



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114615977 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 14

(21) 申请号 202080066237.3

(22) 申请日 2020.09.18

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114615977 A

(43) 申请公布日 2022.06.10

(30) 优先权数据

- 16/576,360 2019.09.19 US
- US2019/052024 2019.09.19 US
- 62/902,887 2019.09.19 US
- 16/576,720 2019.09.19 US
- 62/906,437 2019.09.26 US
- 63/024,441 2020.05.13 US
- 63/024,432 2020.05.13 US
- 62/704,785 2020.05.28 US
- 62/705,106 2020.06.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.03.21

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/051645 2020.09.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/055863 EN 2021.03.25

(73) 专利权人 诺沃挪第克健康护理股份公司  
地址 瑞士苏黎世

(72) 发明人 S.巴布 P.谢思 V.塔拉德  
R.M.米尼基思

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
专利代理师 郇红

(51) Int.Cl.

- A61K 31/407 (2006.01)
- A61K 31/436 (2006.01)
- A61P 7/06 (2006.01)
- C07D 487/04 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2020061378 A1, 2020.03.26

审查员 王茜

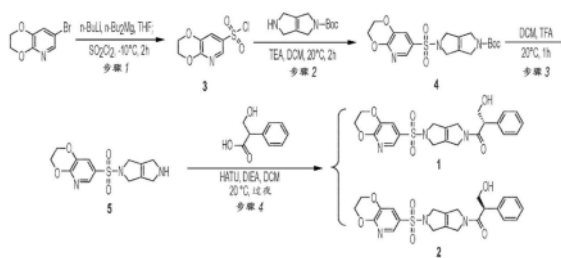
权利要求书6页 说明书176页 附图50页

(54) 发明名称

丙酮酸激酶R (PKR) 活化组合物

(57) 摘要

本公开提供(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(“化合物1”)的结晶固体形式、喷雾干燥分散体和药物组合物,包括固体口服剂型,以及它们的制备方法。



1. 一种固体口服剂型,所述固体口服剂型包含稳定化的无定形化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮,其中依据方法D的XRPD,所述稳定化的无定形化合物在60°C/75%RH、暴露的条件下储存2周后不显示结晶度,并且所述稳定化的无定形化合物与聚合物处于喷雾干燥分散体中,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素HPMC AS,并且所述化合物与HPMC AS以3:1至1:3的重量比经喷雾干燥,并且,

其中所述方法D使用以下参数执行XRPD分析:

	参数
起始位置( $^{\circ}2\theta$ )	2.00
停止位置( $^{\circ}2\theta$ )	40.00
DS ( $^{\circ}$ )	1.250
RS (mm)	0.3
SS ( $^{\circ}$ )	1.250
步长( $^{\circ}$ )	0.02
速率( $^{\circ}$ /分钟)	0.50

2. 如权利要求1所述的固体口服剂型,其中依据方法B的DSC,所述稳定化的无定形化合物在60°C/75%RH、暴露的条件下储存2周后显示单一玻璃化转变温度 $T_g$ 且无熔融吸热。

3. 如权利要求1或2所述的固体口服剂型,其中所述固体口服剂型含有总共200mg的(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

4. 如权利要求1或2所述的固体口服剂型,其中所述固体口服剂型具有不超过800mg的总重量。

5. 如权利要求4所述的固体口服剂型,其中所述固体口服剂型是片剂或胶囊。

6. 如权利要求1或2所述的固体口服剂型,其中所述(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮与HPMC AS以2:1至1:3的重量比经喷雾干燥。

7. 如权利要求1或2所述的固体口服剂型,其中所述(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮与HPMC AS以1:1的重量比经喷雾干燥。

8. 一种包含200mg的稳定化的无定形化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮作为活性药物成分API的片剂,其中依据方法D的XRPD,所述稳定化的无定形化合物在所述片剂在60°C/75%RH、暴露的条件下储存2周后不显示结晶度,并且所述稳定化的无定形化合物与聚合物处于喷雾干燥分散体中,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素HPMC AS,并且所述化合物与所述聚合物的重量比在3:1至1:3的范围内,并且,

其中所述方法D使用以下参数执行XRPD分析:

参 数	
起始位置(°2 $\theta$ )	2.00
停止位置(°2 $\theta$ )	40.00
DS (°)	1.250
RS (mm)	0.3
SS (°)	1.250
步长(°)	0.02
速率(°/分钟)	0.50

9. 如权利要求8所述的片剂,其中所述化合物与所述聚合物的重量比在2:1至1:3的范围内。

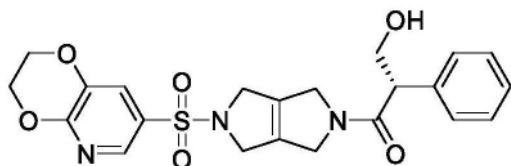
10. 如权利要求8所述的片剂,其中所述化合物与所述聚合物的重量比为约1:1。

11. 如权利要求8-10任一项所述的片剂,其中依据HPLC,所述API包含小于5.0%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

12. 如权利要求11所述的片剂,其中依据HPLC,所述API包含小于0.05%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

13. 如权利要求8-10任一项所述的片剂,所述片剂具有小于800mg的总重量。

14. 一种无定形固体分散体,所述无定形固体分散体包含化合物1:



和乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素HPMC AS,其中所述化合物1与HPMC AS的重量比在3:1至1:3的范围内,并且所述无定形固体分散体是喷雾干燥分散体。

15. 如权利要求14所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚合物的重量比在2:1至1:3的范围内。

16. 如权利要求15所述的无定形固体分散体,其中化合物1与HPMC AS的重量比为约1:1。

17. 如权利要求14-16中任一项所述的无定形固体分散体,其中通过对所述无定形固体分散体的方法D的XRPD分析观察不到结晶衍射峰,并且其中所述方法D使用以下参数执行XRPD分析:

参数	
起始位置(°2θ)	2.00
停止位置(°2θ)	40.00
DS (°)	1.250
RS (mm)	0.3
SS (°)	1.250
步长(°)	0.02
速率(°/分钟)	0.50

18. 如权利要求14-16中任一项所述的无定形固体分散体,其中通过对所述无定形固体分散体的方法B的DSC分析可观察到单一玻璃化转变温度 $T_g$ 且无熔融吸热,其中所述方法B的DSC分析采用以下程序进行:在1.00°C下进行DSC调制60秒,以2°C/min的升温速率升至250°C,使用20°C至25°C的备用温度范围。

19. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求14-18中任一项所述的无定形固体分散体和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

20. 如权利要求19所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服施用。

21. 如权利要求19或20所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂剂型。

22. 如权利要求19或20所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有0.5重量%-5.0重量%的水含量。

23. 如权利要求19或20所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的化合物1。

24. 如权利要求19或20所述的药物组合物,所述药物组合物包含片芯,所述片芯包含:包含无定形固体分散体的颗粒内部分;和与所述颗粒内部分共混的颗粒外部分。

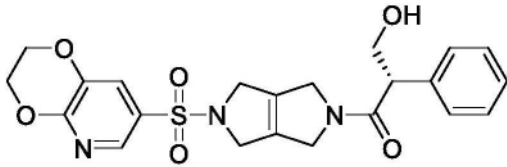
25. 如权利要求24所述的药物组合物,所述药物组合物还包含布置在所述片芯上的包衣。

26. 如权利要求24所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的至少30重量%。

27. 如权利要求24所述的药物组合物,其中所述颗粒内部分还包含填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者。

28. 如权利要求24所述的药物组合物,其中所述颗粒外部分还包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。

29. 一种包含片芯的片剂剂型,所述片芯包含至少10重量%的无定形形式的化合物1:



**1,**

其中通过对所述片芯的方法D的XRPD分析观察不到A型结晶化合物1,所述A型结晶化合物1的特征在于在4.61、15.66、23.19和24.76的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图;

并且其中化合物1与聚合物处于喷雾干燥分散体中,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素HPMC AS,并且化合物1与所述聚合物的重量比在3:1至1:3的范围内,并且,其中所述方法D使用以下参数执行XRPD分析:

	<b>参数</b>
起始位置( $^{\circ}2\theta$ )	2.00
停止位置( $^{\circ}2\theta$ )	40.00
DS ( $^{\circ}$ )	1.250
RS (mm)	0.3
SS ( $^{\circ}$ )	1.250
步长( $^{\circ}$ )	0.02
速率( $^{\circ}$ /分钟)	0.50

30. 如权利要求29所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比在2:1至1:3的范围内。

31. 如权利要求29所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:1。

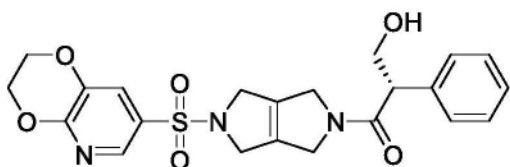
32. 如权利要求29-31任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含至少15重量%的无定形形式的化合物1。

33. 如权利要求29-31任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含至少30重量%的无定形形式的化合物1。

34. 如权利要求29-31中任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含每片约200mg的化合物1并且具有每片不超过1200mg的总重量。

35. 如权利要求34所述的片剂剂型,其中所述片芯具有每片不超过1100mg、1000mg、900mg、800mg或700mg的总重量。

36. 一种包含片芯的片剂剂型,所述片芯具有不超过1000mg的总重量并且包含每片约200mg的无定形形式的化合物1:



**1,**

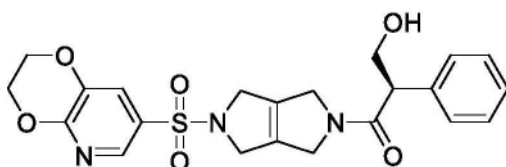
其中通过对片芯的方法D的XRPD分析观察不到A型结晶化合物1,所述A型结晶化合物1的特征在于在4.61、15.66、23.19和24.76的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图;

并且其中化合物1与聚合物处于喷雾干燥分散体中,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素HPMC AS,并且化合物1与所述聚合物的重量比在3:1至1:3的范围内,并且,其中所述方法D使用以下参数执行XRPD分析:

参 数	
起始位置( $^{\circ}2\theta$ )	2.00
停止位置( $^{\circ}2\theta$ )	40.00
DS ( $^{\circ}$ )	1.250
RS (mm)	0.3
SS ( $^{\circ}$ )	1.250
步长( $^{\circ}$ )	0.02
速率( $^{\circ}$ /分钟)	0.50

37. 如权利要求36所述的片剂剂型,其中所述片芯具有每片不超过800mg的总重量。

38. 如权利要求36所述的片剂剂型,其中所述片芯包含0.05% - 5.0%的化合物2:



**2,**

基于化合物1和化合物2的总量计。

39. 如权利要求36-38中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中以在25°C和60%相对湿度下储存1个月通过对所述片芯的方法D的XRPD分析观察不到A型结晶化合物1。

40. 如权利要求36-38中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比在2:1至1:3的范围内。

41. 如权利要求36-38中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比约为1:1。

42. 如权利要求36-38中任一项所述的片剂剂型,所述片剂剂型还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

43. 如权利要求42所述的片剂剂型,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂、干式粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂和薄膜包衣剂中的一者或多者。

44. 如权利要求36-38中任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含:

