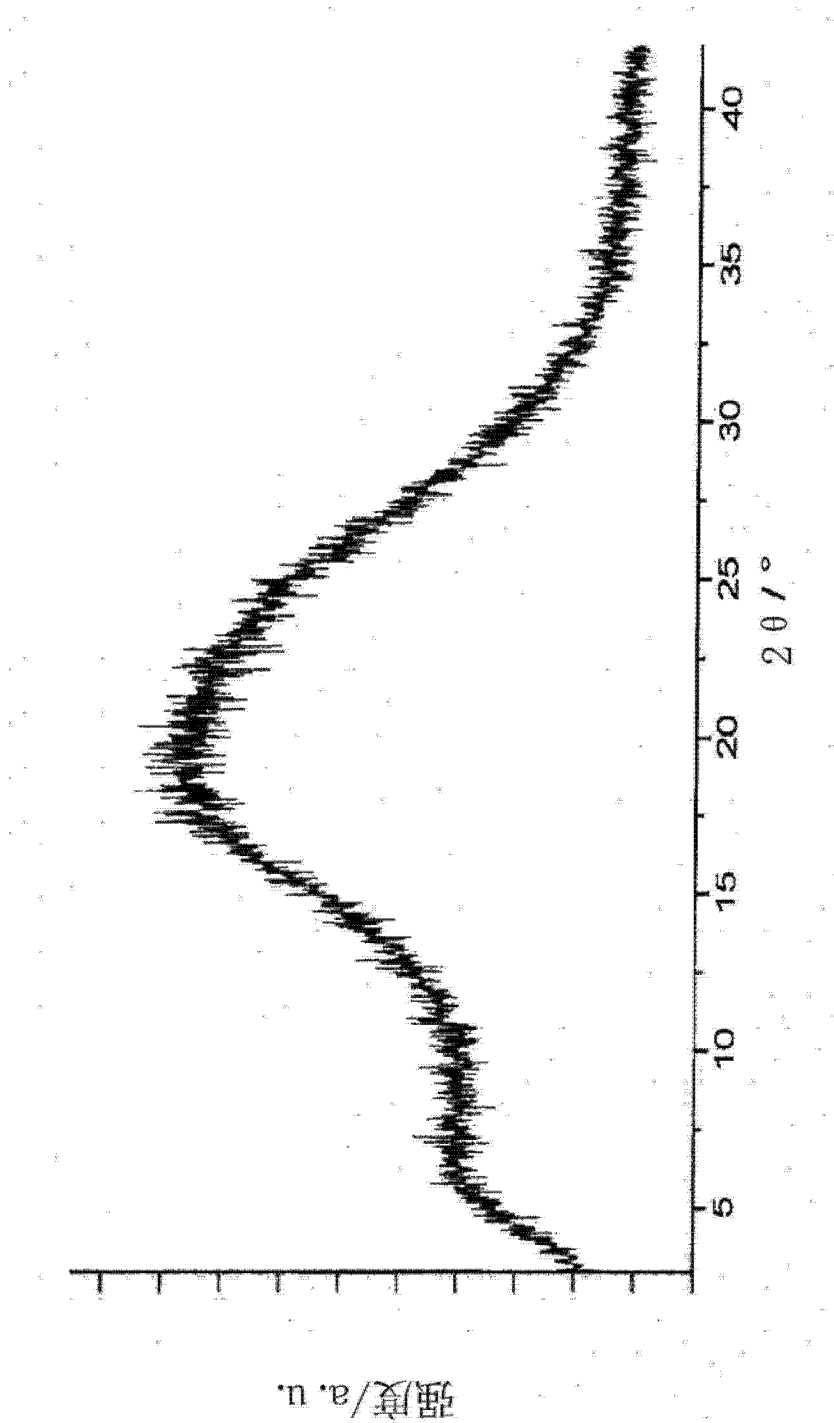


图 1

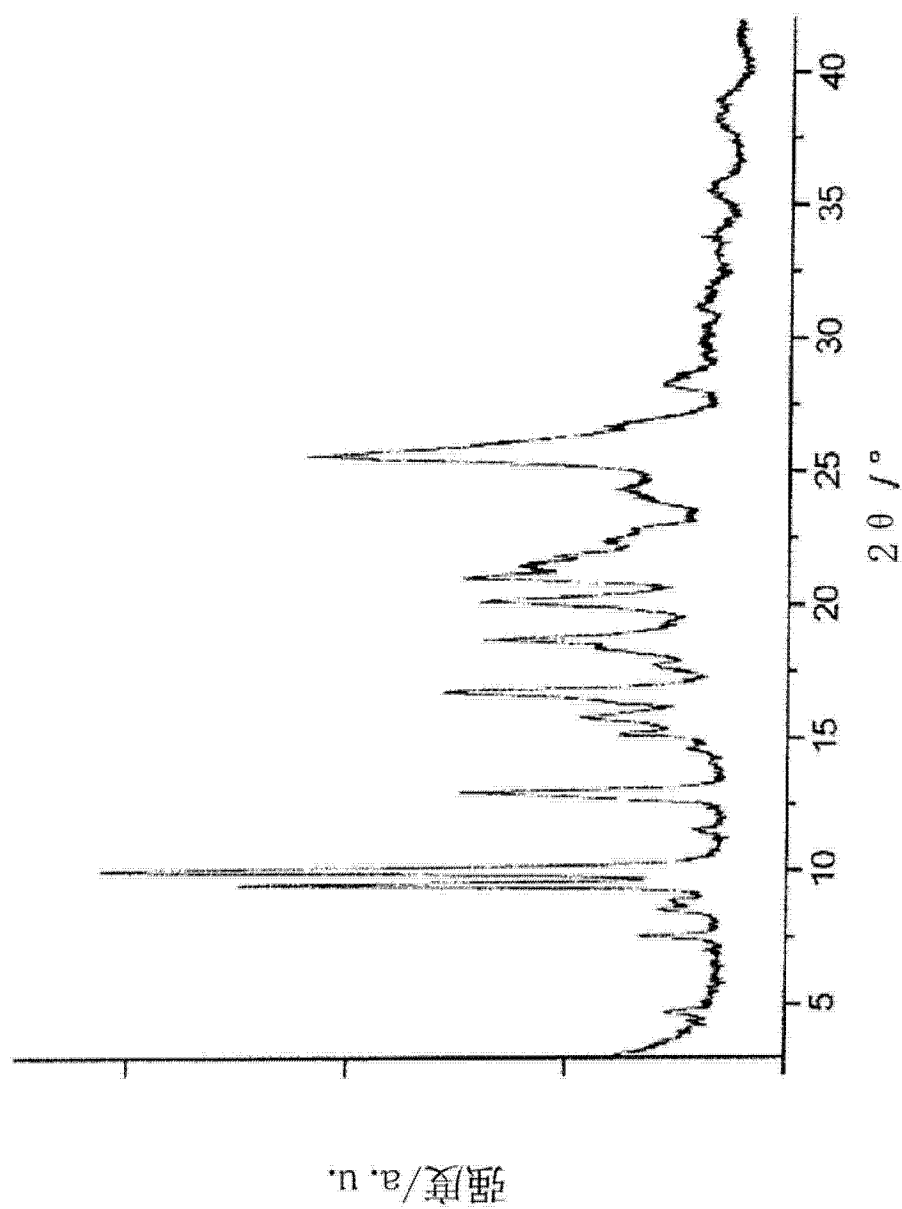


图 2

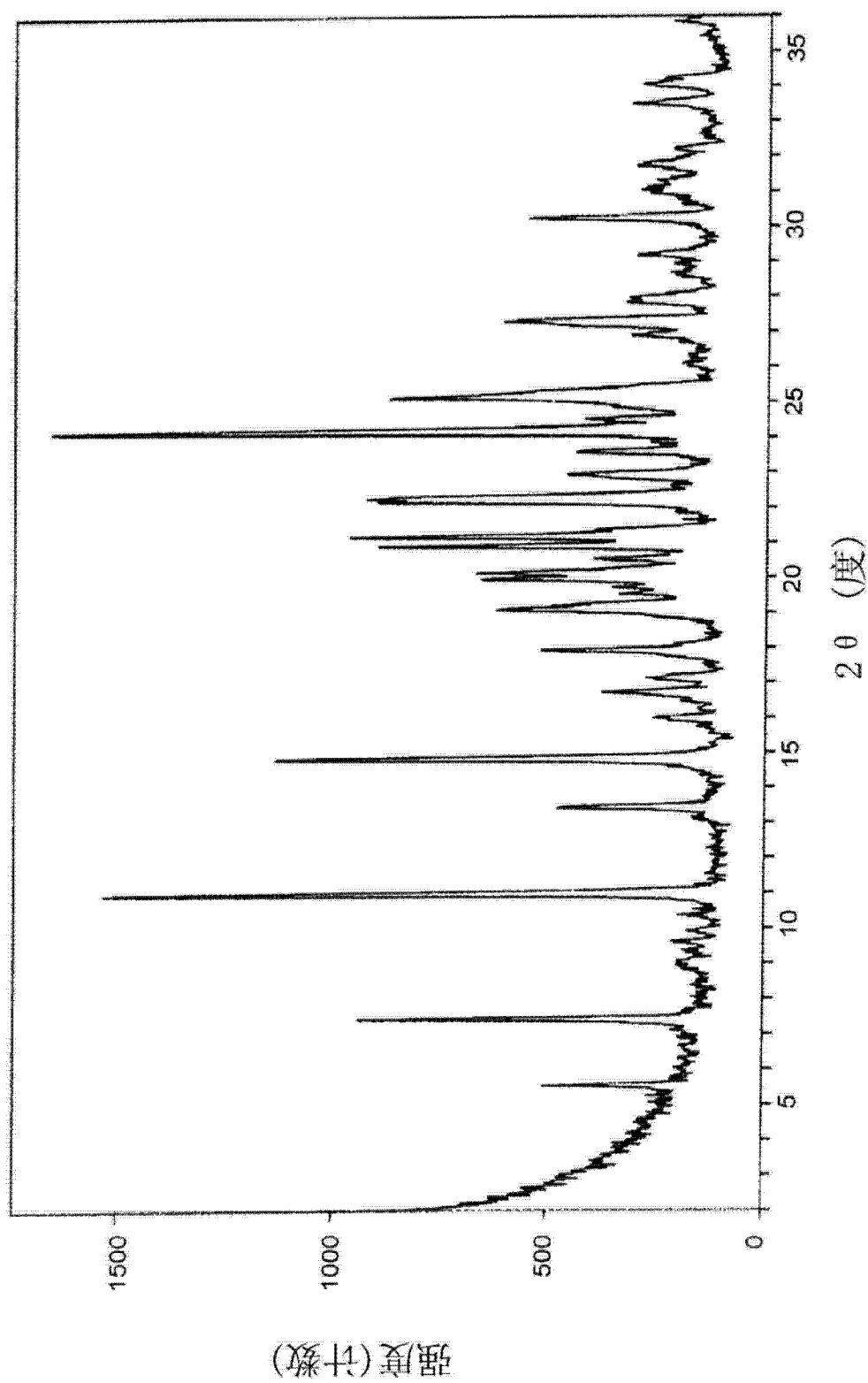


图 3

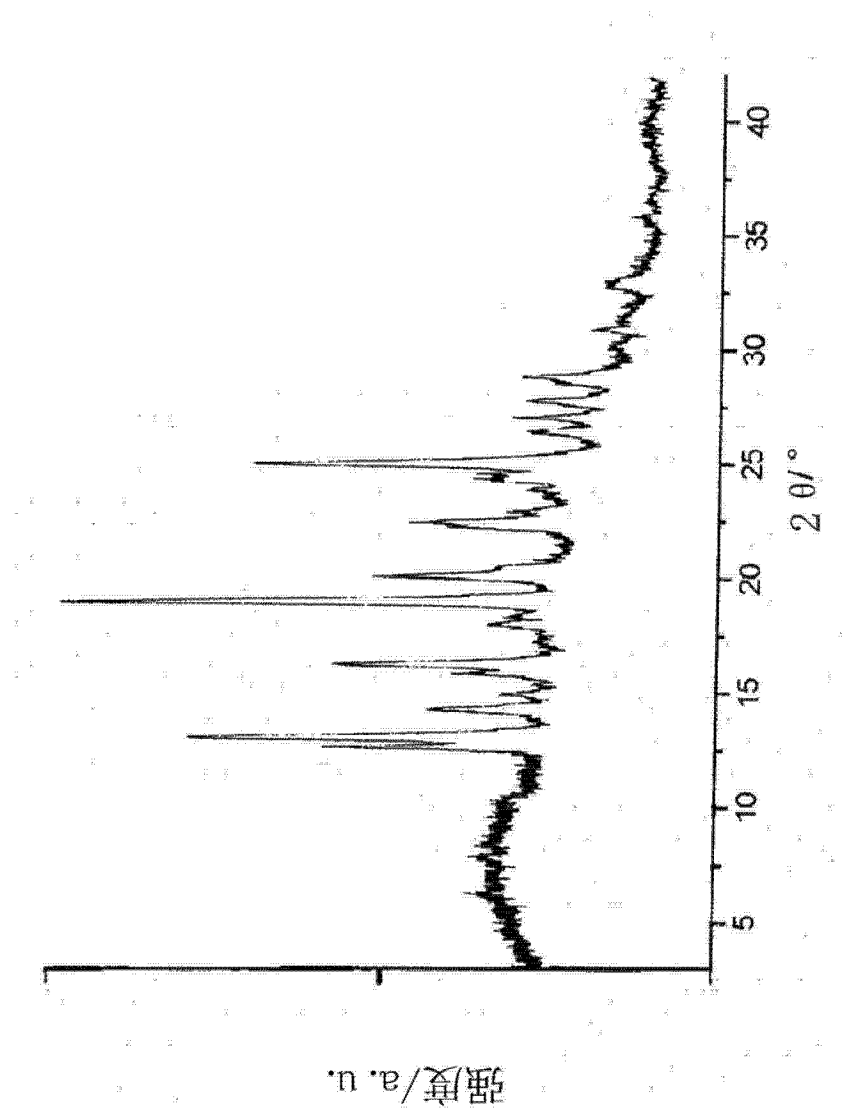


