(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118401525 A
(43)申请公布日 2024.07.26

(21)申请号 202280083751.7
(22)申请日 2022.12.16
(30)优先权数据
63/290,136 2021.12.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/081795 2022.12.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/114995 EN 2023.06.22
(71)申请人 辉瑞有限公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 卡罗琳·伊薇特·普鲁克斯-拉弗朗斯
艾瑞卡·沃科瓦
小约翰·C·阿梅迪欧
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 高瑜 郑霞
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

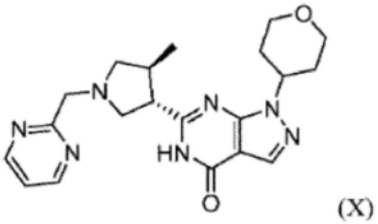
权利要求书3页 说明书55页 附图30页

(54)发明名称

吡唑并[3,4-D]嘧啶化合物的固体形式

(57)摘要

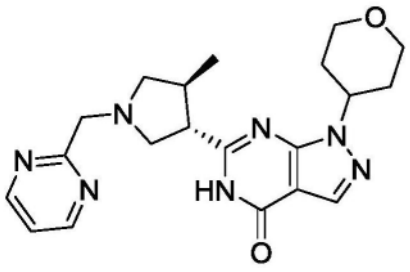
本公开内容提供了6-((3S,4S)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮的固体形式及其制备方法和使用方法。



(X)

CN 118401525 A

1.化合物X的固体形式：



(X)，

其中所述固体形式选自：

形式A:其通过使用Cu Kα辐射在大约18.9°2θ、20.4°2θ和23.1°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征，

形式B:其通过使用Cu Kα辐射在大约8.0°2θ、15.0°2θ和19.3°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征，

形式C:其通过使用Cu Kα辐射在大约15.0°2θ、18.9°2θ和24.7°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征,以及

形式D:其通过使用Cu Kα辐射在大约6.8°2θ、9.1°2θ和15.5°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

2.根据权利要求1所述的固体形式,其中所述固体形式是形式A。

3.根据权利要求2所述的固体形式,其中所述形式A通过使用Cu Kα辐射在大约9.6±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ和23.1±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

4.根据权利要求2所述的固体形式,其中所述形式A通过使用Cu Kα辐射在大约9.6±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ和24.5±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

5.根据权利要求2所述的固体形式,其中X射线粉末衍射图与图1A中阐述的X射线粉末衍射图基本上相同。

6.根据权利要求2-5中任一项所述的固体形式,其中所述形式A通过按照由DSC测量的起始温度在大约155℃和大约168℃之间的吸热事件来表征。

7.根据权利要求2-5中任一项所述的固体形式,其中所述形式A通过按照由DSC测量的峰值温度为大约162℃的吸热事件来表征。

8.根据权利要求2-5中任一项所述的固体形式,其中所述形式A通过与图2中阐述的DSC热谱图基本上相同的DSC热谱图来表征。

9.根据权利要求2-8中任一项所述的固体形式,其中所述形式A通过按照由TGA测量的在大约150℃和大约225℃之间大约0.11％的重量损失来表征。

10.根据权利要求1所述的固体形式,其中所述固体形式是形式B。

11.根据权利要求10所述的固体形式,其中所述形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ和26.9±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

12.根据权利要求10所述的固体形式,其中所述形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ和26.9

±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

13.根据权利要求10所述的固体形式,其中X射线粉末衍射图与图12中阐述的X射线粉末衍射图基本上相同。

14.根据权利要求10-13中任一项所述的固体形式,其中所述形式B通过按照由DSC测量的起始温度为大约39℃、127℃和/或162℃的吸热事件来表征。

15.根据权利要求10-14中任一项所述的固体形式,其中所述形式B通过按照由DSC测量的峰值温度为大约85℃、131℃和/或163℃的吸热事件来表征。

16.根据权利要求10-15中任一项所述的固体形式,其中所述形式B通过与图19中阐述的DSC热谱图基本上相同的DSC热谱图来表征。

17.根据权利要求10-16中任一项所述的固体形式,其中所述形式B通过按照由TGA测量的在大约25℃和大约100℃之间大约4%的重量损失来表征。

18.根据权利要求1所述的固体形式,其中所述固体形式是形式C。

19.根据权利要求18所述的固体形式,其中所述形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.2°2θ、8.7±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ和24.7±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

20.根据权利要求18所述的固体形式,其中所述形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.2°2θ、8.7±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、24.7±0.2°2θ和26.2±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

21.根据权利要求18所述的固体形式,其中X射线粉末衍射图与图26中阐述的X射线粉末衍射图基本上相同。

22.根据权利要求1所述的固体形式,其中所述固体形式是形式D。

23.根据权利要求22所述的固体形式,其中所述形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ和25.8±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

24.根据权利要求22所述的固体形式,其中所述形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ、13.6±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ和25.8±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

25.根据权利要求22所述的固体形式,其中X射线粉末衍射图与图27中阐述的X射线粉末衍射图基本上相同。

26.根据权利要求22-25中任一项所述的固体形式,其中所述形式D通过按照由DSC测量的起始温度在大约45℃和大约50℃之间的吸热事件来表征。

27.一种药物组合物,包含根据权利要求1至26中任一项所述的固体形式和药学上可接受的载体或赋形剂。

28.一种治疗或预防心血管疾病或紊乱的方法,包括向有相应需要的受试者施用根据权利要求1-26中任一项所述的固体形式或根据权利要求27所述的药物组合物。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述心血管疾病或紊乱是全身性高血压、肺动脉高压、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、中风、血栓形成、经皮腔内冠状动脉成形术后、外周血管疾病、与心血管问题相关的肾脏疾病、心绞痛(包括稳定型心绞痛、UI1稳定型心绞痛和变异型(Prinzmetal)心绞痛)、主动脉疾病、马凡综合征、心肌疾病、先天性

心脏病、深静脉血栓形成、心力衰竭、心包疾病、心脏瓣膜疾病或风湿性心脏病。

吡唑并[3,4-D]嘧啶化合物的固体形式

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2021年12月16日提交的美国申请第63/290,136号的优先权和权益，该美国申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 磷酸二酯酶(PDE)酶家族水解cGMP和cAMP。PDE9酶选择性地水解cGMP而不是cAMP。已经发现PDE9存在于多种人类组织,即睾丸、大脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺和脾中,以及存在于多种组织的人类脉管系统内的平滑肌细胞中。

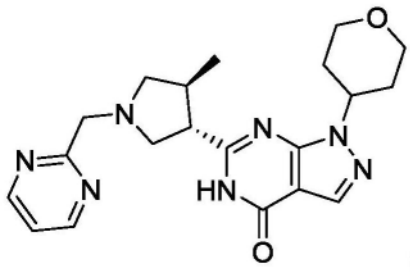
[0005] 心血管系统、神经系统和免疫系统中的多种生理过程受NO/cGMP途径控制,该NO/cGMP途径包括离子通道传导、糖原分解、细胞凋亡和平滑肌松弛。在血管中,血管平滑肌的松弛导致血管舒张和增加的血流量。通过减少或防止PDE9对cGMP的水解,PDE9抑制剂提高cGMP的细胞内水平,从而增强或延长其作用。

[0006] 因此,对有效治疗可以通过抑制PDE9而调节或正常化的状况的PDE9抑制剂存在需求。本公开内容解决了这样的需求。

[0007] 概述

[0008] 本公开内容提供了6-((3S,4S)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮的固体形式及其制备方法和使用方法。

[0009] 在一个方面中,本公开内容提供了具有以下结构的6-((3S,4S)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(化合物X)的固体形式A：

[0010] 
(X),

[0011] 其中固体形式A通过使用Cu Kα辐射在大约18.9°2θ、20.4°2θ和23.1°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

[0012] 在另一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式B,其中固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0°2θ、15.0°2θ和19.3°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

[0013] 在又一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式C,其中固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6°2θ、8.7°2θ、15.0°2θ和18.9°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

[0014] 在又一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式D,其中固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约9.1°2θ、6.8°2θ和15.5°2θ处具有X射线粉末衍射峰来表征。

[0015] 本公开内容还提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的固体形式A、固体形式B、固体形式C或固体形式D以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0016] 本公开内容还提供了治疗或预防疾病或紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用固体形式A、固体形式B、固体形式C或固体形式D或包含本文公开的固体形式A、固体形式B、固体形式C或固体形式D的药物组合物。

[0017] 附图简述

[0018] 图1A是固体形式A的X射线粉末衍射图(XRPD),示出了从0°2θ到60°2θ的整个角度范围。

[0019] 图1B是固体形式A的XRPD,示出了从约9°2θ到约30°2θ的整个角度范围。

[0020] 图1C是固体形式A的XRPD,示出了从约31°2θ到约55°2θ的整个角度范围。

[0021] 图2是固体形式A的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0022] 图3是固体形式A的热重分析(TG)热谱图。

[0023] 图4是固体形式A的傅里叶变换红外光谱。

[0024] 图5是固体形式A的FT-拉曼光谱。

[0025] 图6是固体形式A的^{13}C固态核磁共振谱。

[0026] 图7是固体形式A的动态蒸气吸附等温线图。

[0027] 图8是固体形式A(未研磨的)的40倍放大率的显微照片。

[0028] 图9是固体形式A(研磨的)的40倍放大率的显微照片。

[0029] 图10是固体形式A(未研磨的)的7倍放大率的显微照片。

[0030] 图11是示出了固体形式A在不同溶剂中的溶解度随温度变化的图。

[0031] 图12是固体形式B的XRPD,示出了从0°2θ到35°2θ的角度范围。

[0032] 图13是固体形式B的一系列VT-XRPD,示出了从0°2θ到35°2θ的角度范围。

[0033] 图14是固体形式B的一系列VT-XRPD,示出了从0°2θ到35°2θ的角度范围。

[0034] 图15是固体形式B的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0035] 图16是固体形式B的20倍放大率的一组偏振光显微镜(PLM)图像。

[0036] 图17是固体形式B的5倍放大率(左)和50倍放大率(右)的一组偏振光显微镜(PLM)图像。

[0037] 图18是固体形式B的差示扫描量热法和热重分析热谱图(TG/DSC)。

[0038] 图19是固体形式B的DSC热谱图。

[0039] 图20是固体形式B的傅里叶变换红外光谱。

[0040] 图21是固体形式B的7天稳定性评估的一组XRPD。

[0041] 图22是固体形式B的一组VH-XRPD。

[0042] 图23是固体形式B的一组VH-XRPD。

[0043] 图24是固体形式B的一组VH-XRPD。

[0044] 图25是固体形式B的热力学溶解度评估的一组XRPD。

[0045] 图26是固体形式C的XRPD,示出了从0°2θ到35°2θ的角度范围。

[0046] 图27是固体形式D的XRDP。

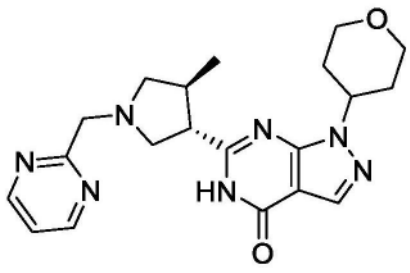
[0047] 图28是固体形式D的差示扫描量热法和热重分析热谱图(TG/DSC)。

[0048] 详述

[0049] 固体形式

[0050] 本公开内容提供了以下结构的6-((3S,4S)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-

3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(化合物X)的多晶型物:

[0051]  (X)。

[0052] 固体形式A("形式A")

[0053] 在一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式A,该固体形式A通过使用Cu Kα辐射在大约18.9°2θ、20.4°2θ和23.1°2θ处具有X射线粉末衍射("XRPD")峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在大约9.6°2θ、17.2°2θ、18.9°2θ、20.4°2θ和23.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在大约9.6°2θ、17.2°2θ、18.9°2θ、20.4°2θ、20.7°2θ、21.9°2θ、23.1°2θ和24.5°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在大约9.6°2θ、10.9°2θ、17.2°2θ、18.2°2θ、18.9°2θ、20.4°2θ、20.7°2θ、21.9°2θ、23.1°2θ、24.5°2θ、25.1°2θ、25.6°2θ、28.9°2θ和32.9°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0054] 在某些实施方案中,"大约"意指所陈述的XRPD峰可以变化±0.2°2θ。在某些实施方案中,化合物X的固体形式A通过使用Cu Kα辐射在18.9±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ和23.1±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射("XRPD")峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在9.6±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ和23.1±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在9.6±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ和24.5±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在9.6±0.2°2θ、10.9±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ、24.5±0.2°2θ、25.1±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ、28.9±0.2°2θ和32.9±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0055] 在某些实施方案中,"大约"意指所陈述的XRPD峰可以变化±0.1°2θ。在某些实施方案中,化合物X的固体形式A通过使用Cu Kα辐射在18.9±0.1°2θ、20.4±0.1°2θ和23.1±0.1°2θ处具有X射线粉末衍射("XRPD")峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在9.6±0.1°2θ、17.2±0.1°2θ、18.9±0.1°2θ、20.4±0.1°2θ和23.1±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在9.6±0.1°2θ、17.2±0.1°2θ、18.9±0.1°2θ、20.4±0.1°2θ、20.7±0.1°2θ、21.9±0.1°2θ、23.1±0.1°2θ和24.5±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过使用Cu Kα辐射在9.6±0.1°2θ、10.9±0.1°2θ、17.2±0.1°2θ、18.2±0.1°2θ、18.9±0.1°2θ、20.4±0.1°2θ、20.7±0.1°2θ、21.9±0.1°2θ、23.1±0.1°2θ、24.5±0.1°2θ、25.1±0.1°2θ、25.6±0.1°2θ、28.9±0.1°2θ和32.9±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0056] 在某些实施方案中,固体形式A通过在下表中的第一列至第三列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0057] 注:第4列中提供的相对强度(“相对强度(%)”)用于参考,并且不需要作为XRPD峰的表征的一部分。

角度(°2θ)	角度(°2θ)	角度(°2θ)	相对强度(%)
9.6	9.6 ± 0.2	9.6 ± 0.1	51.8
10.9	10.9 ± 0.2	10.9 ± 0.1	16.4
11.5	11.5 ± 0.2	11.5 ± 0.1	5.4
12.3	12.3 ± 0.2	12.3 ± 0.1	6
13.8	13.8 ± 0.2	13.8 ± 0.1	7.1
15.8	15.8 ± 0.2	15.8 ± 0.1	7.1
16.4	16.4 ± 0.2	16.4 ± 0.1	6.3
17.2	17.2 ± 0.2	17.2 ± 0.1	59.9
18.2	18.2 ± 0.2	18.2 ± 0.1	12.2
18.9	18.9 ± 0.2	18.9 ± 0.1	98.3
20.4	20.4 ± 0.2	20.4 ± 0.1	100
20.7	20.7 ± 0.2	20.7 ± 0.1	33
21.9	21.9 ± 0.2	21.9 ± 0.1	25.3
23.1	23.1 ± 0.2	23.1 ± 0.1	82.1
24.5	24.5 ± 0.2	24.5 ± 0.1	31.6
25.1	25.1 ± 0.2	25.1 ± 0.1	14
25.6	25.6 ± 0.2	25.6 ± 0.1	14.3
28.9	28.9 ± 0.2	28.9 ± 0.1	12
30	30 ± 0.2	30 ± 0.1	9.1
31	31 ± 0.2	31 ± 0.1	9.8
32.9	32.9 ± 0.2	32.9 ± 0.1	14.6
33.8	33.8 ± 0.2	33.8 ± 0.1	6
35.8	35.8 ± 0.2	35.8 ± 0.1	9.3
36.7	36.7 ± 0.2	36.7 ± 0.1	5.2

[0058]

[0059] 在某些实施方案中,固体形式A通过如在上文段落[0042]、[0043]和[0044]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0042]中的实施方案选自第1列、对于段落[0043]中的实施方案选自第2列或对于段落[0044]中的实施方案选自第3列)来表征。

[0060] 在某些实施方案中,固体形式A通过在下表中的第一列至第三列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0061] 注:第4列中提供的相对强度(“相对强度(%)”)用于参考,并且不需要作为XRPD峰的表征的一部分。

[0062]

角度(°2θ)	角度(°2θ)	角度(°2θ)	相对强度
9.585853	9.585853 ± 0.2	9.585853 ± 0.1	0.518112
10.87268	10.87268 ± 0.2	10.87268 ± 0.1	0.16447
11.47872	11.47872 ± 0.2	11.47872 ± 0.1	0.054495
12.31546	12.31546 ± 0.2	12.31546 ± 0.1	0.059837
13.82144	13.82144 ± 0.2	13.82144 ± 0.1	0.070839
15.39587	15.39587 ± 0.2	15.39587 ± 0.1	0.009013
15.81057	15.81057 ± 0.2	15.81057 ± 0.1	0.071087
16.4368	16.4368 ± 0.2	16.4368 ± 0.1	0.063092
17.21252	17.21252 ± 0.2	17.21252 ± 0.1	0.599466
18.17312	18.17312 ± 0.2	18.17312 ± 0.1	0.122473
18.90844	18.90844 ± 0.2	18.90844 ± 0.1	0.983328
20.4398	20.4398 ± 0.2	20.4398 ± 0.1	1
20.7497	20.7497 ± 0.2	20.7497 ± 0.1	0.329777
21.8577	21.8577 ± 0.2	21.8577 ± 0.1	0.253024
22.62474	22.62474 ± 0.2	22.62474 ± 0.1	0.020469
23.07301	23.07301 ± 0.2	23.07301 ± 0.1	0.820795
23.86868	23.86868 ± 0.2	23.86868 ± 0.1	0.041937
24.45101	24.45101 ± 0.2	24.45101 ± 0.1	0.316004
25.1292	25.1292 ± 0.2	25.1292 ± 0.1	0.139713
25.56037	25.56037 ± 0.2	25.56037 ± 0.1	0.142751
25.91479	25.91479 ± 0.2	25.91479 ± 0.1	0.023046
27.07006	27.07006 ± 0.2	27.07006 ± 0.1	0.011894
27.89876	27.89876 ± 0.2	27.89876 ± 0.1	0.02229
28.56547	28.56547 ± 0.2	28.56547 ± 0.1	0.01067
28.91968	28.91968 ± 0.2	28.91968 ± 0.1	0.120061
30.00177	30.00177 ± 0.2	30.00177 ± 0.1	0.090712
30.29597	30.29597 ± 0.2	30.29597 ± 0.1	0.030314
30.99291	30.99291 ± 0.2	30.99291 ± 0.1	0.098103
31.60044	31.60044 ± 0.2	31.60044 ± 0.1	0.027813
31.95262	31.95262 ± 0.2	31.95262 ± 0.1	0.021351
32.93155	32.93155 ± 0.2	32.93155 ± 0.1	0.146419
33.84793	33.84793 ± 0.2	33.84793 ± 0.1	0.059528
34.89721	34.89721 ± 0.2	34.89721 ± 0.1	0.02884
35.34829	35.34829 ± 0.2	35.34829 ± 0.1	0.033626
35.76305	35.76305 ± 0.2	35.76305 ± 0.1	0.092904

[0063]

36.65705	36.65705 ± 0.2	36.65705 ± 0.1	0.052422
37.3939	37.3939 ± 0.2	37.3939 ± 0.1	0.007051
38.33442	38.33442 ± 0.2	38.33442 ± 0.1	0.008377
39.1009	39.1009 ± 0.2	39.1009 ± 0.1	0.033081
39.62588	39.62588 ± 0.2	39.62588 ± 0.1	0.028605
40.32828	40.32828 ± 0.2	40.32828 ± 0.1	0.00847
40.9116	40.9116 ± 0.2	40.9116 ± 0.1	0.043316
41.60553	41.60553 ± 0.2	41.60553 ± 0.1	0.013904
42.49117	42.49117 ± 0.2	42.49117 ± 0.1	0.028256
42.98194	42.98194 ± 0.2	42.98194 ± 0.1	0.013539
43.74369	43.74369 ± 0.2	43.74369 ± 0.1	0.017109
45.88631	45.88631 ± 0.2	45.88631 ± 0.1	0.019922
47.47183	47.47183 ± 0.2	47.47183 ± 0.1	0.013344
49.46794	49.46794 ± 0.2	49.46794 ± 0.1	0.008523
50.51641	50.51641 ± 0.2	50.51641 ± 0.1	0.014503
52.10043	52.10043 ± 0.2	52.10043 ± 0.1	0.010835
54.03993	54.03993 ± 0.2	54.03993 ± 0.1	0.008078
54.76259	54.76259 ± 0.2	54.76259 ± 0.1	0.005109

[0064] 在某些实施方案中,固体形式A通过如在上文段落[0042]、[0043]和[0044]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0042]中的实施方案选自第1列、对于段落[0043]中的实施方案选自第2列或对于段落[0044]中的实施方案选自第3列)来表征。

[0065] 在某些实施方案中,固体形式A通过与图1A中所阐述的XRPD图基本上相同的XRPD图来表征。

[0066] 在某些实施方案中,固体形式A通过按照由DSC测量的在大约155℃和大约168℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过按照由DSC测量的峰值温度为大约162℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±2℃以内。在某些实施方案中,固体形式A通过按照由DSC测量的在155℃±2℃和168℃±2℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过按照由DSC测量的峰值温度为162±2℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±1℃以内。在某些实施方案中,固体形式A通过按照由DSC测量的在155℃±1℃和168℃±1℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过按照由DSC测量的峰值温度为162℃±1℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式A通过与图2中阐述的DSC热谱图基本上相同的DSC热谱图来表征。

[0067] 在某些实施方案中,固体形式A显示出按照由TGA测量的在大约150℃和大约225℃之间在大约0.05%和大约0.3%之间的重量损失。在某些实施方案中,固体形式A显示出按照由TGA测量的在大约150℃和大约225℃之间大约0.11%的重量损失。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±2℃以内。在某些实施方案中,固体形式A显示出按照由TGA测量的在150±2℃和225±2℃之间在大约0.05%和大约0.3%之间的重量损失。在某些实施

方案中,固体形式A显示出按照由TGA测量的在150℃±2℃和225℃±2℃之间大约0.11%的重量损失。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±1℃以内。在某些实施方案中,固体形式A显示出按照由TGA测量的在150℃±1℃和225℃±1℃之间在大约0.05%和大约0.3%之间的重量损失。在某些实施方案中,固体形式A显示出按照由TGA测量的在150℃±1℃和225℃±1℃之间大约0.11%的重量损失。

[0068] 固体形式A是非吸湿性的。在某些实施方案中,固体形式A显示出在大约25℃在0%和90%相对湿度(RH)之间的非吸湿性(例如,小于0.2%w/w的吸水率)。在某些实施方案中,固体形式A显示出在大约25℃在0%和70%相对湿度(RH)之间的非吸湿性(例如,小于0.2%w/w的吸水率)。

[0069] 固体形式A是稳定的。在某些实施方案中,固体形式A在多种储存条件下是稳定的(例如,HPLC面积%纯度无降低或多晶型形式无变化)。在某些实施方案中,固体形式A在大约20℃和大约90℃之间(例如,22℃、25℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃)是稳定的(例如,HPLC面积%纯度无降低或多晶型形式无变化)持续至少一周,优选地至少两周,优选地至少三周,优选地至少一个月,优选地至少两个月,优选地至少三个月,优选地至少四个月,优选地至少六个月,优选地至少一年,优选地至少两年,优选地至少三年,优选地至少四年,优选地至少五年。

[0070] 在某些实施方案中,固体形式A在大约20%相对湿度(RH)和大约98%相对湿度(RH)之间(例如,40%RH、60%RH、75%RH或96%RH)是稳定的(例如,HPLC面积%纯度无降低或多晶型形式无变化)持续至少一周,优选地至少两周,优选地至少三周,优选地至少一个月,优选地至少两个月,优选地至少三个月,优选地至少四个月,优选地至少六个月,优选地至少一年,优选地至少两年,优选地至少三年,优选地至少四年,优选地至少五年。

[0071] 在某些实施方案中,固体形式A在40℃/75%相对湿度(RH)下是稳定的(例如,HPLC面积%纯度无降低或多晶型形式无变化)持续至少一周,优选地至少两周,优选地至少三周,优选地至少一个月,优选地至少两个月,优选地至少三个月,优选地至少四个月,优选地至少六个月,优选地至少一年,优选地至少两年,优选地至少三年,优选地至少四年,优选地至少五年。

[0072] 固体形式A不是水合物。固体形式A不是溶剂化物。

[0073] 固体形式A是无水固体形式。

[0074] 固体形式A是非吸湿性固体形式。

[0075] 固体形式A是无水且非吸湿性固体形式。

[0076] 固体形式A是无水、非溶剂化物(ansolvate)和非吸湿性固体形式。

[0077] 在某些实施方案中,固体形式A通过将化合物X的无定形形式在溶剂中制浆来制备。在某些实施方案中,固体形式A通过将化合物X的无定形形式在选自四氢呋喃、乙酸乙酯、异丙醇、甲苯、庚烷、水、1-丁醇、1,2-二甲苯、丙酮和乙醇及其任何组合的溶剂中制浆来制备。在某些实施方案中,固体形式A通过将化合物X的无定形形式在选自四氢呋喃、乙酸乙酯、异丙醇、庚烷、1,2-二甲苯、丙酮和乙醇及其任何组合的溶剂中制浆来制备。在某些实施方案中,制浆在大约20℃进行。在某些实施方案中,制浆在大约25℃进行。在某些实施方案中,制浆在大约40℃进行。在某些实施方案中,制浆在连续搅动的情况下进行。

[0078] 在某些实施方案中,固体形式A通过包括以下的方法制备:将化合物X的无定形形

式与溶剂组合以形成混合物;加热所述混合物以形成溶液,并冷却所述溶液;以及任选地分离固体形式A。在某些实施方案中,溶剂是四氢呋喃、乙酸乙酯、异丙醇、甲苯、庚烷、水、1-丁醇、1,2-二甲苯、丙酮和乙醇及其任何组合。在某些实施方案中,溶剂是四氢呋喃、乙酸乙酯、异丙醇、庚烷、1,2-二甲苯、丙酮和乙醇及其任何组合。在某些实施方案中,溶剂是四氢呋喃。在某些实施方案中,将溶液加热至约30℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至约35℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至约40℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至约45℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至约50℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大于30℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大于40℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大于50℃的温度。在某些实施方案中,将溶液冷却至约25℃或低于25℃的温度。在某些实施方案中,将溶液冷却至约20℃或低于20℃的温度。在某些实施方案中,将溶液冷却至约15℃或低于15℃的温度。在某些实施方案中,冷却包括多个冷却步骤。在某些实施方案中,冷却包括冷却至第一温度,随后冷却至第二温度。

[0079] 固体形式B(“形式B”)

[0080] 在另一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式B,该固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.02θ、15.02θ和19.3°2θ处具有X射线粉末衍射(“XRPD”)峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0°2θ、15.0°2θ、19.3°2θ、25.6°2θ和26.9°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0°2θ、15.0°2θ、16.2°2θ、19.3°2θ、19.6°2θ、25.6°2θ和26.9°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0°2θ、14.5°2θ、15.0°2θ、16.2°2θ、19.3°2θ、19.6°2θ、25.3°2θ、25.6°2θ、26.9°2θ、28.8°2θ、28.9°2θ和29.2°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0081] 在某些实施方案中,“大约”意指所陈述的XRPD峰可以变化±0.2°2θ。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ和19.3±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ和26.9±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ和26.9±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、25.3±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ、26.9±0.2°2θ、28.8±0.2°2θ、28.9±0.2°2θ和29.2±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0082] 在某些实施方案中,“大约”意指所陈述的XRPD峰可以变化±0.1°2θ。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ和19.3±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ、19.3±0.1°2θ、25.6±0.1°2θ和26.9±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ、16.2±0.1°2θ、19.3±0.1°2θ、19.6±0.1°2θ、25.6±0.1°2θ和26.9±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过使用Cu Kα辐射在大约8.0±0.1°2θ、14.5±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ、16.2±0.1°2θ、19.3±0.1°2θ、19.6±0.1°2θ、25.3±0.1°2θ、25.6±0.1°2θ、26.9±0.1°2θ、28.8±0.1°2θ、28.9±0.1°2θ和29.2±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0083] 在某些实施方案中,固体形式B通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0084]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
2	7.9617	7.9617 ± 0.2	7.9617 ± 0.1
4	14.4830	14.4830 ± 0.2	14.4830 ± 0.1
6	15.0352	15.0352 ± 0.2	15.0352 ± 0.1
7	16.1972	16.1972 ± 0.2	16.1972 ± 0.1

[0085]

9	19.3304	19.3304 ± 0.2	19.3304 ± 0.1
10	19.6443	19.6443 ± 0.2	19.6443 ± 0.1
18	25.3319	25.3319 ± 0.2	25.3319 ± 0.1
19	25.6353	25.6353 ± 0.2	25.6353 ± 0.1
23	26.8902	26.8902 ± 0.2	26.8902 ± 0.1
27	28.8367	28.8367 ± 0.2	28.8367 ± 0.1
28	28.8991	28.8991 ± 0.2	28.8991 ± 0.1
29	29.2181	29.2181 ± 0.2	29.2181 ± 0.1

[0086] 在某些实施方案中,固体形式B通过如在上文段落[0063]、[0064]和[0065]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0063]中的实施方案选自第2列、对于段落[0064]中的实施方案选自第3列或对于段落[0065]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0087] 在某些实施方案中,固体形式B通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0088]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
2	8.0	8.0±0.2	8.0±0.1
4	14.5	14.5±0.2	14.5±0.1
6	15.0	15.0±0.2	15.0±0.1
7	16.2	16.2±0.2	16.2±0.1
9	19.3	19.3±0.2	19.3±0.1
10	19.6	19.6±0.2	19.6±0.1
18	25.3	25.3±0.2	25.3±0.1
19	25.6	25.6±0.2	25.6±0.1
23	26.9	26.9±0.2	26.9±0.1
27	28.8	28.8±0.2	28.8±0.1
28	28.9	28.9±0.2	28.9±0.1
29	29.2±0.2	29.2±0.2	29.2±0.1

[0089] 在某些实施方案中,固体形式B通过如在上文段落[0063]、[0064]和[0065]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不