包含化合物1的颗粒内部分;和

与所述颗粒内部分共混的颗粒外部分。

45. 如权利要求44所述的片剂剂型,其中所述颗粒内部分包含含有化合物1和聚合物以及填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者的无定形固体分散体,并且所述颗粒外部分包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。

46. 如权利要求36-38中任一项所述的片剂剂型,其中所述颗粒内部分包含:

量为所述片芯的30重量%-70重量%的化合物1的无定形固体分散体;

量为所述片芯的15重量%-50重量%的一种或多种填充剂;

量为所述片芯的2.50重量%-10重量%的一种或多种干式粘合剂;

量为所述片芯的0.50重量%-1.50重量%的一种或多种助流剂;和

量为所述片芯的0.25重量%-1重量%的一种或多种润滑剂;并且

所述颗粒外部分包含:

量为所述片芯的5重量%-15重量%的一种或多种填充剂;

量为所述片芯的1.25重量%-5重量%的一种或多种崩解剂;和

量为所述片芯的0.25重量%-1重量%的一种或多种润滑剂;或者

其中所述片剂剂型包含:

量为所述片芯的50重量%-75重量%的化合物1的无定形固体分散体;

量为所述片芯的15重量%-50重量%的一种或多种填充剂;

量为所述片芯的2重量%-10重量%的一种或多种干式粘合剂;

量为所述片芯的<2重量%的一种或多种助流剂;

量为所述片芯的2重量%-10重量%的一种或多种崩解剂;和

量为所述片芯的<2重量%的一种或多种润滑剂。

47. 如权利要求46所述的片剂剂型,其中所述一种或多种填充剂包含微晶纤维素或乳糖一水合物。

48. 如权利要求46所述的片剂剂型,其中所述一种或多种干式粘合剂包含交聚维酮或交联聚乙烯吡咯烷酮。

49. 如权利要求46所述的片剂剂型,其中所述一种或多种助流剂包含胶体二氧化硅或热解法二氧化硅。

50. 如权利要求46所述的片剂剂型,其中所述一种或多种润滑剂包含硬脂酸镁。

51. 如权利要求46所述的片剂剂型,其中所述一种或多种崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

## 丙酮酸激酶R (PKR) 活化组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年9月19日提交的美国专利申请第16/576,720号;2019年9月19日提交的美国专利申请第16/576,360号;2019年9月19日提交的美国专利申请第62/902,887号;2019年9月26日提交的美国专利申请第62/906,437号;2019年9月19日提交的国际申请第PCT/US2019/052024号;2020年5月13日提交的美国专利申请第63/024,432号;2020年5月13日提交的美国专利申请第63/024,441号;2020年5月28日提交的美国专利申请第62/704,785号;和2020年6月11日提交的美国专利申请第62/705,106号的权益和优先权,所述申请各自以引用方式整体并入。

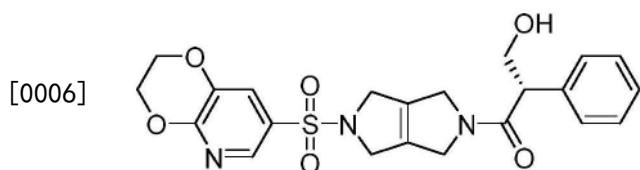
### 技术领域

[0003] 本公开涉及丙酮酸激酶R (PKR) 活化化合物的固体形式、分散体和药物组合物。更具体地,本公开涉及(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮的结晶固体形式、喷雾干燥分散体和药物组合物,以及它们的制备方法。

### 背景技术

[0004] 化学化合物可形成一种或多种不同的药学上可接受的固体形式,包括无定形和结晶形式。无定形固体形式包括无定形和结晶化学化合物的分散体,如喷雾干燥分散体。生物活性化学化合物的个别固体形式可具有不同的性质。需要鉴别并选择生物活性化学化合物的适当固体形式(在适用时,包括适当结晶形式)以开发用于治疗各种疾病或疾患的药学上可接受的剂型。

[0005] 化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(“化合物1”),



[0007] 是一种调节丙酮酸激酶活性的小分子PKR活化剂。化合物1在国际公布第W0 2018/175474号中被描述为适合作为丙酮酸激酶活性的小分子调节剂的许多化合物之一。仍然需要鉴定可用于各种治疗应用的化合物1的固体形式。

### 发明内容

[0008] 本公开的一方面涉及包含化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮的稳定化的无定形药物组合物(也称为“稳定化的无定形化合物1”)的固体口服剂型。如本文所用,术语“稳定化的无定形化合物1”是指经稳定化(例如,通过与某些稳定化聚合

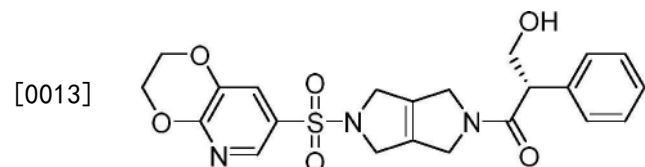
物组合和/或通过其他制造方法)以防止在本文所述的某些储存条件下化合物1的结晶形式的形成或化合物1的固相分离的化合物1的无定形固体形式(例如,在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后依据XRPD分析(方法D)未显示结晶衍射峰,并且/或者在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后依据DSC分析(方法B)显示单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热的包含化合物1和一种或多种附加组分的稳定化的无定形药物组合物)。

[0009] 在一些实施方案中,稳定化的无定形化合物1是通过对化合物1与稳定化聚合物的溶液进行喷雾干燥而获得。发明人发现无定形化合物1比化合物1的某些结晶形式(包括结晶形式A型)具有更高的口服生物利用度。因此,在一些实施方案中,与包含化合物1的某些结晶形式的固体口服剂型相比,包含稳定化的无定形化合物1的固体口服剂型有利地提供化合物1的优异口服生物利用度。

[0010] 本文还公开了化合物1的无定形喷雾干燥分散体(SDD)、其制备方法和含有其的药物组合物。本公开提供化合物1的各种固体形式,包括可用于化合物1的治疗性口服施用的化合物1的一种或多种药学上可接受的结晶和无定形形式。化合物1的各种固体形式可通过某些特征性质来鉴别。例如,化合物1的某些结晶形式具有不同的特征XRPD峰。

[0011] 本公开的另一方面涉及化合物1的固体形式。本文所公开的化合物1的固体形式包括化合物1的各种结晶形式(包括A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型和M型)、其制备方法和含有其的药物组合物。

[0012] 本公开的一方面涉及化合物1的新型结晶固体形式:



[0014] 新型化合物1结晶形式A型可通过在4.61、15.66、23.19和24.76的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式A型可通过在4.6、15.7、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式A型可通过在4.6、7.2、15.7、21.3、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。

[0015] 新型化合物1结晶形式B型可通过在4.52、15.57、22.89、23.34和25.13的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式B型可通过在4.5、15.6、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式B型可通过在4.5、15.6、22.2、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。

[0016] 新型化合物1结晶形式C型可通过在4.55、18.85、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式C型可通过在4.5、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式C型可通过在4.5、7.3、11.2、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。

[0017] 新型化合物1结晶形式D型可通过在9.72、13.08、15.74、21.90和23.59的角度( $2\theta$ )

$\pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式D型可通过在9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式D型可通过在6.2、9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射且在23.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处没有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0018] 新型化合物1结晶形式E型可通过在15.12、15.75、17.48、20.05、21.93和26.72的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式E型可通过在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式E型可通过在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0019] 新型化合物1结晶形式F型可通过在5.45、14.66、16.00、16.79、20.01、21.36和22.45的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式F型可通过在5.4、14.7、16.0、16.8、20.0、21.4和22.5的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式F型可通过在5.4、14.7、16.0、16.8和21.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0020] 新型化合物1结晶形式G型可通过在5.36、14.34、16.58和21.35的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式G型可通过在5.4、14.3、16.6和21.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式G型可通过在5.4、14.3、16.6、21.3和22.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0021] 新型化合物1结晶形式H型可通过在5.8、14.7、16.6、20.0、21.3和25.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0022] 新型化合物1结晶形式I型可通过在5.2、14.6、15.5、20.2和21.1的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0023] 新型化合物1结晶形式J型可通过在4.5、5.7、22.8、23.1和24.5的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0024] 新型化合物1结晶形式K型可通过在4.6、15.4、15.6、16.1、23.2和27.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0025] 新型化合物1结晶形式L型可通过在5.9、11.9、17.8、21.6、23.9和36.1的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0026] 新型化合物1结晶形式M型可通过在4.5、5.8、9.7、15.6、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。

[0027] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的上述化合物1的任何结晶固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0028] 本公开的又一方面涉及化合物1的新型无定形固体分散体。化合物1的新型无定形固体形式可通过对包含化合物1和聚合物的混合物进行喷雾干燥来制备。

[0029] 本公开的又一方面涉及包含上述化合物1的新型无定形固体形式的药物组合物。

药物组合物可以是口服剂型,如片剂。

[0030] 本公开的另一方面涉及包含化合物1的片剂剂型。

#### 附图说明

- [0031] 图1描绘了制备化合物1的反应方案。
- [0032] 图2描绘了制备化合物1的替代反应方案。
- [0033] 图3描绘了化合物1结晶形式A型的XRPD图。
- [0034] 图4描绘了化合物1结晶形式A型的热重分析 (TGA) 曲线 (上部曲线) 和差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (下部曲线)。
- [0035] 图5描绘了化合物1结晶形式A型的DSC循环热谱图。
- [0036] 图6描绘了化合物1结晶形式A型的动态气相吸附 (DVS) 等温线。
- [0037] 图7描绘了化合物1结晶形式B型的XRPD图。
- [0038] 图8描绘了化合物1结晶形式B型的热重分析 (TGA) 曲线 (上部曲线) 和差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (下部曲线)。
- [0039] 图9描绘了化合物1结晶形式B型的DSC循环热谱图。
- [0040] 图10描绘了化合物1结晶形式B型的两条热重分析 (TGA) 曲线。
- [0041] 图11描绘了化合物1结晶形式B型的动态气相吸附 (DVS) 等温线。
- [0042] 图12描绘了化合物1结晶形式C型的XRPD图。
- [0043] 图13描绘了化合物1结晶形式C型的热重分析 (TGA) 曲线 (上部曲线) 和差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (下部曲线)。
- [0044] 图14描绘了化合物1结晶形式C型的DSC循环热谱图。
- [0045] 图15描绘了化合物1结晶形式C型的热重分析 (TGA) 曲线。
- [0046] 图16描绘了化合物1结晶形式C型的动态气相吸附 (DVS) 等温线。
- [0047] 图17描绘了化合物1结晶形式D型的XRPD图。
- [0048] 图18描绘了化合物1结晶形式D型的热重分析 (TGA) 曲线 (上部曲线) 和差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (下部曲线)。
- [0049] 图19描绘了化合物1的A型 (上部曲线) 和D型 (下部曲线) 结晶形式的<sup>1</sup>H NMR光谱。
- [0050] 图20描绘了化合物1结晶形式E型的XRPD图。
- [0051] 图21描绘了化合物1结晶形式F型的XRPD图。
- [0052] 图22是化合物1结晶形式F型的热重分析 (TGA) 曲线 (上部曲线) 和差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (下部曲线)。
- [0053] 图23描绘了化合物1结晶形式G型的XRPD图。
- [0054] 图24描绘了化合物1结晶形式H型的XRPD图。
- [0055] 图25描绘了化合物1结晶形式I型的XRPD图。
- [0056] 图26描绘了化合物1结晶形式J型的XRPD图。
- [0057] 图27描绘了化合物1结晶形式K型的XRPD图。
- [0058] 图28描绘了化合物1结晶形式L型的XRPD图。
- [0059] 图29描绘了化合物1结晶形式M型的XRPD图。
- [0060] 图30描绘了化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD) 的XRPD图。