图 4

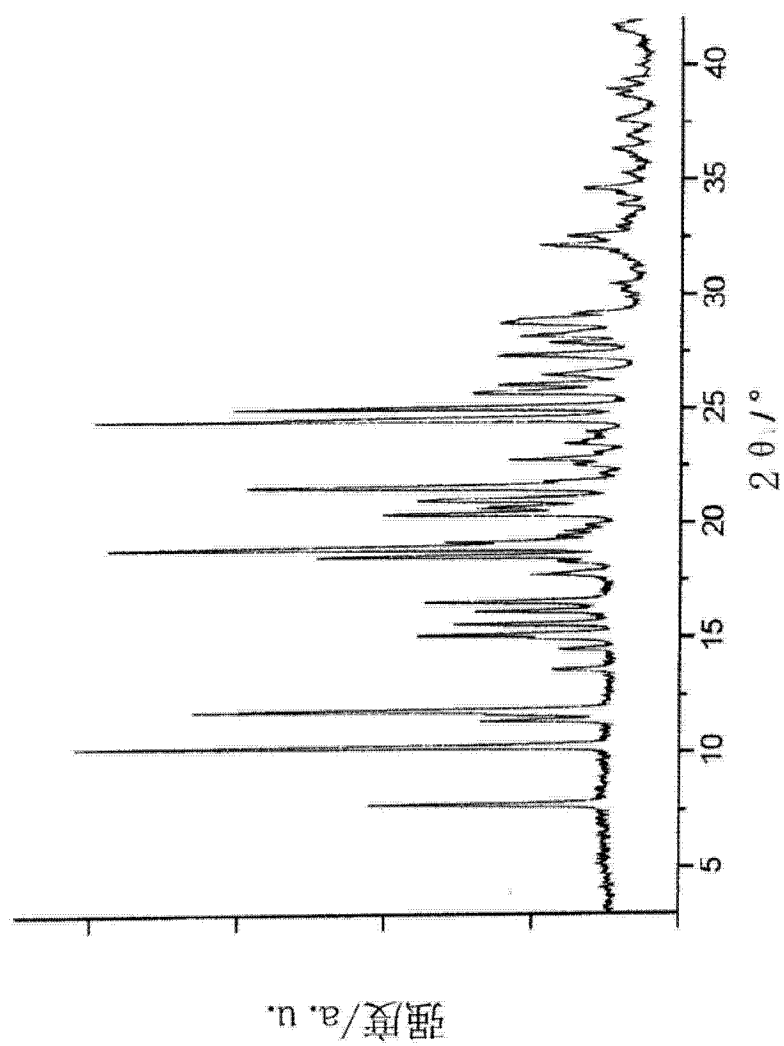


图 5

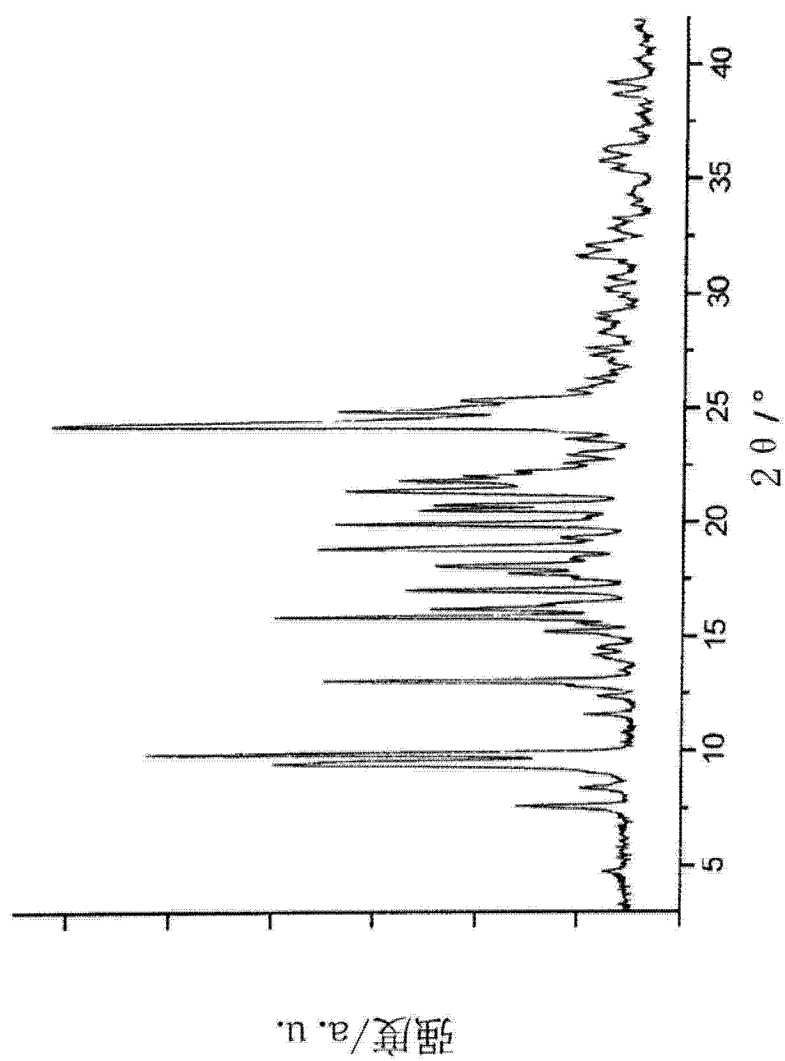


图 6

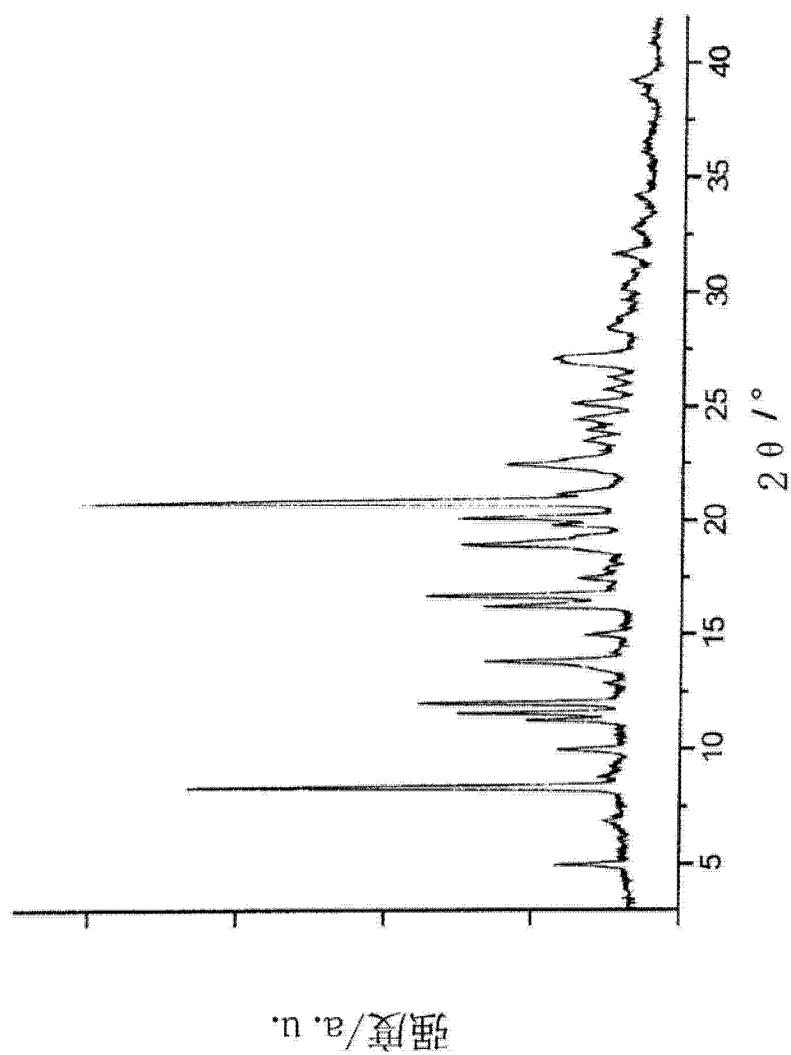


图 7