同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0063]中的实施方案选自第2列、对于段落[0064]中的实施方案选自第3列或对于段落[0065]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0090] 在某些实施方案中,固体形式B通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0091]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
1	7.2224	7.2224 ± 0.2	7.2224 ± 0.1
2	7.9617	7.9617 ± 0.2	7.9617 ± 0.1
3	12.9094	12.9094 ± 0.2	12.9094 ± 0.1
4	14.4830	14.4830 ± 0.2	14.4830 ± 0.1
5	14.6445	14.6445 ± 0.2	14.6445 ± 0.1
6	15.0352	15.0352 ± 0.2	15.0352 ± 0.1
7	16.1972	16.1972 ± 0.2	16.1972 ± 0.1
8	18.3297	18.3297 ± 0.2	18.3297 ± 0.1
9	19.3304	19.3304 ± 0.2	19.3304 ± 0.1
10	19.6443	19.6443 ± 0.2	19.6443 ± 0.1
11	20.4537	20.4537 ± 0.2	20.4537 ± 0.1
12	20.6760	20.6760 ± 0.2	20.6760 ± 0.1
13	21.8332	21.8332 ± 0.2	21.8332 ± 0.1
14	23.2910	23.2910 ± 0.2	23.2910 ± 0.1
15	23.4817	23.4817 ± 0.2	23.4817 ± 0.1
16	24.0724	24.0724 ± 0.2	24.0724 ± 0.1
17	24.3417	24.3417 ± 0.2	24.3417 ± 0.1
18	25.3319	25.3319 ± 0.2	25.3319 ± 0.1
19	25.6353	25.6353 ± 0.2	25.6353 ± 0.1
20	26.0027	26.0027 ± 0.2	26.0027 ± 0.1
21	26.4025	26.4025 ± 0.2	26.4025 ± 0.1
22	26.6586	26.6586 ± 0.2	26.6586 ± 0.1
23	26.8902	26.8902 ± 0.2	26.8902 ± 0.1
24	27.3465	27.3465 ± 0.2	27.3465 ± 0.1
25	27.6420	27.6420 ± 0.2	27.6420 ± 0.1
26	28.0770	28.0770 ± 0.2	28.0770 ± 0.1
27	28.8367	28.8367 ± 0.2	28.8367 ± 0.1

[0092]

[0093]

28	28.8991	28.8991 ± 0.2	28.8991 ± 0.1
29	29.2181	29.2181 ± 0.2	29.2181 ± 0.1
30	29.5288	29.5288 ± 0.2	29.5288 ± 0.1
31	29.7824	29.7824 ± 0.2	29.7824 ± 0.1
32	30.3801	30.3801 ± 0.2	30.3801 ± 0.1
33	30.9764	30.9764 ± 0.2	30.9764 ± 0.1
34	31.9562	31.9562 ± 0.2	31.9562 ± 0.1
35	32.4439	32.4439 ± 0.2	32.4439 ± 0.1
36	32.9341	32.9341 ± 0.2	32.9341 ± 0.1
37	33.9212	33.9212 ± 0.2	33.9212 ± 0.1

[0094] 在某些实施方案中,固体形式B通过如在上文段落[0063]、[0064]和[0065]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0063]中的实施方案选自第2列、对于段落[0064]中的实施方案选自第3列或对于段落[0065]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0095] 在某些实施方案中,固体形式B通过与图12中阐述的XRPD图基本上相同的XRPD图来表征。

[0096] 在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约39℃开始且峰值温度为大约85℃;在大约127℃开始且峰值温度为大约131℃;和/或在大约162℃开始且峰值温度为大约163℃的三个吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约39℃开始且峰值温度为大约85℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约127℃开始且峰值温度为大约131℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约162℃开始且峰值温度为大约163℃的吸热事件来表征。

[0097] 在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±2℃以内。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约39℃±2℃开始且峰值温度为大约85℃±2℃;在大约127℃±2℃开始且峰值温度为大约131℃±2℃;和/或在大约162℃±2℃开始且峰值温度为大约163℃±2℃的三个吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约39℃±2℃开始且峰值温度为大约85℃±2℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约127℃±2℃开始且峰值温度为大约131℃±2℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约162℃±2℃开始且峰值温度为大约163℃±2℃的吸热事件来表征。

[0098] 在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±1℃以内。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约39℃±1℃开始且峰值温度为大约85℃±1℃;在大约127℃±1℃开始且峰值温度大约为131℃±1℃;和/或在大约162℃±1℃开始且峰值温度为大约163℃±1℃的三个吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约39±1℃开始且峰值温度为大约85℃±1℃的吸热事件来表征。在某些实

施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约127℃±1℃开始且峰值温度为大约131℃±1℃的吸热事件来表征的。在某些实施方案中,固体形式B通过按照由DSC测量的在大约162±1℃开始且峰值温度为大约163±1℃的吸热事件来表征。

[0099] 在某些实施方案中,固体形式B通过与图19中阐述的DSC热谱图基本上相同的DSC热谱图来表征。

[0100] 在某些实施方案中,固体形式B显示出按照由TGA测量的在大约25℃和大约100℃之间在大约3%和大约5%之间的重量损失。在某些实施方案中,固体形式B显示出按照由TGA测量的在大约25℃和大约100℃之间在大约3.5%和大约4.5%之间的重量损失。在某些实施方案中,固体形式B显示出按照由TGA测量的在大约25℃和大约100℃之间大约4%的重量损失。

[0101] 在某些实施方案中,"大约"意指重量损失百分比的可变性在±0.3%以内;并且温度的可变性在±3℃以内。在某些实施方案中,固体形式B显示出按照由TGA测量的在大约25℃±3℃和大约100℃±3℃之间在大约3%±0.3%和大约5%±0.3%之间的重量损失。在某些实施方案中,固体形式B显示出按照由TGA测量的在大约25℃±3℃和大约100℃±3℃之间在大约3.5±0.3%和大约4.5±0.3%之间的重量损失。在某些实施方案中,固体形式B显示出按照由TGA测量的在大约25℃±3℃和大约100℃±3℃之间大约4%±0.3%的重量损失。

[0102] 在某些实施方案中,固体形式B是溶剂化物。在某些实施方案中,固体形式B是水合物。

[0103] 在某些实施方案中,固体形式B通过将化合物X的无定形形式在包含水的溶剂中制浆来制备。在某些实施方案中,固体形式B通过将化合物X的无定形形式在水中制浆来制备。在某些实施方案中,制浆在大约20℃进行。在某些实施方案中,制浆在大约25℃进行。在某些实施方案中,制浆在大约40℃进行。在某些实施方案中,制浆在连续搅动的情况下进行。

[0104] 在某些实施方案中,固体形式B通过包括以下的方法制备:将化合物X的无定形形式与包含水的溶剂组合以形成混合物;加热所述混合物以形成溶液,并冷却所述溶液;以及任选地分离固体形式B。在某些实施方案中,溶剂是水。在某些实施方案中,将溶液加热至大约30℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大约35℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大约40℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大约45℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大约50℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大于30℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大于40℃的温度。在某些实施方案中,将溶液加热至大于50℃的温度。在某些实施方案中,将溶液冷却至大约25℃或低于25℃的温度。在某些实施方案中,将溶液冷却至大约20℃或低于20℃的温度。在某些实施方案中,将溶液冷却至大约15℃或低于15℃的温度。在某些实施方案中,冷却包括多个冷却步骤。在某些实施方案中,冷却包括冷却至第一温度,随后冷却至第二温度。

[0105] 固体形式C("形式C")

[0106] 在又一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式C,该固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6°2θ、8.7°2θ、15.0°2θ、18.9°2θ和24.7°2θ处具有X射线粉末衍射("XRPD")峰来表征。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6°2θ、8.7°2θ、15.0°2θ、18.9°2θ、19.6°2θ、19.7°2θ、24.7°2θ和26.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些

实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6°2θ、8.7°2θ、15.0°2θ、17.2°2θ、18.9°2θ、19.6°2θ、19.7°2θ、21.3°2θ、23.6°2θ、24.7°2θ、26.2°2θ、26.6°2θ、28.1°2θ、28.8°2θ和30.3°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0107] 在某些实施方案中,“大约”意指所陈述的XRPD峰可以变化±0.2°2θ。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.2°2θ、8.7±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ和24.7±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.2°2θ、8.7±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、24.7±0.2°2θ和26.2±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.2°2θ、8.7±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、23.6±0.2°2θ、24.7±0.2°2θ、26.2±0.2°2θ、26.6±0.2°2θ、28.1±0.2°2θ、28.8±0.2°2θ和30.3±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0108] 在某些实施方案中,“大约”意指所陈述的XRPD峰可以变化±0.1°2θ。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.1°2θ、8.7±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ、18.9±0.1°2θ和24.7±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.1°2θ、8.7±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ、18.9±0.1°2θ、19.6±0.1°2θ、19.7±0.1°2θ、24.7±0.1和°2θ26.2±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式C通过使用Cu Kα辐射在大约8.6±0.1°2θ、8.7±0.1°2θ、15.0±0.1°2θ、17.2±0.1°2θ、18.9±0.1°2θ、19.6±0.1°2θ、19.7±0.1°2θ、21.3±0.1°2θ、23.6±0.1°2θ、24.7±0.1°2θ、26.2±0.1°2θ、26.6±0.1°2θ、28.1±0.1°2θ、28.8±0.1°2θ和30.3±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0109] 在某些实施方案中,固体形式C通过在下表中第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0110]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
2	8.6307	8.6307±0.2	8.6307±0.1
3	8.6800	8.6800±0.2	8.6800±0.1
8	15.0544	15.0544±0.2	15.0544±0.1
10	17.2160	17.2160±0.2	17.2160±0.1
12	18.8879	18.8879±0.2	18.8879±0.1
13	19.6118	19.6118±0.2	19.6118±0.1
14	19.6608	19.6608±0.2	19.6608±0.1
16	21.3028	21.3028±0.2	21.3028±0.1
18	23.5960	23.5960±0.2	23.5960±0.1
19	24.6607	24.6607±0.2	24.6607±0.1
21	26.1792	26.1792±0.2	26.1792±0.1
22	26.6081	26.6081±0.2	26.6081±0.1
25	28.1084	28.1084±0.2	28.1084±0.1
26	28.8196	28.8196±0.2	28.8196±0.1
28	30.3217	30.3217±0.2	30.3217±0.1

[0111] 在某些实施方案中,固体形式C通过如在上文段落[0082]、[0083]和[0084]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0082]中的实施方案选自第2列、对于段落[0083]中的实施方案选自第3列或对于段落[0084]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0112] 在某些实施方案中,固体形式C通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0113]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
2	8.6	8.6 ± 0.2	8.6 ± 0.1
3	8.7	8.7 ± 0.2	8.7 ± 0.1
8	15.0	15.0 ± 0.2	15.0 ± 0.1
10	17.2	17.2 ± 0.2	17.2 ± 0.1
12	18.9	18.9 ± 0.2	18.9 ± 0.1
13	19.6	19.6 ± 0.2	19.6 ± 0.1
14	19.7	19.7 ± 0.2	19.7 ± 0.1
16	21.3	21.3 ± 0.2	21.3 ± 0.1
18	23.6	23.6 ± 0.2	23.6 ± 0.1
19	24.7	24.7 ± 0.2	24.7 ± 0.1
21	26.2	26.2 ± 0.2	26.2 ± 0.1
22	26.6	26.6 ± 0.2	26.6 ± 0.1
25	28.1	28.1 ± 0.2	28.1 ± 0.1
26	28.8	28.8 ± 0.2	28.8 ± 0.1
28	30.3	30.3 ± 0.2	30.3 ± 0.1

[0114] 在某些实施方案中,固体形式C通过如在上文段落[0082]、[0083]和[0084]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0082]中的实施方案选自第2列、对于段落[0083]中的实施方案选自第3列或对于段落[0084]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0115] 在某些实施方案中,固体形式C通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0116]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
1	6.5940	6.5940 ± 0.2	6.5940 ± 0.1
2	8.6307	8.6307 ± 0.2	8.6307 ± 0.1
3	8.6800	8.6800 ± 0.2	8.6800 ± 0.1
4	9.8297	9.8297 ± 0.2	9.8297 ± 0.1

[0117]

5	10.7748	10.7748 ± 0.2	10.7748 ± 0.1
6	13.9580	13.9580 ± 0.2	13.9580 ± 0.1
7	14.3052	14.3052 ± 0.2	14.3052 ± 0.1
8	15.0544	15.0544 ± 0.2	15.0544 ± 0.1
9	15.6976	15.6976 ± 0.2	15.6976 ± 0.1
10	17.2160	17.2160 ± 0.2	17.2160 ± 0.1
11	18.0435	18.0435 ± 0.2	18.0435 ± 0.1
12	18.8879	18.8879 ± 0.2	18.8879 ± 0.1
13	19.6118	19.6118 ± 0.2	19.6118 ± 0.1
14	19.6608	19.6608 ± 0.2	19.6608 ± 0.1
15	20.0644	20.0644 ± 0.2	20.0644 ± 0.1
16	21.3028	21.3028 ± 0.2	21.3028 ± 0.1
17	23.2634	23.2634 ± 0.2	23.2634 ± 0.1
18	23.5960	23.5960 ± 0.2	23.5960 ± 0.1
19	24.6607	24.6607 ± 0.2	24.6607 ± 0.1
20	25.5933	25.5933 ± 0.2	25.5933 ± 0.1
21	26.1792	26.1792 ± 0.2	26.1792 ± 0.1
22	26.6081	26.6081 ± 0.2	26.6081 ± 0.1
23	26.9510	26.9510 ± 0.2	26.9510 ± 0.1
24	27.5251	27.5251 ± 0.2	27.5251 ± 0.1
25	28.1084	28.1084 ± 0.2	28.1084 ± 0.1
26	28.8196	28.8196 ± 0.2	28.8196 ± 0.1
27	29.6231	29.6231 ± 0.2	29.6231 ± 0.1
28	30.3217	30.3217 ± 0.2	30.3217 ± 0.1
29	30.9037	30.9037 ± 0.2	30.9037 ± 0.1
30	31.4328	31.4328 ± 0.2	31.4328 ± 0.1
31	31.8088	31.8088 ± 0.2	31.8088 ± 0.1

[0118]

32	32.7826	32.7826 ± 0.2	32.7826 ± 0.1
33	34.6364	34.6364 ± 0.2	34.6364 ± 0.1

[0119] 在某些实施方案中,固体形式C通过如在上文段落[0082]、[0083]和[0084]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0082]中的实施方案选自第2列、对于段落[0083]中的实施方案选自第3列或对于段落[0084]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0120] 在某些实施方案中,固体形式C通过与图26中阐述的XRPD图基本上相同的XRPD图来表征。

[0121] 固体形式D(“形式D”)

[0122] 在另一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式D,该固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8°2θ、9.1°2θ和15.5°2θ处具有X射线粉末衍射(“XRPD”)峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8°2θ、9.1°2θ、14.3°2θ、15.5°2θ和25.8°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8°2θ、9.1°2θ、13.6°2θ、14.3°2θ、15.5°2θ、18.6°2θ和25.8°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8°2θ、9.1°2θ、13.6°2θ、14.3°2θ、15.5°2θ、18.6°2θ、20.9°2θ、25.8°2θ和27.5°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8°2θ、9.1°2θ、13.6°2θ、14.3°2θ、15.5°2θ、18.6°2θ、20.9°2θ、21.2°2θ、24.5°2θ、25.8°2θ、27.5°2θ和27.7°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0123] 在一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式D,该固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ和15.5±0.2°2θ处具有X射线粉末衍射(“XRPD”)峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ和25.8±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ、13.6±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ和25.8±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ、13.6±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、25.8±0.2°2θ和27.5±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.2°2θ、9.1±0.2°2θ、13.6±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.2±0.2°2θ、24.5±0.2°2θ、25.8±0.2°2θ、27.5±0.2°2θ和27.7±0.2°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0124] 在一个方面中,本公开内容提供了化合物X的固体形式D,该固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.1°2θ、9.1±0.1°2θ和15.5±0.1°2θ处具有X射线粉末衍射(“XRPD”)峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.1°2θ、9.1±0.1°2θ、14.3±0.1°2θ、15.5±0.1°2θ和25.8±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.1°2θ、9.1±0.1°2θ、13.6±0.1°2θ、14.3±0.1°2θ、15.5±0.1°2θ、18.6±0.1°2θ和25.8±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.1°2θ、9.1±0.1°2θ、13.6±0.1°

2θ、14.3±0.1°2θ、15.5±0.1°2θ、18.6±0.1°2θ、20.9±0.1°2θ、25.8±0.1°2θ和27.5±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过使用Cu Kα辐射在大约6.8±0.1°2θ、9.1±0.1°2θ、13.6±0.1°2θ、14.3±0.1°2θ、15.5±0.1°2θ、18.6±0.1°2θ、20.9±0.1°2θ、21.2±0.1°2θ、24.5±0.1°2θ、25.8±0.1°2θ、27.5±0.1°2θ和27.7±0.1°2θ处具有XRPD峰来表征。

[0125] 在某些实施方案中,固体形式D通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0126]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
1	6.8	6.8 ± 0.2	6.8 ± 0.1
2	9.1	9.1 ± 0.2	9.1 ± 0.1
6	13.4	13.4 ± 0.2	13.4 ± 0.1
7	13.6	13.6 ± 0.2	13.6 ± 0.1
8	14.3	14.3 ± 0.2	14.3 ± 0.1
9	15.5	15.5 ± 0.2	15.5 ± 0.1
10	15.8	15.8 ± 0.2	15.8 ± 0.1
11	16.4	16.4 ± 0.2	16.4 ± 0.1
15	18.6	18.6 ± 0.2	18.6 ± 0.1
20	20.9	20.9 ± 0.2	20.9 ± 0.1
21	21.2	21.2 ± 0.2	21.2 ± 0.1
28	24.3	24.3 ± 0.2	24.3 ± 0.1
29	24.5	24.5 ± 0.2	24.5 ± 0.1
31	25.4	25.4 ± 0.2	25.4 ± 0.1
32	25.8	25.8 ± 0.2	25.8 ± 0.1

[0127]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
33	26.3	26.3 ± 0.2	26.3 ± 0.1
35	27.0	27.0 ± 0.2	27.0 ± 0.1
36	27.5	27.5 ± 0.2	27.5 ± 0.1
37	27.7	27.7 ± 0.2	27.7 ± 0.1
39	28.9	28.9 ± 0.2	28.9 ± 0.1

[0128] 在某些实施方案中,固体形式D通过如在上文段落[0092]、[0093]和[0094]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0092]中的实施方案选自第2列、对于段落[0093]中的实施方案选自第3列或对于段落[0094]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0129] 在某些实施方案中,固体形式D通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0130]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
1	6.7620	6.7620 ± 0.2	6.7620 ± 0.1
2	9.0830	9.0830 ± 0.2	9.0830 ± 0.1
6	13.3875	13.3875 ± 0.2	13.3875 ± 0.1
7	13.5658	13.5658 ± 0.2	13.5658 ± 0.1
8	14.3106	14.3106 ± 0.2	14.3106 ± 0.1
9	15.5483	15.5483 ± 0.2	15.5483 ± 0.1
10	15.7841	15.7841 ± 0.2	15.7841 ± 0.1
11	16.3531	16.3531 ± 0.2	16.3531 ± 0.1
15	18.5794	18.5794 ± 0.2	18.5794 ± 0.1
20	20.8796	20.8796 ± 0.2	20.8796 ± 0.1
21	21.2145	21.2145 ± 0.2	21.2145 ± 0.1
28	24.3098	24.3098 ± 0.2	24.3098 ± 0.1
29	24.4864	24.4864 ± 0.2	24.4864 ± 0.1
31	25.3756	25.3756 ± 0.2	25.3756 ± 0.1
32	25.7717	25.7717 ± 0.2	25.7717 ± 0.1

[0131]

33	26.2770	26.2770 ± 0.2	26.2770 ± 0.1
35	27.0129	27.0129 ± 0.2	27.0129 ± 0.1
36	27.4745	27.4745 ± 0.2	27.4745 ± 0.1
37	27.7394	27.7394 ± 0.2	27.7394 ± 0.1
39	28.8764	28.8764 ± 0.2	28.8764 ± 0.1

[0132] 在某些实施方案中,固体形式D通过如在上文段落[0092]、[0093]和[0094]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0092]中的实施方案选自第2列、对于段落[0093]中的实施方案选自第3列或对于段落[0094]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0133] 在某些实施方案中,固体形式D通过在下表中的第二列至第四列中的任一列中示出的大约位置(以度2θ或°2θ计)处具有XRPD峰来表征:

[0134]

编号	位置[°2θ]	位置[°2θ]	位置[°2θ]
1	6.7620	6.7620 ± 0.2	6.7620 ± 0.1
2	9.0830	9.0830 ± 0.2	9.0830 ± 0.1
3	10.0437	10.0437 ± 0.2	10.0437 ± 0.1
4	10.3865	10.3865 ± 0.2	10.3865 ± 0.1
5	11.0162	11.0162 ± 0.2	11.0162 ± 0.1
6	13.3875	13.3875 ± 0.2	13.3875 ± 0.1
7	13.5658	13.5658 ± 0.2	13.5658 ± 0.1
8	14.3106	14.3106 ± 0.2	14.3106 ± 0.1
9	15.5483	15.5483 ± 0.2	15.5483 ± 0.1
10	15.7841	15.7841 ± 0.2	15.7841 ± 0.1
11	16.3531	16.3531 ± 0.2	16.3531 ± 0.1
12	16.7632	16.7632 ± 0.2	16.7632 ± 0.1
13	16.9901	16.9901 ± 0.2	16.9901 ± 0.1
14	17.6541	17.6541 ± 0.2	17.6541 ± 0.1
15	18.5794	18.5794 ± 0.2	18.5794 ± 0.1
16	19.3010	19.3010 ± 0.2	19.3010 ± 0.1

[0135]

17	19.7364	19.7364 ± 0.2	19.7364 ± 0.1
18	20.1838	20.1838 ± 0.2	20.1838 ± 0.1
19	20.4187	20.4187 ± 0.2	20.4187 ± 0.1
20	20.8796	20.8796 ± 0.2	20.8796 ± 0.1
21	21.2145	21.2145 ± 0.2	21.2145 ± 0.1
22	21.7605	21.7605 ± 0.2	21.7605 ± 0.1
23	22.2032	22.2032 ± 0.2	22.2032 ± 0.1
24	22.7825	22.7825 ± 0.2	22.7825 ± 0.1
25	23.3931	23.3931 ± 0.2	23.3931 ± 0.1
26	23.7498	23.7498 ± 0.2	23.7498 ± 0.1
27	24.0917	24.0917 ± 0.2	24.0917 ± 0.1
28	24.3098	24.3098 ± 0.2	24.3098 ± 0.1
29	24.4864	24.4864 ± 0.2	24.4864 ± 0.1
30	25.0330	25.0330 ± 0.2	25.0330 ± 0.1
31	25.3756	25.3756 ± 0.2	25.3756 ± 0.1
32	25.7717	25.7717 ± 0.2	25.7717 ± 0.1
33	26.2770	26.2770 ± 0.2	26.2770 ± 0.1
34	26.6857	26.6857 ± 0.2	26.6857 ± 0.1
35	27.0129	27.0129 ± 0.2	27.0129 ± 0.1
36	27.4745	27.4745 ± 0.2	27.4745 ± 0.1
37	27.7394	27.7394 ± 0.2	27.7394 ± 0.1
38	28.1211	28.1211 ± 0.2	28.1211 ± 0.1
39	28.8764	28.8764 ± 0.2	28.8764 ± 0.1
40	29.3707	29.3707 ± 0.2	29.3707 ± 0.1
41	30.0210	30.0210 ± 0.2	30.0210 ± 0.1
42	30.4091	30.4091 ± 0.2	30.4091 ± 0.1
43	30.8070	30.8070 ± 0.2	30.8070 ± 0.1

[0136]

44	31.0792	31.0792 ± 0.2	31.0792 ± 0.1
45	31.6352	31.6352 ± 0.2	31.6352 ± 0.1
46	31.8773	31.8773 ± 0.2	31.8773 ± 0.1
47	32.1103	32.1103 ± 0.2	32.1103 ± 0.1
48	32.6600	32.6600 ± 0.2	32.6600 ± 0.1
49	32.9844	32.9844 ± 0.2	32.9844 ± 0.1
50	33.5978	33.5978 ± 0.2	33.5978 ± 0.1
51	33.9302	33.9302 ± 0.2	33.9302 ± 0.1
52	34.3658	34.3658 ± 0.2	34.3658 ± 0.1

[0137] 在某些实施方案中,固体形式D通过如在上文段落[0092]、[0093]和[0094]中描述的实施方案的任一个中阐述的XRPD峰,以及选自上面紧接的表中描述的那些峰的剩余的不同XRPD峰中的一个或多个(剩余的不同峰分别为:对于段落[0092]中的实施方案选自第2列、对于段落[0093]中的实施方案选自第3列或对于段落[0094]中的实施方案选自第4列)来表征。

[0138] 在某些实施方案中,固体形式D通过与图27中阐述的XRPD图基本上相同的XRPD图来表征。

[0139] 在某些实施方案中,固体形式通过按照由DSC测量的在大约45℃和大约50℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的峰值温度为大约64℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±3℃以内。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的在45℃±3℃和50±3℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的峰值温度为64℃±3℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±2℃以内。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的在45℃±2℃和50℃±2℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的峰值温度为64℃±2℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,“大约”意指温度的可变性在±1℃以内。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的在45℃±1℃和50℃±1℃之间开始的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过按照由DSC测量的峰值温度为64℃±1℃的吸热事件来表征。在某些实施方案中,固体形式D通过与图28中阐述的DSC热谱图基本上相同的DSC热谱图来表征。

[0140] 术语“结晶多晶型物”、“晶体多晶型物”、“晶体形式”、“多晶型物”或“多晶形形式”意指其中化合物(例如,其游离碱、盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列结晶的晶体结构,所有这些都具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、晶体形状、光学性质和电学性质、稳定性和溶解度。结晶溶剂、结晶的速率、储存温度和其他因素可以导致一种晶体形式占优势。化合物的晶体多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。此外,可以存在晶体多晶型物,但不是限制性的,但任何晶体形式可以是单一的或晶体形式混合物,或者无水或水合的晶体形式。

[0141] 术语“无定形形式”是指物质的非结晶固态形式。

[0142] 此外,化合物(例如,游离碱和盐,以及其无定形形式、结晶形式和多晶型物)可以以水合的形式或非水合的(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物或以非溶剂化的形式存在。水合物的非限制性实例包括半水合物、一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括DMSO溶剂化物、DMSO半溶剂化物、丙酮溶剂化物、丙酮半溶剂化物、乙腈溶剂化物、乙腈半溶剂化物等。

[0143] 本申请的化合物的所有形式都被预期,呈混合物或呈纯的形式或基本上纯的形式,包括外消旋混合物的结晶形式和单独的异构体的结晶形式。

[0144] 分子的多晶型物可以通过如本领域中已知的多种方法获得。这样的方法包括但不限于熔融重结晶、熔融冷却、溶剂重结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散和升华。

[0145] 用于表征化合物的固体形式诸如多晶型物的技术包括但不限于DSC、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、振动光谱法(例如,IR或拉曼光谱)、TGA、DTA、DVS、固态NMR、热台光学显微镜、扫描电子显微镜(SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解度研究和溶出研究。

[0146] 如本文使用的,术语“溶剂化物”意指包含化学计量量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固体状态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物的倾向。如果溶剂是水,那么所形成的溶剂化物是水合物,当溶剂是醇时,所形成的溶剂化物是醇化物。水合物通过一个或更多个水分子与物质之一结合而形成,在该物质中水保持其分子状态为H_2O,这样的结合能够形成一种或更多种水合物。例如,溶剂化物可以是DMSO溶剂化物、二氯甲烷(DCM)溶剂化物、甲乙酮(MEK溶剂化物)、丙酮溶剂化物、乙腈溶剂化物或四氢呋喃(THF)溶剂化物。

[0147] 如本文所使用的,术语“未溶剂化的”或“去溶剂化的”是指不包含溶剂的化合物的固态形式(例如,结晶形式、无定形形式和多晶型物)。

[0148] 如本文所使用的,术语“纯的”意指所陈述的化合物以90%-100%,优选地95%-100%,更优选地98%-100%或99%-100%的重量比率或摩尔比率存在;例如,存在小于约10%、小于约5%、小于约2%或小于约1%的杂质。这样的杂质包括例如降解产物、氧化的产物、溶剂和/或其他不需要的杂质。

[0149] 如本文所使用的,化合物是“稳定的”,其中在恒定的湿度(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%相对湿度[RH])、光暴露和温度(例如,高于0℃,例如,20℃、25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃或70℃)条件下经过某一时间段(例如,一周、两周、三周或四周)未观察到显著量的降解产物。当降解杂质出现或现有杂质的面积百分比(例如,如由HPLC表征的AUC)开始增加时,认为化合物在某一条件下不稳定。作为时间函数的降解增加的量在确定化合物的稳定性方面是重要的。

[0150] 如本文所使用的,术语“混合”意指组合、共混、搅拌、摇动、涡旋或搅动。术语“搅拌”意指混合、摇动、搅动或涡旋。术语“搅动”意指混合、摇动、搅拌或涡旋。

[0151] 除非另外明确指出,否则术语“大约(approximately)”和“约(about)”是同义的。在某些实施方案中,“大约”和“约”是指所陈述的量、值或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%、±2%、±1%或±0.5%。在一些实施方案中,“大约”和“约”是指所列出的量、值或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%或±2%。在一些实施方案中,“大约”和“约”

是指所列出的量、值或持续时间±5%。在一些实施方案中,“大约”和“约”是指所列出的量、值或持续时间±2%或±1%。

[0152] 当在陈述XRPD峰时使用术语“大约”和“约”时,这些术语是指所陈述的XRPD峰±0.3°2θ、±0.2°2θ或±0.1°2θ。在一些实施方案中,术语“大约”和“约”是指所列出的XRPD峰±0.2°2θ。在一些实施方案中,术语“大约”和“约”是指所列出的XRPD峰±0.1°2θ。

[0153] 当在陈述温度或温度范围时使用术语“大约”和“约”时,这些术语是指所陈述的温度或温度范围±5℃、±2℃或±1℃。在一些实施方案中,术语“大约”和“约”是指所陈述的温度或温度范围±2℃。

[0154] 药物组合物

[0155] 在另一个方面中,本公开内容还提供了药物组合物,所述药物组合物包含化合物X的固体形式与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合。