- [0061] 图31描绘了化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD) 的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。
- [0062] 图32描绘了在大鼠中施用化合物1的三种制剂后血浆浓度随时间变化的图。
- [0063] 图33描绘了在猴子中施用化合物1的四种制剂后血浆浓度随时间变化的图。
- [0064] 图34描绘了化合物1的A型在生物相关介质中的时间依赖性溶解度的图。
- [0065] 图35描绘了化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD) 在生物相关介质中的时间依赖性溶解度的图。
- [0066] 图36描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的五种喷雾干燥分散体 (SDD) 的叠加XRPD图。
- [0067] 图37描绘了化合物1的五种喷雾干燥分散体 (SDD) 的叠加差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。
- [0068] 图38描绘了不同载药量下的化合物1的五种SDD的动力学溶解度曲线的图。
- [0069] 图39描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 0) 在以下条件下储存后的叠加XRPD图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存2周, (b) 在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周, 以及 (c) 在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周。
- [0070] 图40描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 1) 在以下条件下储存后的叠加XRPD图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存2周, (b) 在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周, 以及 (c) 在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周。
- [0071] 图41描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 2) 在以下条件下储存后的叠加XRPD图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存2周, (b) 在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周, 以及 (c) 在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周。
- [0072] 图42描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 3) 在以下条件下储存后的叠加XRPD图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存2周, (b) 在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周, 以及 (c) 在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周。
- [0073] 图43描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 4) 在以下条件下储存后的叠加XRPD图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存2周, (b) 在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周, 以及 (c) 在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周。
- [0074] 图44描绘了与结晶化合物1 (A型) 的XRPD图叠加的化合物1的两种喷雾干燥分散体 (SDD 5和6) 的叠加XRPD图。
- [0075] 图45描绘了化合物1的两种喷雾干燥分散体 (SDD 5和6) 的叠加DSC热谱图。
- [0076] 图46描绘了化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 5) 在以下条件下储存后的叠加XRPD图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存1周, (b) 在未密封小瓶中在25°C和60%相对湿度下储存1周, 以及 (c) 在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存1周。
- [0077] 图47描绘了化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 5) 在以下条件下储存后的叠加DSC热谱图: (a) 在密封小瓶中在60°C下储存1周, (b) 在未密封小瓶中在25°C和60%相对湿度下储

存1周,以及(c)在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存1周。

[0078] 图48描绘了化合物1的喷雾干燥分散体(SDD 5)在以下条件下储存后的叠加DSC热谱图:(a)在密封小瓶中在60℃下储存2周,(b)在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存2周,以及(c)在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存2周。

[0079] 图49描绘了化合物1的喷雾干燥分散体(SDD 6)在以下条件下储存后的叠加XRPD图:(a)在密封小瓶中在60℃下储存1周,(b)在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存1周,以及(c)在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存1周。

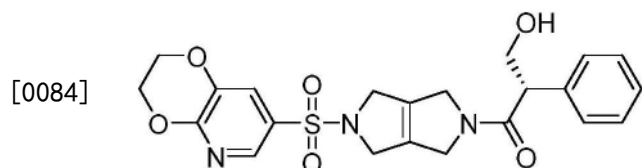
[0080] 图50描绘了化合物1的喷雾干燥分散体(SDD 6)在以下条件下储存后的叠加DSC热谱图:(a)在密封小瓶中在60℃下储存1周,(b)在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存1周,以及(c)在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存1周。

[0081] 图51描绘了化合物1的喷雾干燥分散体(SDD 6)在以下条件下储存后的叠加DSC热谱图:(a)在密封小瓶中在60℃下储存2周,(b)在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存2周,以及(c)在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存2周。

[0082] 图52描绘了化合物1的片剂制剂的溶出曲线的图。

### 具体实施方式

[0083] 化学化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(“化合物1”),



[0085] 是丙酮酸激酶的小分子调节剂。本公开提供了化合物1的各种固体形式、其药物组合物以及制备化合物1的这些新型固体形式的方法。本文所述的固体形式(例如,结晶固体形式和无定形固体形式)与有利的特征,例如相对于化合物1的其他形式而言有利或改进的溶解度、溶出度、生物利用度、稳定性和配制便利性相关。例如,本文所述的某些无定形固体分散体有利地具有高载药量(例如,≥25%、≥40%、≥50%等),不含或基本上不含结晶化合物1,是物理上稳定的(即,在加速稳定性研究中随着时间的推移保持不含或基本上不含结晶化合物1),高度可溶,并且/或者不需要大量干燥来去除残留溶剂。此外,本文所述的某些片剂剂型有利地具有高载药量(例如,≥10重量%的片芯、≥15重量%的片芯、≥30重量%的片芯),小片剂尺寸(例如,每片片芯重量≤1200mg、≤1000mg、≤800mg、≤700mg等),不含或基本上不含结晶化合物1,并且/或者是物理上稳定的(即,在加速稳定性研究中随着时间的推移保持不含或基本上不含结晶化合物1)。

[0086] 在一些实施方案中,化合物1是结晶固体形式(例如,A型、B型、C型、D型、E型、F型或G型)。在一些实施方案中,化合物1是结晶固体形式(例如,A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型或M型)。在一些实施方案中,结晶固体形式是A型。在一些实施方案中,结晶固体形式是B型。在一些实施方案中,结晶固体形式是C型。在一些实施方案中,结晶固体形式是D型。在一些实施方案中,结晶固体形式是E型。在一些实施方案中,结晶固体形式是F型。在一些实施方案中,结晶固体形式是G型。在一些实施方案中,结晶固体形式是H

型。在一些实施方案中,结晶固体形式是I型。在一些实施方案中,结晶固体形式是J型。在一些实施方案中,结晶固体形式是K型。在一些实施方案中,结晶固体形式是L型。在一些实施方案中,结晶固体形式是M型。

[0087] 在一些实施方案中,化合物1是无定形形式(例如,无定形固体分散体)。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含化合物1和聚合物。

[0088] 化合物1结晶形式A型

[0089] 新型化合物1结晶形式A型可通过在4.61、15.66、23.19和24.76的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式A型可通过在4.6、15.7、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在分别对应于19.19、5.66、3.84和3.60的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.61、15.66、23.19和24.76的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在分别对应于19.2、5.7、3.8和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、15.7、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0090] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在4.6、7.2、15.7、21.3、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在分别对应于19.2、12.3、5.7、4.2、3.8和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、7.2、15.7、21.3、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0091] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在4.61、7.22、15.66、20.48、21.35、21.66、22.47、23.19、24.76和26.73的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在4.6、7.2、15.7、20.5、21.4、21.7、22.5、23.2、24.8和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在分别对应于19.19、12.25、5.66、4.34、4.16、4.10、3.96、3.84、3.60和3.34的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.61、7.22、15.66、20.48、21.35、21.66、22.47、23.19、24.76和26.73的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型可通过在分别对应于19.2、12.2、5.7、4.3、4.2、4.1、4.0、3.8、3.6和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、7.2、15.7、20.5、21.4、21.7、22.5、23.2、24.8和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0092] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0093] 4.61

[0094] 5.80

[0095] 7.22

[0096] 7.68

[0097] 11.21

[0098] 12.31

[0099] 14.44

[0100] 15.66

[0101]	16.95
[0102]	18.02
[0103]	19.20
[0104]	20.48
[0105]	21.35
[0106]	21.66
[0107]	22.47
[0108]	23.19
[0109]	24.76
[0110]	26.73
[0111]	28.01
[0112]	28.49
[0113]	29.35
[0114]	30.25
[0115]	32.14
[0116]	34.12
[0117]	36.46

[0118] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0119]	4.6
[0120]	5.8
[0121]	7.2
[0122]	7.7
[0123]	11.2
[0124]	12.3
[0125]	14.4
[0126]	15.7
[0127]	16.9
[0128]	18.0
[0129]	19.2
[0130]	20.5
[0131]	21.3
[0132]	21.7
[0133]	22.5
[0134]	23.2
[0135]	24.8
[0136]	26.7
[0137]	28.0
[0138]	28.5

[0139] 29.4

[0140] 30.3

[0141] 32.1

[0142] 34.1

[0143] 36.5

[0144] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	4.61	19.19
	5.80	15.24
	7.22	12.25
	7.68	11.50
	11.21	7.89
	12.31	7.19
	14.44	6.13
	15.66	5.66
	16.95	5.23
	18.02	4.92
	19.20	4.62
[0145]	20.48	4.34
	21.35	4.16
	21.66	4.10
	22.47	3.96
	23.19	3.84
	24.76	3.60
	26.73	3.34
	28.01	3.19
	28.49	3.13
	29.35	3.04
	30.25	2.95
	32.14	2.79
	34.12	2.63
	36.46	2.46

[0146] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	4.6	19.2
	5.8	15.2
	7.2	12.2
	7.7	11.5
	11.2	7.9
	12.3	7.2
	14.4	6.1
	15.7	5.7
	16.9	5.2
	18.0	4.9
	19.2	4.6
[0147]	20.5	4.3
	21.3	4.2
	21.7	4.1
	22.5	4.0
	23.2	3.8
	24.8	3.6
	26.7	3.3
	28.0	3.2
	28.5	3.1
	29.4	3.0
	30.3	3.0
	32.1	2.8
	34.1	2.6
	36.5	2.5

[0148] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在至100°C时具有约1.9%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于具有约85.9°C的峰值温度和约146.0°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在至40%相对湿度时具有约3.4重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。在一些实施方案中,化合物1结晶形式A型的特征在于在40%至80%相对湿度下具有约1.0重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0149] 化合物1结晶形式B型

[0150] 新型化合物1结晶形式B型可通过在4.52、15.57、22.89、23.34和25.13的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式B型可通过在4.5、15.6、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在分别对应于19.53、5.69、3.89、3.81和3.54的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.52、15.57、22.89、23.34和25.13的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在分别对应于19.5、5.7、3.9、3.8和3.5的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、15.6、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X

射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。

[0151] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在4.5、15.6、22.2、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在分别对应于19.5、5.7、4.0、3.9、3.8和3.5的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、15.6、22.2、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0152] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在4.52、9.86、15.57、19.93、22.19、22.89、23.34、25.13和28.30的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在4.5、9.9、15.6、19.9、22.2、22.9、23.3、25.1和28.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在分别对应于19.53、8.97、5.69、4.45、4.00、3.89、3.81、3.54和3.15的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.52、9.86、15.57、19.93、22.19、22.89、23.34、25.13和28.30的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型可通过在分别对应于19.5、9.0、5.7、4.5、4.0、3.9、3.8、3.5和3.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、9.9、15.6、19.9、22.2、22.9、23.3、25.1和28.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0153] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0154] 4.52