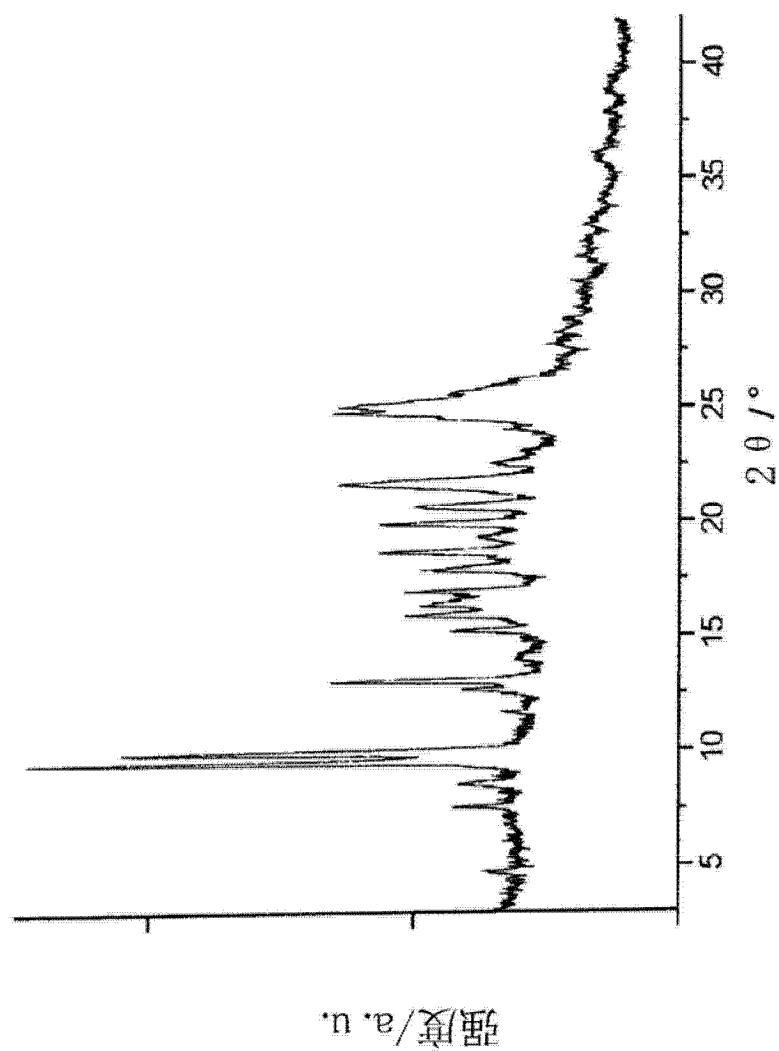


图 8

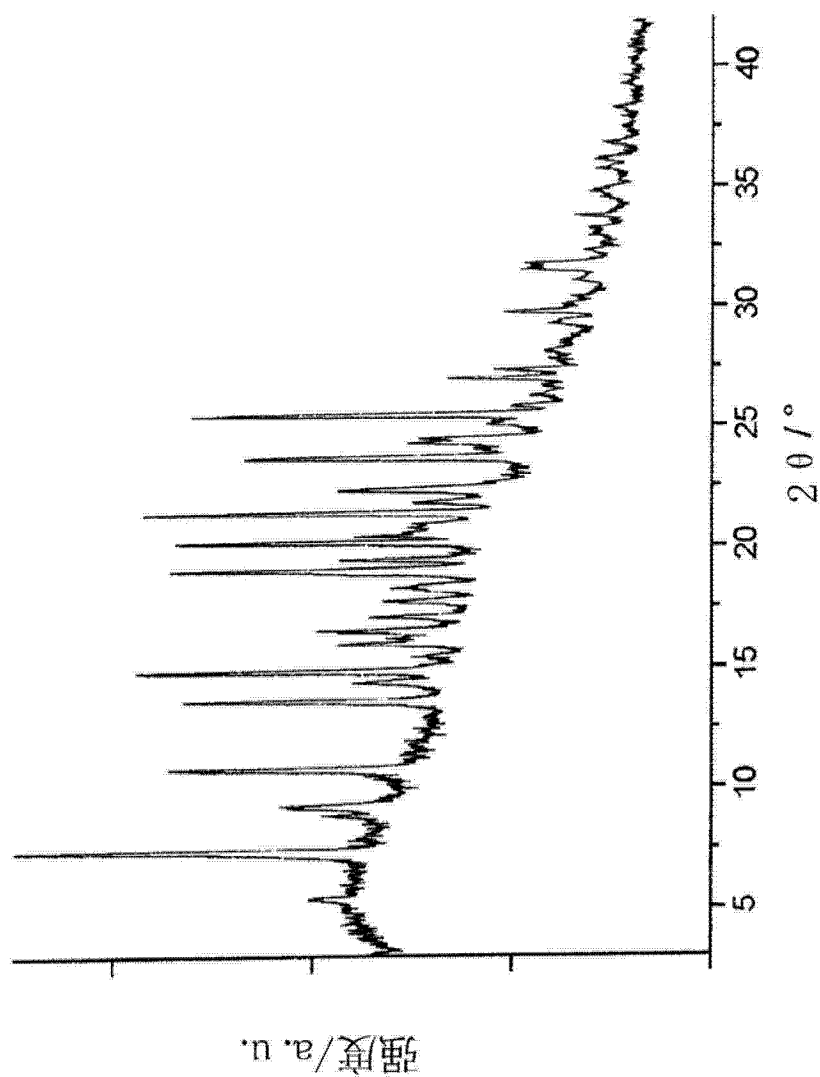


图 9

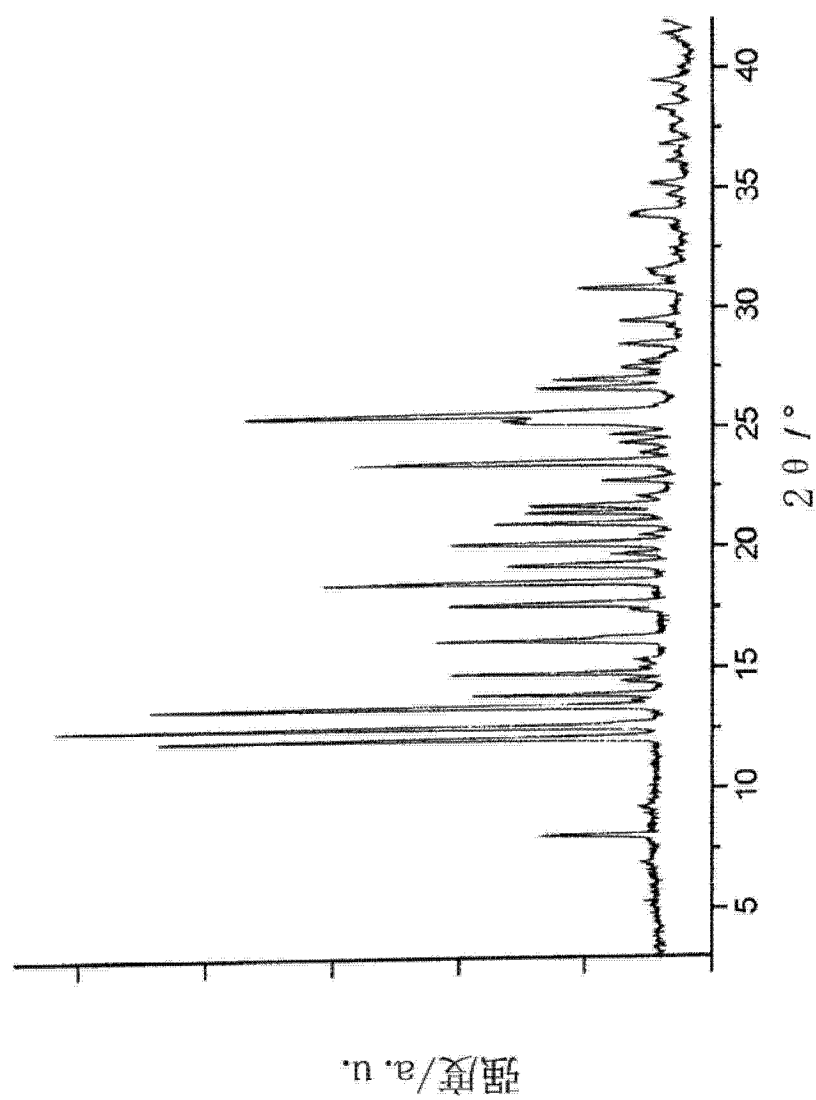


图 10

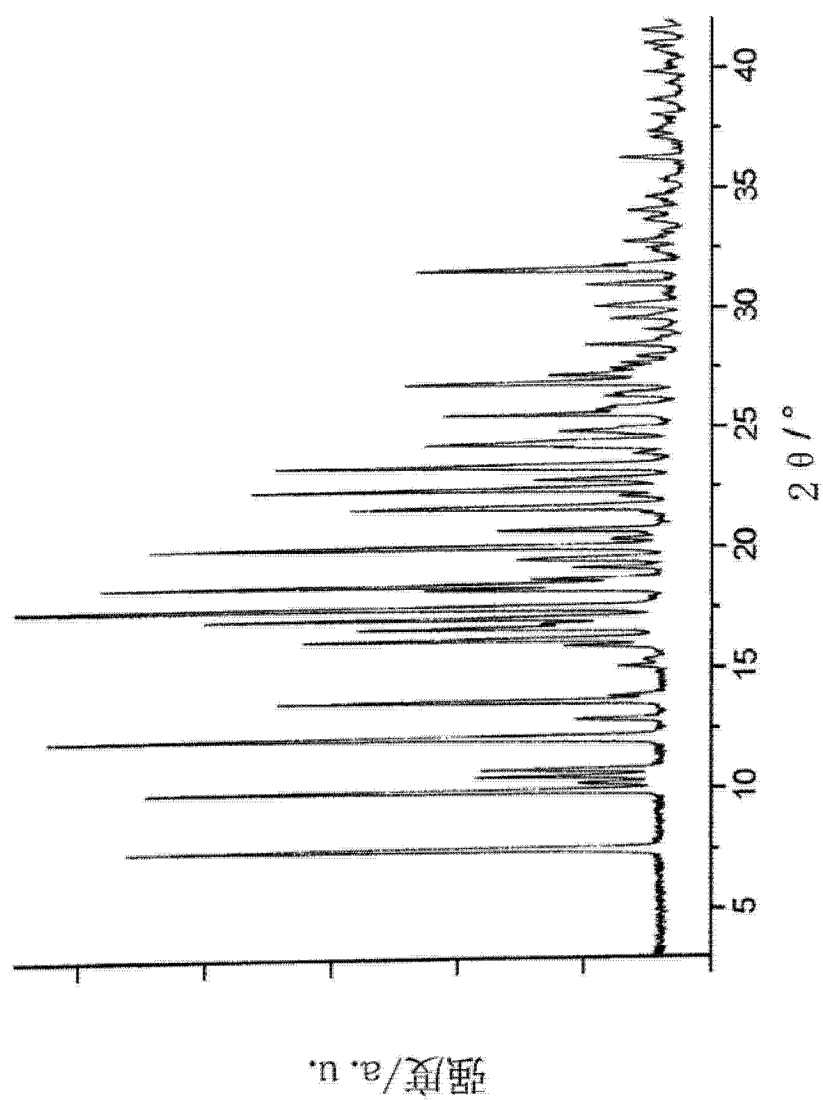


图 11