[0156] 在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。

[0157] “药物组合物”是呈适合于施用至受试者的形式的包含本申请的化合物的制剂。在一些实施方案中,药物组合物呈散装剂型或呈单位剂型。单位剂型是多种形式中的任何一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单个泵、或小瓶。单位剂量组合物中活性成分(例如,所公开的化合物中的一种或更多种的制剂)的量是有效量,并且根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时有必要根据患者的年龄和状况对剂量进行常规变化。剂量还将取决于施用途径。设想了多种途径,包括口服、肺部、直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、含服、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内及类似途径。用于本公开内容的化合物的局部施用或经皮施用的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在某些实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体和与所需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。

[0158] 如本文使用的,短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内适合用于与人类和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0159] “药学上可接受的赋形剂”意指在制备通常是安全、无毒的并且既不是生物学上不合意的也不是其他方面不合意的药物组合物中有用的赋形剂,并且包括对于兽医用途以及人类药物用途可接受的赋形剂。如在本说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种这样的赋形剂。

[0160] 本申请的药物组合物被配制成与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括肠胃外施用例如静脉内施用、皮内施用、皮下施用,口服(例如,吸入)施用,经皮(局部)施用和经粘膜施用。用于肠胃外应用、皮内应用或皮下应用的溶液或悬浮液可以包括以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、非挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂,诸如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲液,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张力的剂,诸如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱诸如盐酸或氢氧化钠来调节pH。肠胃外制品可以被包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0161] 本申请的化合物或药物组合物可以以目前用于化疗治疗的许多熟知的方法施用至受试者。例如,为了治疗癌症,本申请的化合物可以直接注射到肿瘤中,注射到血流或体腔中,或口服服用或用贴剂通过皮肤施用。所选择的剂量应当足以构成有效的治疗,但不能高到引起不可接受的副作用。在治疗期间和在治疗之后的合理时间段内,应当优选地密切监测患者的疾病状况的状态(例如癌症、癌前期等)和健康状态。

[0162] 如本文使用的术语“治疗有效量”指的是用于治疗、减轻或预防已确定的疾病或状况,或呈现出可检测的治疗效果或抑制效果的药剂的量。该效果可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。对于受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、大小和健康;状况的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医师的技能和判断内的常规实验来确定。在某些实施方案中,疾病或紊乱选自免疫紊乱、癌症、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌功能紊乱和神经紊乱。在另一种实施方案中,待治疗的疾病或状况是癌症。在某些实施方案中,待治疗的疾病或状况是细胞增殖性紊乱。

[0163] 对于任何化合物,治疗有效量可以最初在细胞培养测定(例如,赘生性细胞的细胞培养测定)中或者在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、犬或猪)中估计。动物模型也可以用于确定施用的适当浓度范围和途径。这样的信息然后可以用于确定对于施用于人类有用的剂量和途径。治疗/预防效力和毒性可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中确定,例如,ED_{50}(在群体的50%中治疗有效的剂量)和LD_{50}(对群体的50%致死的剂量)。在毒性效果和治疗效果之间的剂量比率为治疗指数,并且它可以被表示为比率LD_{50}/ED_{50}。呈现出大的治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可以在该范围内变化,取决于所采用的剂型、患者的敏感性以及施用途径。

[0164] 调节剂量和施用以提供足够水平的活性剂或维持期望的效果。可以被考虑的因素包括疾病状态的严重程度,受试者的一般健康,受试者的年龄、体重和性别,饮食,施用的时间和频率,药物组合,反应敏感性以及对疗法的耐受/反应。长效药物组合物可以每3天至4天、每周或每两周一次被施用,这取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0165] 本公开内容的包含活性化合物的药物组合物可以以通常已知的方式制造,例如借助于常规混合工艺、溶解工艺、制粒工艺、糖衣丸制造(dragee-making)工艺、磨细(levigating)工艺、乳化工艺、包封工艺、包埋工艺或冻干工艺。药物组合物可以使用包含赋形剂和/或助剂的一种或更多种药学上可接受的载体以常规方式配制,所述药学上可接受的载体有助于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制品。当然,适当的制剂取决于所选择的施用途径。

[0166] 适合于可注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(在水可溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该是达到存在易注射性的程度的流体。它在制造和储存条件下必须是稳定的,并且必须被保存抵抗微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇及类似物)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如,通过使用包衣诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下维持所需要的粒度以及通过使用表面活性剂,可以维持合适的流动性。可以通过多种抗细菌

剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞及类似物来实现阻止微生物的作用。在许多情况下,将优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇诸如甘露糖醇、山梨糖醇和氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长的吸收。

[0167] 无菌可注射溶液可以通过将活性化合物以所需量并入适当溶剂(根据需要具有上文列举的一种成分或多种成分的组合)中,随后过滤灭菌来制备。通常,分散体通过将活性化合物并入到无菌媒介物中来制备,无菌媒介物包含碱性分散介质和来自上文列举的那些的所需的其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,真空干燥和冷冻干燥从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外的期望成分的粉末。

[0168] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或被压制成片剂。出于口服治疗施用的目的,活性化合物可以并入有赋形剂并且以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物还可以使用流体载体来制备以用作漱口水,其中流体载体中的化合物被口服施加,并且被漱口(swish)和吐出或吞咽。可以包含药学上相容的粘结剂(binding agent)和/或佐剂材料(adjuvant material)作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂及类似物可以包含任何以下成分或具有类似性质的化合物:粘结剂(binder)诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂诸如淀粉或乳糖;崩解剂诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂诸如胶体二氧化硅;甜味剂诸如蔗糖或糖精;或调味剂诸如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂(orange flavoring)。

[0169] 对于通过吸入施用,化合物以气雾剂喷雾的形式从加压的容器或分配器或喷雾器递送,该加压的容器或分配器容纳合适的推进剂例如气体诸如二氧化碳。

[0170] 全身施用还可以通过经粘膜手段或经皮手段。对于经粘膜施用或经皮施用,在制剂中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂在本领域中通常是已知的,并且包括例如用于经粘膜施用的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮施用,如本领域通常已知的,活性化合物被配制成软膏、油膏、凝胶或乳膏。

[0171] 活性化合物可以与药学上可接受的载体一起制备,所述药学上可接受的载体将保护化合物X免于从体内快速消除,所述药学上可接受的载体诸如受控释放制剂,包括植入物和微囊化的递送体系。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这样的制剂的方法对本领域技术人员而言将是明显的。材料也可以从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc.商购获得。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如美国专利第4,522,811号中描述的。

[0172] 以易于施用和剂量均一的剂量单位形式来配制口服组合物或肠胃外组合物是特别有利的。如本文使用的剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位包含经计算以产生期望的治疗效果的预定量的活性化合物以及所需的药物载体。用于本申请的剂量单位形式的规格由活性化合物X的独特特性和待实现的特定治疗效果决定并且直接取决于活性化合物X的独特特性和待实现的特定治疗效果。

[0173] 在治疗应用中,根据本申请使用的药物组合物的剂量取决于剂,受体患者的年龄、体重和临床状况,以及施用疗法的临床医师或从业者的经验和判断,以及影响所选择的剂量的其他因素而变化。通常,剂量应当足以导致肿瘤生长减慢,并且优选地导致肿瘤生长消退,并且还优选地引起癌症的完全消退。剂量可以在从约0.01mg/kg每天至约5000mg/kg每天的范围内。药剂的有效量是提供如由临床医师或其他合格的观察者所指出的客观可识别的改善的量。例如,可以参考肿瘤的直径来测量患者中肿瘤的消退。肿瘤直径的减小表明消退。消退还通过治疗停止之后肿瘤不能复发来指示。如本文中所使用的,术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生期望的生物学效果的活性化合物的量。

[0174] 药物组合物可以与施用的使用说明一起被包括在容器、包装或分配器中。

[0175] 如本文使用的,“药学上可接受的盐”指的是本申请的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐,及类似盐。药学上可接受的盐包括例如从无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括但不限于衍生自无机酸和有机酸的盐,所述无机酸和有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰对氨基苯基胂酸(glycollyarsanilic acid)、己基间苯二酸、海巴明酸(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、羟基马来酸、羟萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic acid)、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0176] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸及类似酸的盐。本申请还涵盖当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替换;或与有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺及类似物配位时形成的盐。

[0177] 应当理解,所有对药学上可接受的盐的提及包括相同盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0178] 本申请的化合物也可以被制备为酯,例如药学上可接受的酯。例如,化合物中的羧酸官能团可以被转化为其对应的酯,例如甲酯、乙酯或其他酯。此外,化合物中的醇基团可以被转化为其对应的酯,例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0179] 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂化物、代谢物、多晶型物、类似物或衍生物被口服地、经鼻地、经皮地、肺部、吸入地、含服地、舌下地、腹膜内地、皮下地、肌内地、静脉内地、直肠内、胸膜内地、鞘内地和肠胃外地施用。在某些实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂化物、代谢物、多晶型物、类似物或衍生物被口服施用。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。

[0180] 利用化合物的剂量方案根据包括以下的多种因素选择:患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;待治疗的状况的严重程度;施用途径;患者的肾功能和肝功能;以及

所采用的特定化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂化物、代谢物、多晶型物、类似物或衍生物。普通技术医师或兽医可以容易地确定并且开处方用于预防、抵消或阻止状况进展所需的药物的有效量。

[0181] 用于配制和施用本申请的所公开的化合物的技术可以在Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton PA(1995)中找到。在实施方案中,本文所描述的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制剂中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。化合物将以足以提供本文描述的范围内的期望剂量的量存在于这样的药物组合物中。

[0182] 治疗方法

[0183] 在另外的方面中,本公开内容提供了在受试者中抑制PDE9的方法,所述方法包括向受试者施用化合物X的固体形式。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。

[0184] 本公开内容还提供了治疗疾病或紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。在某些实施方案中,该量是治疗有效量。在某些实施方案中,所述疾病或紊乱由PDE9介导或者其中PDE9参与起始和/或发展或者在起始和/或发展中起作用。

[0185] 在某些实施方案中,所述疾病或紊乱是神经退行性疾病或紊乱、心血管紊乱或疾病、泌尿生殖系统诸如性功能障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、糖尿病、认知障碍、认知功能障碍、肥胖症或心脏代谢综合征。

[0186] 本公开内容还提供了治疗神经退行性疾病或紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。本公开内容还提供了防止神经退行性疾病或紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。在某些实施方案中,该量是治疗有效量。

[0187] 本公开内容还提供了化合物X的固体形式在制备用于治疗或预防神经退行性疾病或紊乱的药物中的用途。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。

[0188] 神经退行性疾病或紊乱是与神经变性相关的疾病和紊乱。本公开内容的神经退行性疾病可以包括亚历山大病(Alexander disease)、阿尔珀病(Alper's disease)、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS;还称为卢格里克病(Lou Gehrig's disease)或运动神经元病)、共济失调-毛细血管扩张症、巴藤病(还称为施-福-舍-巴藤病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、宾斯万格痴呆(Binswanger's dementia)(皮质下动脉硬化性脑病)、双相情感障碍、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、化疗诱导的痴呆、科凯恩氏综合症(Cockayne syndrome)、皮质基底变性、克雅病(Creutzfeldt-Jakob

disease)、抑郁症、唐氏综合征、额颞叶变性(包括额颞痴呆、语义性痴呆和进行性非流利性失语症)、格斯特曼-施特劳斯勒尔-沙因克尔病(Gerstmann-Strai.issler-Scheinker disease)、青光眼、亨廷顿病(舞蹈病)、HIV相关性痴呆、运动过度、Kemledy病、科尔萨科夫氏综合症(Korsakoff s syndrome)(anmesic-confabulatory综合征)、克腊伯氏病(Krabbe's disease)、路易体痴呆、logopenic型进行性失语、马查多-大约瑟夫病(Machado-Joseph disease)(脊髓小脑性共济失调3型(spinocerebellar ataxia type 3))、多发性硬化、多系统萎缩(橄榄桥小脑萎缩)、重症肌无力、帕金森病、佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、皮克病、早老性痴呆(轻度认知障碍)、原发性侧索硬化、原发性进行性失语症、辐射诱导的痴呆、雷弗素姆病(Refsum's disease)(植烷酸贮积病)、山德霍夫病(Sandhoff disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、精神分裂症、语义性痴呆、老年性痴呆、Shy-Drager综合征、脊髓小脑共济失调、脊髓性肌萎缩、Steele-Richardson-Olszewski病(进行性核上性麻痹)、脊髓痨(tabes dorsalis)、迟发性运动障碍、血管淀粉样变性和血管性痴呆(多发性梗塞性痴呆)。

[0189] 在某些优选的实施方案中,神经变性疾病或紊乱是阿尔茨海默病。

[0190] 本公开内容还提供了治疗心血管疾病或紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。本公开内容还提供了防止心血管疾病或紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。在某些实施方案中,该量是治疗有效量。

[0191] 心血管紊乱或疾病可以包括全身性高血压、肺动脉高压、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、中风、血栓形成、血管通畅性降低的紊乱(例如经皮腔内冠状动脉成形术后(post-percutaneous transluminal coronary angioplasty))、外周血管疾病、与心血管问题相关的肾脏疾病、心绞痛(包括稳定型心绞痛、UI1稳定型心绞痛和变异型(Prinzmetal)心绞痛)、主动脉疾病、马凡综合征、心肌疾病、先天性心脏病、深静脉血栓形成、心力衰竭、心包疾病、心脏瓣膜疾病、风湿性心脏病和其中改善的血流导致改善的终末器官功能的任何状况。

[0192] 可以通过本公开内容的方法治疗或预防的与PDE9相关的其他疾病或紊乱包括泌尿生殖系统的疾病或紊乱,诸如性功能障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、糖尿病。

[0193] 本公开内容还提供了治疗心脏代谢综合征或肥胖症的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。本公开内容还提供了预防心脏代谢综合征或肥胖症的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用一定量的化合物X的固体形式。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固体形式是固体形式D。在某些实施方案中,该量是治疗有效量。

[0194] 本公开内容还提供了化合物X的固体形式在制备用于治疗或预防心脏代谢综合征或肥胖症的药物中的用途。在某些实施方案中,固体形式是固体形式A。在某些实施方案中,固体形式是固体形式B。在某些实施方案中,固体形式是固体形式C。在某些实施方案中,固

体形式是固体形式D。

[0195] 在一些实施方案中,肥胖症是中心性肥胖症(central obesity)(即,腹部肥胖症或中心性肥胖症(central adiposity))。

[0196] 在一些实施方案中,受试者是男性。在一些实施方案中,受试者是女性。

[0197] 本公开内容还提供了用于促进遭受创伤性或非创伤性脑、脊髓或外周神经损伤的受试者的神经恢复和功能恢复的方法。创伤性脑损伤包括闭合性头部损伤(其中颅骨未破裂)和开放性或穿透性头部损伤(其中物体刺穿颅骨并破坏硬脑膜)两者,其中突发创伤(例如,事故、跌倒或攻击)通过撕裂、拉伸、擦伤或肿胀引起对脑组织的损伤。非创伤性脑损伤的原因包括动脉瘤、中风、脑膜炎、由于缺氧、低氧或局部缺血引起的氧剥夺(oxygen deprivation)、脑肿瘤、感染(例如脑炎)、中毒、物质滥用以及其他。

[0198] 本公开内容提供了治疗由脑损伤以及神经退行性疾病和紊乱引起的认知损害和认知功能障碍的方法。

[0199] 本公开内容还提供了改善认知缺陷的方法,所述认知缺陷包括感知、集中、学习、记忆、交流、推理和解决问题方面的缺陷。

[0200] 如本文所使用的,“治疗(treating)”或“治疗(treat)”描述了为了对抗疾病、状况或紊乱的目的对患者的管理和护理,并且包括施用本申请的化合物以减轻疾病、状况或紊乱的症状或并发症或消除疾病、状况或紊乱。

[0201] 如本文使用的,“预防(preventing)”或“预防(prevent)”描述减少或消除疾病、状况或紊乱的症状或并发症的发作。

[0202] 如本文所使用的,术语“减轻”意指描述紊乱的体征或症状的严重程度降低的过程。重要的是,体征或症状可以在未被消除的情况下减轻。在优选的实施方案中,施用本申请的化合物导致体征或症状的消除,然而,消除不是必需的。预期有效剂量可降低体征或症状的严重程度。例如,如果癌症的严重程度在多个位置中的至少一个位置内降低,则可以在多个位置发生的紊乱诸如癌症的体征或症状被减轻。

[0203] 如本文所使用的,术语“症状”被定义为疾病(disease)、疾病(illness)、损伤或身体中某些东西不对劲的指示。症状被经历症状的个体感觉到或注意到,但可能不容易被其他人注意到。

[0204] 如本文所使用的,术语“体征”还被定义为身体中某些东西不对劲的指示。然而,体征被定义为医生、护士或其他卫生保健专业人员可以看到的东西。

[0205] 除非另外指示,否则本文使用的所有百分比和比率是按重量计。本申请的其他特征和优点从不同的实例中是明显的。提供的实例说明了在实践本申请时有用的不同组分和方法。这些实例不限制要求保护的申请。基于本申请,技术人员可以识别和采用可用于实践本申请的其他组分和方法。

实施例

[0206] 本公开内容通过以下实施例被进一步说明,这些实施例不应被解释为将本申请的范围或精神限制于本文描述的具体程序。应当理解,提供实施例以说明某些实施方案,并且由此不意图限制本申请的范围。还应当理解,在不脱离本申请的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以采用本领域技术人员可以想到的多种其他实施方案、修改及其等效物。

[0207] 材料和方法：

[0208] X射线粉末衍射

[0209] 在配备有自动样品更换器、θ-2θ测角仪、自动光束发散狭缝和PSD Vantec-1检测器的Bruker-AXS Ltd.D4 Endeavor X射线粉末衍射仪上收集XRPD图。X射线管电压和安培数分别设置为35kV和40mA。使用0.018°2θ的步长(step size)和0.2秒的每步时间在从2.0度2θ(°2θ)至55.0度2θ(°2θ)在Cu波长下收集数据。通过将样品粉末放置在硅低背景腔保持器中并在数据收集期间以60rpm旋转来制备样品粉末。在DIFFRAC.EVAV5.0软件中分析数据(例如,对于固体形式A);可选择地,在具有PIXcel检测器(128通道)的PANalytical X'pert pro上进行XRPD分析,在3°2θ和35°2θ之间扫描样品(例如,对于固体形式B和固体形式C)。将材料轻轻研磨以释放任何团聚体,并加载到具有Kapton或Mylar聚合物膜的多孔板上以支撑样品。然后将多孔板放置在衍射仪中,并且使用40kV/40mA发生器设置、使用在传输模式(步长0.0130°2θ,步长时间18.87s)下运行的Cu K辐射(α1 λ=1.54060Å;α2=1.54443Å; β=1.39225Å;α1:α2比率＝0.5)进行分析。使用HighScore Plus 4.9桌面应用程序(PANalytical,2020)可视化数据并生成图像。

[0210] 为了获得绝对峰位置,将粉末图案与来自在室温解析的相同形式的晶体结构的模拟的粉末图案对齐。

[0211] 差示扫描量热法

[0212] 将1.487mg的固体形式A称重到铝制Tzero盘中。将其用Tzero盖密封并卷曲关闭。使用使用氮气吹扫气体将样品以10℃/分钟从25℃加热至275℃的方法,使样品在TA Instruments Discovery差示扫描量热仪上相对于相同类型的空参考盘运行;可选择地,将大约1-5mg的材料称重到铝制DSC盘中,并用铝盖非气密地密封。然后将样品盘装载到配备有RC90冷却器的TAInstruments Discovery DSC 2500差示扫描量热仪中。将样品和参考物以10℃/min的扫描速率加热至190℃,并监测所得的热流响应。将样品再冷却至20℃,并且然后再次以10℃/min再加热至190℃。使用氮气作为吹扫气体,流量为50cm^3/min。

[0213] 热重分析

[0214] 将10.9587mg的固体形式A放置在铂坩埚中。这使用用氮气吹扫气体以10℃/分钟将样品从25℃加热至300℃的方法,在TAInstruments Discovery热重分析仪上进行分析;可选择地,将大约5-10mg的材料称重到开口铝盘中,并装载到同步热重/差热分析仪(TG/DTA)中并保持在室温。然后将样品以10℃/min的速率从20℃加热至400℃,在此时间期间记录样品重量的变化以及任何差热事件(DTA)。使用氮气作为吹扫气体,流量为300cm^3/min。

[0215] 偏振光显微镜(PLM)

[0216] 使用配备有交叉偏振光透镜和Motic相机的Olympus BX53显微镜测定结晶度(双折射)的存在。使用Motic Images Plus 3.0捕获图像。除非另有说明,否则所有图像均使用20×物镜记录。

[0217] 卡尔费休库仑滴定法(Karl Fischer Coulometric Titration)(KF)

[0218] 将约10mg-15mg的固体材料准确地称重至小瓶中。然后将固体手动引入到Mettler Toledo C30紧凑型滴定仪的滴定池中。在添加固体之后对小瓶进行反称重,并将添加的固体的重量输入仪器。一旦样品在池中完全溶解,就开始滴定。水含量由仪器自动计算为百分比,并打印数据。

[0219] 红外光谱(FT-IR)

[0220] 红外光谱在BrukerαP光谱仪上进行。将足够的材料放置在光谱仪的板的中心上，并使用以下参数获得光谱：

[0221] o分辨率：4cm^{-1}

[0222] o背景扫描时间：16次扫描

[0223] o样品扫描时间：16次扫描

[0224] o数据收集：4000cm^{-1}至400cm^{-1}

[0225] o结果光谱：透射率

[0226] o软件：OPUS版本6

[0227] 核磁共振(NMR)

[0228] NMR实验在配备有DCH冷冻探针的Bruker AVIIIHD光谱仪上进行，该DCH冷冻探针在500.12MHz操作用于质子。实验在氘化的二甲基亚砜中进行，并且每个样品被制备成约10mM浓度。

[0229] 可变温度X射线粉末衍射(VT-XRPD)

[0230] 在配备有温度室的Philips X'Pert Pro多用途衍射仪上进行VT-XRPD分析。使用40kV/40mA发生器设置、使用在Bragg-Brentano几何形状(步长0.008°2θ)运行的Cu K辐射(α1 λ = 1.54060 Å; α2 = 1.54443 Å; β = 1.39225 Å;α1:α2比率＝0.5)在4°2θ和35.99°2θ之间扫描样品。

[0231] 可变湿度X射线粉末衍射(VH-XRPD)

[0232] 在配备有湿度室的Philips X'Pert Pro多用途衍射仪上进行VH-XRPD分析。使用40kV/40mA发生器设置、使用在Bragg-Brentano几何形状(步长0.008°2θ)运行的Cu K辐射(α1 λ = 1.54060 Å; α2 = 1.54443 Å; β = 1.39225 Å;α1:α2比率＝0.5)在4°2θ和35.99°2θ之间扫描样品。

[0233] 高效液相色谱-紫外检测(HPLC-UV)

[0234]

仪器	Thermo-Dionex Ultimate 3000 UHPLC
柱	Waters Atlantis T3 3.0 μ m 150 mm × 4.6 mm
柱温度	30
流量(ml/min)	0.8
注射体积(μl)	4
自动进样器温度(°C)	室温
检测参数	UV，在210 nm
流动相A	在H_2O中的0.1%高氯酸
流动相B	乙腈
稀释剂	水:乙腈(70:30%v/v)
针洗涤	水:乙腈(50:50%v/v)
工作浓度(mg/mL)	0.4

[0235] 梯度

时间(分钟)	MP A%	MP B%
0.0	90	10
15.0	80	20
25.0	10	90
28.0	10	90
28.1	90	10
35.0	90	10

[0236]

[0237] 质谱

[0238] o HPLC仪器:具有Agilent 6410三重四极杆的MS Agilent 1290o柱:X-Bridge C18,50mm x 3mm,3.5μm或类似规格

[0239] o柱温度:40℃

[0240] o自动进样器温度:室温

[0241] o检测器参数:仅UV 210nm监测器

[0242] o UV扫描190nm至900nm

[0243] o MS+/-ESI片段仪135V

[0244] o注射体积:1μl

[0245] o流量:1.0mL/分钟

[0246] o流动相A:在去离子水中的0.1%甲酸

[0247] o流动相B:在乙腈中的0.1%甲酸

[0248] o梯度程序:

时间(分钟)	**溶剂B[%]**
0.0	5
8.0	95
10.0	95
10.1	5
14.0	5

[0249]

[0250] 实施例1.固体形式A

[0251] 固体形式A的制备

[0252] 对化合物X进行两个结晶步骤,一个在色谱步骤之前,并且一个在色谱步骤之后。

[0253] 色谱前分离

[0254] 化合物X通过使6-((3S,4S)-4-甲基吡咯烷-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮与2-(氯甲基)嘧啶氯化氢在存在碳酸铯的情况下反应来制备。该步骤在2-甲基THF/水双相混合物中进行。在反应结束时,除去水相,使得化合物X

主要处于2-甲基THF有机相中。将其过滤以除去碳,在68℃-88℃浓缩至大约5.3体积,然后冷却至20℃-30℃。然后在20℃-30℃加入5体积的正庚烷。混合物在部分添加期间变成双相。将混合物在20℃-30℃保持持续至少5小时,在此时间期间产物沉淀。将产物过滤并用另外2体积的正庚烷洗涤。然后将粗制产物在真空干燥器中在35℃-45℃用轻微的氮气吹扫干燥。

[0255] 最终结晶步骤

[0256] 在将粗制产物层析之后,将其浓缩,并且然后交换到异丙醇中。将正庚烷添加到反应容器中,同时将温度保持在35℃-55℃,达到IPA:正庚烷的3:1的比。将混合物加热至70℃-80℃并保持在该温度以溶解存在的任何固体。然后经至少3小时将混合物冷却至15℃,在此时间期间发生结晶。加入另外的正庚烷以达到IPA:正庚烷的1:1.4的比。然后将混合物在15℃保持持续至少12小时。过滤产物,并用正庚烷在过滤器上洗涤反应器以将所有固体转移至过滤器。通过用氮气吹持续1小时来干燥固体,并且然后在真空下用氮气吹扫干燥,得到包含少于0.5%IPA和少于0.5%正庚烷的固体。

[0257] 在40℃、室温和4℃进行两种IPA:庚烷比下的浆料,并产生固体形式A。从乙酸乙酯和乙酸异丙酯的结晶在较小的规模下也是成功的。测试另外的溶剂混合物。参见图11。

[0258] 设置具有顶置搅拌器、温度探头、用于庚烷的入口和冷凝器的Atlas仪器。将100ml的四氢呋喃(200ml,2457mmol)量取到容器中。通过差异将化合物X(39.9961g,101.1mmol)称重到容器中,并加入剩余的100ml的四氢呋喃(200mL,2457mmol)。

[0259] 自始至终使用反应温度控制,并且搅拌设定为200rpm。将容器设定为以1℃/min从20℃加热至30℃。将其保持持续几分钟(观察到化合物X已经溶解)。然后将其以1℃/min冷却至20℃。一旦温度达到20.4℃,加入固体形式A晶种(0.4093g,1.035mmol)。产生浆料并在几分钟之后保留。然后将注射泵设定为经60分钟定量供应庚烷(500mL,3413.2mmol)。将容器设置为将反应温度保持在20℃过夜。

[0260] 在容器中已经发生结晶。应当注意,液体顶部几厘米具有比底部少得多的晶体,表明大颗粒已经形成。使用移液管获取样品用于显微镜检查。停止容器,并从容器的底部排出反应混合物。由于大的晶体尺寸,化合物X在停止搅拌之后几乎立即沉降。在真空下过滤排水烧杯中的材料,并且然后将液体倒回到结晶容器中。在搅拌下在20℃重新打开结晶容器,并且一旦晶体重新悬浮,在保持搅拌器开启的情况下排出反应混合物。随后将该材料在真空下过滤。滤液用于将烧杯冲洗到过滤器中,并且然后以相同的方式再次被再循环。将固体在真空下保留过滤持续大约30分钟。

[0261] 将固体转移到预去皮重的(pre-tared)结晶盘中,将其放置在50℃的真空烘箱中,其中缓慢放气持续4小时。

[0262] 使用下文描述的方法通过XRPD来分析所有分离的晶体:

[0263] 将粉末放置在轻轻包覆有硅脂的硅晶片上,并用显微镜载玻片压制。使用方法1VAN 2-55(10分钟)在Bruker D4 Endeavour衍射仪上运行样品。1VAN 2-55(10分钟)方法:从2°2θ-55°2θ测量衍射图,其中步长为0.018°,并且步长时间为0.20秒。

[0264] 可选择地,固体形式A通过以下方法制备:

[0265] 将大约80-100mg的化合物X放置在21个HPLC小瓶中。以多种比率制备5ml的水/1-丁醇和IPA/庚烷混合物。将0.7ml的水/1-丁醇或IPA/庚烷混合物添加到每个小瓶中。然后

将这些在旋转混合器上混合并允许静置。将更多的化合物X添加到溶解所有化合物X的溶剂体系中,所述溶剂体系诸如包含甲苯的溶剂体系。

[0266] 所有水/1-丁醇溶剂体系完全溶解化合物X。将另外的化合物X加入到小瓶中并溶解。

[0267] 将所有小瓶密封并以多种温度放置在辊式混合器上。

[0268] 将浆料从搅拌器块中取出并使用本文所描述的XRPD方法进行湿分析。然后使用以13,200rpm旋转持续至少10分钟的0.2μm离心过滤器分离浆料的固相。

[0269] 通过干式XRPD来分析所有分离的浆料。

[0270] 湿式XRPD方法:将一小部分浆料移液到硅晶片上并用Kapton膜覆盖。使用方法1VAN 2-40(5分钟)在Bruker D4 Endeavour衍射仪上运行样品。1VAN 2-40方法:从2°2θ-40°2θ测量衍射图,其中步长为0.018°并且步长时间为0.15秒。

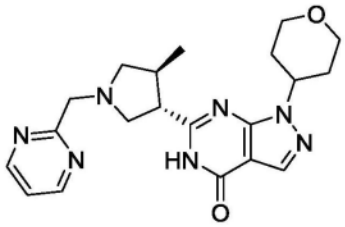
[0271] 干式XRPD方法:将粉末放置在轻轻包覆有硅脂的硅晶片上,并用显微镜载玻片压制。使用方法1VAN 2-55(10分钟)在Bruker D4 Endeavour衍射仪上运行样品。1VAN 2-55方法:从2°2θ-55°2θ测量衍射图,其中步长为0.018°并且步长时间为0.20秒。

[0272] 固体形式A的固态性质

[0273] 固体形式A是高度结晶和非吸湿性的,具有高熔点和高的水溶解度和有机溶解度。它被证明是化学和物理稳定的。

[0274] 表1.固体形式A的固态性质

[0275]