[0155] 8.98

[0156] 9.86

[0157] 12.37

[0158] 13.18

[0159] 15.57

[0160] 16.86

[0161] 18.21

[0162] 19.11

[0163] 19.93

[0164] 20.92

[0165] 22.19

[0166] 22.89

[0167] 23.34

[0168] 25.13

[0169] 25.80

[0170] 26.71

[0171] 28.30

[0172] 29.39

[0173] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0174]	4.5
[0175]	9.0
[0176]	9.9
[0177]	12.4
[0178]	13.2
[0179]	15.6
[0180]	16.9
[0181]	18.2
[0182]	19.1
[0183]	19.9
[0184]	20.9
[0185]	22.2
[0186]	22.9
[0187]	23.3
[0188]	25.1
[0189]	25.8
[0190]	26.7
[0191]	28.3
[0192]	29.4

[0193] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	4.52	19.53
	8.98	9.85
	9.86	8.97
	12.37	7.15
	13.18	6.72
	15.57	5.69
	16.86	5.26
	18.21	4.87
[0194]	19.11	4.64
	19.93	4.45
	20.92	4.25
	22.19	4.00
	22.89	3.89
	23.34	3.81
	25.13	3.54
	25.80	3.45
	26.71	3.34
	28.30	3.15
	29.39	3.04

[0195] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.5	19.5
	9.0	9.9
	9.9	9.0
	12.4	7.2
	13.2	6.7
	15.6	5.7
	16.9	5.3
	18.2	4.9
[0196]	19.1	4.6
	19.9	4.5
	20.9	4.2
	22.2	4.0
	22.9	3.9
	23.3	3.8
	25.1	3.5
	25.8	3.5
	26.7	3.3
	28.3	3.2
	29.4	3.0

[0197] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于在至100°C时具有约1.8%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图和/或在至120°C时具有约2.3%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于具有约138.2°C-139.2°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。在一些实施方案中,化合物1结晶形式B型的特征在于在至60%相对湿度时具有约2.9重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)和在60%至80%相对湿度下具有约0.4重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0198] 化合物1结晶形式C型

[0199] 新型化合物1结晶形式C型可通过在4.55、18.85、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式C型可通过在4.5、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在分别对应于19.43、4.71、3.86和3.61的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.55、18.85、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在分别对应于19.4、4.7、3.9和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0200] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在4.5、7.3、11.2、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在分别对应于19.4、12.0、7.9、4.7、3.9和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、7.3、11.2、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来

鉴别。

[0201] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在4.55、7.34、9.07、11.17、18.34、18.85、19.57、21.66、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在4.5、7.3、9.1、11.2、18.34、18.9、19.6、21.7、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在分别对应于19.43、12.05、9.75、7.92、4.84、4.71、4.54、4.10、3.86和3.61的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.55、7.34、9.07、11.17、18.34、18.85、19.57、21.66、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型可通过在分别对应于19.4、12.0、9.8、7.9、4.8、4.7、4.5、4.1、3.9和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、7.3、9.1、11.2、18.3、18.9、19.6、21.7、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0202] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0203] 4.55

[0204] 7.34

[0205] 9.07

[0206] 11.17

[0207] 12.29

[0208] 14.51

[0209] 15.66

[0210] 18.34

[0211] 18.85

[0212] 19.57

[0213] 20.38

[0214] 21.66

[0215] 23.02

[0216] 24.65

[0217] 26.39

[0218] 28.28

[0219] 30.09

[0220] 32.31

[0221] 33.91

[0222] 37.19

[0223] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0224] 4.5

[0225] 7.3

[0226] 9.1

[0227] 11.2

[0228]	12.3
[0229]	14.5
[0230]	15.7
[0231]	18.3
[0232]	18.9
[0233]	19.6
[0234]	20.4
[0235]	21.7
[0236]	23.0
[0237]	24.7
[0238]	26.4
[0239]	28.3
[0240]	30.1
[0241]	32.3
[0242]	33.9
[0243]	37.2

[0244] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 和对应d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	4.55	19.43
	7.34	12.05
	9.07	9.75
	11.17	7.92
	12.29	7.20
	14.51	6.11
	15.66	5.66
	18.34	4.84
	18.85	4.71
[0245]	19.57	4.54
	20.38	4.36
	21.66	4.10
	23.02	3.86
	24.65	3.61
	26.39	3.38
	28.28	3.16
	30.09	2.97
	32.31	2.77
	33.91	2.64
	37.19	2.42

[0246] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 和对应d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	4.5	19.4
	7.3	12.0
[0247]	9.1	9.8
	11.2	7.9
	12.3	7.2
	14.5	6.1
	15.7	5.7

	$2\theta$	d 间距
	18.3	4.8
	18.9	4.7
	19.6	4.5
	20.4	4.4
	21.7	4.1
[0248]	23.0	3.9
	24.7	3.6
	26.4	3.4
	28.3	3.2
	30.1	3.0
	32.3	2.8
	33.9	2.6
	37.2	2.4

[0249] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于在至100℃时具有约1.0%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图和/或在至130℃时具有约2.3%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于具有约152.2℃-154.2℃的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。在一些实施方案中,化合物1结晶形式C型的特征在于在至60%相对湿度时具有约1.8重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)和在60%至80%相对湿度下具有约0.5重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0250] 化合物1结晶形式D型

[0251] 新型化合物1结晶形式D型可通过在9.72、13.08、15.74、21.90和23.59的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式D型可通过在9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在分别对应于9.10、6.77、5.63、4.06和3.77的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的9.72、13.08、15.74、21.90和23.59的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在分别对应于9.1、6.8、5.6、4.1和3.8的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0252] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在6.2、9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射且在23.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处没有衍射

的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在分别对应于14.4、9.1、6.8、5.6、4.1和3.8的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的6.2、9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射且在23.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处没有衍射的XRPD来鉴别。

[0253] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在4.27、6.15、8.71、9.72、12.31、13.08、13.76、15.74、18.02、21.90、23.59和26.71的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在4.3、6.2、8.7、9.7、12.3、13.1、13.8、15.7、18.0、21.9、23.6和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在分别对应于20.68、14.36、10.16、9.10、7.19、6.77、6.44、5.63、4.92、4.06、3.77和3.34,的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的4.27、6.15、8.71、9.72、12.31、13.08、13.76、15.74、18.02、21.90、23.59和26.71的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型可通过在分别对应于20.7、14.4、10.2、9.1、7.2、6.8、6.4、5.6、4.9、4.1、3.8和3.3的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的4.3、6.2、8.7、9.7、12.3、13.1、13.8、15.7、18.0、21.9、23.6和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0254] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0255] 4.27

[0256] 6.15

[0257] 8.71

[0258] 9.72

[0259] 12.31

[0260] 13.08

[0261] 13.76

[0262] 15.74

[0263] 18.02

[0264] 19.55

[0265] 21.90

[0266] 23.59

[0267] 24.79

[0268] 26.71

[0269] 29.50

[0270] 30.82

[0271] 31.74

[0272] 35.40

[0273] 37.84

[0274] 38.61

[0275] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0276] 4.3

[0277]	6.2
[0278]	8.7
[0279]	9.7
[0280]	12.3
[0281]	13.1
[0282]	13.8
[0283]	15.7
[0284]	18.0
[0285]	19.5
[0286]	21.9
[0287]	23.6
[0288]	24.8
[0289]	26.7
[0290]	29.5
[0291]	30.8
[0292]	31.7
[0293]	35.4
[0294]	37.8
[0295]	38.6

[0296] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距( $\text{埃} \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.27	20.68
	6.15	14.36
	8.71	10.16
	9.72	9.10
	12.31	7.19
	13.08	6.77
	13.76	6.44
	15.74	5.63
	18.02	4.92
[0297]	19.55	4.54
	21.90	4.06
	23.59	3.77
	24.79	3.59
	26.71	3.34
	29.50	3.03
	30.82	2.90
	31.74	2.82
	35.40	2.54
	37.84	2.38
	38.61	2.33

[0298] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 和对应d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.3	20.7
	6.2	14.4
	8.7	10.2
[0299]	9.7	9.1
	12.3	7.2
	13.1	6.8
	13.8	6.4
	15.7	5.6

	2 $\theta$	d 间距
	18.0	4.9
	19.5	4.5
	21.9	4.1
	23.6	3.8
	24.8	3.6
[0300]	26.7	3.3
	29.5	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	35.4	2.5
	37.8	2.4
	38.6	2.3

[0301] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型的特征在于在至130℃时具有约9.6%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。在一些实施方案中,化合物1结晶形式D型的特征在于具有约91.9℃的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[0302] 化合物1结晶形式E型

[0303] 新型化合物1结晶形式E型可通过在15.12、15.75、17.48、20.05、21.93和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式E型可通过在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于5.86、5.63、5.07、4.43、4.05和3.34的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的15.12、15.75、17.48、20.05、21.93和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于5.9、5.6、5.1、4.4、4.1和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0304] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于5.9、5.6、5.1、4.7、4.4、4.1和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的15.1、15.8、17.5、19.0、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0305] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在4.59、15.12、15.75、17.48、20.05、21.93、23.18、23.70和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在4.6、15.1、15.8、17.5、20.1、21.9、23.2、23.7和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于19.27、5.86、5.63、5.07、4.43、4.05、3.84、3.75和3.34的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.59、15.12、15.75、17.48、20.05、21.93、23.18、23.70和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于19.3、5.9、5.6、5.1、4.4、4.1、3.8、3.8和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、15.1、15.8、17.5、20.1、21.9、23.2、23.7和26.7的角度

( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0306] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在4.59、9.76、12.36、13.12、15.12、15.75、16.84、17.48、18.06、19.02、20.05、21.93、23.18、23.70、26.72和27.81的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在4.6、9.8、12.4、13.1、15.1、15.8、16.8、17.5、18.1、19.0、20.1、21.9、23.2、23.7、26.7和27.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于19.27、9.06、7.16、6.75、5.86、5.63、5.27、5.07、4.91、4.67、4.43、4.05、3.84、3.75、3.34和3.21的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.59、9.76、12.36、13.12、15.12、15.75、16.84、17.48、18.06、19.02、20.05、21.93、23.18、23.70、26.72和27.81的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型可通过在分别对应于19.3、9.1、7.2、6.7、5.9、5.6、5.3、5.1、4.9、4.7、4.4、4.1、3.8、3.8、3.3和3.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、9.8、12.4、13.1、15.1、15.8、16.8、17.5、18.1、19.0、20.1、21.9、23.2、23.7、26.7和27.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0307] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

- [0308] 4.59
- [0309] 8.76
- [0310] 9.76
- [0311] 12.36
- [0312] 13.12
- [0313] 13.83
- [0314] 15.12
- [0315] 15.75
- [0316] 16.84
- [0317] 17.48
- [0318] 18.06
- [0319] 19.02
- [0320] 20.05
- [0321] 21.93
- [0322] 23.18
- [0323] 23.70
- [0324] 24.82
- [0325] 26.72
- [0326] 27.81
- [0327] 29.51
- [0328] 30.76
- [0329] 31.74
- [0330] 33.03