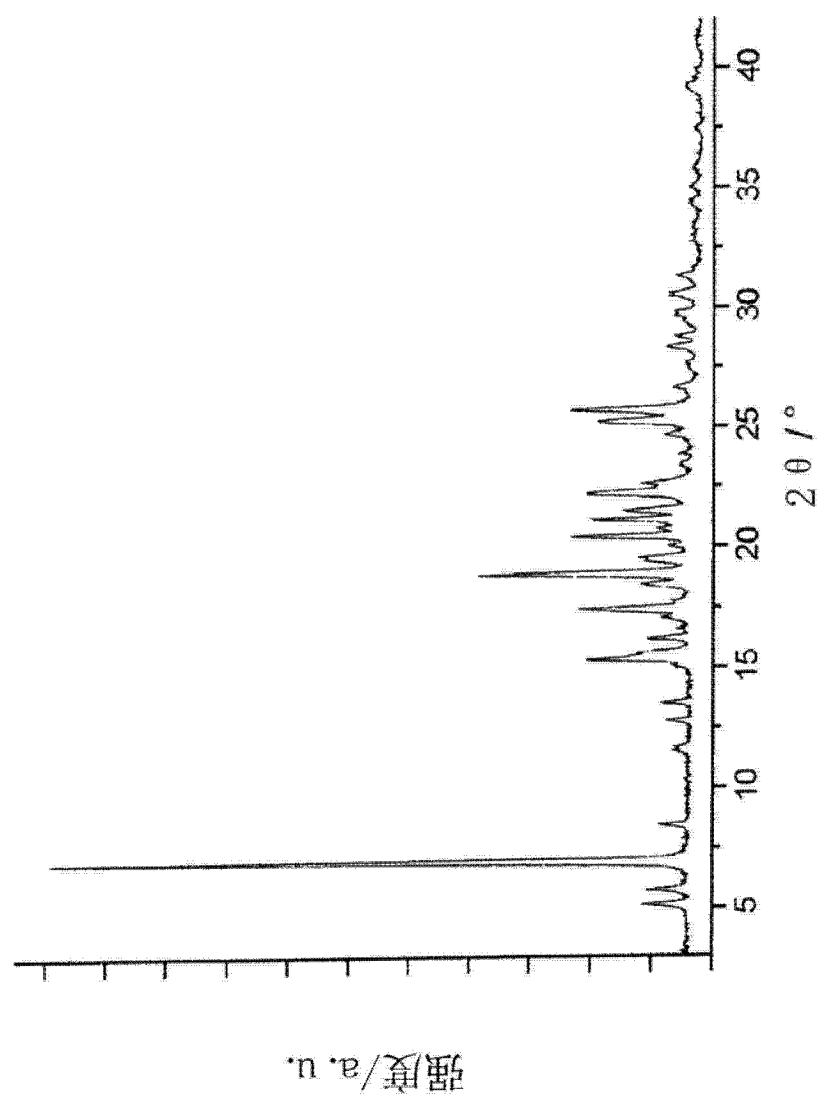


图 12

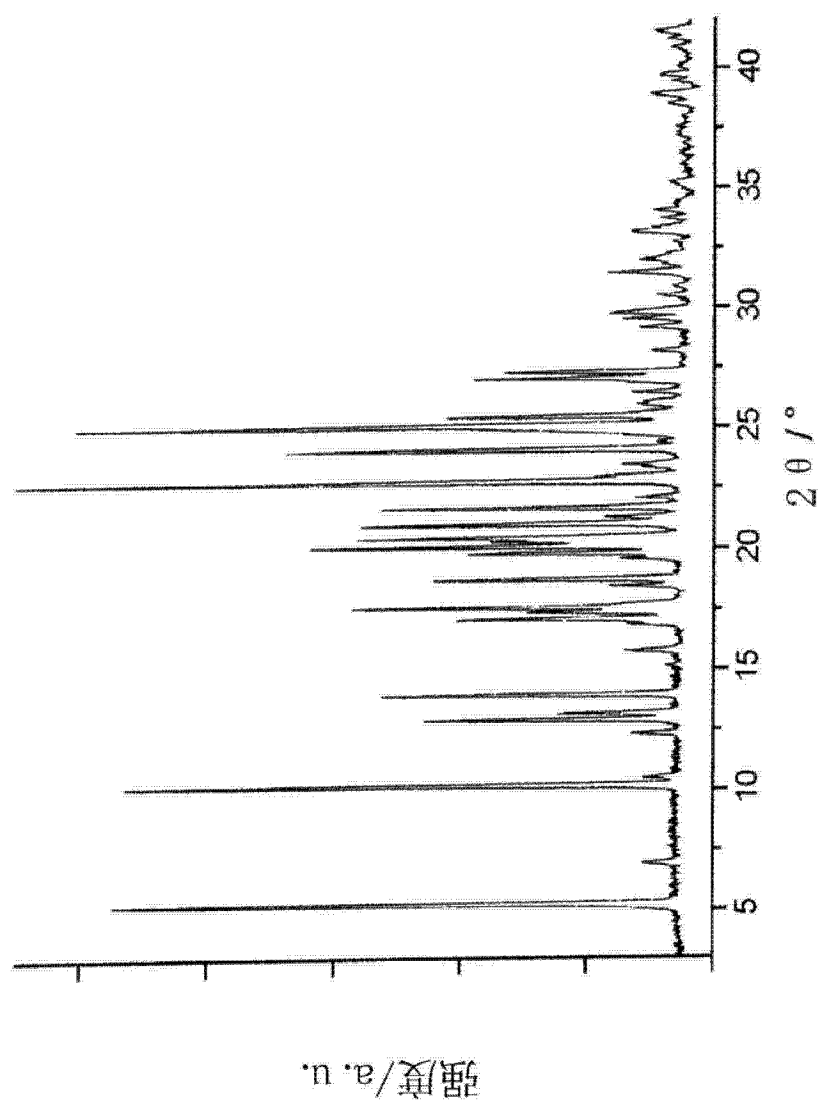


图 13

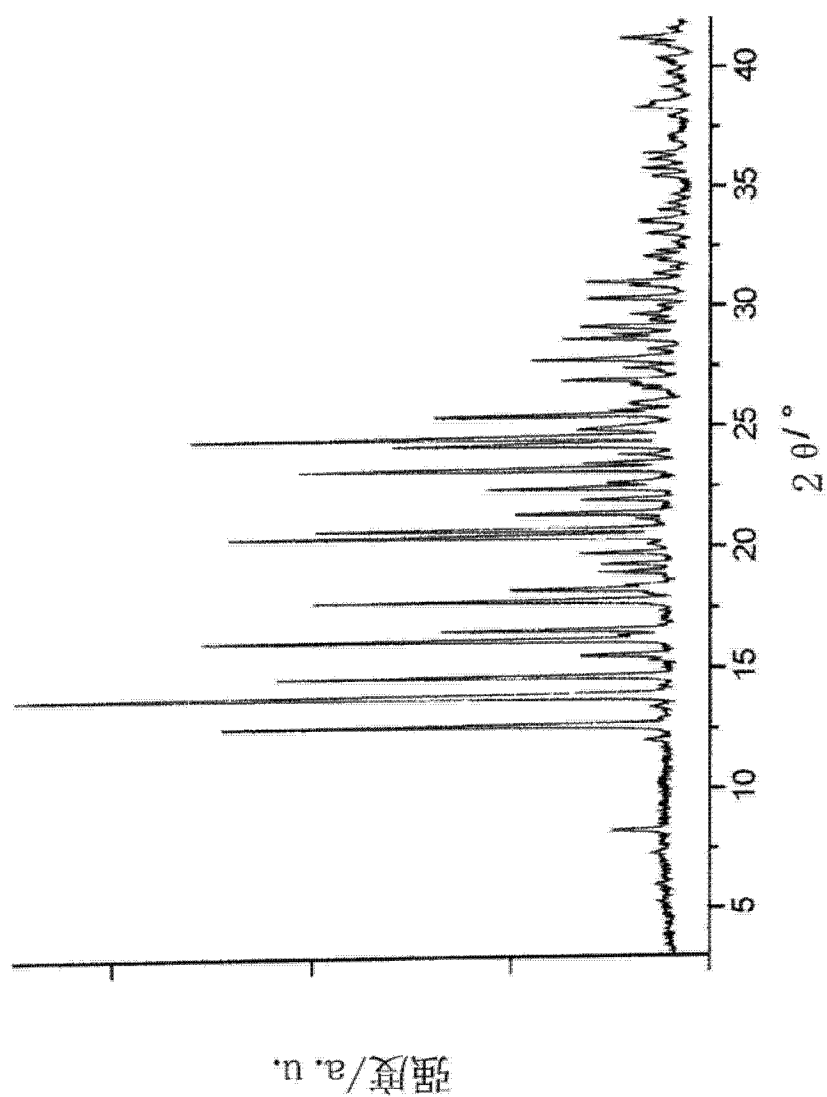


图 14

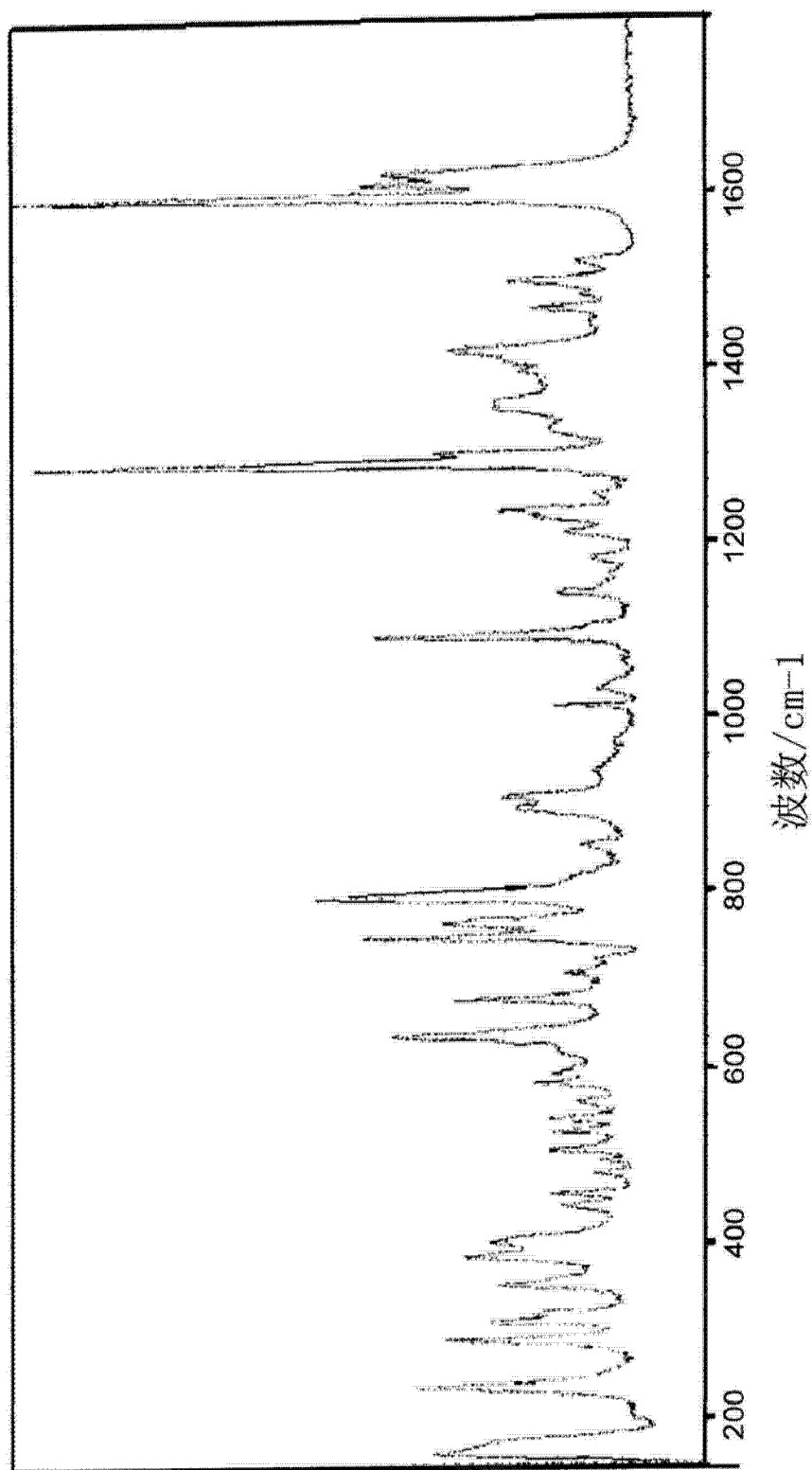