化学结构	
分子式	$C_{20}H_{25}N_7O_2$
分子量(g/mol)	395.47
水合/溶剂化的程度	无水
形式	游离碱固体形式 A
预测的 pKa	8.6(酸性)、7.9(碱性)ACD 实验室 9.3(酸性)，6.6(碱性) MoKa
真实密度	1.29(测量值)，1.279 Mg/m^3(晶体结构)

[0276]

结晶度(XRPD和PLM)	高度结晶(参见**图 1** 至**图 1C** 以及下面的**表 2** 和表 **3**)
热分析(DSC/HSM/HS-XRPD)	DSC 显示在 161℃(10℃/min)开始时的急剧熔融吸热，其已经通过热台显微镜验证为熔体。参见**图 2**。
重量分析(TGA/EGA)	在熔体处观察到 0.2%的小损失，但材料似乎直到大约 240℃才经历显著降解。参见**图 3**。
FT-IR	已经生成形式 A 的参考 FT-IR 光谱。参见**图 4**。
拉曼	已经生成形式 A 的参考 FT-拉曼光谱。参见**图 5**。
ss-NMR	已经生成形式 A 的参考 ssNMR 光谱。参见**图 6**。

[0277] XRPD数据：

[0278] 表2.所有峰值的列表。

[0279]

角度	d 值	净强度	总强度	相对强度	位置	强度	FWHM
9.585853	9.219097	8246.859	8391.286	0.518112	9.586	8391.29	0.1
10.87268	8.130696	2617.888	2796.378	0.16447	10.873	2796.38	0.1
11.47872	7.702747	867.399	1047.194	0.054495	11.479	1047.19	0.1
12.31546	7.18122	952.4285	1118.497	0.059837	12.315	1118.5	0.1
13.82144	6.401958	1127.56	1286.169	0.070839	13.821	1286.17	0.103
15.39587	5.750634	143.4678	342.5	0.009013	15.396	342.5	0.104
15.81057	5.600719	1131.498	1356.416	0.071087	15.811	1356.42	0.103
16.4368	5.38872	1004.237	1276.596	0.063092	16.437	1276.6	0.1
17.21252	5.147572	9541.77	9884.02	0.599466	17.213	9884.02	0.112
18.17312	4.877586	1949.411	2367.143	0.122473	18.173	2367.14	0.106
18.90844	4.689531	15651.76	16124.87	0.983328	18.908	16124.9	0.114
20.4398	4.341515	15917.13	16460.96	1	20.44	16461	0.113
20.7497	4.277367	5249.104	5799.915	0.329777	20.75	5799.92	0.111
21.8577	4.062981	4027.415	4595.243	0.253024	21.858	4595.24	0.1
22.62474	3.926939	325.8141	902.2615	0.020469	22.625	902.262	0.123
23.07301	3.851649	13064.7	13639.18	0.820795	23.073	13639.2	0.107
23.86868	3.725023	667.5117	1225.781	0.041937	23.869	1225.78	0.113
24.45101	3.637611	5029.869	5565.958	0.316004	24.451	5565.96	0.133
25.1292	3.540954	2223.836	2723.111	0.139713	25.129	2723.11	0.11
25.56037	3.482192	2272.185	2741.915	0.142751	25.56	2741.92	0.112
25.91479	3.435366	366.8244	808.6755	0.023046	25.915	808.676	0.126
27.07006	3.291321	189.3233	563.6555	0.011894	27.07	563.656	0.105
27.89876	3.195409	354.7881	731.7009	0.02229	27.899	731.701	0.163
28.56547	3.122327	169.8336	562.035	0.01067	28.565	562.035	0.1

	28.91968	3.084885	1911.023	2307.066	0.120061	28.92	2307.07	0.134
	30.00177	2.976039	1443.876	1852.407	0.090712	30.002	1852.41	0.141
	30.29597	2.947806	482.5076	895.7156	0.030314	30.296	895.716	0.225
	30.99291	2.883089	1561.515	1978.854	0.098103	30.993	1978.85	0.12
	31.60044	2.829032	442.7048	855.1071	0.027813	31.6	855.107	0.106
	31.95262	2.798649	339.8424	744.9392	0.021351	31.953	744.939	0.125
	32.93155	2.717658	2330.57	2731.935	0.146419	32.932	2731.94	0.12
	33.84793	2.646147	947.52	1343.216	0.059528	33.848	1343.22	0.13
	34.89721	2.56895	459.0477	847.7753	0.02884	34.897	847.775	0.108
	35.34829	2.537194	535.2233	926.8384	0.033626	35.348	926.838	0.205
	35.76305	2.508713	1478.759	1868.422	0.092904	35.763	1868.42	0.118
	36.65705	2.449557	834.3998	1204.817	0.052422	36.657	1204.82	0.182
	37.3939	2.402963	112.2246	451.3333	0.007051	37.394	451.333	0.1
	38.33442	2.346143	133.3368	469.9358	0.008377	38.334	469.936	0.11
[0280]	39.1009	2.301899	526.5476	883.8	0.033081	39.101	883.8	0.136
	39.62588	2.272604	455.3147	818.0017	0.028605	39.626	818.002	0.129
	40.32828	2.234627	134.8131	498.8747	0.00847	40.328	498.875	0.197
	40.9116	2.204102	689.4661	1053.856	0.043316	40.912	1053.86	0.12
	41.60553	2.16893	221.3042	574.7	0.013904	41.606	574.7	0.116
	42.49117	2.12575	449.7502	801.9968	0.028256	42.491	801.997	0.206
	42.98194	2.102608	215.4958	568.245	0.013539	42.982	568.245	0.1
	43.74369	2.067743	272.3291	619.9115	0.017109	43.744	619.912	0.147
	45.88631	1.976052	317.1079	623.7383	0.019922	45.886	623.738	0.135
	47.47183	1.913686	212.4046	519.6244	0.013344	47.472	519.624	0.181
	49.46794	1.841036	135.6586	430.0683	0.008523	49.468	430.068	0.132
	50.51641	1.805257	230.8508	530.6319	0.014503	50.516	530.632	0.118
	52.10043	1.754036	172.4654	446.7572	0.010835	52.1	446.757	0.172
	54.03993	1.695572	128.5778	396.5395	0.008078	54.04	396.54	0.192
	54.76259	1.674893	81.31308	339.6681	0.005109	54.763	339.668	0.102

[0281] 表3.强度大于在20.4°2θ处峰强度的5%的峰的列表

角度(°2θ)	相对强度(%)
9.6	51.8
10.9	16.4
11.5	5.4
12.3	6

[0282]

13.8	7.1
15.8	7.1
16.4	6.3
17.2	59.9
18.2	12.2
18.9	98.3
20.4	100
20.7	33
21.9	25.3
23.1	82.1
24.5	31.6
25.1	14
25.6	14.3
28.9	12
30	9.1
31	9.8
32.9	14.6
33.8	6
35.8	9.3
36.7	5.2

[0283]

[0284] 固体形式A显示从结晶观察到的几乎相等的四面体形态(参见图8和图10)。

[0285] 吸水

[0286] 固体形式A是非吸湿性的,在90％RH、25℃吸收小于0.05％的水。在不同湿度的吸收在表4中在低于25℃给出。对于等温线图,参见图7。

[0287] 表4.固体形式A在多种湿度的吸水率

[0288]

湿度	水含量(%w/w)	
(%RH)	吸附	解吸

[0289]

0	0	0
10	0.01	0.01
20	0.01	0.01
30	0.01	0.01
40	0.02	0.02
50	0.02	0.02
60	0.02	0.02
70	0.03	0.03
80	0.03	0.03

[0290] 固体形式A是非吸湿性的。固体形式A在研磨之前被分析并且显示非常相似的吸附概况。低吸湿性表明固体形式A不需要任何特殊的储存条件。

[0291] 水溶解度

[0292] 固体形式A的溶解度在宽范围的溶剂条件下都是高的。固体形式A在如下所示的一系列生物学相关pH条件下是非常水溶性的。

[0293] 表5.固体形式A在25℃在一系列生物学相关pH条件下的溶解度

[0294]

缓冲液/介质	**pH(n=x)**	**溶解度 (μg/mL) (n=x)(SD)**	**固体形式/盐 (测试后)**
0.01 M HCl	1.7(n=2)	>56,600(n=2)	没有固体
100mM 琥珀酸盐缓冲液	4.0(n=2)	>58,600(n=2)	没有固体
100mM 柠檬酸盐缓冲液	4.5(n=2)	>55,900(n=2)	没有固体
100mM 琥珀酸盐缓冲液	5.5(n=2)	>52,800(n=2)	没有固体
100mM 柠檬酸盐缓冲液	6.0(n=2)	>52,200(n=2)	没有固体
100mM 磷酸盐缓冲液	6.5(n=2)	>53,300(n=2)	没有固体
磷酸盐缓冲盐水	7.0(n=1)	42,100(n=1)	固体形式A
磷酸盐缓冲盐水	7.4(n=1)	27,600(n=1)	固体形式A

[0295] 化合物X的固体形式A和无定形化合物X在多种溶剂中的溶解度

[0296] 表6:固体形式A和无定形化合物X在室温在多种溶剂中的溶解度。

[0297]

条目	溶剂	溶解度 (mg/ml)	溶解度 (mmol)
固体形式 A			
1	1,2-二甲苯	>65.4	>165
2	丙酮	49.4	125
3	MeCN	47.8	121
4	氯仿	>57.5	>145
5	甘醇二甲醚	>63	>159
6	二噁烷	>46.3	>117
7	EtOAc	44.7	113
8	EtOH	63.4	160
9	H_2O-丙酮	>33.3	>84
10	H_2O-MeCN	>27	>68
11	H_2O-EtOH	>29.8	>75
12	H_2O-MeOH	>34.2	>87
13	H_2O	35.3	89
14	庚烷	0.6	1
15	IPA	29.2	74
16	MeOH	>71.4	>181
17	甲氧基乙醇	>74.5	>188
18	MTBE	6.7	17
19	硝基甲烷	>74.9	>189
20	THF	>58	>147
21	甲苯	52.2	132

无定形溶解度			
1	1,2-二甲苯	19.9	50
2	丙酮	>79.7	>202
3	MeCN	>117.3	>297
4	氯仿	>92.3	>233
5	1,2-二甲氧基乙烷	>113.2	>286
6	二噁烷	27.9	71
7	EtOAc	20.6	52
8	EtOH	>98.6	>249
9	庚烷	0.7	2
10	IPA	>85.9	>217
11	MeOH	>90.2	>228
12	MTBE	11.2	28
13	硝基甲烷	>70.2	>178
14	THF	81.5	206
15	甲苯	18.3	46
16	水/丙酮	>130.3	>329
17	水/MeCN	>75.6	>191
18	水/EtOH	>26.8	>68
19	水/MeOH	>42.5	>107
20	水	64.8	164

[0298]

[0299] 有机溶解度

[0300] 表7.在25℃的选定重量(TGA)溶解度结果。

[0301]

溶剂	溶解度	溶解度

[0302]

	(mg/mL)	(mmol)
丙酮	49.4	125
MeCN	47.8	121
EtOAc	44.7	113
EtOH	63.4	160
H_2O	35.3	89
庚烷	0.6	1
IPA	29.2	74
MTBE	6.7	17
甲苯	52.2	132

[0303] 固体形式A的颗粒性质

[0304] 颗粒性质总结如下。

[0305] 颗粒形状

[0306] 未研磨的初级颗粒是等长的不规则颗粒或四面体颗粒,如图8中所示。随后研磨所描述的颗粒。它们似乎保持不规则的形状,如图9中所示。

[0307] 粒度

[0308] 观察到尺寸从低于100μm到大约500μm的初级颗粒,其中软团聚体高达几毫米。该材料的D[4,3]为195μm。随后对该材料进行研磨,以得到少得多的大颗粒和总体小得多的平均初级颗粒尺寸,得到49.5μm的D[4,3]。对于多种批次的粒度性质的比较,参见表8。

[0309] 表8:多种批次的固体形式A的测量值的粒度数据。A3-A8和A10被研磨,其他批次未被研磨。A3、A4、A5和A6-A8由A2研磨,并且A10由A9研磨。

[0310]

批次	D[v,0.1]	D[v,0.9]	D[4,3]
A2	45.6	247	144
A3	10.5	126	60.2
A4	4.39	52.5	24.1
A5	6.86	197	89.2
A6*	5.89	179	78.6
A7*	6.17	191	85.1
A8	3.96	118	48.6
A9	20.6	362	195
A10	3.29	129	49.5

[0311]

[0312] *A6和A7是同一批次的不同测量值。

[0313] 机械性质

[0314] 表9:多种批次的固体形式A的机械性质。A2和A9是未研磨的。研磨批次A3和批次

A6/A7。

[0315]

批号	A2		A9		A3		A6/A7*	
机械性质	***值***	***评级***	***值***	***评级***	***值***	***评级***	***值***	***评级***
压缩应力(MPa)	58.8	中等	52.5	中等	67.9	中等	56.3	中等
固体级分	0.87		0.85		0.857		0.85	
动态压痕硬度(MPa)[延性等级]			63.6	高			41.6	非常高
准静态硬度								
拉伸强度(MPa)	0.3	低	0.255	非常低	0.624	中等	0.41	低
受损拉伸强度(Compromised Tensile strength)(MPa)	0.274		0.302		0.488		0.393	
脆性断裂指数	0.0486	低	-0.077	非常低	0.139	低	0.022	低
最差情况粘结指数(x 102)			0.401	中等				
脆性/粘弹性粘结指数(× 105)	2.61	差的	1.95	差的	8.44	边缘	5.3	差的
物理性质	***值***	***评级***	***值***	***评级***	***值***	***评级***	***值***	***评级***
真实密度(g/cm3)	1.28		1.29		1.29		1.29	

[0316] *A6和A7是同一批次的不同测量值。

[0317] 固体形式A的化学和物理稳定性

[0318] 化学稳定性(包括赋形剂相容性)

[0319] 未研磨的固体形式A的实时稳定性数据显示固体形式A在散装包装(纤维板桶中的双层聚乙烯袋)中对于40℃/75％RH作为加速条件在6个月内和在室温条件在84个月内(在15℃-30℃在63个月内和在25℃/60％RH在21个月内)是化学和物理稳定的。光稳定性研究在ICH条件下完成。70℃/75％RH储存研磨的固体形式A持续1周显示稳定性没有变化。

[0320] 具有干燥剂的箔/箔泡罩或HDPE瓶/感应密封件(IS)中的固体形式A的片剂的临床稳定性数据显示,在25℃/60％RH在60个月内稳定并且在5℃/60％RH和40℃/75％RH在6个月内稳定。未观察到测定、降解产物或崩解的显著变化/趋势。

[0321] (对压缩、研磨、碾磨、微粉化等的)物理稳定性

[0322] 将固体形式A的样品碾磨以减小粒度。未观察到对多晶形形式的影响。

[0323] 将固体形式A的碾磨的样品再碾磨,并在40℃/75％RH暴露。根据XRPD,不存在形式变化的迹象并且不存在结晶度降低的迹象。

[0324] 实施例2.固体形式B

[0325] 固体形式B的制备

[0326] 以下方法用于制备固体形式B:

[0327] 方法1

[0328] 1.在室温,将100mg的无定形化合物X溶解在10mL的水中。

[0329] 2.将溶液冷冻并在-85℃冻干。

[0330] 3.将去离子水以100μl等分试样添加到冻干的材料中。

[0331] 4.在第一次添加之后注意到溶解。

[0332] 5.在约30秒之后,观察到淡黄色沉淀物。

[0333] 6.加入另外的800μl的水以形成移动浆料。

[0334] 7.将浆料以0.1℃/min的斜坡速率在25℃和5℃之间进行温度循环,并在搅拌下在25℃和5℃保持1小时。

[0335] 8.在约24小时之后,使用塑料移液管收集浆料的等分试样,并通过XRPD分析固体。

[0336] 9.经由离心分离散装材料,并将分离的固体在室温温度在真空中干燥持续约24小时。

[0337] 10.通过XRPD重新分析干燥的固体。

[0338] 11.进行VT-XRPD和DVS以及DVS后XRPD分析。

[0339] 方法2

[0340] 1.称取1g的无定形化合物X并转移至100mL Duran烧瓶中。

[0341] 2.加入40mL的去离子水,并搅动容器持续5分钟,直到观察到完全溶解。

[0342] 3.在约-90℃将烧瓶放置在冷冻干燥器的室中持续2小时。

[0343] 4.在2小时之后,将样品移动至干燥器并开始冻干。

[0344] 5.在72小时之后,将样品从冻干中取出。

[0345] 6.向500mg的冻干的材料中加入500μl的去离子水,并在加入后完全溶解。

[0346] 7.在几分钟之后,出现沉淀物。

[0347] 8.加入另外的500μl去离子水的等分试样直到观察到溶解,总计4.5mL水。

[0348] 9.将实验放置在温度控制块中,并根据以下方法进行温度循环:

[0349] o 25℃保持持续1小时,

[0350] o以0.1℃/min斜升至5℃

[0351] o 5℃保持持续1小时,

[0352] o以0.1℃/min斜升至25℃

[0353] 10.在24小时之后,实验为浅黄色浆料。

[0354] 11.获取等分试样,并通过离心分离固体。

[0355] 12.通过XRPD分析固体。

[0356] 13.经由布氏过滤来过滤浆料,并且收集湿固体并在室温在真空下干燥。

[0357] 14.在24小时之后,将样品从烘箱中取出并称重干燥的固体。

[0358] 15.将少量材料转移至40℃/75%RH室持续5天。

[0359] 16.在5天之后,进行XRPD分析。

[0360] 17.将剩余的材料暴露于40℃/75%RH持续72小时,每24小时监测转化率。

[0361] 18.固体形式B通过PLM、TG/DSC、DSC、DVS和DVS后XRPD、FT-IR、KF和HPLC表征。

[0362] 方法3

[0363] 1.称取1g的无定形化合物X并转移至100mL Duran烧瓶中。

[0364] 2.加入40mL的去离子水,并搅动容器持续5分钟,直到观察到完全溶解。

[0365] 3.在约-90℃,将烧瓶放置在冷冻干燥器的室中持续2小时。

[0366] 4.在2小时之后,将样品移动至干燥器并开始冻干。

[0367] 5.在72小时之后,将样品从冻干中取出。

[0368] 6.将材料分成两个样品。向500mg的冻干的材料中加入500μl的去离子水,并在加入后完全溶解。

[0369] 7.在几分钟之后,出现沉淀物。

[0370] 8.加入另外的500μl去离子水的等分试样直到观察到溶解,每个等分试样总共4.5mL水。

[0371] 9.将实验放置在温度控制块中,并根据以下方法进行温度循环:

[0372] o 25℃保持持续1小时,

[0373] o以0.1℃/min斜升至5℃,

[0374] o 5℃保持持续1小时,

[0375] o以0.1℃/min斜升至25℃,

[0376] 10.在24小时之后,实验为浅黄色浆料。

[0377] 11.经由布氏过滤来过滤浆料,并且收集湿固体,并在40℃干燥持续72小时。

[0378] 12.通过XRPD分析固体。

[0379] 固体形式B的VT-XRPD分析

[0380] 通过VT-XRPD分析固体形式B以评估加热时形式的变化。

[0381] 将样品以10℃/min加热,并在多种温度收集衍射图(基于TG/DSC数据)。

[0382] 实验细节总结在下表10中。

[0383] 表10:固体形式B的VT-XRPD分析的实验细节

[0384]

温度(℃)	保持(分钟)	XRPD
30	0	固体形式 B
85	0	固体形式 C
85	5	固体形式 C
130	0	固体形式 A/C
135	0	固体形式 A
135	10	固体形式 A

[0385]

30	0	固体形式 A

[0386] VT-XRPD显示,在加热至85℃(超过脱水)时,观察到新的固体形式,即固体形式C。在130℃(超过潜在的固-固转变),材料表现为固体形式A和固体形式C的混合物。在进一步加热至135℃之后,材料与固体形式A一致。结果在图13和图14中示出。

[0387] 表11:固体形式B的XRPD峰列表

[0388]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
1	7.2224	12.2399	2028.70	4.67
2	7.9617	11.1050	43443.64	100.00
3	12.9094	6.8578	230.47	0.53
4	14.4830	6.1161	2250.03	5.18
5	14.6445	6.0489	2087.24	4.80
6	15.0352	5.8926	24491.13	56.37
7	16.1972	5.4724	4882.98	11.24
8	18.3297	4.8403	1163.86	2.68
9	19.3304	4.5919	21985.48	50.61
10	19.6443	4.5192	4201.44	9.67
11	20.4537	4.3422	415.68	0.96
12	20.6760	4.2960	853.39	1.96
13	21.8332	4.0709	512.35	1.18
14	23.2910	3.8193	1605.99	3.70
15	23.4817	3.7887	833.22	1.92
16	24.0724	3.6970	1193.06	2.75
17	24.3417	3.6567	206.19	0.47
18	25.3319	3.5160	2946.98	6.78
19	25.6353	3.4751	12884.99	29.66
20	26.0027	3.4268	792.74	1.82

[0389]

21	26.4025	3.3758	379.69	0.87
22	26.6586	3.3440	1452.11	3.34
23	26.8902	3.3157	8977.95	20.67
24	27.3465	3.2614	669.29	1.54
25	27.6420	3.2272	851.21	1.96
26	28.0770	3.1782	170.08	0.39
27	28.8367	3.0936	3283.34	7.56
28	28.8991	3.0896	2971.55	6.84
29	29.2181	3.0566	2745.79	6.32
30	29.5288	3.0251	1322.56	3.04
31	29.7824	2.9999	745.07	1.72
32	30.3801	2.9423	1745.50	4.02
33	30.9764	2.8870	120.51	0.28
34	31.9562	2.8007	698.88	1.61
35	32.4439	2.7597	445.29	1.02
36	32.9341	2.7197	341.20	0.79
37	33.9212	2.6428	438.82	1.01

[0390] 表12.强度大于在7.96°2θ处峰强度的5%的峰的列表

[0391]

编号	**位置[°2θ]**	**相对强度[%]**
2	7.9617	100.00
4	14.4830	5.18
6	15.0352	56.37
7	16.1972	11.24
9	19.3304	50.61
10	19.6443	9.67
18	25.3319	6.78

[0392]

19	25.6353	29.66
23	26.8902	20.67
27	28.8367	7.56
28	28.8991	6.84
29	29.2181	6.32

[0393] 固体形式B的动态蒸气吸附(DVS)评估

[0394] 固体形式B的DVS分析表明,该材料在0%RH和10%RH之间具有较大的解吸质量损失/吸附吸收率,约2.6wt.%(0.6当量水)。在0%RH未达到平衡(最大步骤时间为500min),这表明脱水不完全。DVS概况表明固体形式B是水合的。参见图15。

[0395] 固体形式B的DVS分析显示在80%RH的4.3wt.%的吸收率,尽管在第一吸附循环中在40%RH和80%RH之间的吸收率为0.2wt.%。低于10%RH发生脱水。在DVS分析完成之后,XRPD衍射图与固体形式B一致,具有微量的固体形式C。

[0396] 偏振光显微镜

[0397] PLM分析表明,该材料由小的聚集的双折射晶体组成。参见图16和图17。

[0398] TG分析和DSC分析

[0399] TG分析显示,从开始加热直到100℃,重量损失为4.2wt.%,理论上相当于0.96当量的水。同时DSC分析显示以下事件:1)由于脱水,在39.1℃开始并在84.8℃达到峰值的宽吸热事件;2)在127.2℃开始并在131℃达到峰值的小吸热事件,可能是固-固转变;以及3)在161.8℃开始并在163.2℃达到峰值的急剧吸热事件,即最终熔融事件。

[0400] 独立DSC分析显示在第一加热循环中的以下事件:1)宽吸热事件:86℃开始,峰值93.5℃;2)小吸热事件:128℃开始,峰值132.5℃,随后是在133.3℃开始并在133.5℃达到峰值的非常小的放热事件;以及3)急剧吸热事件:162.2℃开始,峰值163.6℃。

[0401] 在冷却和第二加热循环中,在每个循环中观察到玻璃化转变,其中中点分别为44.2℃和53.6℃。

[0402] 参见图18和图19。

[0403] 卡尔费休滴定法

[0404] 卡尔费休分析表明,该材料具有4.8wt.%(在两次测量之间的平均值)的水分含量,理论上相当于1.1当量的水。

[0405] 固体形式B的7天稳定性评估

[0406] 稳定性评估如下进行:

[0407] 将15mg的固体形式B称重到3×1.5mL小瓶中。

[0408] o一个小瓶保持未加盖,放置在闪烁小瓶内并在室温条件(约20℃)储存。

[0409] o一个小瓶保持未加盖并放置在闪烁小瓶内。将其在40℃/75%RH放置在稳定性烘箱中。

[0410] o将一个小瓶加盖并放置在闪烁小瓶内。将其在80℃放置在烘箱内。

[0411] 在7天之后,将样品从其相应的条件中取出,通过XRPD分析并提交用于HPLC分析。XRPD结果总结在图21中。

[0412] 7天稳定性分析(表13)表明在所研究的条件下纯度没有下降。固体形式B在室温温度和40℃/75%RH保留,然而,固体形式B在80℃被转化为固体形式A和固体形式C的混合物。

[0413] 表13:固体形式B的7天稳定性结果

[0414]

输入	条件	HPLC 纯度(相对峰面积%)	XRPD
固体形式 B(输入纯度: 100%)	环境光	100	固体形式 B
	40℃/75%RH	100	固体形式 B
	80℃	100	固体形式 A+固体形式 C

[0415] 固体形式B的VH-XRPD分析

[0416] 使用以下方法进行可变湿度XRPD:

[0417] 一旦达到每个目标%RH并且在报告的时间过去之后收集衍射图(下表14)。

[0418] 在2%RH下20小时之后,一些P_2O_5被引入阶段室内,目的是进一步干燥环境。

[0419] 将样品在这些条件下保持持续另外的16小时,在此期间每小时收集衍射图。

[0420] 表14:固体形式B的VH-XRPD分析的实验细节

[0421]

%RH	时间(小时)
40	0.0
90	0.5
40	0.5
10	1.0
2	0.5

[0422]

2	20.0

[0423] 固体形式B的VH-XRPD分析表明,在实验期间不存在形式的变化。参见表15以及图22、图23和图24。

[0424] 表15.固体形式B的VH-XRPD分析的结果

[0425]

%RH	时间(小时)	XRPD
40	0	固体形式B
90	0.5	固体形式B
40	0.5	固体形式B
10	1	固体形式B
2	0.5	固体形式B
2	20	固体形式B

[0426] 固体形式B的热力学溶解度评估

[0427] 如下进行热力学溶解度评估:

[0428] ●将25mg的固体形式B称重到3×1.5 mL小瓶中。

[0429] ●向每一个小瓶中加入250μl适当的缓冲液,获得浆料。

[0430] ●在25℃将样品放置在培养箱振荡器上持续1小时。

[0431] • 在1小时之后,测量pH值并相应地调节。

[0432] • 将样品返回到培养箱振荡器中持续24小时。

[0433] • 在16小时之后,pH 1.2和pH 4.5的样品为澄清溶液,因此添加更多的材料,并将样品返回到振荡器。

[0434] • 在24小时之后,再次测量pH并相应地调节。

[0435] • 将样品用注射器过滤,将母液提交用于HPLC以测定溶解的游离碱的浓度,同时通过XRPD分析固体。

[0436] 结果总结在下表16中并绘制在图25中。

[0437] 热力学溶解度评估(表16)显示固体形式B在pH 4.5具有高溶解度(>150 mg/mL)。固体形式B在pH范围下被保留。

[0438] 表16:固体形式B的热力学溶解度评估的结果

[0439]

输入	pH 值	HPLC 浓度(mg/mL)	XRPD 图

[0440]

固体形式 B	1.2	46.7	固体形式 B
	4.5	162.4	固体形式 B
	6.8	21.8	固体形式 B

[0441] 实施例3.固体形式C

[0442] 在85℃在固体形式B的VT-XRPD分析期间观察到固体形式C。

[0443] 固体形式C还在多晶型物筛选期间被多次观察到,然而仅作为与固体形式A或固体形式B的混合物被观察到。进行多次尝试以重新制备固体形式C,然而,同样,它仅作为与固体形式A和固体形式B的混合物被观察到。

[0444] 表17:固体形式C的XRPD峰列表

[0445]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
1	6.5940	13.4048	160.30	2.31
2	8.6307	10.2456	6074.75	87.65
3	8.6800	10.1875	5856.79	84.50
4	9.8297	8.9984	798.79	11.53
5	10.7748	8.2112	37.04	0.53
6	13.9580	6.3449	1189.92	17.17
7	14.3052	6.1917	1010.99	14.59
8	15.0544	5.8852	6930.81	100.00
9	15.6976	5.6454	304.35	4.39
10	17.2160	5.1508	2107.25	30.40
11	18.0435	4.9164	775.25	11.19
12	18.8879	4.6985	6745.32	97.32
13	19.6118	4.5229	4674.04	67.44
14	19.6608	4.5155	5349.12	77.18
15	20.0644	4.4256	913.09	13.17
16	21.3028	4.1710	1512.58	21.82
17	23.2634	3.8237	1258.88	18.16

[0446]

18	23.5960	3.7706	1785.39	25.76
19	24.6607	3.6101	6690.06	96.53
20	25.5933	3.4807	929.11	13.41
21	26.1792	3.4041	5062.74	73.05
22	26.6081	3.3502	1704.39	24.59
23	26.9510	3.3083	1170.64	16.89
24	27.5251	3.2406	682.87	9.85
25	28.1084	3.1747	1485.63	21.44
26	28.8196	3.0979	1914.84	27.63
27	29.6231	3.0157	692.86	10.00
28	30.3217	2.9478	1470.77	21.22
29	30.9037	2.8936	722.32	10.42
30	31.4328	2.8461	1011.39	14.59
31	31.8088	2.8133	1057.64	15.26
32	32.7826	2.7319	1061.85	15.32
33	34.6364	2.5898	877.23	12.66

[0447] 表18强度大于在1501°2θ处的峰的强度的20％的峰的列表

[0448]

编号	**位置[°2θ]**	**相对强度[%]**
2	8.6307	87.65
3	8.6800	84.50
8	15.0544	100.00
10	17.2160	30.40
12	18.8879	97.32
13	19.6118	67.44
14	19.6608	77.18
16	21.3028	21.82

[0449]