[0331] 34.52

[0332] 35.39

[0333] 36.72

[0334] 37.77

[0335] 38.66

[0336] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0337] 4.6

[0338] 8.8

[0339] 9.8

[0340] 12.4

[0341] 13.1

[0342] 13.8

[0343] 15.1

[0344] 15.8

[0345] 16.8

[0346] 17.5

[0347] 18.1

[0348] 19.0

[0349] 20.1

[0350] 21.9

[0351] 23.2

[0352] 23.7

[0353] 24.8

[0354] 26.7

[0355] 27.8

[0356] 29.5

[0357] 30.8

[0358] 31.7

[0359] 33.0

[0360] 34.5

[0361] 35.4

[0362] 36.7

[0363] 37.8

[0364] 38.7

[0365] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距( $d \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.59	19.27
[0366]	8.76	10.09
	9.76	9.06
	12.36	7.16
	20	d 间距
	13.12	6.75
	13.83	6.40
	15.12	5.86
	15.75	5.63
	16.84	5.27
	17.48	5.07
	18.06	4.91
	19.02	4.67
	20.05	4.43
	21.93	4.05
	23.18	3.84
[0367]	23.70	3.75
	24.82	3.59
	26.72	3.34
	27.81	3.21
	29.51	3.03
	30.76	2.91
	31.74	2.82
	33.03	2.71
	34.52	2.60
	35.39	2.54
	36.72	2.45
	37.77	2.38
	38.66	2.33

[0368] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式E型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.6	19.3
	8.8	10.1
	9.8	9.1
	12.4	7.2
[0369]	13.1	6.7
	13.8	6.4
	15.1	5.9
	15.8	5.6
	16.8	5.3
	17.5	5.1
	18.1	4.9

	2 $\theta$	d 间距
	19.0	4.7
	20.1	4.4
	21.9	4.1
	23.2	3.8
	23.7	3.8
	24.8	3.6
	26.7	3.3
[0370]	27.8	3.2
	29.5	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	33.0	2.7
	34.5	2.6
	35.4	2.5
	36.7	2.4
	37.8	2.4
	38.7	2.3

[0371] 化合物1结晶形式F型

[0372] 新型化合物1结晶形式F型可通过在5.45、14.66、16.00、16.79、20.01、21.36和22.45的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。新型化合物1结晶形式F型可通过在5.4、14.7、16.0、16.8、20.0、21.4和22.5的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.23、6.04、5.54、5.28、4.44、4.16和3.96的d间距 (埃  $\pm 0.2$ ) 的5.45、14.66、16.00、16.79、20.01、21.36和22.45的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.2、6.0、5.5、5.3、4.4、4.2和4.0的d间距 (埃  $\pm 0.2$ ) 的5.4、14.7、16.0、16.8、20.0、21.4和22.5的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。

[0373] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在5.4、14.7、16.0、16.8和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.2、6.0、5.5、5.3和4.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、14.7、16.0、16.8和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0374] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在5.45、14.66、16.00、16.79、18.99、20.01、21.36、22.45、23.25和25.32的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在5.4、14.7、16.0、16.8、19.0、20.0、21.4、22.5、23.2和25.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.23、6.04、5.54、5.28、4.67、4.44、4.16、3.96、3.83和3.52的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.45、14.66、16.00、16.79、18.99、20.01、21.36、22.45、23.25和25.32的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.2、6.0、5.5、5.3、4.7、4.4、4.2、4.0、3.8和3.5的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、14.7、16.0、16.8、19.0、20.0、21.4、22.5、23.2和25.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0375] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在5.45、12.87、14.66、16.00、16.79、17.36、18.99、20.01、20.57、21.36、22.45、23.25、25.32、26.57、27.25、27.97和30.02的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在5.4、12.9、14.7、16.0、16.8、17.4、19.0、20.0、20.6、21.4、22.5、23.2、25.3、26.6、27.2、28.0和30.0的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.23、6.88、6.04、5.54、5.28、5.11、4.67、4.44、4.32、4.16、3.96、3.83、3.52、3.35、3.27、3.19和2.98的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.45、12.87、14.66、16.00、16.79、17.36、18.99、20.01、20.57、21.36、22.45、23.25、25.32、26.57、27.25、27.97和30.02的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型可通过在分别对应于16.2、6.9、6.0、5.5、5.3、5.1、4.7、4.4、4.3、4.2、4.0、3.8、3.5、3.4、3.3、3.2和3.0的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、12.9、14.7、16.0、16.8、17.4、19.0、20.0、20.6、21.4、22.5、23.2、25.3、26.6、27.2、28.0和30.0的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0376] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0377] 5.45

[0378] 10.92

[0379] 12.87

[0380] 14.66

[0381] 16.00

[0382] 16.79

[0383] 17.36

[0384] 18.99

[0385] 20.01

[0386] 20.57

[0387]	21.36
[0388]	22.45
[0389]	23.25
[0390]	25.32
[0391]	26.57
[0392]	27.25
[0393]	27.97
[0394]	30.02
[0395]	31.98
[0396]	32.89
[0397]	38.29
[0398]	39.09

[0399] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0400]	5.4
[0401]	10.9
[0402]	12.9
[0403]	14.7
[0404]	16.0
[0405]	16.8
[0406]	17.4
[0407]	19.0
[0408]	20.0
[0409]	20.6
[0410]	21.4
[0411]	22.5
[0412]	23.2
[0413]	25.3
[0414]	26.6
[0415]	27.2
[0416]	28.0
[0417]	30.0
[0418]	32.0
[0419]	32.9
[0420]	38.3
[0421]	39.1

[0422] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	5.45	16.23
	10.92	8.10
	12.87	6.88
	14.66	6.04
	16.00	5.54
	16.79	5.28
	17.36	5.11
[0423]	18.99	4.67
	20.01	4.44
	20.57	4.32
	21.36	4.16
	22.45	3.96
	23.25	3.83
	25.32	3.52
	26.57	3.35
	27.25	3.27
	$2\theta$	d 间距
	27.97	3.19
	30.02	2.98
[0424]	31.98	2.80
	32.89	2.72
	38.29	2.35
	39.09	2.30

[0425] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	5.4	16.2
	10.9	8.1
	12.9	6.9
	14.7	6.0
	16.0	5.5
	16.8	5.3
	17.4	5.1
	19.0	4.7
	20.0	4.4
	20.6	4.3
[0426]	21.4	4.2
	22.5	4.0
	23.2	3.8
	25.3	3.5
	26.6	3.4
	27.2	3.3
	28.0	3.2
	30.0	3.0
	32.0	2.8
	32.9	2.7
	38.3	2.4
	39.1	2.3

[0427] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型的特征在于在至120℃时具有约6.2%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。在一些实施方案中,化合物1结晶形式F型的特征在于具有约100.4℃的峰值温度和125.9℃的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[0428] 化合物1结晶形式G型

[0429] 新型化合物1结晶形式G型可通过在5.36、14.34、16.58和21.35的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。新型化合物1结晶形式G型可通过在5.4、14.3、16.6和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.48、6.18、5.35和4.16的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.36、14.34、16.58和21.35的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.5、6.2、5.3和4.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、14.3、16.6和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0430] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在5.4、14.3、16.6、21.3和22.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.5、6.2、5.3、4.2和4.0的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、14.3、16.6、21.3和22.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0431] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在5.36、12.83、14.34、15.00、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33和26.43的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的

XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在5.4、12.8、14.3、15.0、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3和26.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.48、6.90、6.18、5.91、5.35、4.49、4.16、3.98、3.52和3.37的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.36、12.83、14.34、15.00、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33和26.43的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.5、6.9、6.2、5.9、5.3、4.5、4.2、4.0、3.5和3.4的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、12.8、14.3、15.0、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3和26.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0432] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在5.36、12.83、14.34、15.00、15.79、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33、26.43、27.35和30.21的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在5.34、12.8、14.3、15.0、15.8、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3、26.4、27.4和30.2的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.48、6.90、6.18、5.91、5.61、5.35、4.49、4.16、3.98、3.52、3.37、3.26和2.96的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.36、12.83、14.34、15.00、15.79、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33、26.43、27.35和30.21的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型可通过在分别对应于16.5、6.9、6.2、5.9、5.6、5.3、4.5、4.2、4.0、3.5、3.4、3.3和3.0的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、12.8、14.3、15.0、15.8、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3、26.4、27.4和30.2的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的XRPD来鉴别。

[0433] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

- [0434] 5.36
- [0435] 8.73
- [0436] 12.83
- [0437] 14.34
- [0438] 15.00
- [0439] 15.79
- [0440] 16.58
- [0441] 18.54
- [0442] 19.78
- [0443] 21.35
- [0444] 22.35
- [0445] 23.38
- [0446] 25.33
- [0447] 26.43
- [0448] 27.35
- [0449] 30.21
- [0450] 32.32

[0451] 38.04

[0452] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0453] 5.4

[0454] 8.7

[0455] 12.8

[0456] 14.3

[0457] 15.0

[0458] 15.8

[0459] 16.6

[0460] 18.5

[0461] 19.8

[0462] 21.3

[0463] 22.3

[0464] 23.4

[0465] 25.3

[0466] 26.4

[0467] 27.4

[0468] 30.2

[0469] 32.3

[0470] 38.0

[0471] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	$2\theta$	d 间距
	5.36	16.48
[0472]	8.73	10.13
	12.83	6.90
	14.34	6.18
	15.00	5.91

	2 $\theta$	d 间距
	15.79	5.61
	16.58	5.35
	18.54	4.79
	19.78	4.49
	21.35	4.16
[0473]	22.35	3.98
	23.38	3.80
	25.33	3.52
	26.43	3.37
	27.35	3.26
	30.21	2.96
	32.32	2.77
	38.04	2.37

[0474] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式G型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 和对应d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	2 $\theta$	d 间距
	5.4	16.5
	8.7	10.1
	12.8	6.9
	14.3	6.2
	15.0	5.9
	15.8	5.6
	16.6	5.3
	18.6	4.8
[0475]	19.8	4.5
	21.3	4.2
	22.3	4.0
	23.4	3.8
	25.3	3.5
	26.4	3.4
	27.4	3.3
	30.2	3.0
	32.3	2.8
	38.0	2.4

[0476] 化合物1结晶形式H型

[0477] 新型化合物1结晶形式H型可通过在5.8、14.7、16.6、20.0、21.3和25.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式H型可通过在分别对应于15.3、6.0、5.4、4.4、4.2和3.5的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.8、14.7、16.6、20.0、21.3和25.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。

[0478] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式H型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

- [0479] 5.8
- [0480] 8.4
- [0481] 11.5
- [0482] 12.4
- [0483] 13.1
- [0484] 13.7
- [0485] 14.7
- [0486] 14.9
- [0487] 16.0
- [0488] 16.2
- [0489] 16.6
- [0490] 16.9
- [0491] 17.3
- [0492] 17.7
- [0493] 18.3
- [0494] 19.5
- [0495] 20.0
- [0496] 21.3
- [0497] 21.9
- [0498] 23.1
- [0499] 23.6
- [0500] 23.9
- [0501] 24.4
- [0502] 24.9
- [0503] 25.1
- [0504] 25.4
- [0505] 26.2
- [0506] 27.4
- [0507] 28.1
- [0508] 28.4
- [0509] 29.3
- [0510] 29.7
- [0511] 30.4
- [0512] 31.0
- [0513] 32.7
- [0514] 33.4
- [0515] 34.1