图 15

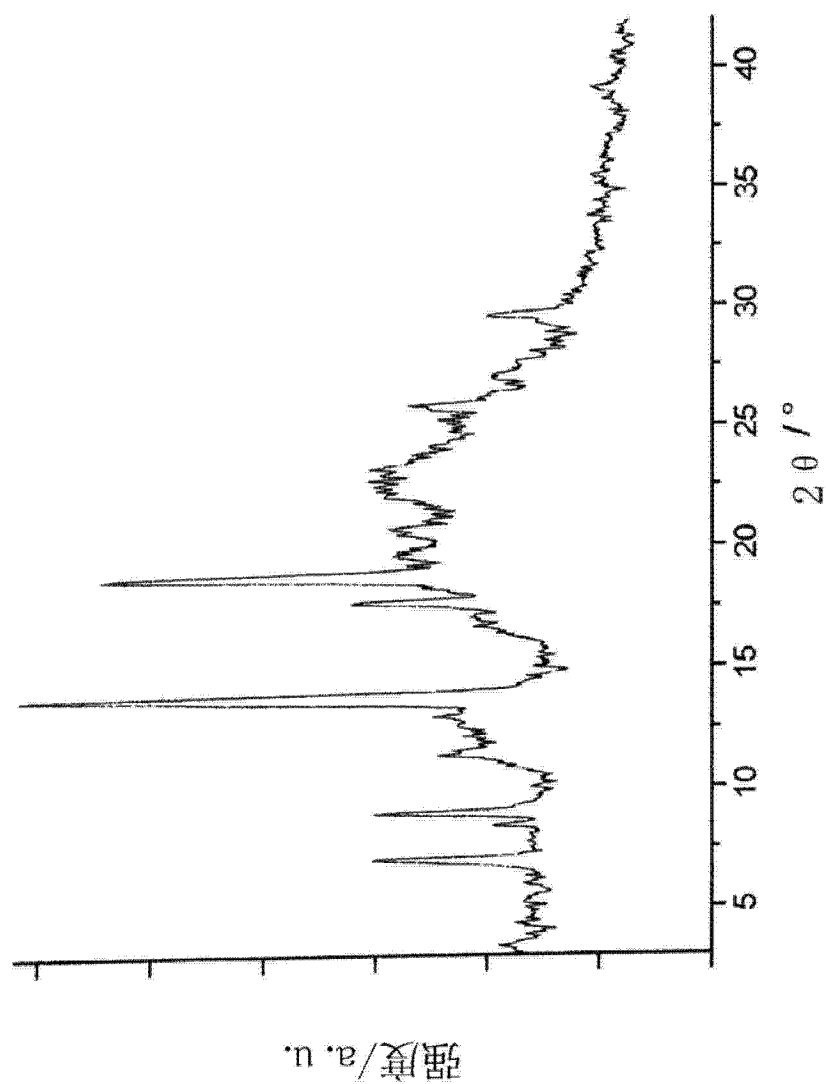


图 16

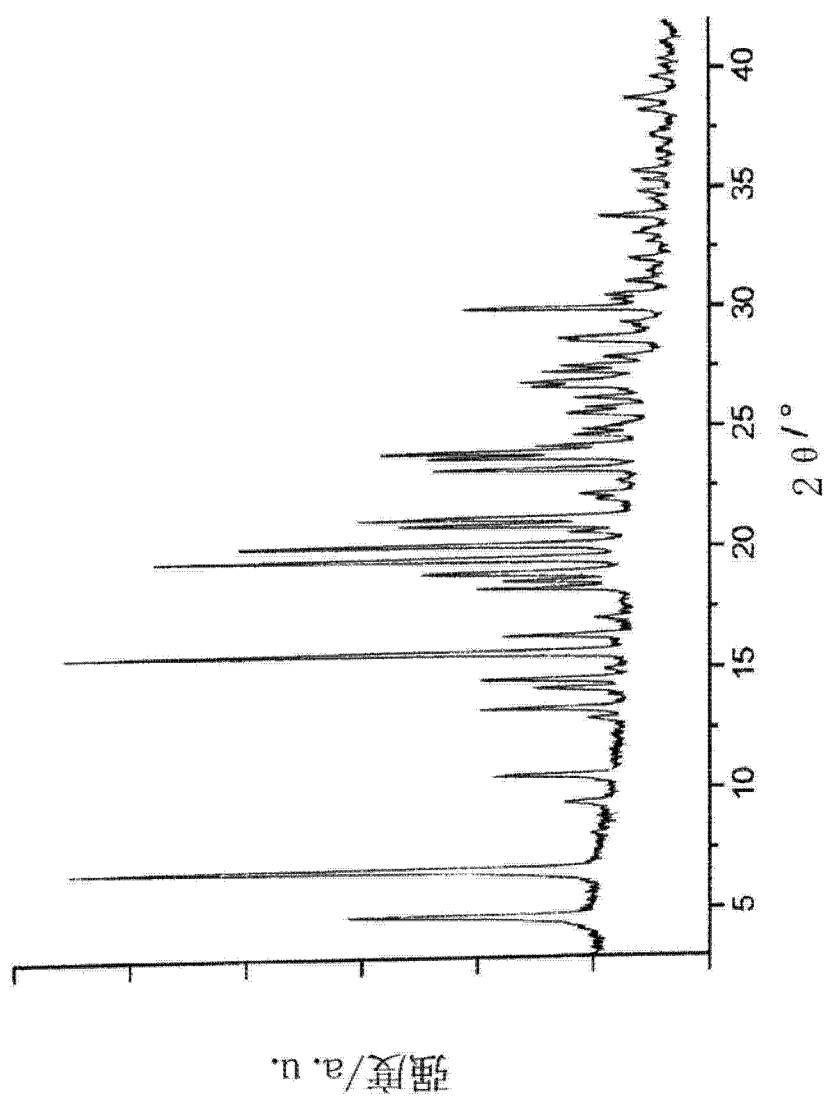


图 17

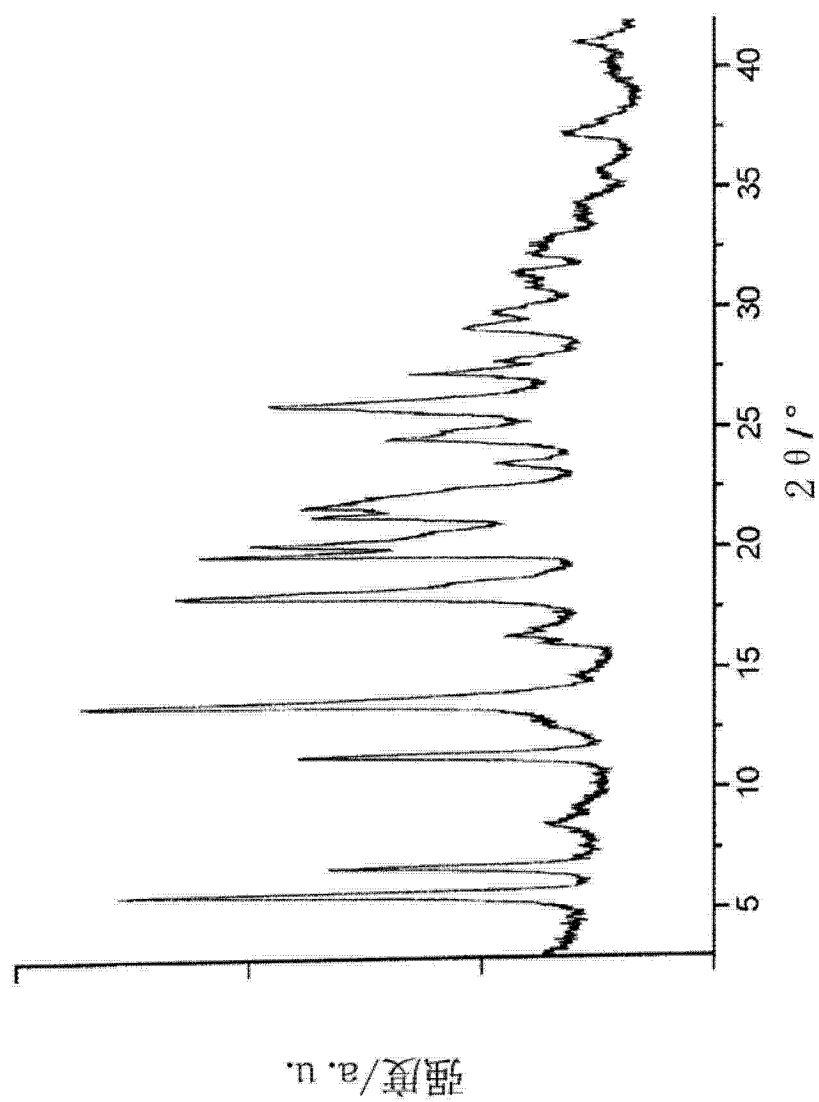


图 18