18	23.5960	25.76
19	24.6607	96.53
21	26.1792	73.05
22	26.6081	24.59
25	28.1084	21.44
26	28.8196	27.63
28	30.3217	21.22

[0450] 实施例4.固体形式D

[0451] 固体形式D的制备

[0452] 以下方法用于制备固体形式D:将500mg的结晶形式A称重到闪烁小瓶中。加入搅拌棒,并且加入12.5mL的水,获得浆料。将小瓶放置在设定为25℃的温度控制块中并磁力搅拌持续48小时。

[0453] 在48小时之后,从浆料中取出等分试样,并经由离心分离固体材料。通过XRPD分析固体,得到形式D。来自形式D的单晶生长实验的XRPD 2θ衍射图在图27中示出。

[0454] 固体形式D的XRPD分析

[0455] 表19:固体形式D的XRPD峰列表

[0456]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
1	6.7620	13.07226	14643.11	82.97
2	9.0830	9.73640	17648.08	100.00
3	10.0437	8.80716	176.33	1.00
4	10.3865	8.51723	407.05	2.31
5	11.0162	8.03175	403.98	2.29
6	13.3875	6.61394	2457.34	13.92
7	13.5658	6.52743	6533.47	37.02
8	14.3106	6.18932	7353.04	41.66
9	15.5483	5.69931	10816.56	61.29

[0457]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
10	15.7841	5.61470	2901.69	16.44
11	16.3531	5.42058	2566.49	14.54
12	16.7632	5.28888	558.31	3.16
13	16.9901	5.21877	1064.18	6.03
14	17.6541	5.02394	184.39	1.04
15	18.5794	4.77577	6668.21	37.78
16	19.3010	4.59882	1475.44	8.36
17	19.7364	4.49834	1100.39	6.24
18	20.1838	4.39963	470.46	2.67
19	20.4187	4.34954	1858.07	10.53
20	20.8796	4.25457	5506.96	31.20
21	21.2145	4.18814	5111.63	28.96
22	21.7605	4.08429	1605.01	9.09
23	22.2032	4.00384	386.65	2.19
24	22.7825	3.90332	1035.78	5.87
25	23.3931	3.80280	1803.73	10.22
26	23.7498	3.74650	791.04	4.48
27	24.0917	3.69409	1200.25	6.80
28	24.3098	3.66144	2123.67	12.03
29	24.4864	3.63544	4167.43	23.61
30	25.0330	3.55728	720.96	4.09
31	25.3756	3.51003	3340.21	18.93
32	25.7717	3.45697	9467.20	53.64
33	26.2770	3.39163	3753.30	21.27
34	26.6857	3.34061	1158.03	6.56
35	27.0129	3.30088	2672.58	15.14

[0458]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
36	27.4745	3.24647	5244.37	29.72
37	27.7394	3.21606	5222.94	29.59
38	28.1211	3.17327	1073.50	6.08
39	28.8764	3.09196	2095.02	11.87
40	29.3707	3.04104	1053.22	5.97
41	30.0210	2.97664	1086.94	6.16
42	30.4091	2.93953	1065.67	6.04
43	30.8070	2.90246	1101.07	6.24
44	31.0792	2.87766	640.52	3.63
45	31.6352	2.82834	756.80	4.29
46	31.8773	2.80741	1025.13	5.81
47	32.1103	2.78757	808.63	4.58
48	32.6600	2.74190	1011.84	5.73
49	32.9844	2.71567	562.37	3.19
50	33.5978	2.66748	527.31	2.99
51	33.9302	2.64211	704.05	3.99
52	34.3658	2.60961	522.73	2.96

[0459] 表20固体形式D的XRPD峰列表(20个最强峰)

[0460]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
1	9.0830	9.73640	17648.08	100.00
2	6.7620	13.07226	14643.11	82.97
6	15.5483	5.69931	10816.56	61.29
7	25.7717	3.45697	9467.20	53.64
8	14.3106	6.18932	7353.04	41.66
9	18.5794	4.77577	6668.21	37.78

[0461]

编号	位置[°2θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
10	13.5658	6.52743	6533.47	37.02
11	20.8796	4.25457	5506.96	31.20
15	27.4745	3.24647	5244.37	29.72
20	27.7394	3.21606	5222.94	29.59
21	21.2145	4.18814	5111.63	28.96
28	24.4864	3.63544	4167.43	23.61
29	26.2770	3.39163	3753.30	21.27
31	25.3756	3.51003	3340.21	18.93
32	15.7841	5.61470	2901.69	16.44
33	27.0129	3.30088	2672.58	15.14
35	16.3531	5.42058	2566.49	14.54
36	13.3875	6.61394	2457.34	13.92
37	24.3098	3.66144	2123.67	12.03
39	28.8764	3.09196	2095.02	11.87

[0462] 差示扫描量热法/热重分析

[0463] TG迹线显示从开始加热到90℃的15.87wt.%的重量损失,理论上相当于4.14当量的水。DSC迹线显示在47.1℃开始并在64.2℃达到峰值的大的吸热事件,伴随着在TG迹线中看到的重量损失;在90.6℃开始并在97.6℃达到峰值的小的放热事件,以及在161.2℃开始并在163.6℃达到峰值的第二吸热事件。形式D的TG/DSC表征在图28中示出。

[0464] 卡尔-费休分析

[0465] 经由向滴定仪中直接添加材料来进行水含量分析。分析重复进行,并且结果取平均值。水含量(平均值):15.82%,其相当于4.13当量的水。

[0466] 等效物

[0467] 本领域技术人员将认识到或者能够使用不超过常规的实验来确定本文具体描述的具体实施方案的许多等效物。这样的等效物意图被涵盖在所附权利要求的范围内。

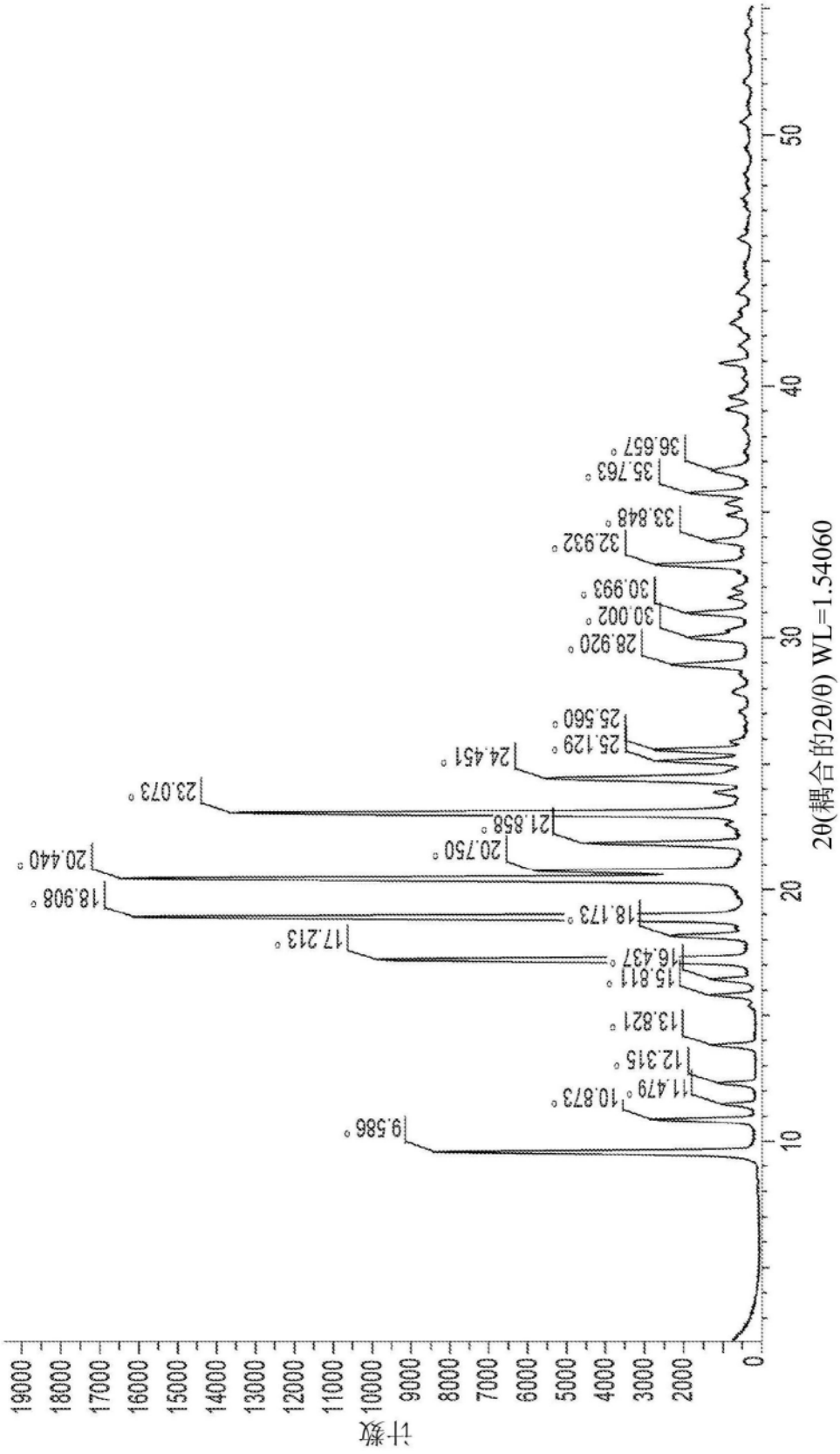

计数
2θ(耦合的2θ/θ) WL=1.54060
9.586°
10.873°
11.479°
12.315°
13.821°
15.811°
16.437°
17.213°
18.173°
18.908°
20.440°
20.750°
21.858°
23.073°
24.451°
25.129°
25.560°
28.920°
30.002°
30.993°
32.932°
33.848°
35.763°
36.657°

图1A

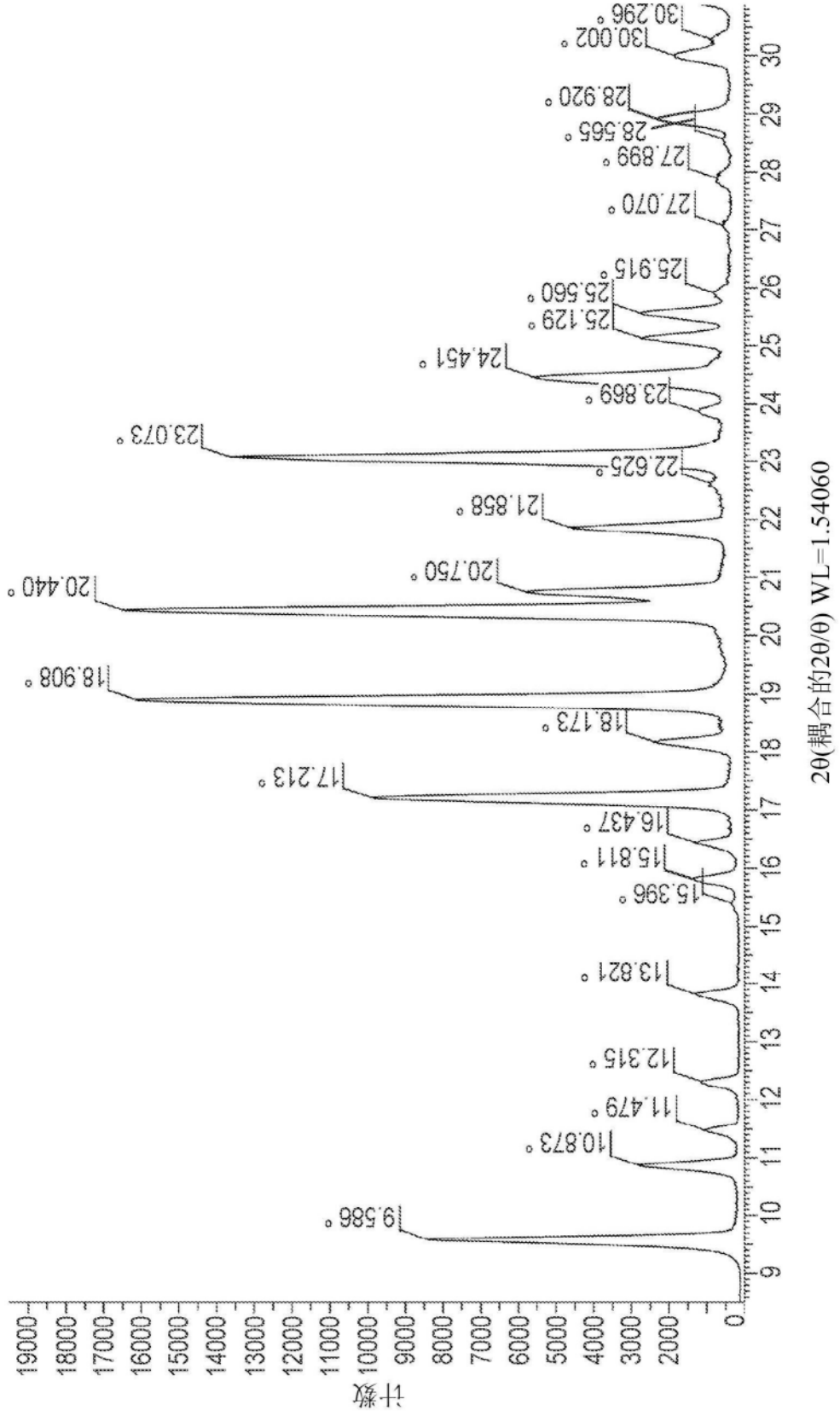

计数
2θ(耦合的2θ/θ) WL=1.54060
9.586°
10.873°
11.479°
12.315°
13.821°
15.396°
15.811°
16.437°
17.213°
18.173°
18.908°
20.440°
20.750°
21.858°
22.625°
23.073°
23.869°
24.451°
25.129°
25.560°
25.915°
27.070°
27.899°
28.565°
28.920°
30.002°
30.296°

图1B

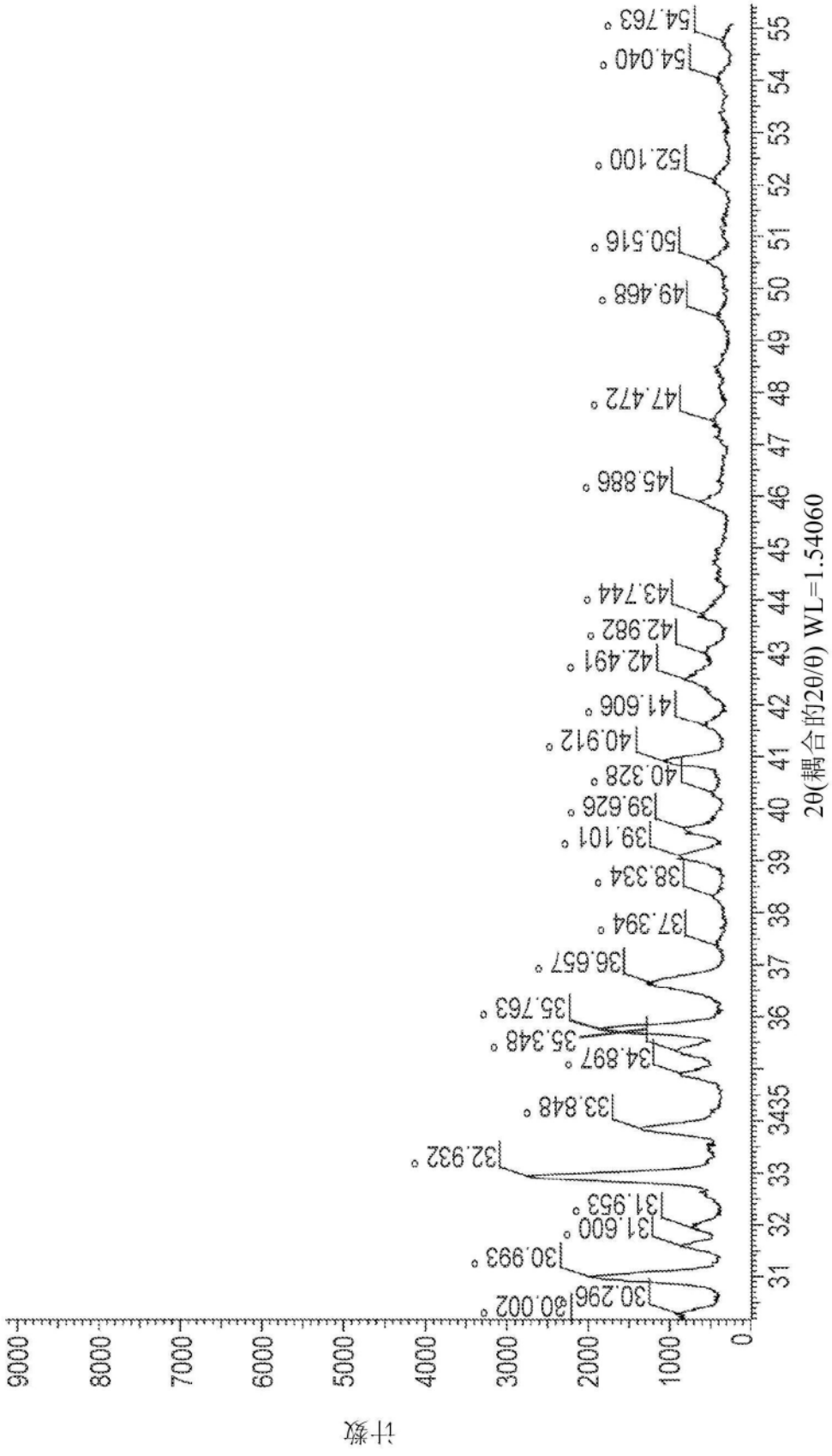

计数
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2θ(耦合的2θ/θ) WL=1.54060
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
30.296°
30.002°
30.993°
31.600°
31.953°
32.932°
33.848°
34.897°
35.348°
35.763°
36.657°
37.394°
38.334°
39.101°
39.626°
40.328°
40.912°
41.606°
42.491°
42.982°
43.744°
45.886°
47.472°
49.468°
50.516°
52.100°
54.040°
54.763°

图1C

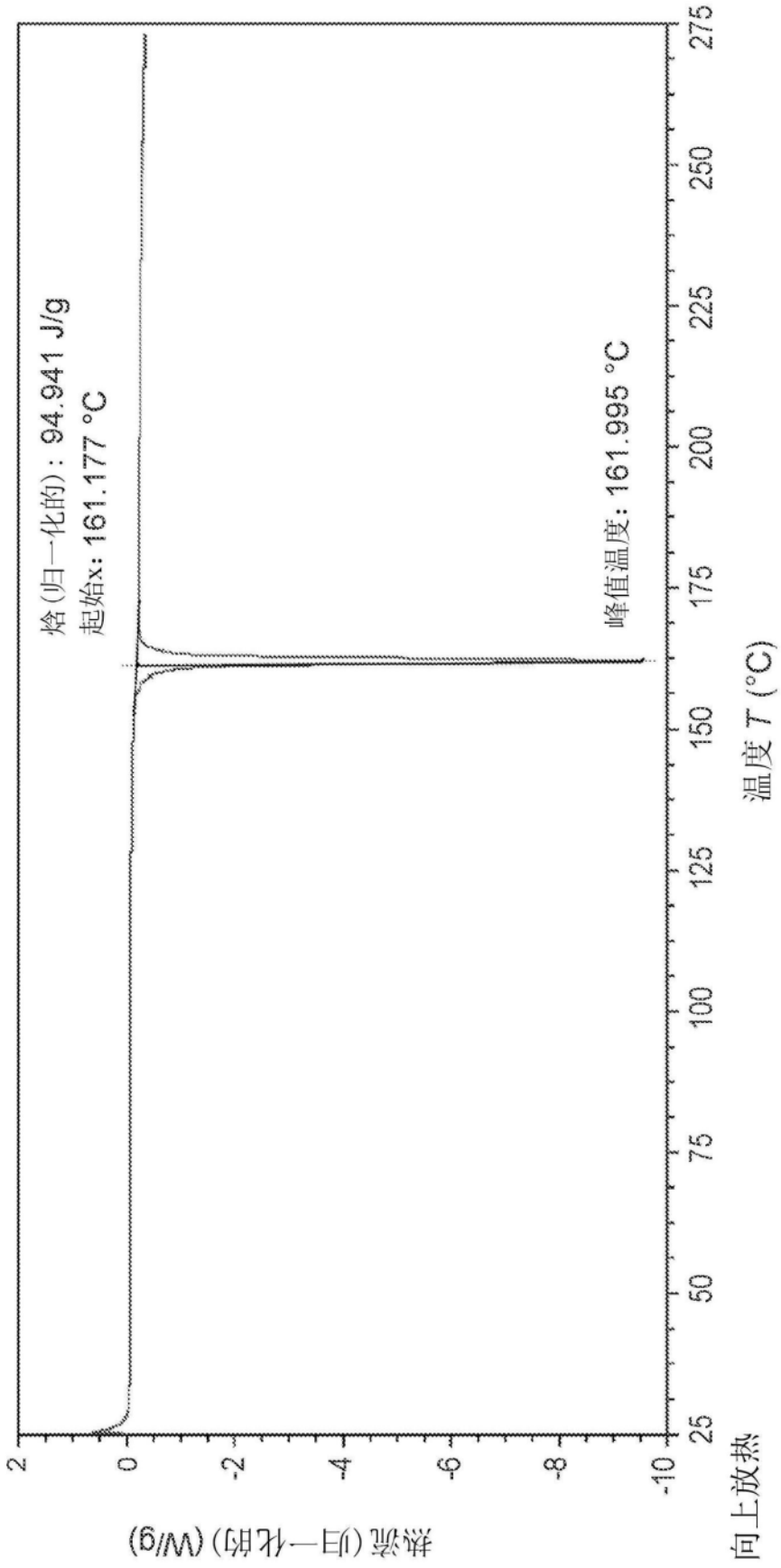

焓(归一化的): 94.941 J/g
起始x: 161.177 °C
峰值温度: 161.995 °C
热流 (归一化的) (W/g)
温度 T (°C)
向上放热
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
275

图2

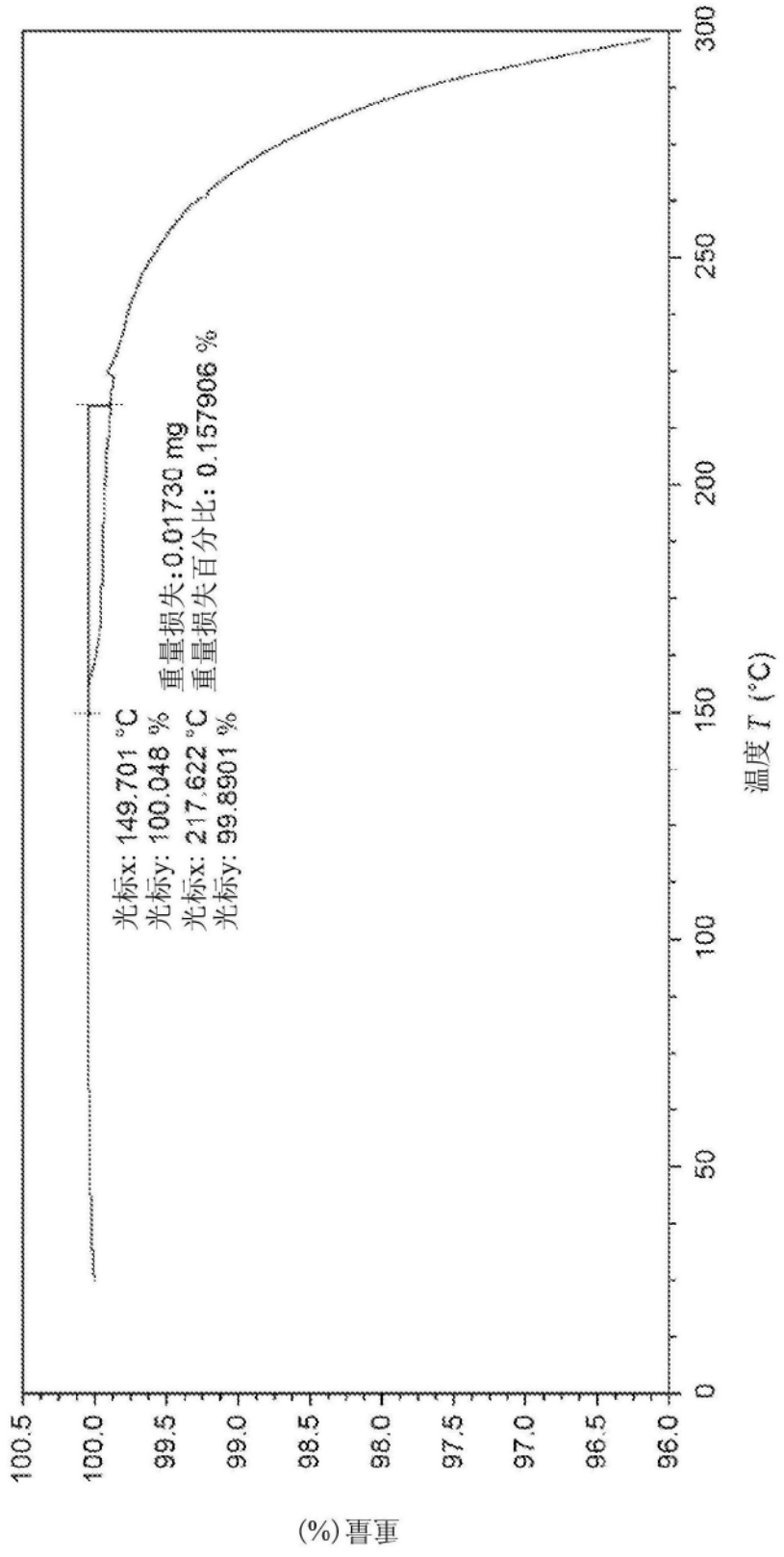

光标x: 149.701 °C
光标y: 100.048 %
重量损失:0.01730 mg
光标x: 217.622 °C
光标y: 99.8901 %
重量损失百分比: 0.157906 %
温度 T (°C)
重量 (%)
100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
96.0
0
50
100
150
200
250
300