[0516]	34.8
[0517]	35.5
[0518]	35.8
[0519]	36.4
[0520]	37.1
[0521]	38.5

[0522] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式H型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d 间距[Å]
	5.8	15.3
	8.4	10.5
	11.5	7.7
	12.4	7.2
	13.1	6.8
	13.7	6.5
	14.7	6.0
	14.9	5.9
	16.0	5.6
	16.2	5.5
[0523]	16.6	5.4
	16.9	5.3
	17.3	5.1
	17.7	5.0
	18.3	4.8
	19.5	4.6
	20.0	4.4
	21.3	4.2
	21.9	4.1
	23.1	3.9
	23.6	3.8
	23.9	3.7
	24.4	3.7

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	24.9	3.6
	25.1	3.5
	25.4	3.5
	26.2	3.4
	27.4	3.3
	28.1	3.2
	28.4	3.1
	29.3	3.0
	29.7	3.0
[0524]	30.4	2.9
	31.0	2.9
	32.7	2.7
	33.4	2.7
	34.1	2.6
	34.8	2.6
	35.5	2.5
	35.8	2.5
	36.4	2.5
	37.1	2.4
	38.5	2.3

[0525] 化合物1结晶形式I型

[0526] 新型化合物1结晶形式I型可通过在5.2、14.6、15.5、20.2和21.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式I型可通过在分别对应于17.1、6.1、5.7、4.4和4.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.2、14.6、15.5、20.2和21.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0527] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式I型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0528] 5.2

[0529] 8.8

[0530] 10.3

[0531] 12.6

[0532] 14.6

[0533] 15.5

[0534] 16.1

[0535] 16.3

[0536] 16.6

[0537] 17.1

[0538] 17.6

[0539] 18.7

[0540]	18.9
[0541]	20.2
[0542]	20.5
[0543]	20.7
[0544]	21.1
[0545]	21.5
[0546]	22.0
[0547]	22.3
[0548]	23.7
[0549]	24.8
[0550]	25.2
[0551]	26.0
[0552]	26.3
[0553]	26.5
[0554]	26.8
[0555]	27.0
[0556]	27.5
[0557]	27.7
[0558]	28.1
[0559]	29.6
[0560]	30.0
[0561]	30.4
[0562]	31.3
[0563]	32.0
[0564]	32.5
[0565]	33.2
[0566]	34.0
[0567]	34.6
[0568]	36.9
[0569]	38.2
[0570]	38.9
[0571]	39.5

[0572] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式I型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	5.2	17.1
	8.8	10.1
	10.3	8.6
	12.6	7.0
	14.6	6.1
	15.5	5.7
	16.1	5.5
	16.3	5.4
	16.6	5.3
	17.1	5.2
	17.6	5.0
	18.7	4.7
	18.9	4.7
	20.2	4.4
	20.5	4.3
	20.7	4.3
	21.1	4.2
	21.5	4.1
[0573]	22.0	4.0
	22.3	4.0
	23.7	3.8
	24.8	3.6
	25.2	3.5
	26.0	3.4
	26.3	3.4
	26.5	3.4
	26.8	3.3
	27.0	3.3
	27.5	3.2
	27.7	3.2
	28.1	3.2
	29.6	3.0
	30.0	3.0
	30.4	2.9
	31.3	2.9
	32.0	2.8
	32.5	2.8
	33.2	2.7
	34.0	2.6

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	34.6	2.6
[0574]	36.9	2.4
	38.2	2.4
	38.9	2.3
	39.5	2.3

[0575] 化合物1结晶形式J型

[0576] 新型化合物1结晶形式J型可通过在4.5、5.7、22.8、23.1和24.5的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图来鉴别。在一些实施方案中,化合物1结晶形式J型可通过在分别对应于19.5、15.4、3.9、3.8和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、5.7、22.8、23.1和24.5的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射(XRPD)来鉴别。

[0577] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式J型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

- [0578] 4.5
- [0579] 5.7
- [0580] 7.1
- [0581] 7.7
- [0582] 9.1
- [0583] 10.5
- [0584] 11.2
- [0585] 11.7
- [0586] 12.3
- [0587] 12.9
- [0588] 14.3
- [0589] 14.5
- [0590] 15.4
- [0591] 15.7
- [0592] 16.3
- [0593] 17.3
- [0594] 18.3
- [0595] 18.7
- [0596] 19.3
- [0597] 19.6
- [0598] 20.5
- [0599] 21.2
- [0600] 21.5
- [0601] 22.8
- [0602] 23.1

[0603]	23.6
[0604]	24.1
[0605]	24.5
[0606]	25.2
[0607]	25.9
[0608]	26.4
[0609]	27.8
[0610]	29.3
[0611]	36.2
[0612]	37.0

[0613] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式J型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 和对应d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d 间距[ $\text{\AA}$ ]
	4.5	19.5
	5.7	15.4
	7.1	12.7
	7.7	11.5
	9.1	9.7
	10.5	8.4
	11.2	7.9
	11.7	7.5
	12.3	7.2
[0614]	12.9	6.8
	14.3	6.2
	14.5	6.1
	15.4	5.8
	15.7	5.7
	16.3	5.4
	17.3	5.1
	18.3	4.9
	18.7	4.7
	19.3	4.6
	19.6	4.5
	20.5	4.3

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	21.2	4.2
	21.5	4.1
	22.8	3.9
	23.1	3.8
	23.6	3.8
	24.1	3.7
[0615]	24.5	3.6
	25.2	3.5
	25.9	3.4
	26.4	3.4
	27.8	3.2
	29.3	3.0
	36.2	2.5
	37.0	2.4

[0616] 化合物1结晶形式K型

[0617] 新型化合物1结晶形式K型可通过在4.6、15.4、15.6、16.1、23.2和27.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。在一些实施方案中, 化合物1结晶形式K型可通过在分别对应于19.2、5.7、5.7、5.5、3.8和3.3的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的4.6、15.4、15.6、16.1、23.2和27.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。

[0618] 在一些实施方案中, 化合物1结晶形式K型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

- [0619] 4.6
- [0620] 9.3
- [0621] 10.1
- [0622] 12.9
- [0623] 13.9
- [0624] 14.7
- [0625] 15.4
- [0626] 15.6
- [0627] 16.1
- [0628] 17.8
- [0629] 18.3
- [0630] 18.6
- [0631] 19.3
- [0632] 20.0
- [0633] 20.7
- [0634] 21.6
- [0635] 21.9

[0636]	22.9
[0637]	23.2
[0638]	24.4
[0639]	25.0
[0640]	25.5
[0641]	26.0
[0642]	27.4
[0643]	28.8
[0644]	29.2
[0645]	30.7
[0646]	31.1
[0647]	32.7
[0648]	36.3

[0649] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式K型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	位置[ $2\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.6	19.2
	9.3	9.5
	10.1	8.7
	12.9	6.8
	13.9	6.4
	14.7	6.0
	15.4	5.7
[0650]	15.6	5.7
	16.1	5.5
	17.8	5.0
	18.3	4.9
	18.6	4.8
	19.3	4.6
	20.0	4.4
	20.7	4.3
	21.6	4.1
	21.9	4.1

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	22.9	3.9
	23.2	3.8
	24.4	3.6
	25.0	3.6
	25.5	3.5
[0651]	26.0	3.4
	27.4	3.3
	28.8	3.1
	29.2	3.1
	30.7	2.9
	31.1	2.9
	32.7	2.7
	36.3	2.5

[0652] 化合物1结晶形式L型

[0653] 新型化合物1结晶形式L型可通过在5.9、11.9、17.8、21.6、23.9和36.1的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。在一些实施方案中, 化合物1结晶形式L型可通过在分别对应于14.9、7.5、5.0、4.1、3.7和2.5的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.9、11.9、17.8、21.6、23.9和36.1的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。

[0654] 在一些实施方案中, 化合物1结晶形式L型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0655]	5.9
[0656]	8.4
[0657]	11.9
[0658]	13.3
[0659]	14.7
[0660]	15.0
[0661]	16.2
[0662]	16.7
[0663]	16.9
[0664]	17.8
[0665]	18.9
[0666]	20.4
[0667]	21.2
[0668]	21.6
[0669]	22.2
[0670]	23.9
[0671]	24.6
[0672]	25.5

[0673]	25.7
[0674]	26.1
[0675]	26.8
[0676]	28.1
[0677]	28.8
[0678]	29.9
[0679]	30.6
[0680]	31.9
[0681]	32.4
[0682]	33.6
[0683]	34.2
[0684]	35.6
[0685]	36.1
[0686]	38.2

[0687] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式L型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d 间距[ $\text{\AA}$ ]
	5.9	14.9
	8.4	10.5
	11.9	7.5
	13.3	6.6
	14.7	6.0
	15.0	5.9
	16.2	5.5
[0688]	16.7	5.3
	16.9	5.2
	17.8	5.0
	18.9	4.7
	20.4	4.4
	21.2	4.2
	21.6	4.1
	22.2	4.0
	23.9	3.7

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	24.6	3.6
	25.5	3.5
	25.7	3.5
	26.1	3.4
	26.8	3.3
	28.1	3.2
	28.8	3.1
[0689]	29.9	3.0
	30.6	2.9
	31.9	2.8
	32.4	2.8
	33.6	2.7
	34.2	2.6
	35.6	2.5
	36.1	2.5
	38.2	2.4

[0690] 化合物1结晶形式M型

[0691] 新型化合物1结晶形式M型可通过在4.5、5.8、9.7、15.6、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图来鉴别。在一些实施方案中, 化合物1结晶形式M型可通过在分别对应于19.5、15.3、9.1、5.7、4.1和3.3的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的4.5、5.8、9.7、15.6、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 来鉴别。

[0692] 在一些实施方案中, 化合物1结晶形式M型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射:

[0693] 4.5

[0694] 5.8

[0695] 6.1

[0696] 8.7

[0697] 9.0

[0698] 9.7

[0699] 12.3

[0700] 13.1

[0701] 13.7

[0702] 14.5

[0703] 15.1

[0704] 15.6

[0705] 16.8

[0706] 17.4

[0707] 18.0

[0708]	18.5
[0709]	19.5
[0710]	20.0
[0711]	21.4
[0712]	21.9
[0713]	22.3
[0714]	22.9
[0715]	23.3
[0716]	23.5
[0717]	24.1
[0718]	25.0
[0719]	25.8
[0720]	26.3
[0721]	26.7
[0722]	27.8
[0723]	28.1
[0724]	29.4
[0725]	30.8
[0726]	31.7
[0727]	33.0
[0728]	35.3
[0729]	37.8
[0730]	38.6

[0731] 在一些实施方案中,化合物1结晶形式M型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )和对应d间距(埃 $\pm 0.2$ )处具有一个或多个特征衍射的X射线粉末衍射图:

	位置[ $2\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.5	19.5
	5.8	15.3
[0732]	6.1	14.4
	8.7	10.2
	9.0	9.9
	9.7	9.1
	12.3	7.2