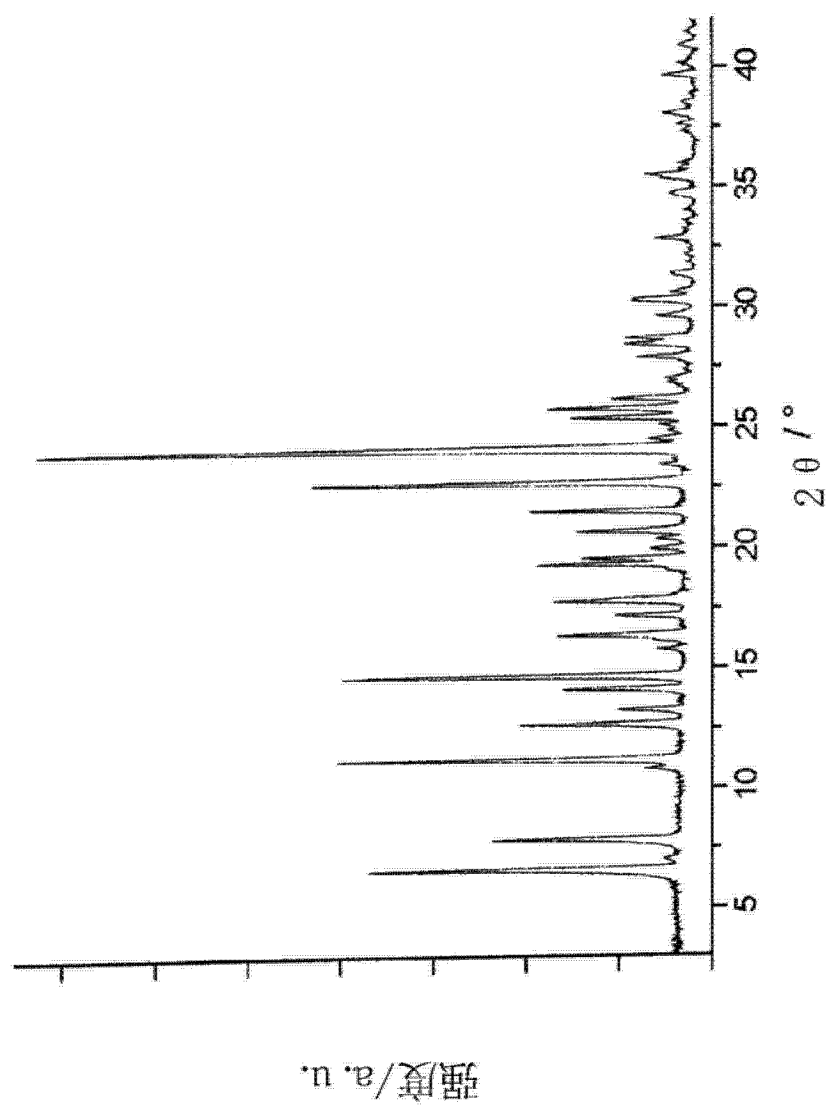


图 19

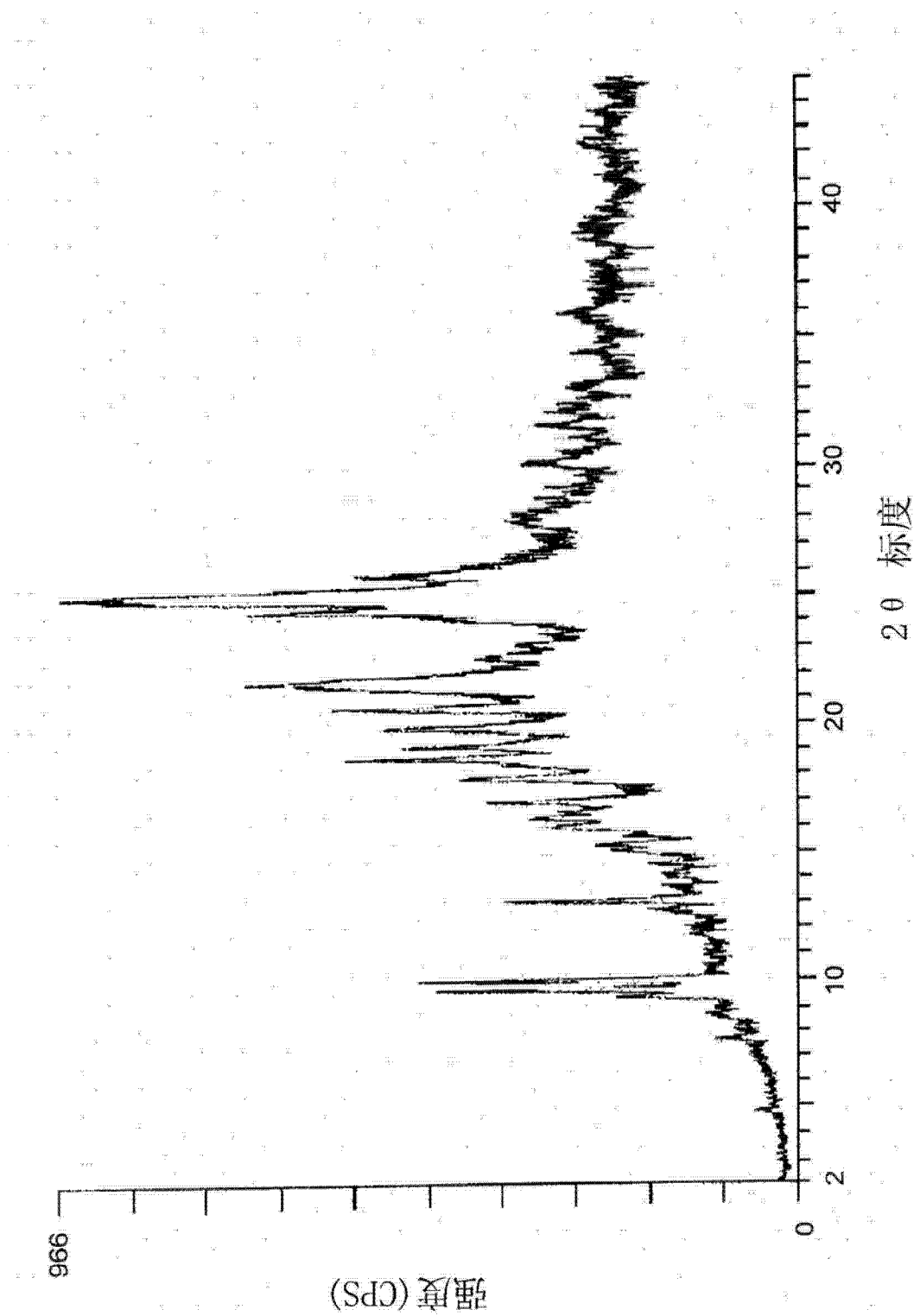


图 20

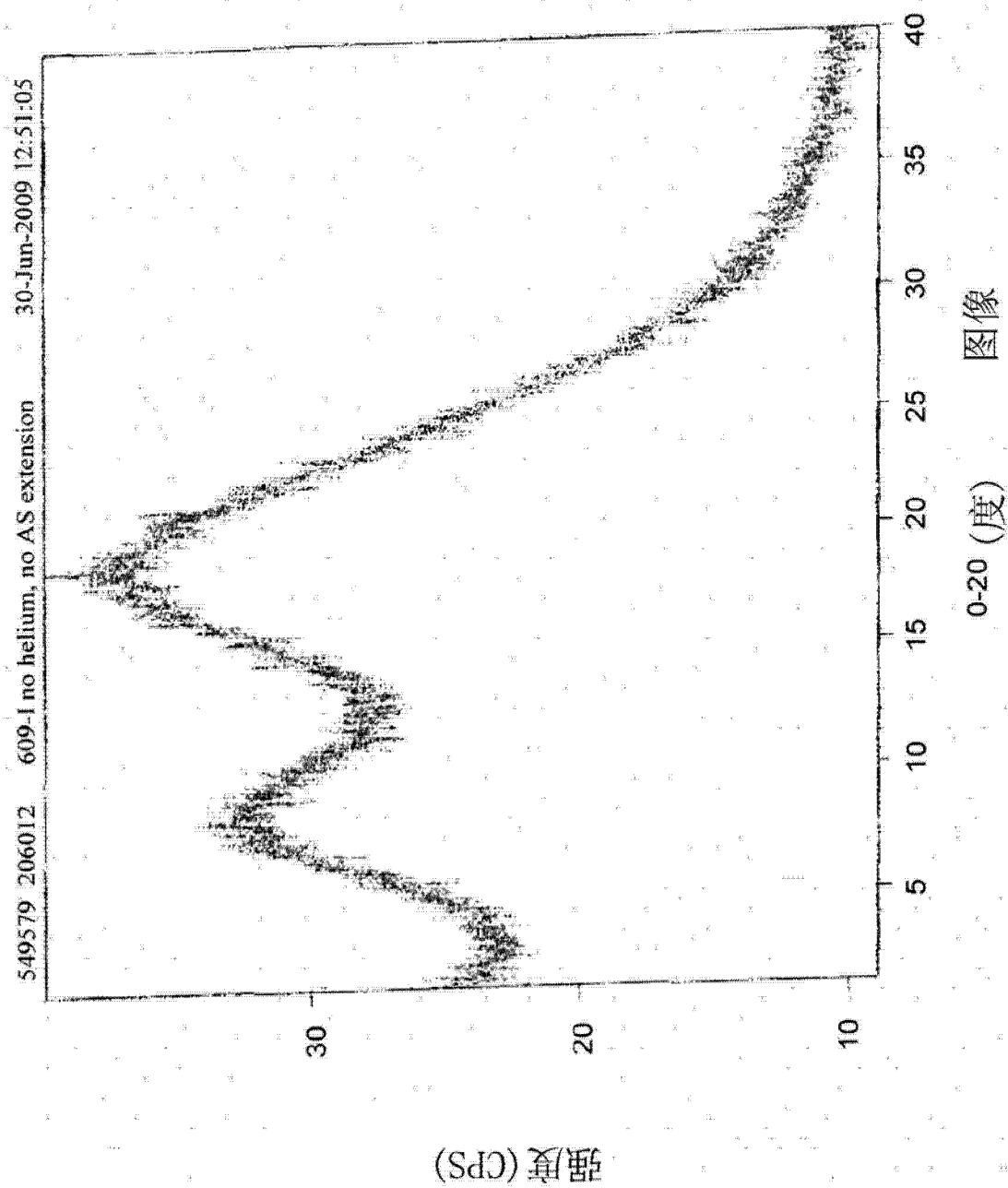


图 21

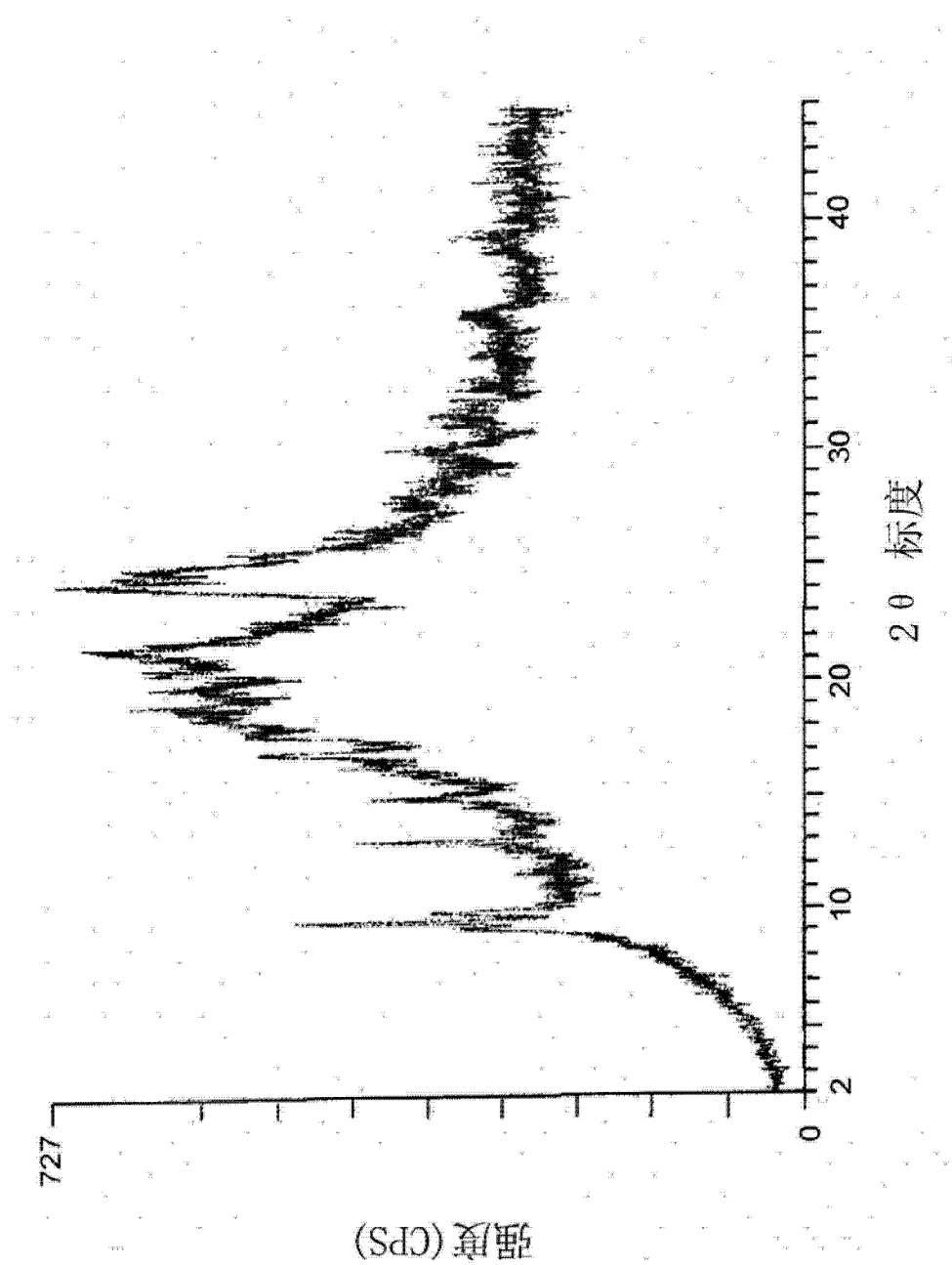