图3

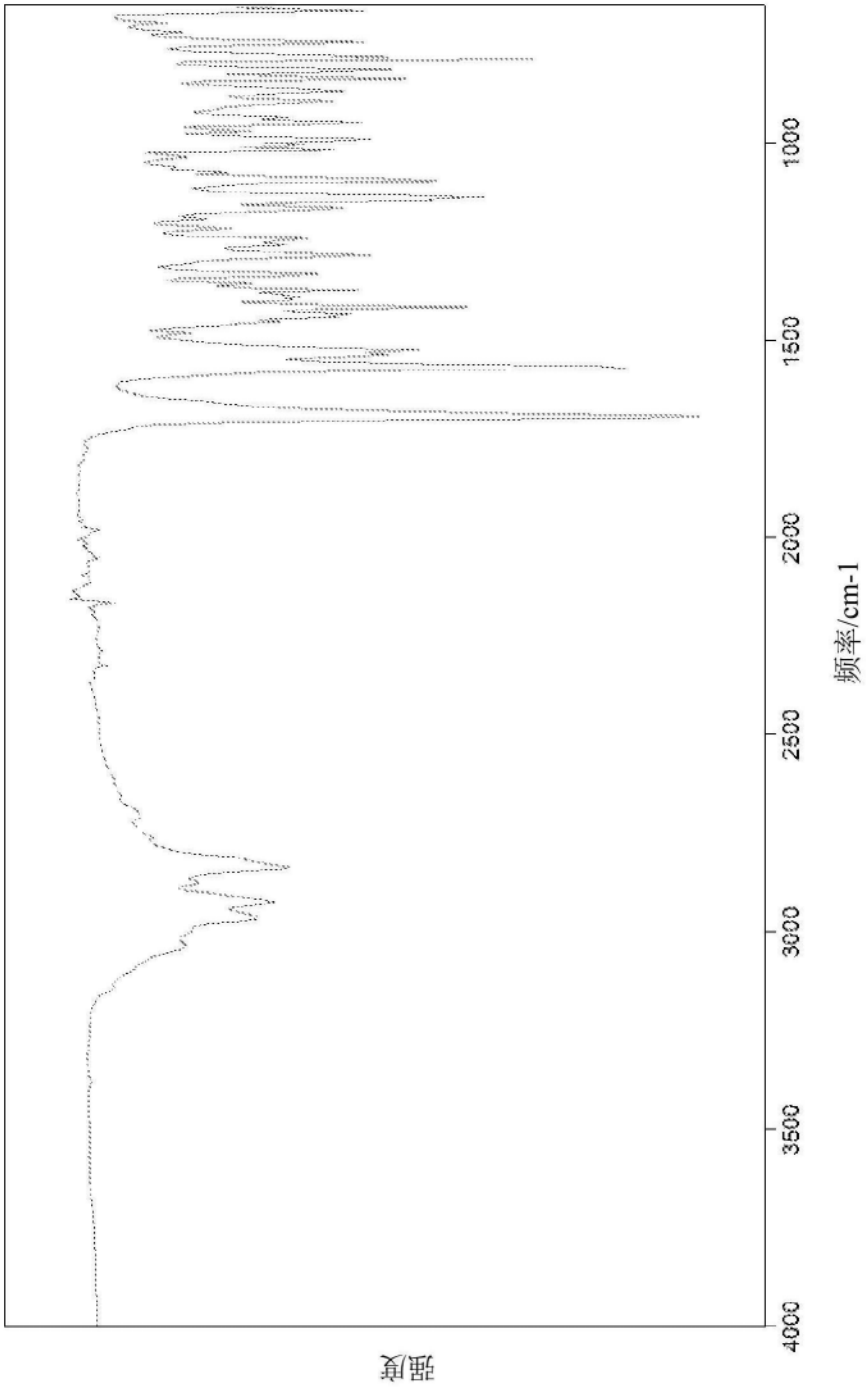


图4

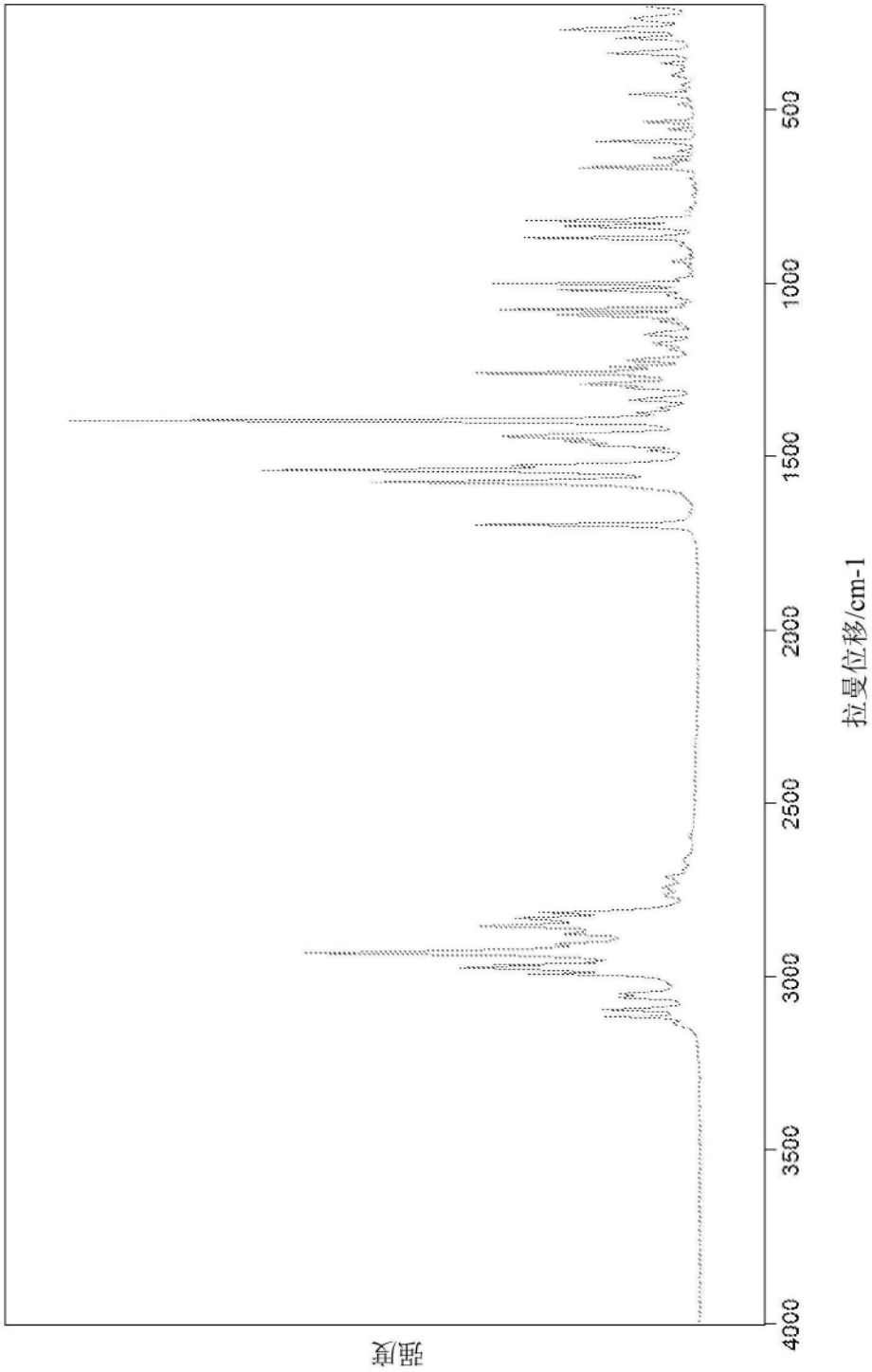


图5

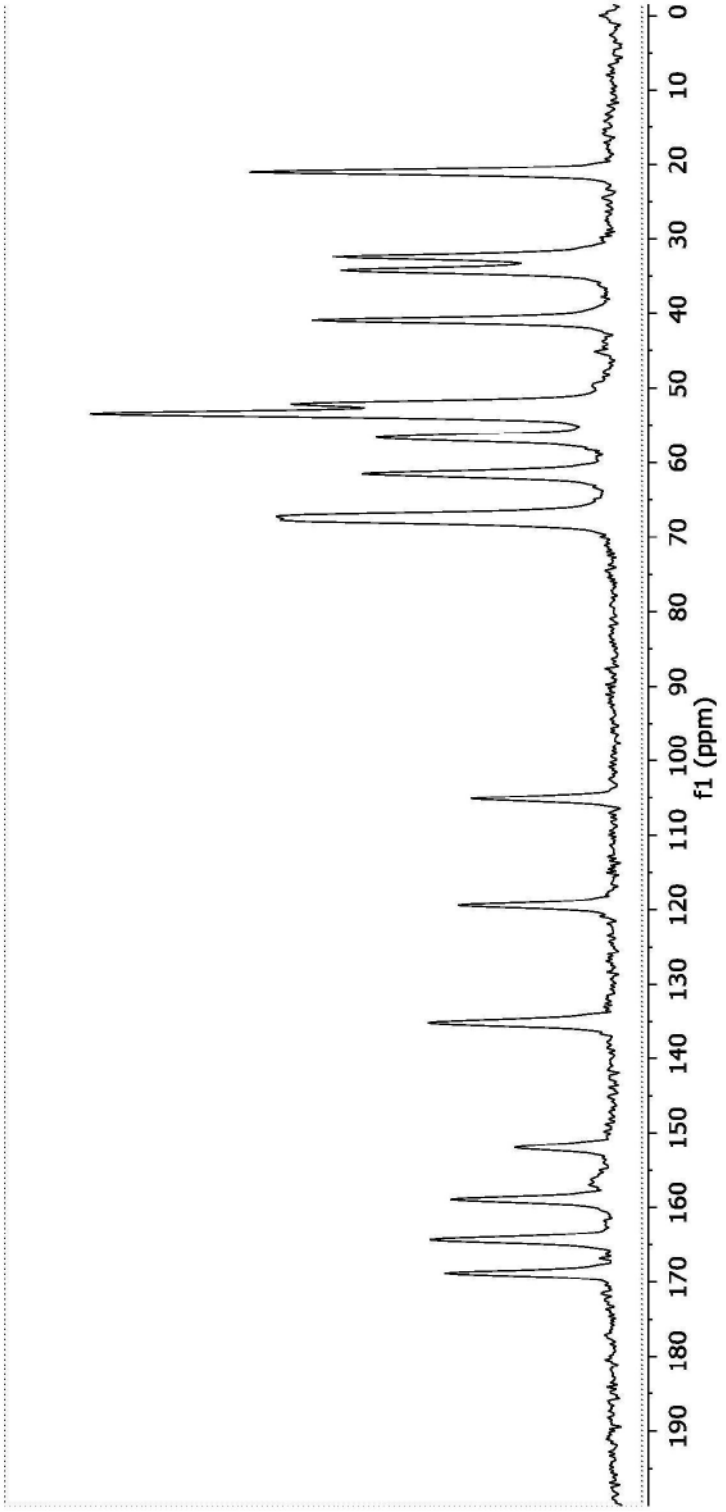

0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
f1 (ppm)

图6

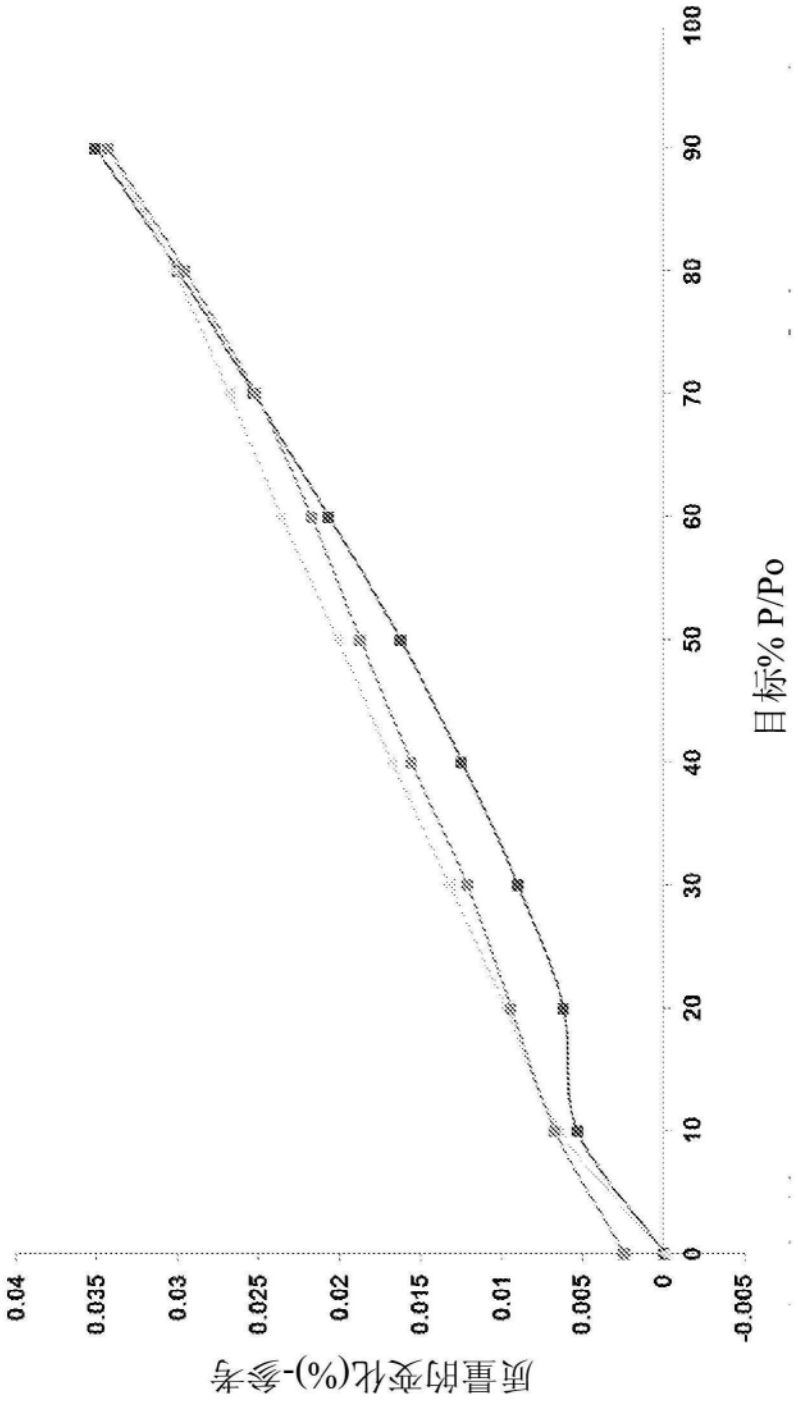

0.04
0.035
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
-0.005
质量的变化(%)-参考
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
目标% P/Po

图7

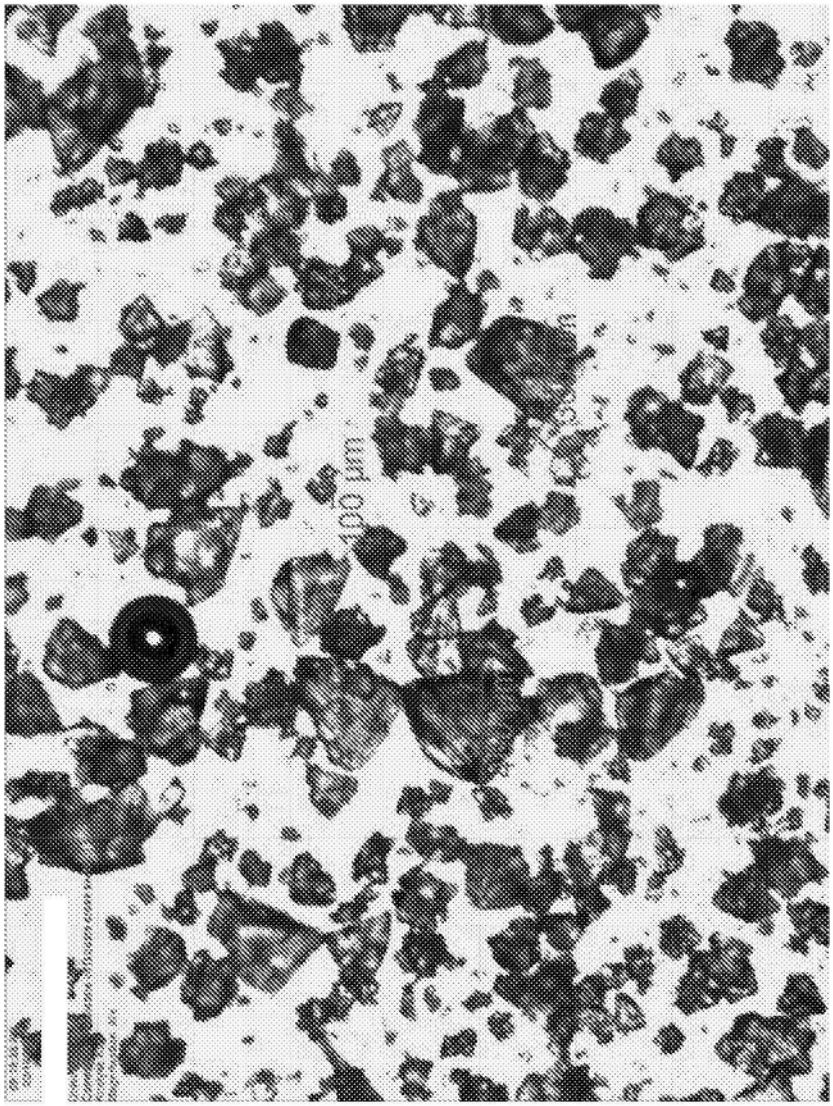


图8

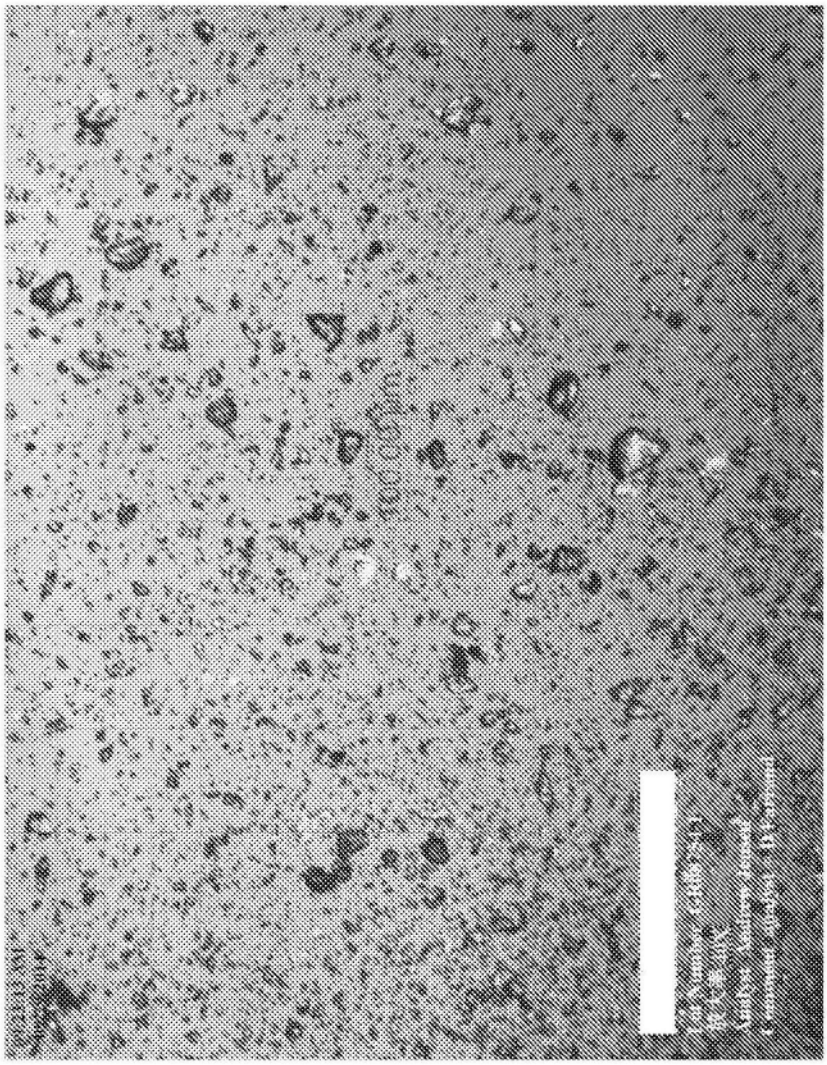


图9

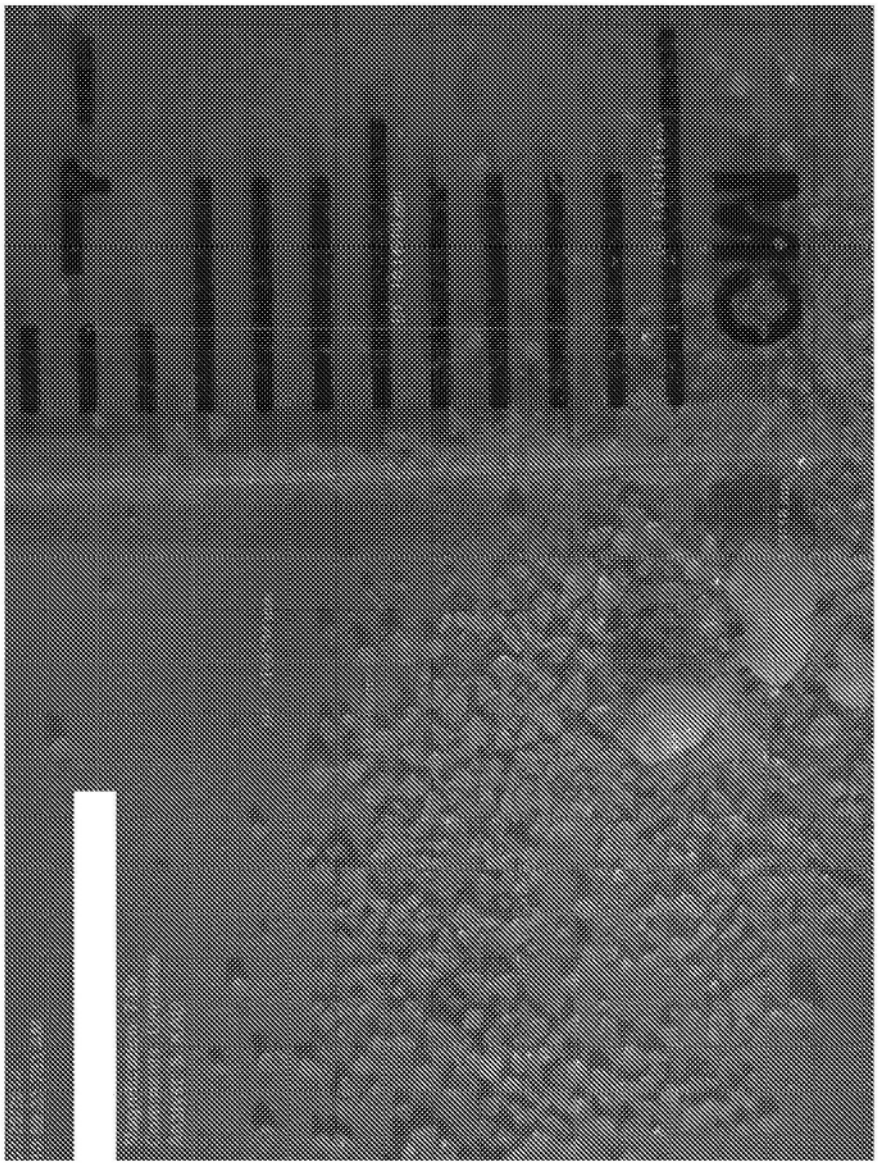


图10

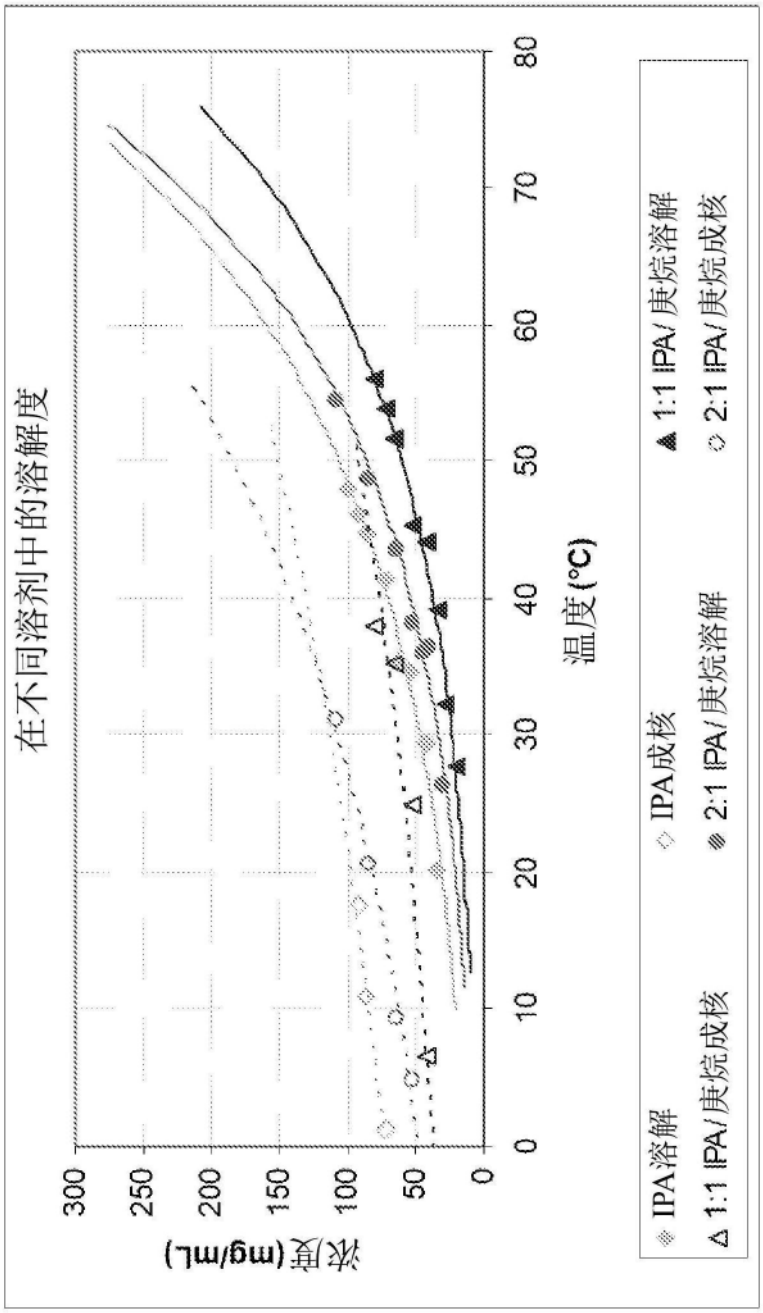

在不同溶剂中的溶解度
浓度(mg/mL)
温度(°C)
IPA溶解
IPA成核
1:1 IPA/庚烷溶解
1:1 IPA/庚烷成核
2:1 IPA/庚烷溶解
2:1 IPA/庚烷成核

图11

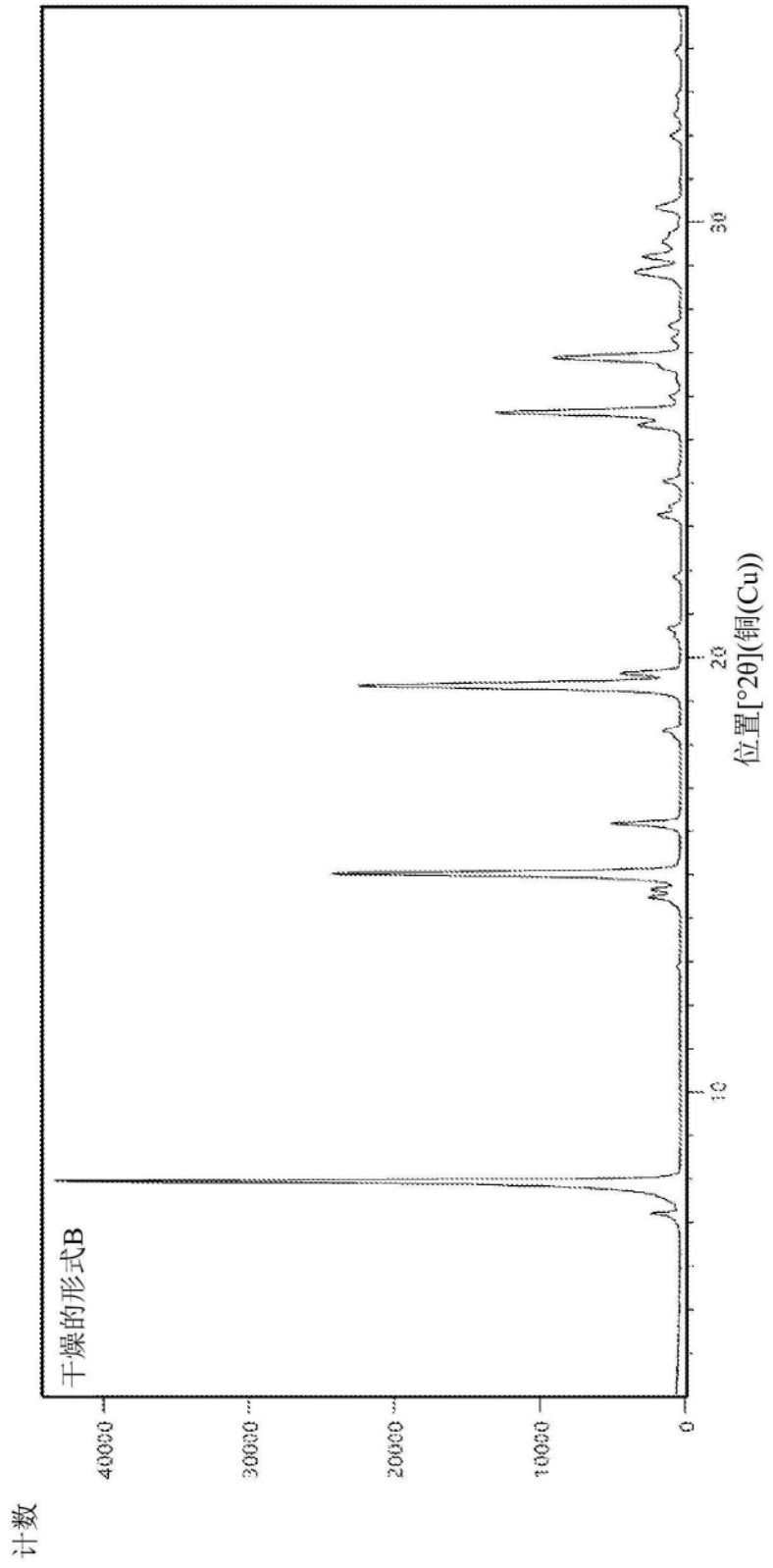


图12

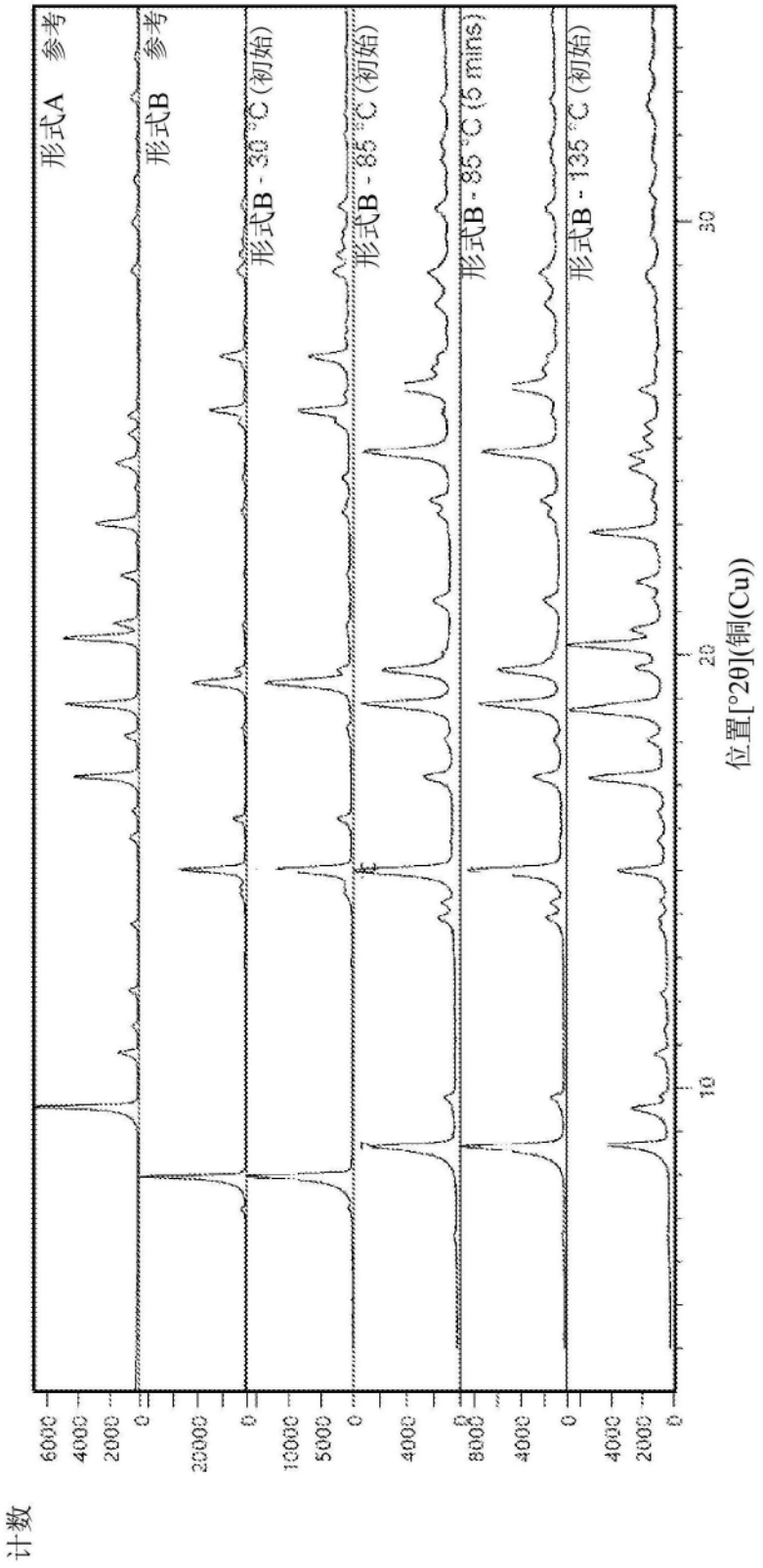

形式A 参考
形式B 参考
形式B - 30 °C (初始)
形式B - 85 °C (初始)
形式B - 85 °C (5 mins)
形式B - 135 °C (初始)
计数
位置[°2θ](铜(Cu))
10
20
30