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	13.1	6.8
	13.7	6.4
	14.5	6.1
	15.1	5.9
	15.6	5.7
	16.8	5.3
	17.4	5.1
	18.0	4.9
	18.5	4.8
	19.5	4.5
	20.0	4.4
	21.4	4.1
	21.9	4.1
	22.3	4.0
[0733]	22.9	3.9
	23.3	3.8
	23.5	3.8
	24.1	3.7
	25.0	3.6
	25.8	3.5
	26.3	3.4
	26.7	3.3
	27.8	3.2
	28.1	3.2
	29.4	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	33.0	2.7
	35.3	2.5
	37.8	2.4
	38.6	2.3

[0734] 包含化合物1结晶形式的药物组合物

[0735] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型或G型)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型或M型)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型或G型)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型或

M型)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。

[0736] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型或G型),并且具有相对于药物组合物的重量约0.5重量%-5.0重量%,优选地约1.0重量%-4.5重量%,更优选地约1.5重量%-4.0重量%,甚至更优选地约2.0重量%-3.5重量%,还更优选地约2.5重量%-3.0重量%的水含量。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型或M型),并且具有相对于药物组合物的重量约0.5重量%-5.0重量%,优选地约1.0重量%-4.5重量%,更优选地约1.5重量%-4.0重量%,甚至更优选地约2.0重量%-3.5重量%,还更优选地约2.5重量%-3.0重量%的水含量。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型或G型),并且具有相对于药物组合物的重量选自以下范围的水含量:约0.5重量%-1.0重量%、约1.0重量%-1.5重量%、约1.5重量%-2.0重量%、约2.5重量%-3.0重量%、约3.0重量%-3.5重量%、约3.5-4.0重量%、约4.0重量%-4.5重量%和约4.5重量%-5.0重量%。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型或M型),并且具有相对于药物组合物的重量选自以下范围的水含量:约0.5重量%-1.0重量%、约1.0重量%-1.5重量%、约1.5重量%-2.0重量%、约2.5重量%-3.0重量%、约3.0重量%-3.5重量%、约3.5-4.0重量%、约4.0重量%-4.5重量%和约4.5重量%-5.0重量%。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型或G型),并且具有相对于药物组合物的重量选自以下重量百分比的量的水含量:约0.5重量%、约1.0重量%、约1.5重量%、约2.0重量%、约2.5重量%、约3.0重量%、约3.5重量%、约4.0重量%、约4.5重量%和约5.0重量%。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所论述的化合物1的任何结晶固体形式(A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型或M型),并且具有相对于药物组合物的重量选自以下重量百分比的量的水含量:约0.5重量%、约1.0重量%、约1.5重量%、约2.0重量%、约2.5重量%、约3.0重量%、约3.5重量%、约4.0重量%、约4.5重量%和约5.0重量%。

[0737] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式A型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式A型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含无定形化合物1。

[0738] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式B型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式B型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含

无定形化合物1。

[0739] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式C型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式C型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含无定形化合物1。

[0740] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式D型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式D型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含无定形化合物1。

[0741] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式E型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式E型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含无定形化合物1。

[0742] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式F型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式F型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含无定形化合物1。

[0743] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物1结晶形式G型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1结晶形式G型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物1的其他结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含无定形化合物1。

[0744] 在一些实施方案中,本公开提供了包含化合物1的结晶形式的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含化合物1的结晶形式和化合物1的无定形形式,其中化合物1的无定形形式以选自以下范围的量存在:约90%至约99%、约80%至约89%、约70%至约79%、约60%至约69%、约50%至约59%、约40%至约49%、约30%至约39%、约20%至约29%、约10%至约19%、约1%至约9%和约0%至约0.99%。在一些实施方案中,包含化合物1的结晶形式的药物组合物基本上不含无定形化合物1。

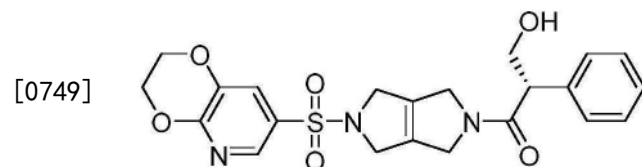
[0745] 在一些实施方案中,本公开提供了包含化合物1及其对映体(“化合物2”)的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含化合物1及其对映体化合物2,其中化合物1具有

选自以下以下范围的对映体过量：至少约99%、至少约95%、至少约90%、至少约80%、约90%至约99%、约80%至约89%、约70%至约79%、约60%至约69%、约50%至约59%、约40%至约49%、约30%至约39%、约20%至约29%、约10%至约19%、约1%至约9%和约0%至约0.99%。在一些实施方案中，药物组合物包含化合物1及其对映体化合物2，其中化合物1相对于化合物1和化合物2的总重量的重量百分比为选自以下范围的百分比：约90%至约99%、约80%至约89%、约70%至约79%、约60%至约69%、约50%至约59%、约40%至约49%、约30%至约39%、约20%至约29%、约10%至约19%、约1%至约9%和约0%至约0.99%。

[0746] 本文所述的药物组合物可包含药学上可接受的载体或一种或多种赋形剂。在一些实施方案中，本文所述的药物组合物可提供于单位剂型容器中（例如，小瓶或袋等中）。在一些实施方案中，本文所述的药物组合物可以口服剂型提供。在一些实施方案中，口服剂型是片剂。

[0747] 包含化合物1的无定形固体分散体

[0748] 本公开还提供了无定形固体分散体，所述无定形固体分散体包含化合物1：



[0750] 和聚合物。在一些实施方案中，聚合物选自由以下组成的组：羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及它们的组合，或者选自由以下组成的组：聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物) (例如，Eudragit®L100-55)、聚乙二醇 (macrogol) 15 羟基硬脂酸酯 (例如，Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (例如，Soluplus®)、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 以及它们的组合。在一些实施方案中，聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。在一些实施方案中，聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)，包括其任何等级 (例如，HPMC AS MG)。

[0751] 各种量的化合物1和聚合物可用于无定形固体分散体。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比可选自以下范围：约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9和约1:10。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比在约2:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比为约1:3。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比为约1:1。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。在一些实施方案中，无定形固体分散体中的化

合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1或约2:1。

[0752] 在一些实施方案中,无定形固体分散体不含或基本上不含结晶化合物1。在一些实施方案中,通过对无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。在一些实施方案中,通过对无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。在一些实施方案中,通过对无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[0753] 在一些实施方案中,无定形固体分散体是物理上稳定的,因为它在加速稳定性研究中随时间的推移保持不含或基本上不含结晶化合物1。在一些实施方案中,在如实施例20所述的容器中在2°C-8°C和环境相对湿度下储存5个月,在25°C和60%相对湿度下储存5个月,在2°C-8°C和环境相对湿度下储存1个月,在25°C和60%相对湿度下储存1个月,或在40°C和75%相对湿度下储存1个月之后,通过对无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。在一些实施方案中,在如实施例20所述的容器中在2°C-8°C和环境相对湿度下储存5个月,在25°C和60%相对湿度下储存5个月,在2°C-8°C和环境相对湿度下储存1个月,在25°C和60%相对湿度下储存1个月,或在40°C和75%相对湿度下储存1个月之后,通过对无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。在一些实施方案中,在密封小瓶中在60°C下储存1周,在密封小瓶中在60°C下储存2周,在未密封小瓶中在25°C和60%相对湿度下储存1周,在未密封小瓶中在25°C和60%相对湿度下储存2周,在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存1周,在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周,在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存1周,或在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周之后,通过对无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。在一些实施方案中,在密封小瓶中在60°C下储存1周,在密封小瓶中在60°C下储存2周,在未密封小瓶中在25°C和60%相对湿度下储存1周,在未密封小瓶中在25°C和60%相对湿度下储存2周,在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存1周,在未密封小瓶中在40°C和75%相对湿度下储存2周,在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存1周,或在未密封小瓶中在60°C和75%相对湿度下储存2周之后,通过对无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[0754] 在一些实施方案中,无定形固体分散体是高度可溶的,例如,化合物1在生物相关介质中快速且容易地溶解。在一些实施方案中,在实施例23所述的动力学溶解度实验中在30分钟后,化合物1具有至少150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或至少350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度。在一些实施方案中,在实施例23所述的动力学溶解度实验中,化合物1具有至少300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少550 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少650 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或至少700 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 $C_{\text{max}}$ 。在一些实施方案中,在实施例23所述的动力学溶解度实验中在4小时后,化合物1具有至少200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少550 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或至少600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度。在一些实施方案中,在实施例23所述的动力学溶解度实验中在16小时后,化合物1具有至少150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、至少250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或至少300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度。

[0755] 包含化合物1无定形固体分散体的药物组合物

[0756] 本公开还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的包含化合物1的无定形固体分散体,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组

合物用于口服施用。

[0757] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含含有化合物1的无定形固体分散体,并且具有相对于药物组合物的重量约0.5重量%-5.0重量%,优选地约1.0重量%-4.5重量%,更优选地约1.5重量%-4.0重量%,甚至更优选地约2.0重量%-3.5重量%,还更优选地约2.5重量%-3.0重量%的水含量。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含含有化合物1的无定形固体分散体,并且具有相对于药物组合物的重量选自以下范围的水含量:约0.5重量%-1.0重量%、约1.0重量%-1.5重量%、约1.5重量%-2.0重量%、约2.5重量%-3.0重量%、约3.0重量%-3.5重量%、约3.5-4.0重量%、约4.0重量%-4.5重量%和约4.5重量%-5.0重量%。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含含有化合物1的无定形固体分散体,并且具有相对于药物组合物的重量选自以下重量百分比的量的水含量:约0.5重量%、约1.0重量%、约1.5重量%、约2.0重量%、约2.5重量%、约3.0重量%、约3.5重量%、约4.0重量%、约4.5重量%和约5.0重量%。

[0758] 在一些实施方案中,药物组合物包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的化合物1。在一些实施方案中,药物组合物包含约25mg的化合物1。在一些实施方案中,药物组合物包含约100mg的化合物1。在一些实施方案中,药物组合物包含约200mg的化合物1。

[0759] 本文所述的药物组合物可包含药学上可接受的载体或一种或多种赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可提供于单位剂型容器中(例如,小瓶或袋等中)。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可以口服剂型提供。在一些实施方案中,口服剂型是片剂。

[0760] 在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂包含填充剂、干式粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂和薄膜包衣剂中的一者或多者。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂,并且填充剂包含微晶纤维素。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂,并且填充剂包含乳糖一水合物。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含干式粘合剂,并且干式粘合剂包含交聚维酮。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含助流剂,并且助流剂包含胶体二氧化硅。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含润滑剂,并且润滑剂包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含崩解剂,并且崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含润滑剂,并且润滑剂包含硬脂酸镁。

[0761] 在一些实施方案中,药物组合物包含片芯。在一些实施方案中,片芯包含含有无定形固体分散体的颗粒内部分,以及与颗粒内部分共混的颗粒外部分。在一些实施方案中,药物组合物还包含布置在片芯上的包衣。

[0762] 相对于片芯不同量的化合物1可用于药物组合物中,所述药物组合物包含含有化合物1的无定形固体分散体。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体可为片芯的约10重量%、约20重量%、约30重量%、约40重量%、约50重量%、约60重量%、约70重量%、约80重量%或约90重量%。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体为片芯的至少约30重量%。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体为片芯的至

少约50重量%。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体为片芯的至少约60重量%。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体为片芯的约50重量%。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体为片芯的约50重量%至约70重量%。在一些实施方案中,包含化合物1的无定形固体分散体为片芯的约60重量%至约65重量%。