图 22

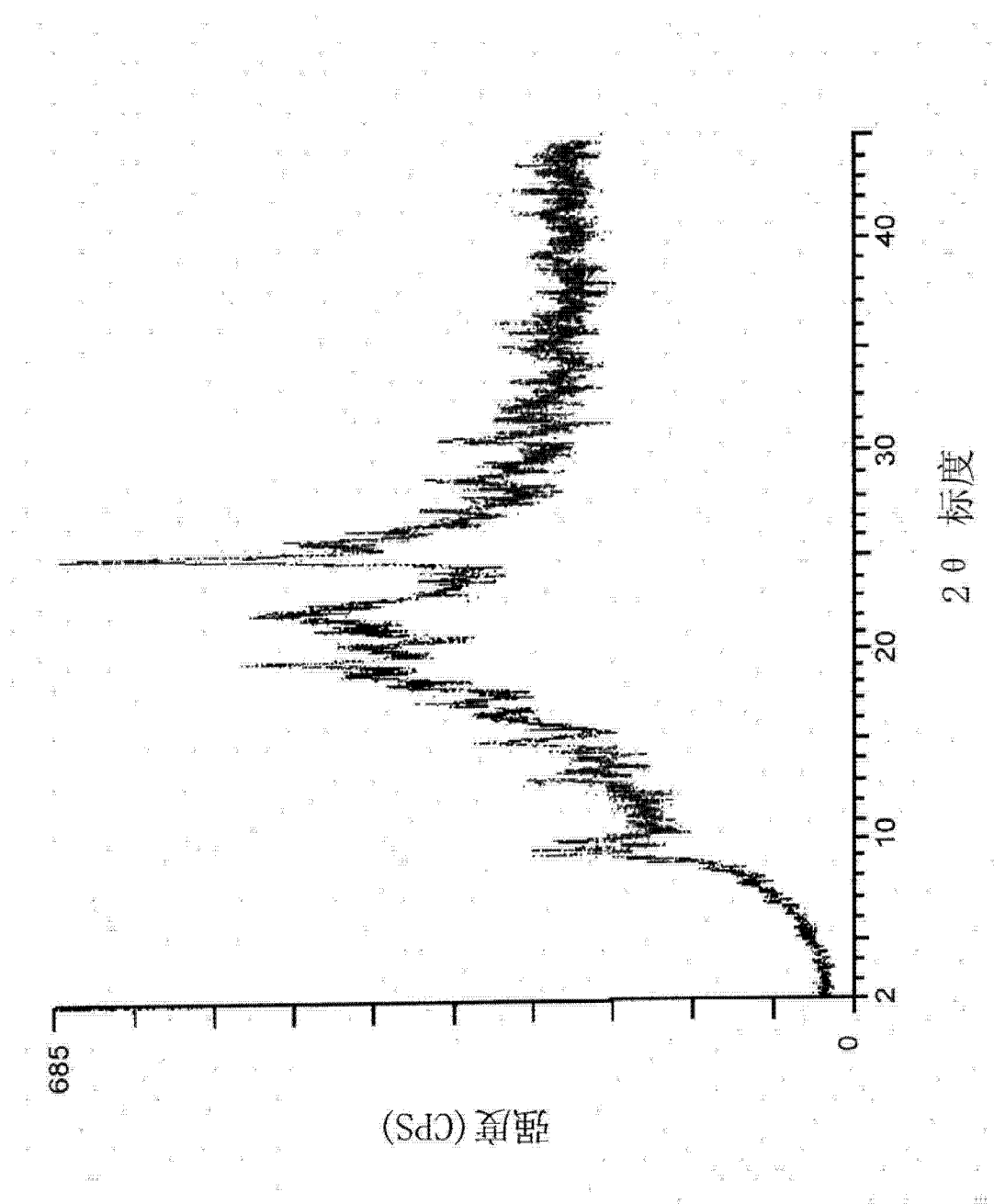


图 23

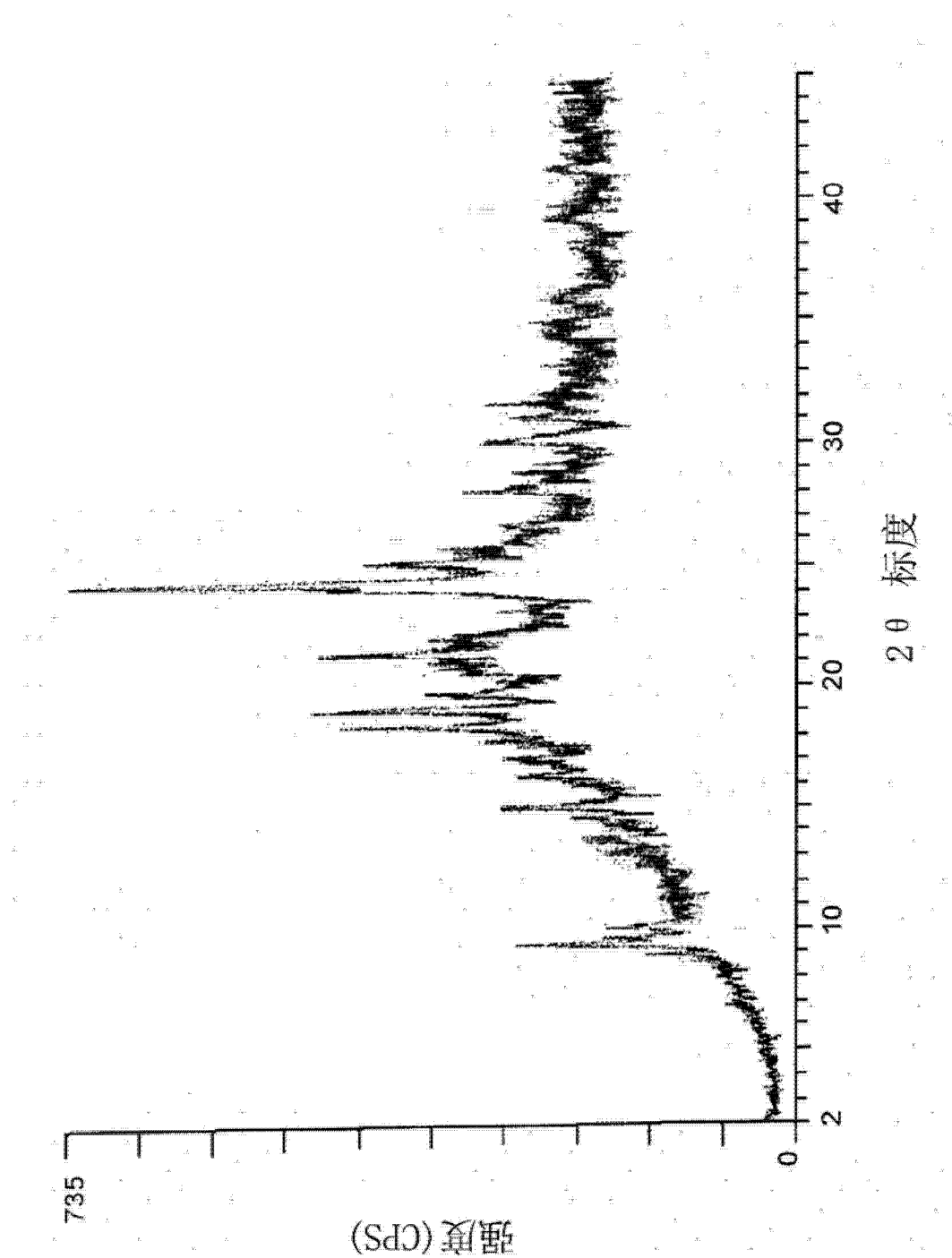


图 24

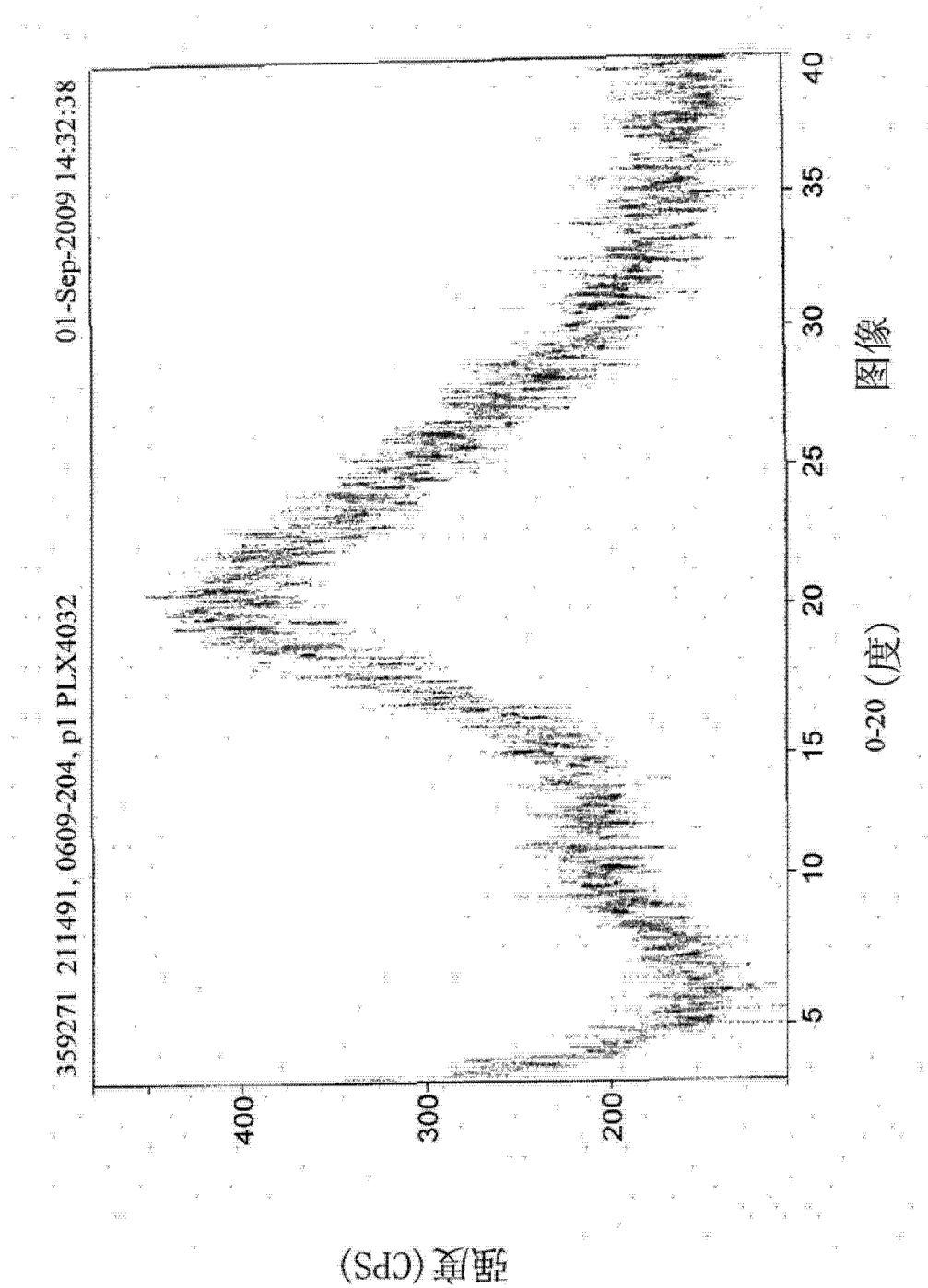


图 25