图13

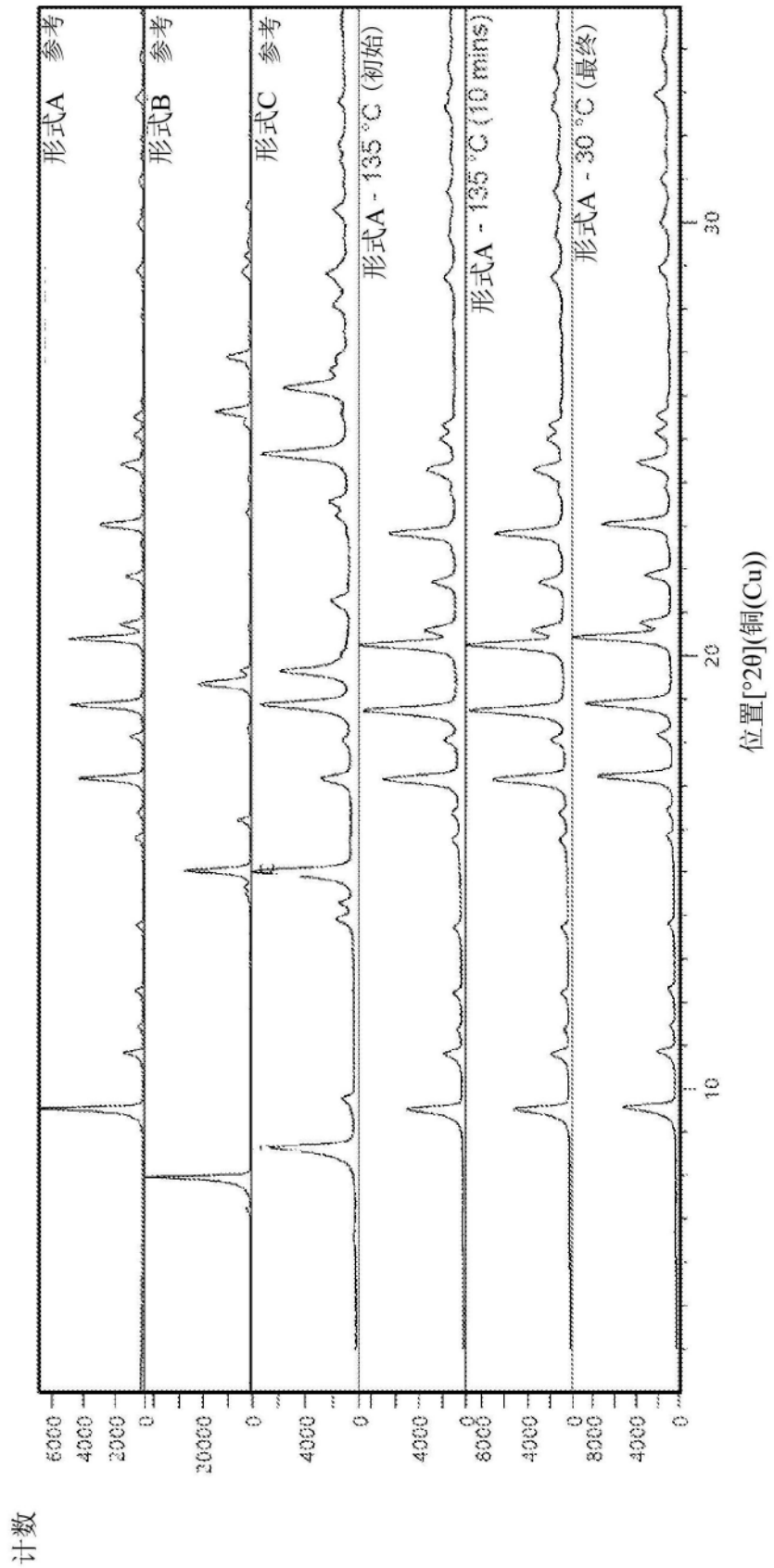

形式A 参考
形式B 参考
形式C 参考
形式A - 135 °C (初始)
形式A - 135 °C (10 mins)
形式A - 30 °C (最终)
计数
位置[°2θ](铜(Cu))

图14

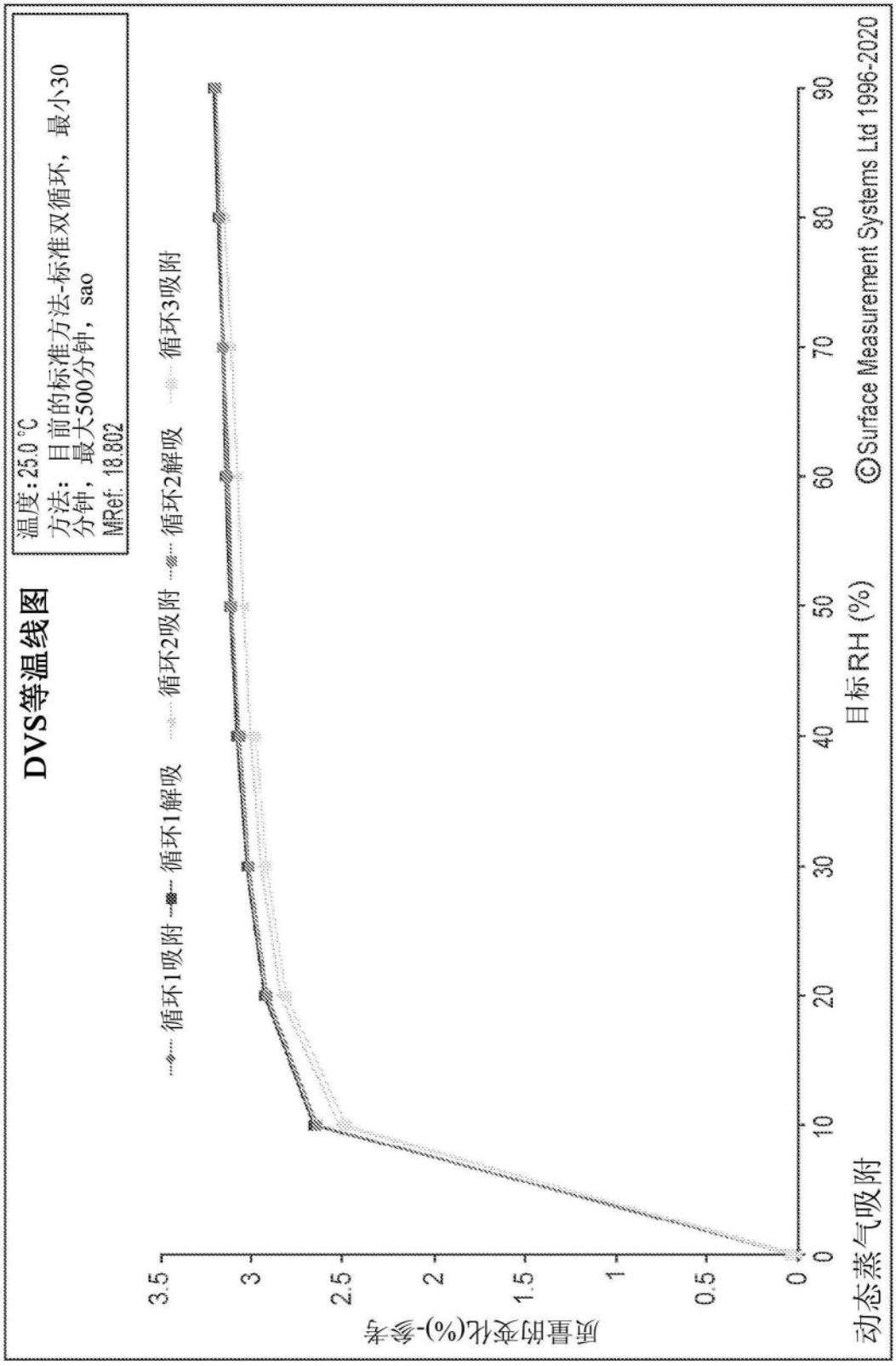

DVS等温线图
温度:25.0 °C
方法: 目前的标准方法-标准双循环, 最小30分钟, 最大500分钟, sao
MRef: 18.802
循环1吸附
循环1解吸
循环2吸附
循环2解吸
循环3吸附
质量的变化(%)-参考
目标RH (%)
动态蒸气吸附
©Surface Measurement Systems Ltd 1996-2020

图15

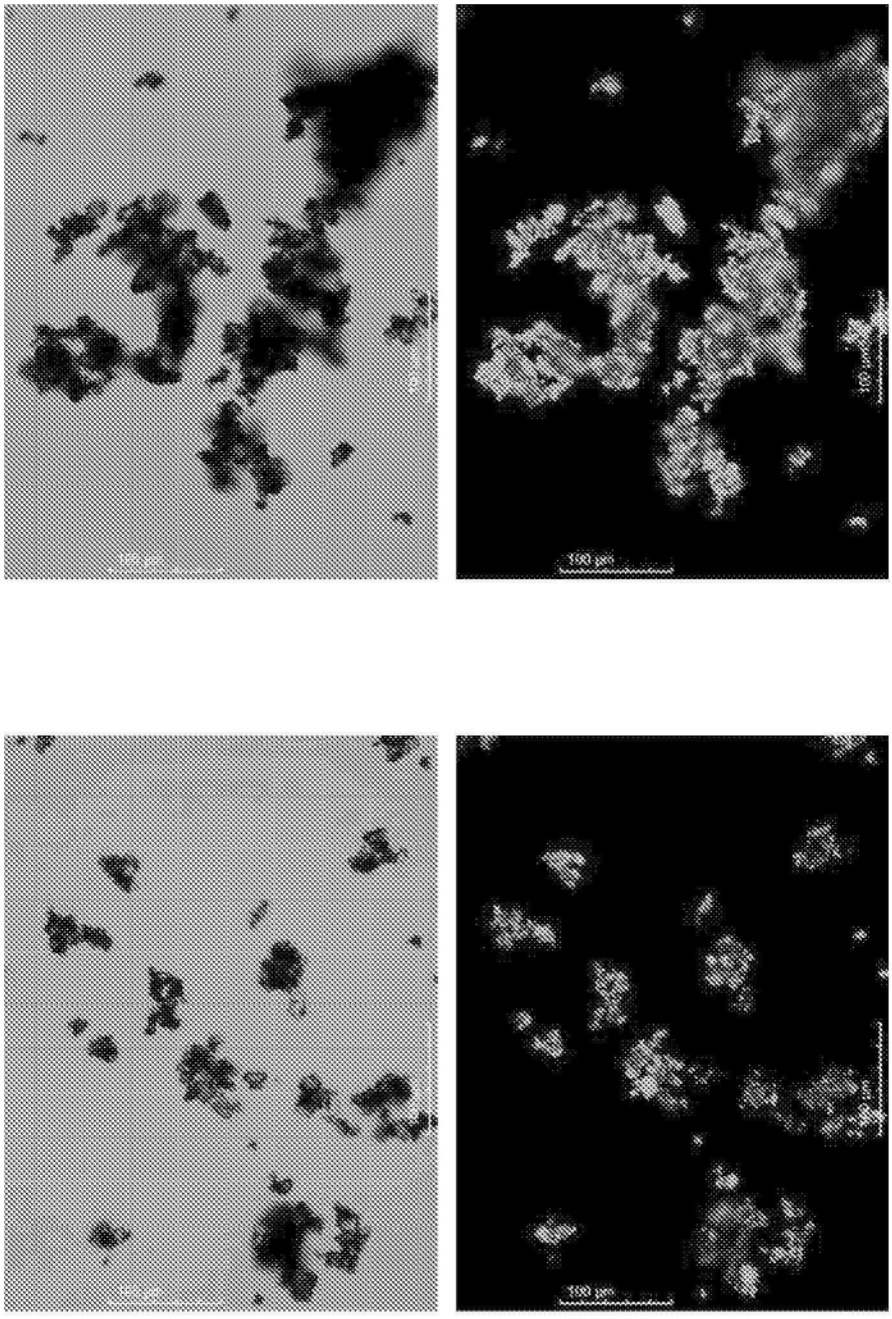


图16

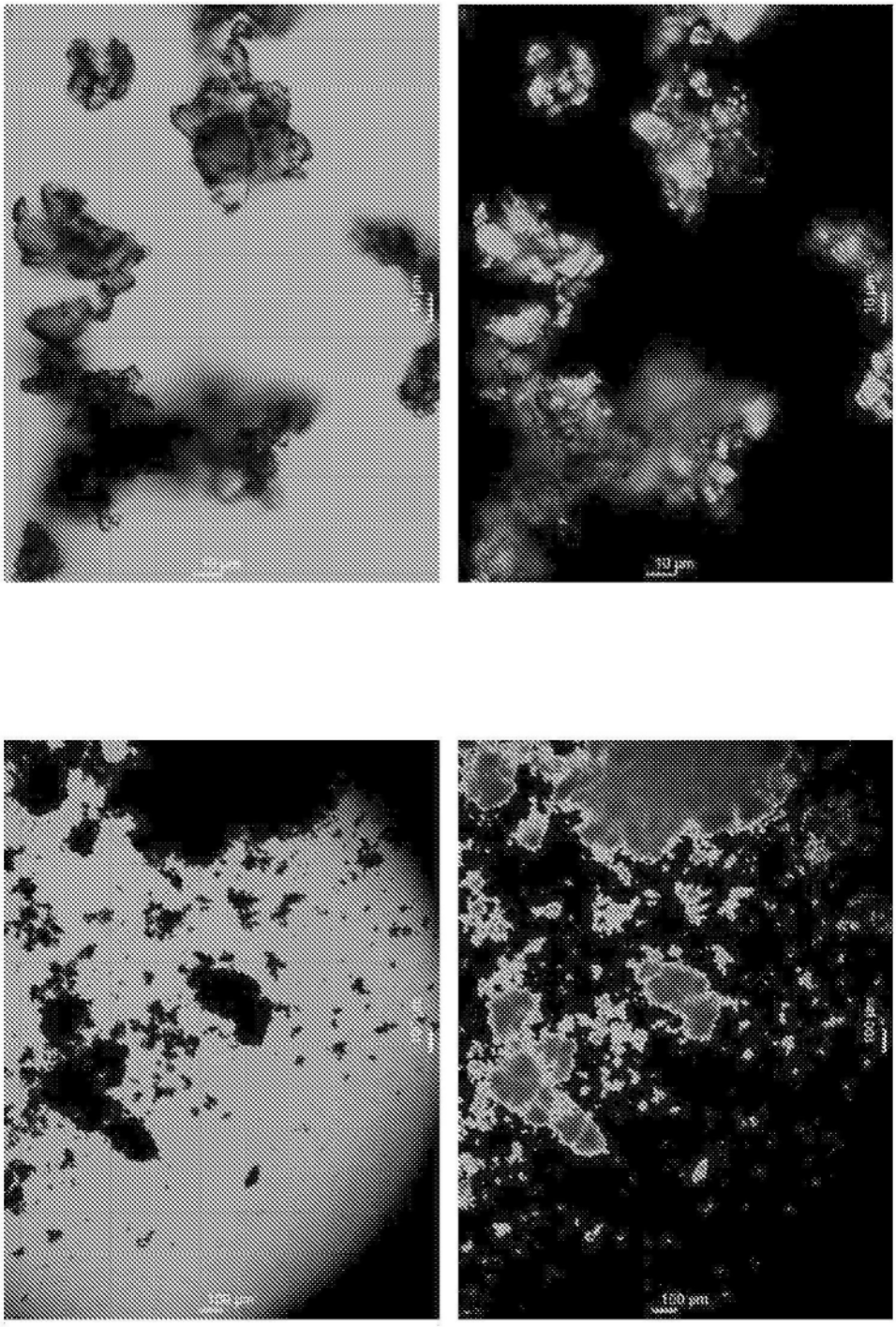


图17

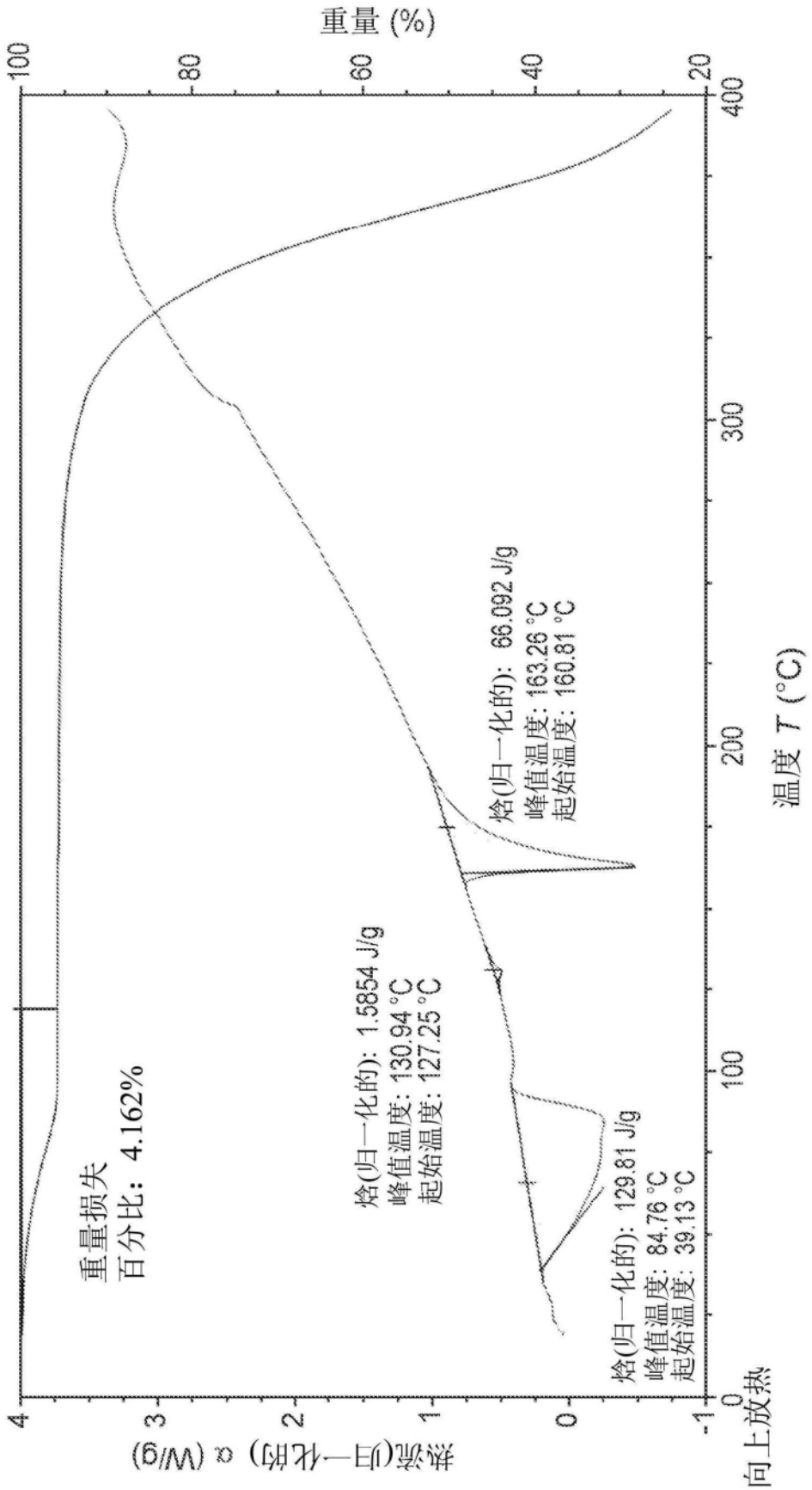

重量 (%)
100
80
60
40
20
400
300
200
100
0
-1
0
1
2
3
4
温度 T (°C)
热流(归一化的) α (W/g)
向上放热
重量损失
百分比：4.162%
焓(归一化的): 1.5854 J/g
峰值温度: 130.94 °C
起始温度: 127.25 °C
焓(归一化的): 66.092 J/g
峰值温度: 163.26 °C
起始温度: 160.81 °C
焓(归一化的): 129.81 J/g
峰值温度: 84.76 °C
起始温度: 39.13 °C

图18

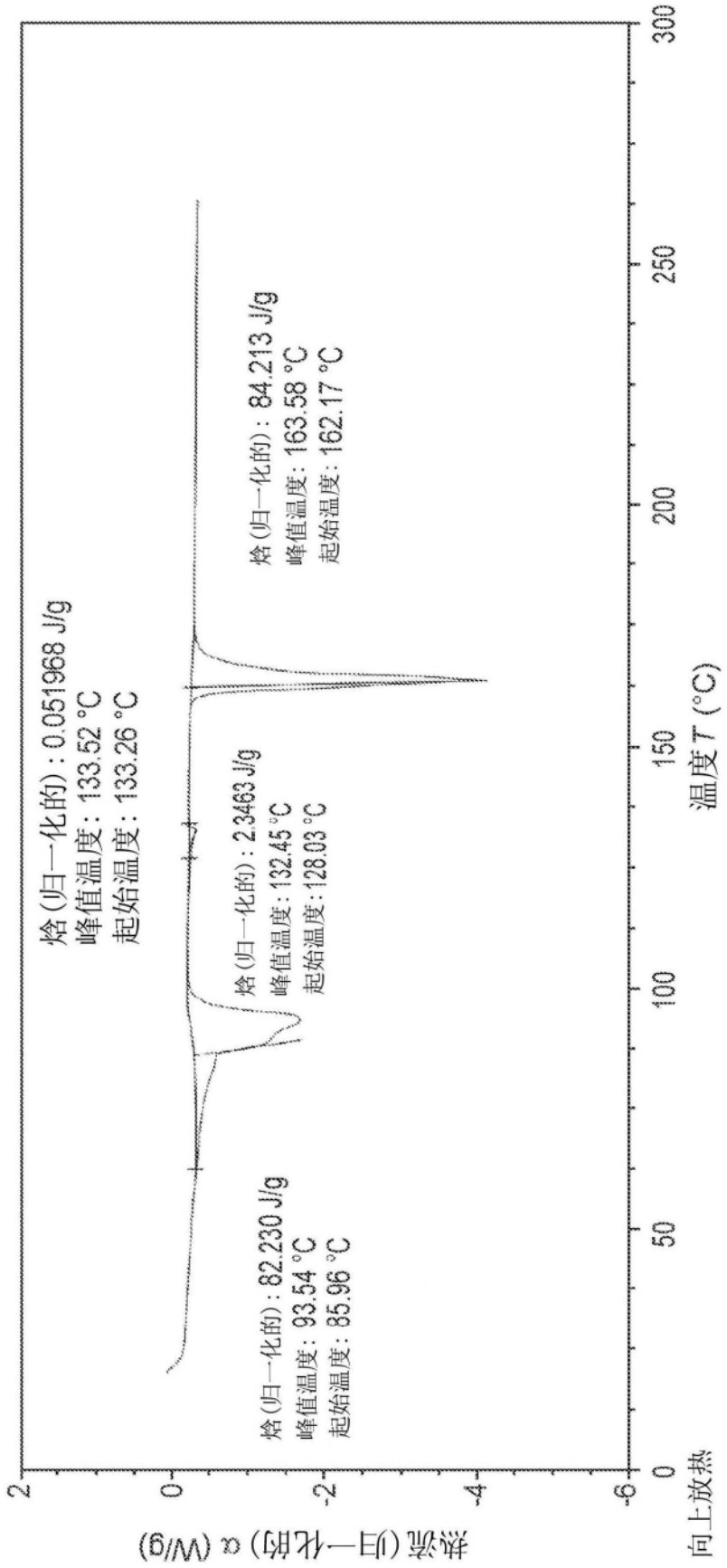

焓(归一化的):0.051968 J/g
峰值温度:133.52 °C
起始温度:133.26 °C
焓(归一化的):2.3463 J/g
峰值温度:132.45 °C
起始温度:128.03 °C
焓(归一化的):84.213 J/g
峰值温度:163.58 °C
起始温度:162.17 °C
焓(归一化的):82.230 J/g
峰值温度:93.54 °C
起始温度:85.96 °C
热流(归一化的) α (W/g)
向上放热
温度 T (°C)
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300

图19

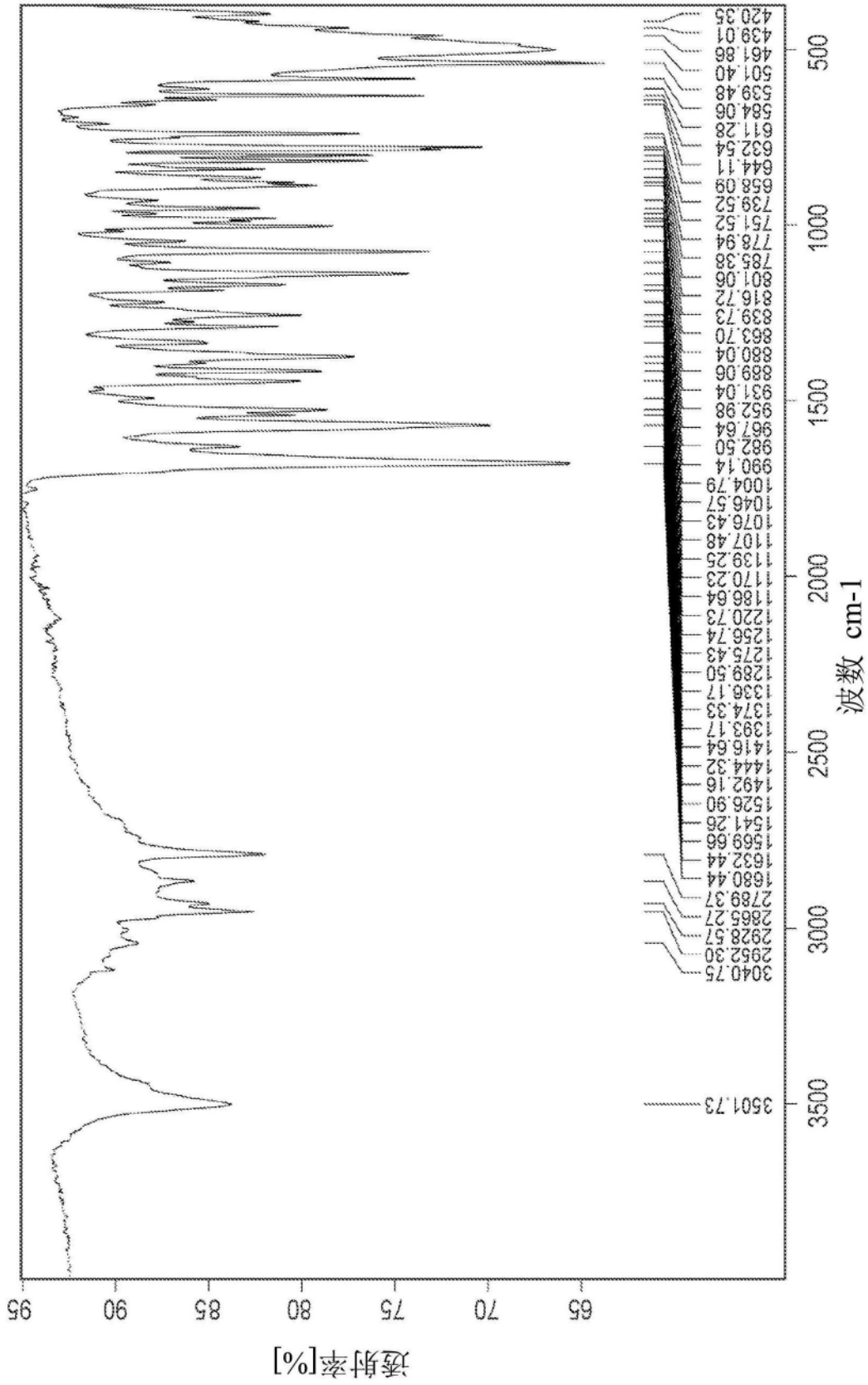

透射率[%]
95
90
85
80
75
70
65
波数 cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3501.73
3040.75
2952.30
2928.57
2865.27
2789.37
1680.44
1632.44
1569.66
1541.26
1526.90
1492.16
1444.32
1416.64
1393.17
1374.33
1336.17
1289.50
1275.43
1256.74
1220.73
1186.64
1170.23
1139.25
1107.48
1076.43
1046.57
1004.79
990.14
967.64
952.98
931.04
889.06
880.04
863.70
839.73
816.72
801.06
785.38
778.94
751.52
739.52
658.09
644.11
632.54
611.28
584.06
539.48
501.40
461.86
439.01
420.35

图20

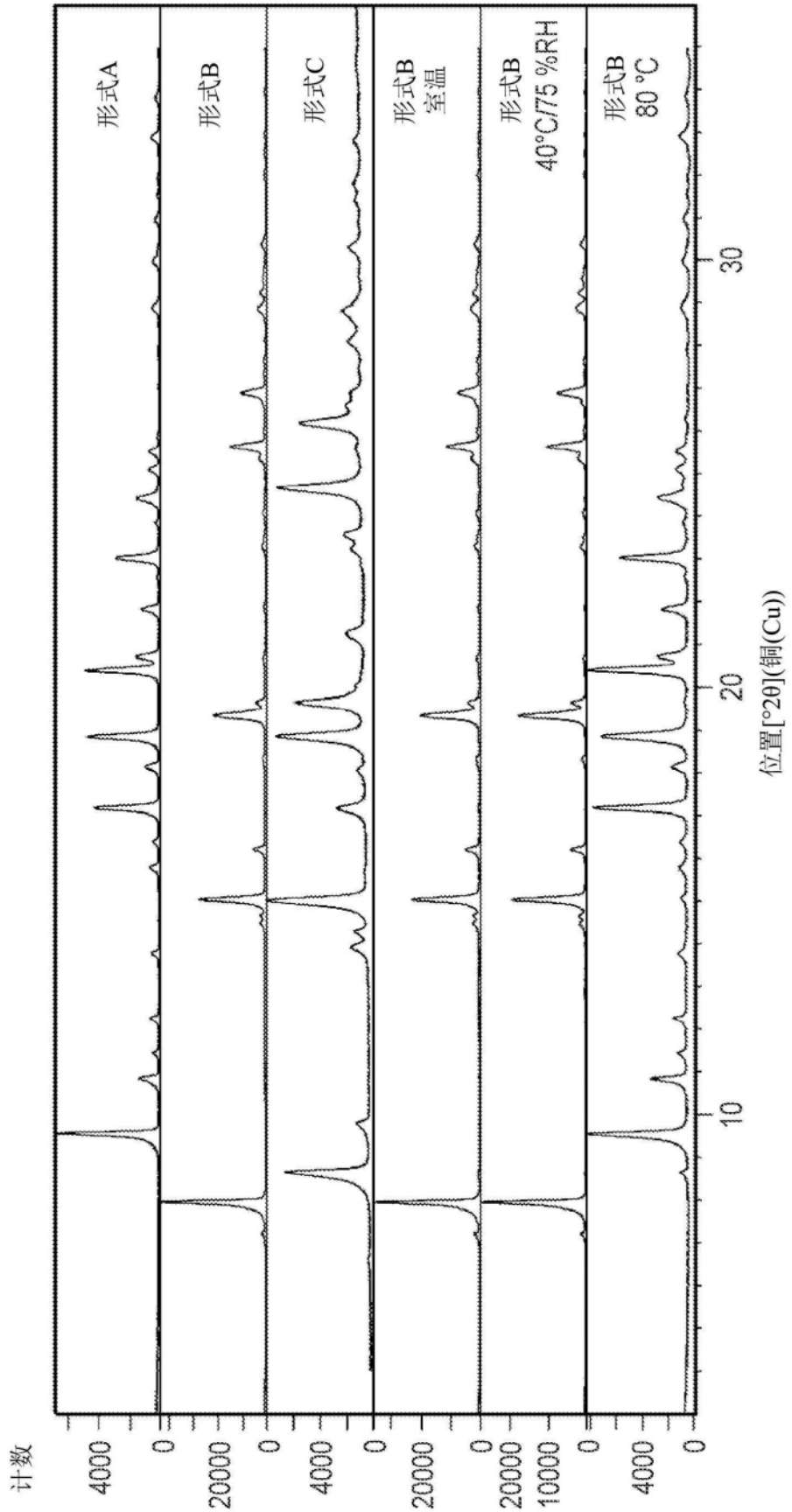

形式A
形式B
形式C
形式B
室温
形式B
40°C/75 %RH
形式B
80 °C
计数
4000
0
20000
0
4000
0
20000
0
20000
10000
0
4000
0
10
20
30
位置[°2θ](铜(Cu))

图21

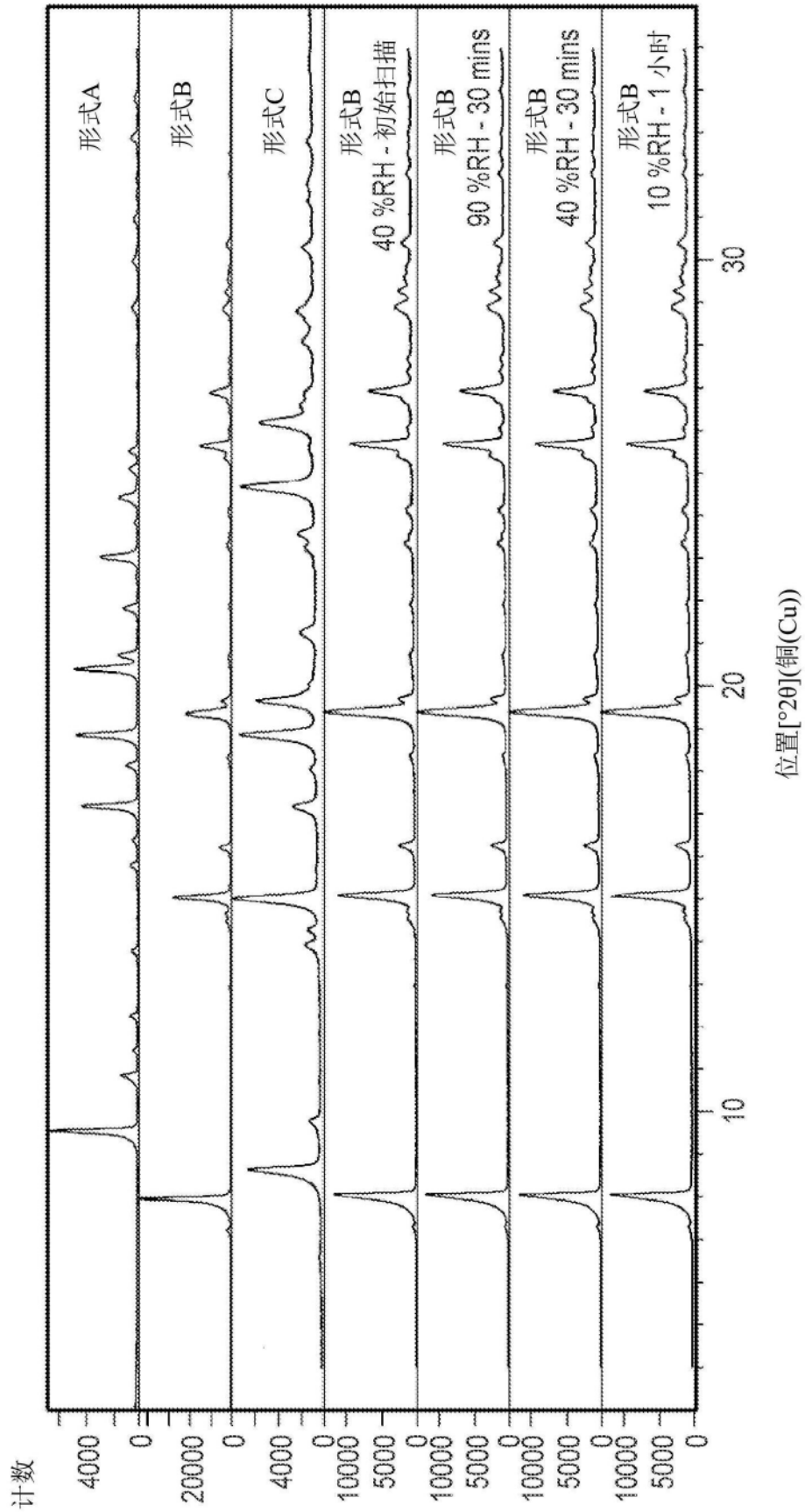

形式A
形式B
形式C
形式B
40 %RH - 初始扫描
形式B
90 %RH - 30 mins
形式B
40 %RH - 30 mins
形式B
10 %RH - 1 小时
计数
4000
0
20000
0
4000
0
10000
5000
0
10000
5000
0
10000
5000
0
10000
5000
0
10
20
30
位置[°2θ](铜(Cu))

图22

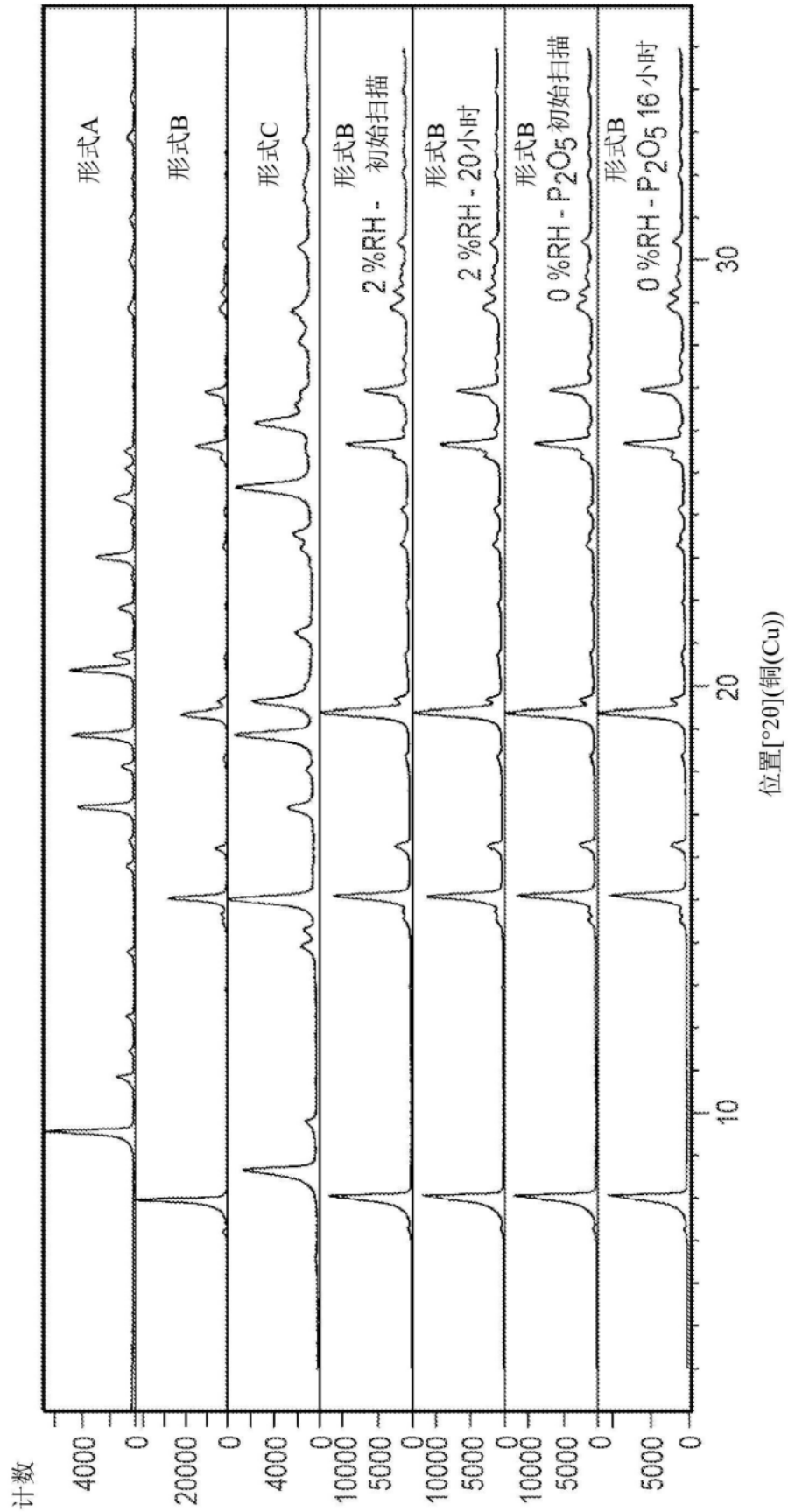

形式A
形式B
形式C
形式B
2 %RH - 初始扫描
形式B
2 %RH - 20小时
形式B
0 %RH - P2O5 初始扫描
形式B
0 %RH - P2O5 16小时
计数
位置[°2θ](铜(Cu))
10
20
30

图23

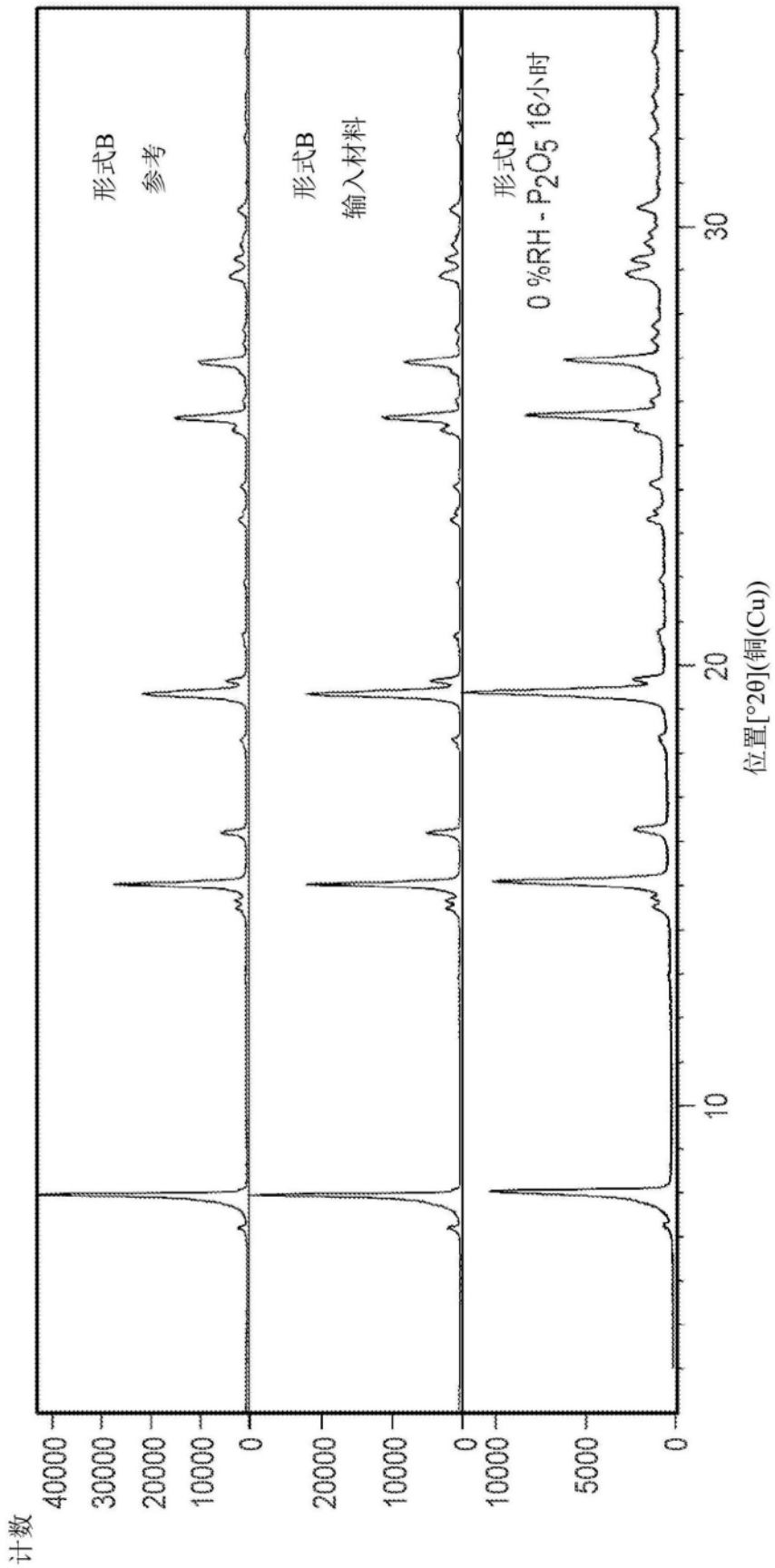

形式B
参考
形式B
输入材料
形式B
0 %RH - P2O5 16小时
计数
40000
30000
20000
10000
0
20000
10000
0
10000
5000
0
10
20
30
位置[°2θ](铜(Cu))

图24

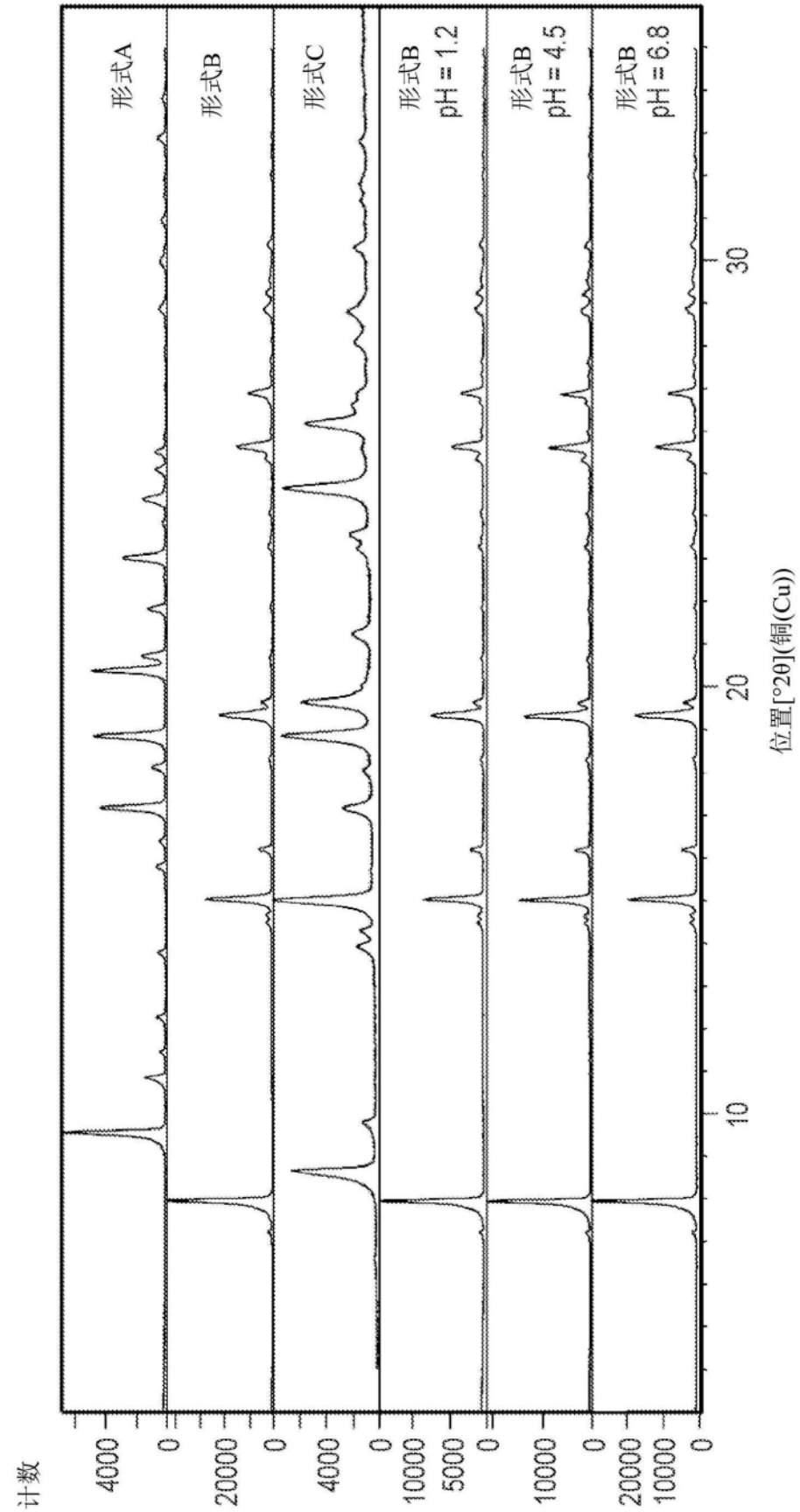

形式A
形式B
形式C
形式B pH = 1.2
形式B pH = 4.5
形式B pH = 6.8
计数
4000
0
20000
0
4000
0
10000
5000
0
10000
0
20000
10000
0
10
20
30
位置[°2θ](铜(Cu))

图25

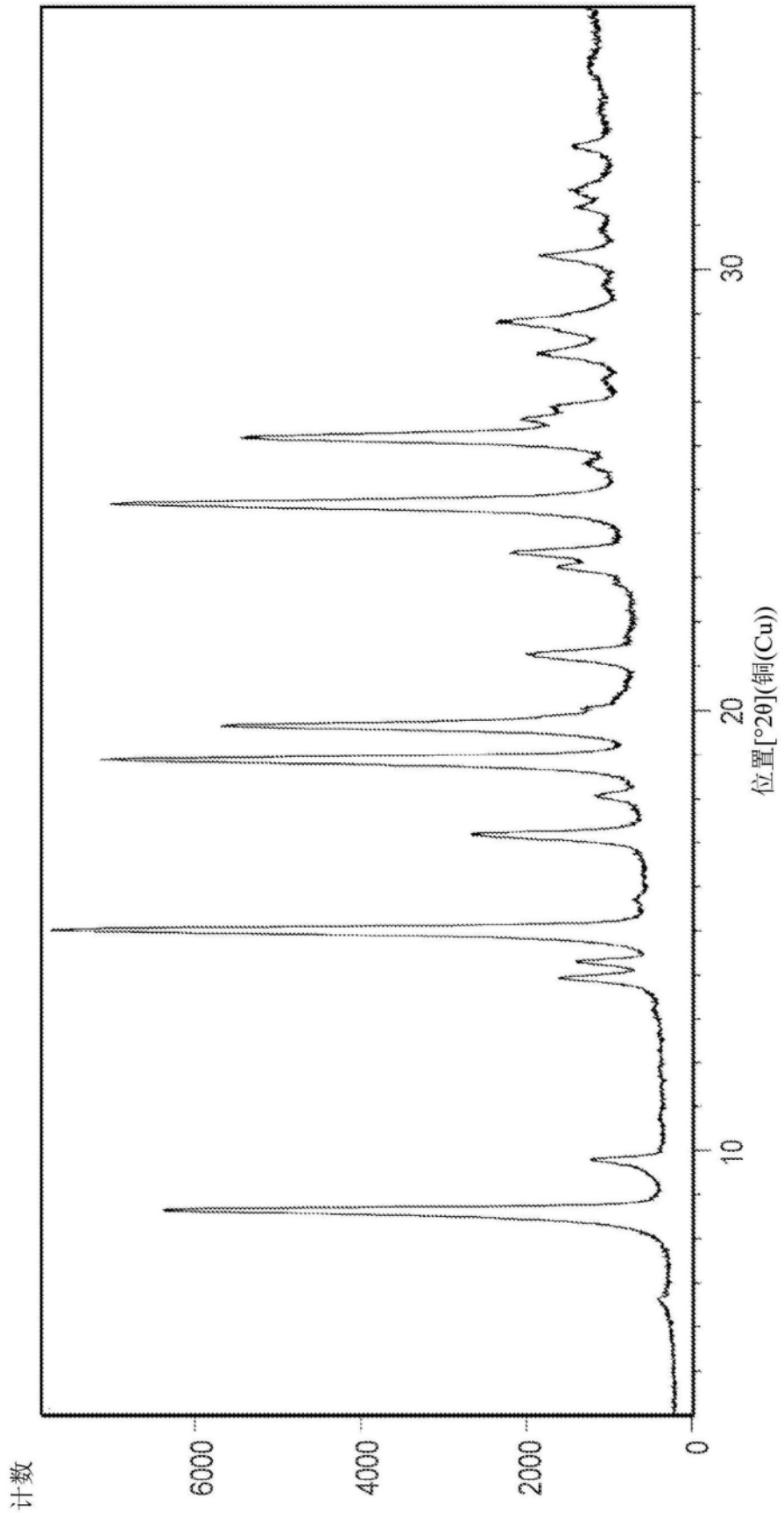


图26

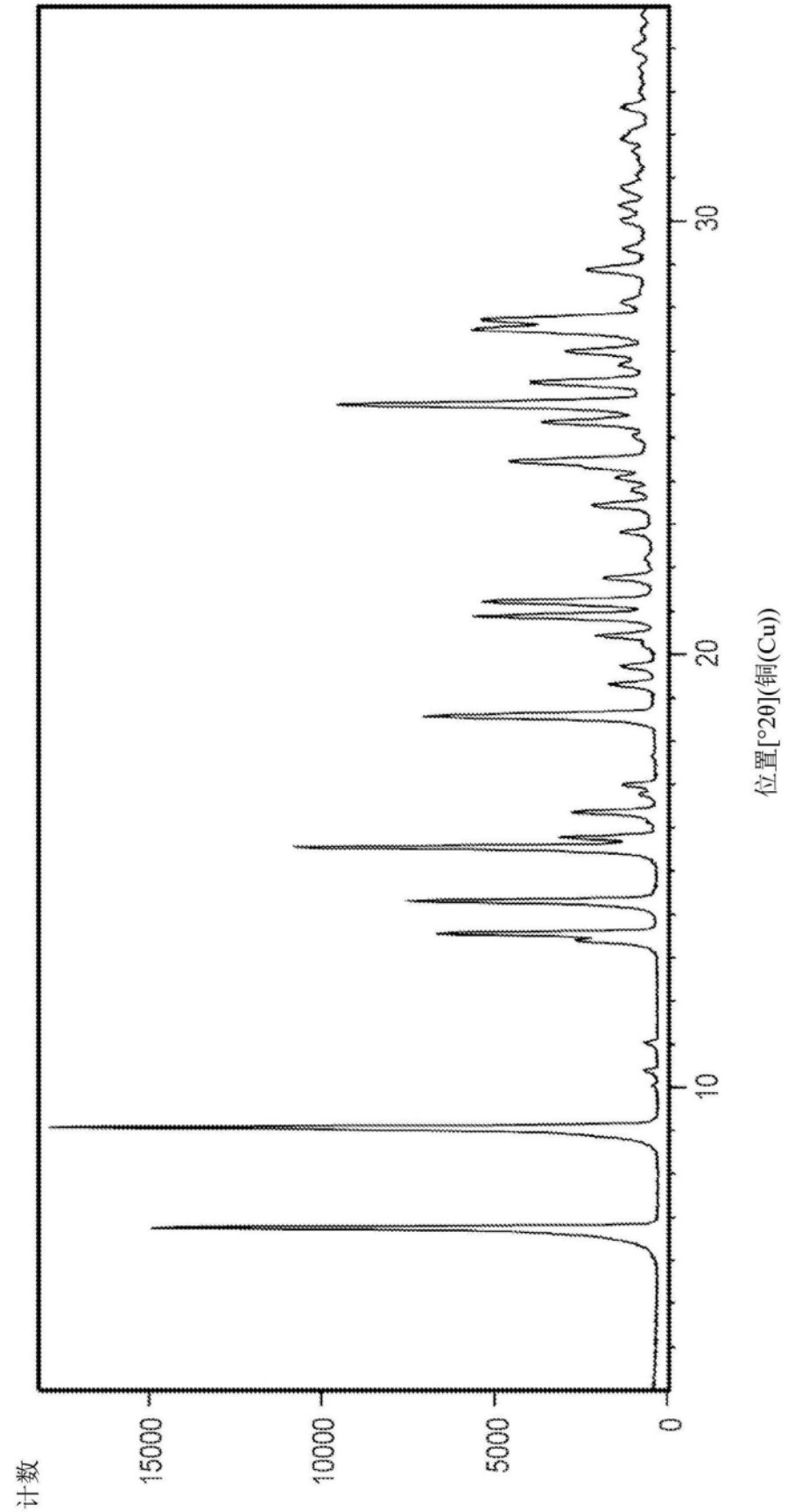


图27

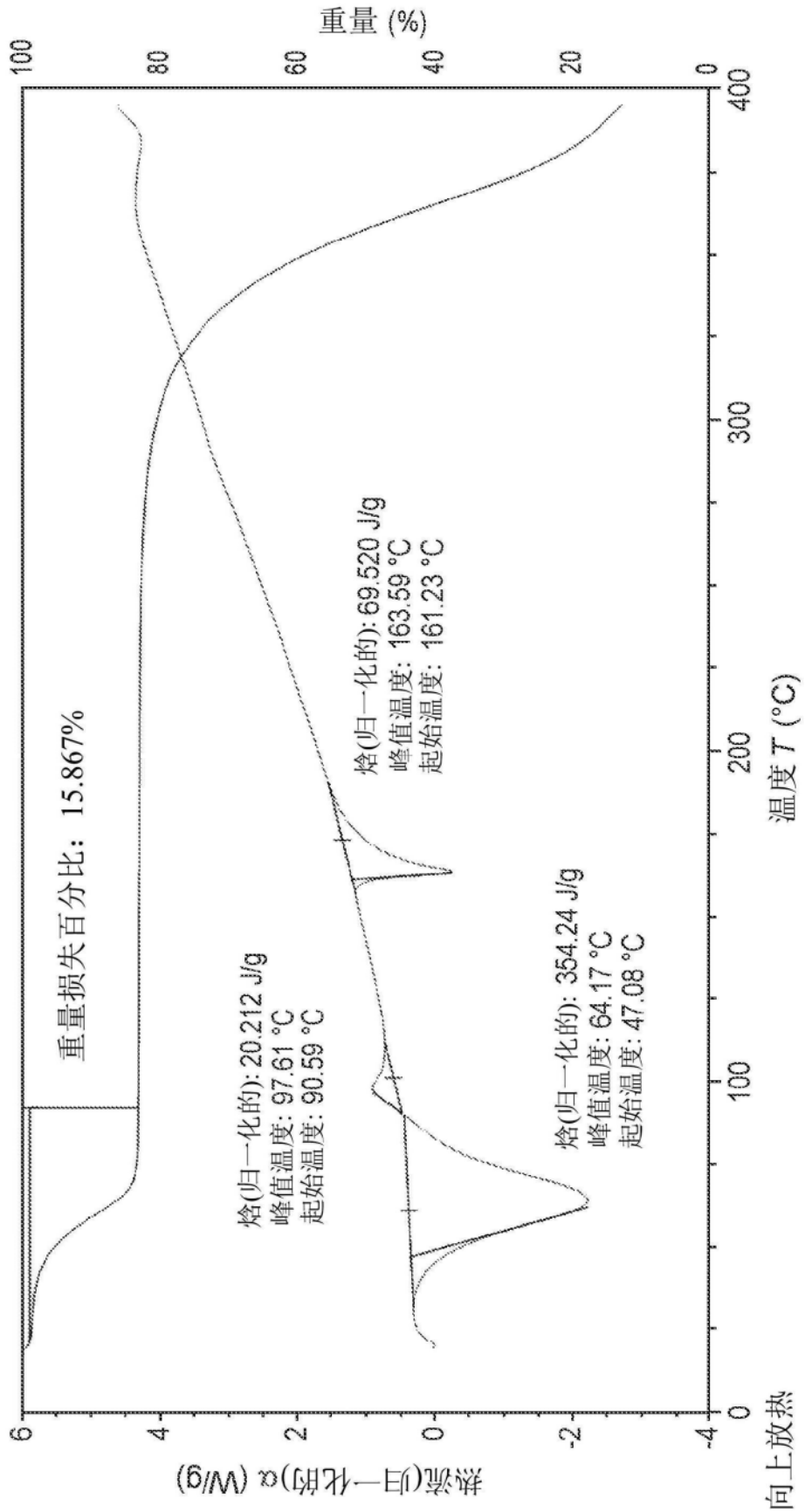

重量 (%)
100
80
60
40
20
0
重量损失百分比：15.867%
焓(归一化的): 20.212 J/g
峰值温度: 97.61 °C
起始温度: 90.59 °C
焓(归一化的): 69.520 J/g
峰值温度: 163.59 °C
起始温度: 161.23 °C
焓(归一化的): 354.24 J/g
峰值温度: 64.17 °C
起始温度: 47.08 °C
热流(归一化的)α (W/g)
6
4
2
0
-2
-4
向上放热
0
100
200
300
400
温度 T (°C)

图28