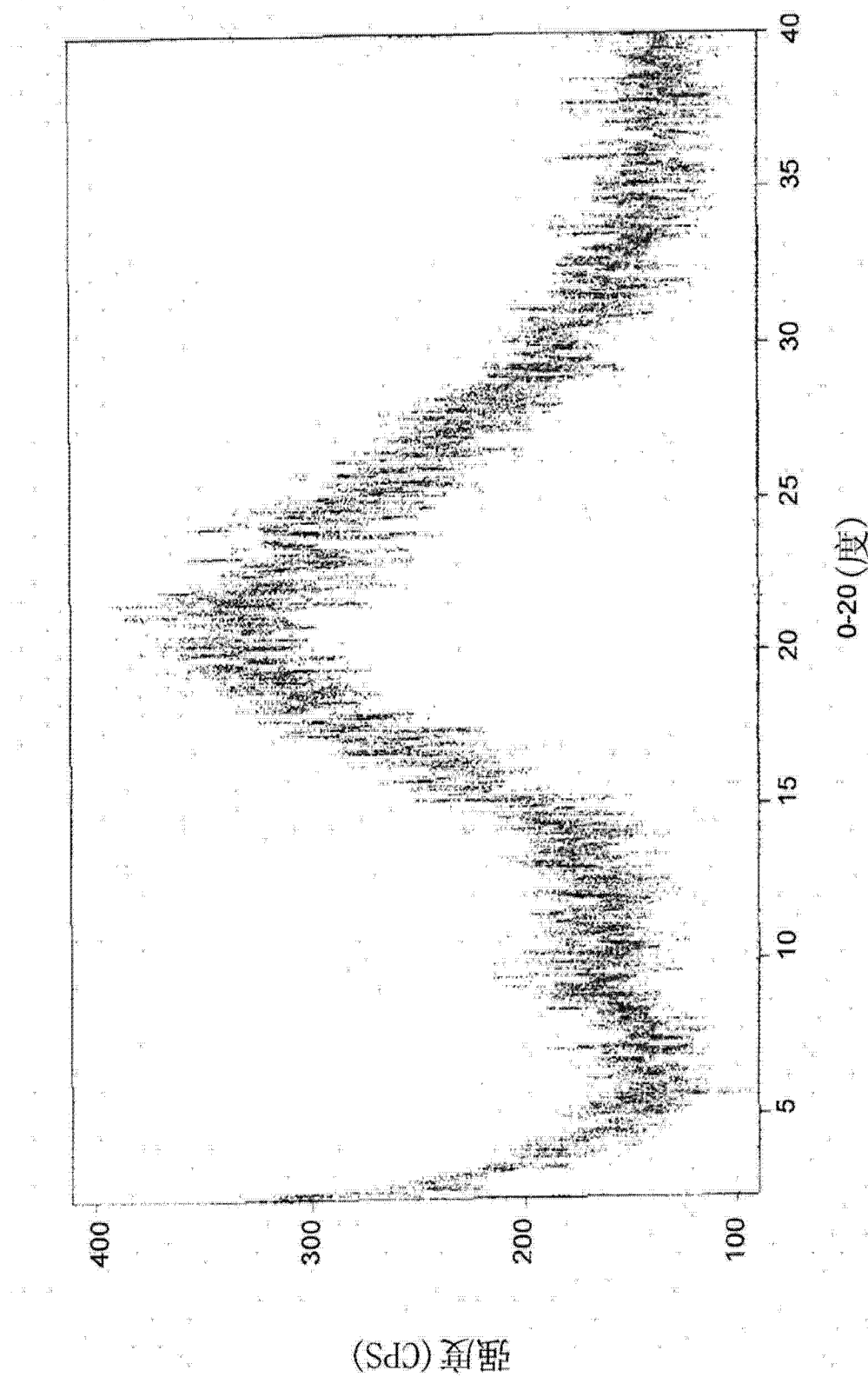


图 26

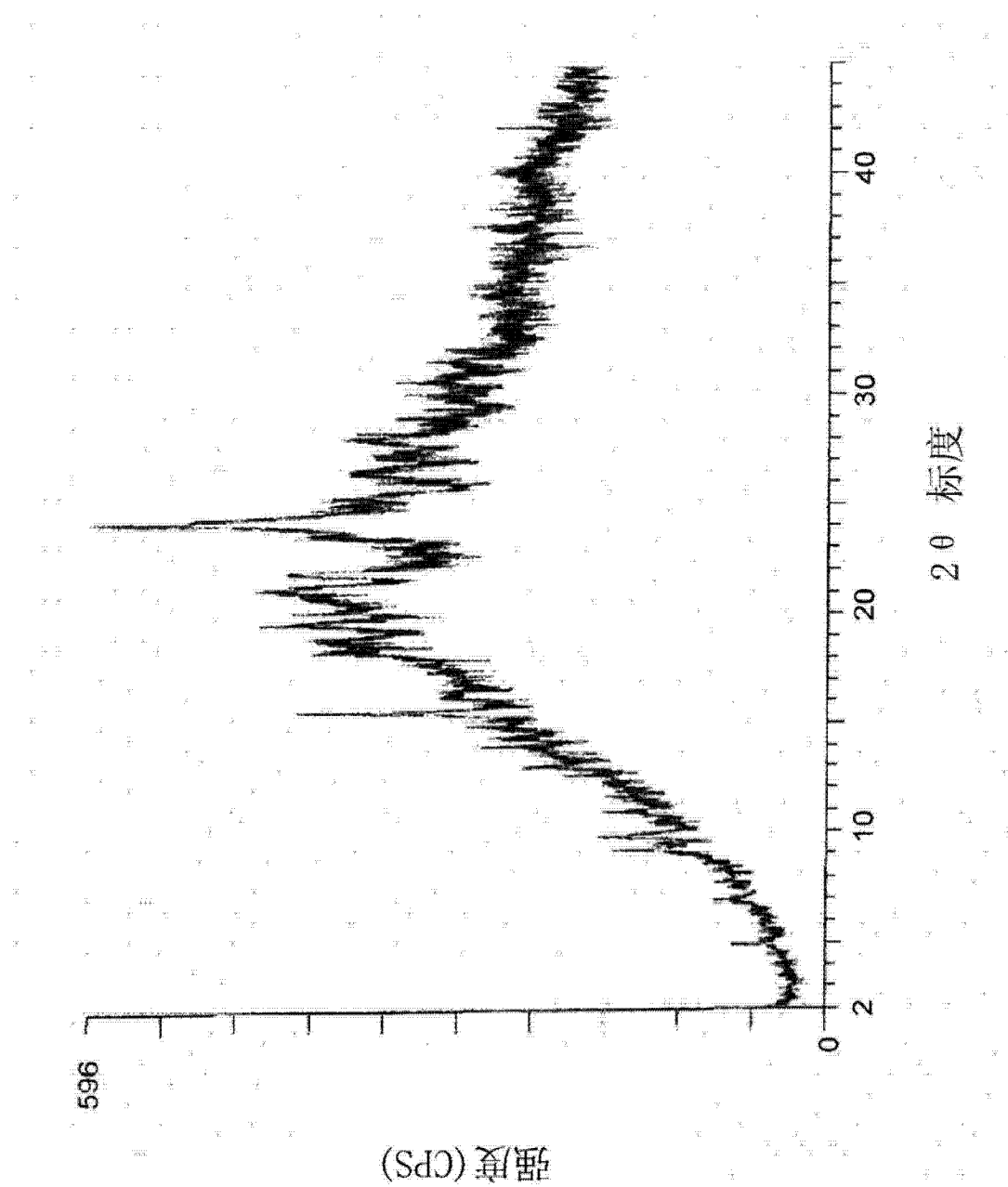


图 27

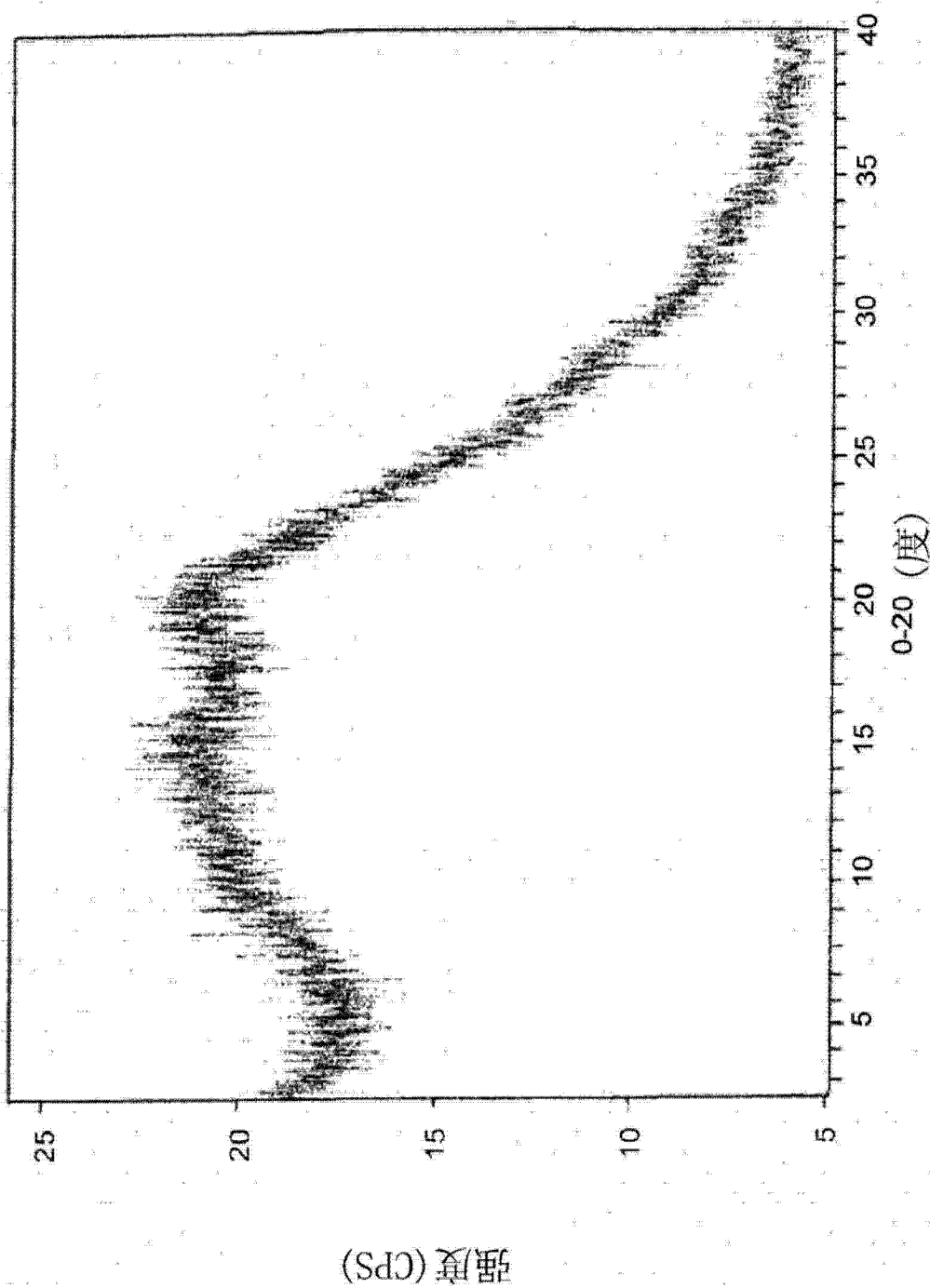


图 28

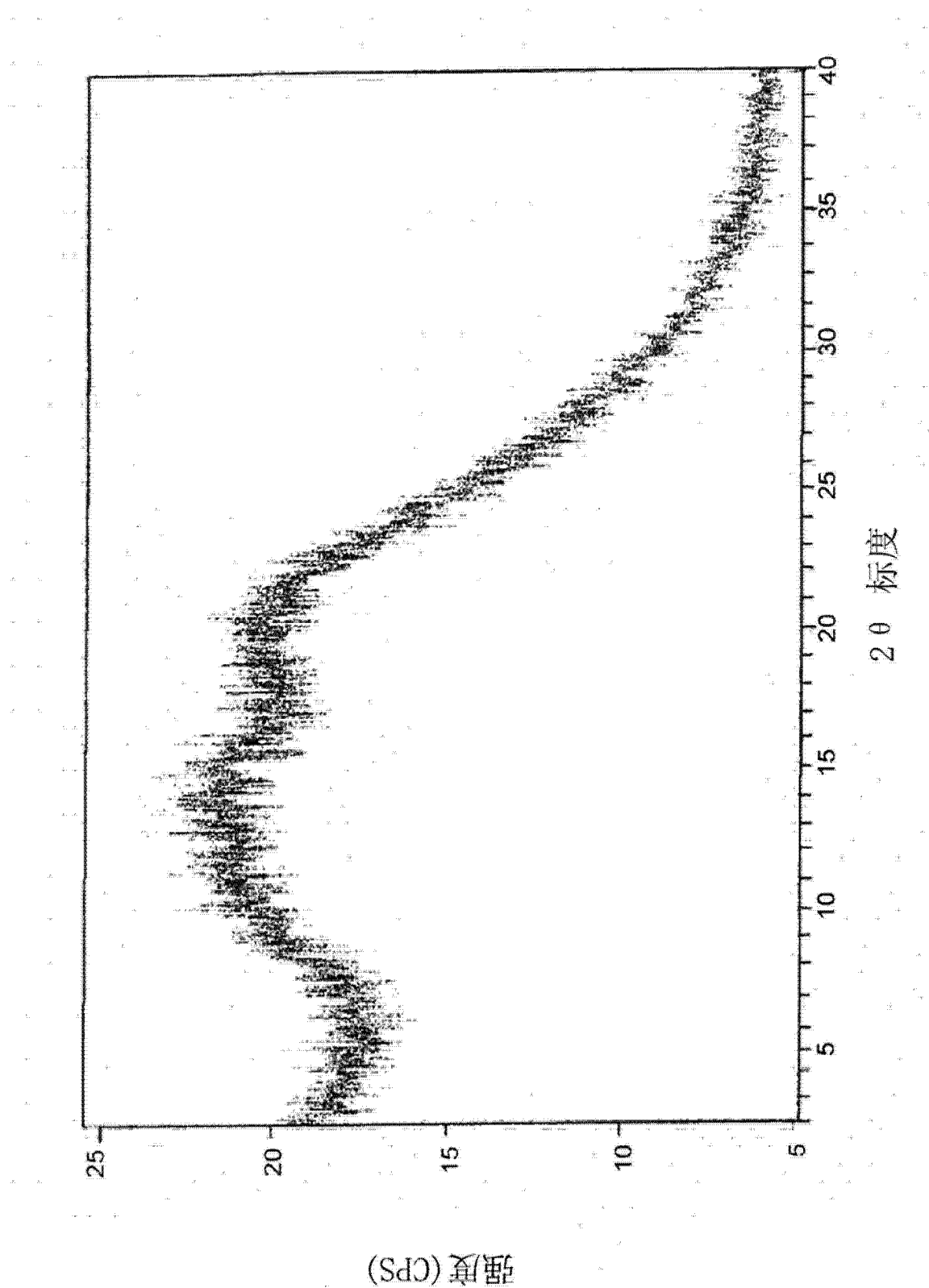


图 29