[0763] 在一些实施方案中,颗粒内部分还包含填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者。在一些实施方案中,颗粒外部分还包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。

[0764] 在一些实施方案中,片芯具有以下组分:

功能	%制剂(重量)	示例性组分
API	30% - 70%	化合物1的无定形固体分散体
填充剂	15% - 40%	微晶纤维素
干式粘合剂	2% - 10%	交聚维酮
助流剂	0.25% - 1.25%	胶体二氧化硅
润滑剂	0.25% - 1.00%	硬脂酸镁

[0766] 在一些实施方案中,片芯具有以下组分:

功能	%制剂(重量)	示例性组分
API	30% - 70%	化合物1的无定形固体分散体
填充剂	15% - 50%	微晶纤维素,乳糖一水合物
干式粘合剂	2% - 10%	交聚维酮
助流剂	0.25% - 1.25%	胶体二氧化硅
崩解剂	2% - 3%	交联羧甲基纤维素钠
润滑剂	0.25% - 1.00%	硬脂酸镁

[0768] 在一些实施方案中,片芯具有以下组分:

组分	功能	范围
SDD(1:1药物:聚合物w/w)	活性物	50% - 75%
微晶纤维素	填充剂	15% - 30%
乳糖一水合物	填充剂	0% - 20%
交联聚乙烯吡咯烷酮	干式粘合剂	2% - 10%
胶体二氧化硅	助流剂	<2%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	2% - 10%
硬脂酸镁	润滑剂	<2%

[0770] 在一些实施方案中,片芯具有以下组分:

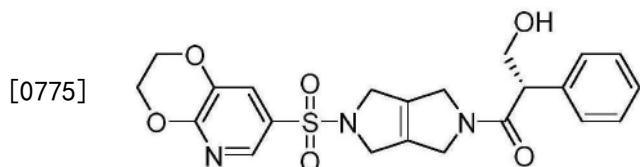
组分	功能	范围
SDD(1.5:1药物:聚合物w/w)	活性物	50% - 75%
微晶纤维素	填充剂	15% - 30%
乳糖一水合物	填充剂	0% - 20%
交联聚乙烯吡咯烷酮	干式粘合剂	2% - 10%
胶体二氧化硅	助流剂	<2%

交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	2% -10%
硬脂酸镁	润滑剂	<2%

[0772] 在一些实施方案中,化合物1口服单位剂型可为包含总共约10重量%-35重量%的化合物1的片剂,总剂量为约100mg或200mg且总重量小于约800mg。在一个实施方案中,具有上表所述的组成的片剂包含约50%的形成为从下文实施例所述的1:3SDD工艺获得的化合物1无定形固体分散体的API(例如,片剂中有约12.5%的化合物1)。在一个实施方案中,具有上表所述的组成的片剂包含约30%的形成为从下文实施例所述的1:1SDD工艺获得的化合物1无定形固体分散体的API(例如,片剂中有约15%的化合物1,片剂中总共有约100mg化合物1)。在一个实施方案中,具有上表所述的组成的片剂包含约62%的形成为从下文实施例所述的1:1SDD工艺获得的化合物1无定形固体分散体的API(例如,片剂中有约31%的化合物1,片剂中总共有约200mg化合物1)。

[0773] 制备化合物1的无定形固体分散体的方法

[0774] 本公开还提供了一种用于制备包含以下化合物1的无定形固体分散体的方法:



[0776] 在一些实施方案中,所述方法包括将化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物,以及将所述混合物喷雾干燥以得到包含化合物1的无定形固体分散体。

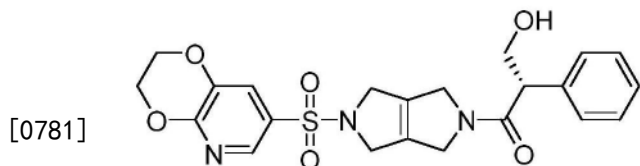
[0777] 在一些实施方案中,所述方法中使用的聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit® L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol® HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。在一些实施方案中,聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。在一些实施方案中,聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS),包括其任何等级(例如,HPMC AS MG)。

[0778] 各种量的化合物1和聚合物可用于制备无定形固体分散体的方法中。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比可选自以下范围:约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9和约1:10。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比在约2:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:1。在一些实施方案中,制备无定形固体分散

体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1或约2:1。

[0779] 在制备无定形固体分散体的方法中可使用各种溶剂。在一些实施方案中,溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[0780] 本公开还提供了通过以下工艺制备的产物,所述工艺包括将化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物,以及将所述混合物喷雾干燥以得到包含以下化合物1的无定形固体分散体



1。

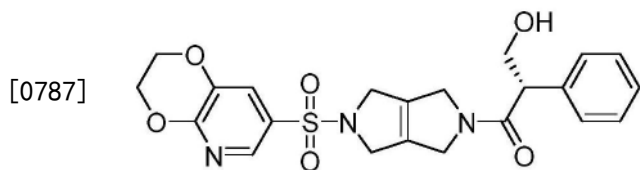
[0782] 在一些实施方案中,所述工艺中使用的聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物) (例如, **Eudragit®** L100-55)、聚乙二醇15 羟基硬脂酸酯 (例如, **Solutol®** HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (例如, **Soluplus®**)、聚乙二醇 (PEG) 以及它们的组合。在一些实施方案中,聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。在一些实施方案中,聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS), 包括其任何等级 (例如, HPMC AS MG)。

[0783] 各种量的化合物1和聚合物可用于制备无定形固体分散体的工艺中。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的无定形固体分散体中的化合物1与聚合物的重量比可选自以下范围:约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9和约1:10。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的化合物1与聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的化合物1与聚合物的重量比在约2:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:1。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1或约2:1。

[0784] 在制备无定形固体分散体的工艺中可使用各种溶剂。在一些实施方案中,溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[0785] 包含化合物1的药物组合物

[0786] 本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1:



[0788] 所述药物组合物通过以下工艺获得:所述工艺包括将固体形式的化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物,以及将所述混合物喷雾干燥以得到包含化合物1的无定形固体分散体。

[0789] 在一些实施方案中,固体形式是化合物1的A型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的B型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的C型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的D型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的E型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的F型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的G型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的H型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的I型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的J型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的K型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的L型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的M型。在一些实施方案中,固体形式选自自由以下组成的组:化合物1的A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型和M型。在一些实施方案中,固体形式是化合物1的无定形形式。

[0790] 在一些实施方案中,通过所述工艺获得的药物组合物具有相对于药物组合物的重量约0.5重量%-5.0重量%,优选地约1.0重量%-4.5重量%,更优选地约1.5重量%-4.0重量%,甚至更优选地约2.0重量%-3.5重量%,还更优选地约2.5重量%-3.0重量%的水含量。在一些实施方案中,通过所述工艺获得的药物组合物具有相对于药物组合物的重量选自以下范围的水含量:约0.5重量%-1.0重量%、约1.0重量%-1.5重量%、约1.5重量%-2.0重量%、约2.5重量%-3.0重量%、约3.0重量%-3.5重量%、约3.5-4.0重量%、约4.0重量%-4.5重量%和约4.5重量%-5.0重量%。在一些实施方案中,通过所述工艺获得的药物组合物具有相对于药物组合物的重量选自以下重量百分比的量的水含量:约0.5重量%、约1.0重量%、约1.5重量%、约2.0重量%、约2.5重量%、约3.0重量%、约3.5重量%、约4.0重量%、约4.5重量%和约5.0重量%。

[0791] 在一些实施方案中,所述工艺中使用的聚合物选自自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。在一些实施方案中,聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。在一些实施方案中,聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS),包括其任何等级(例如,HPMC AS MG)。

[0792] 各种量的化合物1和聚合物可用于制备无定形固体分散体的工艺中。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的无定形固体分散体中的化合物1与聚合物

的重量比可选自以下范围:约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9和约1:10。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的化合物1与聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的化合物1与聚合物的重量比在约2:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的工艺中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:1。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。在一些实施方案中,制备无定形固体分散体的方法中使用的化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1或约2:1。

[0793] 在制备无定形固体分散体的工艺中可使用各种溶剂。在一些实施方案中,溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[0794] 化合物1的固体口服剂型

[0795] 本公开还提供了化合物1的固体口服剂型,如片剂和胶囊。在一些实施方案中,固体口服剂型包含稳定化的无定形化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮,其中依据PXRD(方法D),稳定化的无定形化合物在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后不显示结晶度。在一些实施方案中,依据DSC(方法B),稳定化的无定形化合物在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后显示单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[0796] 在一些实施方案中,固体口服剂型含有总共约100mg或约200mg的(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。在一些实施方案中,固体剂型具有不超过700mg、800mg、900mg、1000mg或1200mg的总重量。在一些实施方案中,固体口服剂型是片剂或胶囊。

[0797] 在一些实施方案中,固体口服剂型中的稳定化的无定形化合物与聚合物处于喷雾干燥分散体中。在一些实施方案中,聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit® L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol® HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。在一些实施方案中,聚合物是HPMC AS。在一些实施方案中,(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮与HPMC AS以1:3至2:1的重量比经喷雾干燥。在一些实施方案中,(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮与HPMC AS以1:1的重量比经喷雾干燥。

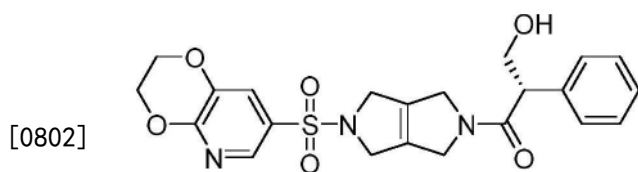
[0798] 本公开还涉及(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰

基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮活性药物成分(API)组合物,依据HPLC,所述组合物包含0.05%-5.0%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

[0799] 本公开还涉及包含约100mg或约200mg的稳定化的无定形化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮作为活性药物成分(API)的片剂,其中依据PXRD(方法D),稳定化的无定形化合物在片剂在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后不显示结晶度。在一些实施方案中,依据HPLC,API包含小于5.0%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。在一些实施方案中,依据HPLC,API包含小于0.05%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。在一些实施方案中,片剂具有小于700mg、800mg、900mg、1000mg或1200mg的总重量。

[0800] 化合物1的片剂剂型

[0801] 本公开还提供了化合物1的片剂剂型。在一些实施方案中,片剂剂型包含片芯,所述片芯包含至少10重量%的无定形形式的化合物1:

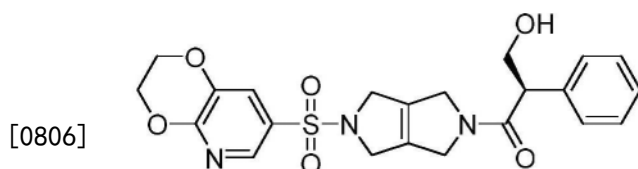


1,

[0803] 其中通过对片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。在一些实施方案中,其中片芯包含至少15重量%、至少20重量%、至少25重量%或至少30重量%的无定形形式的化合物1。在一些实施方案中,片芯包含每片约200mg的化合物1并且具有每片不超过约1200mg、约1100mg、约1000mg、约900mg、约800mg或约700mg的总重量。

[0804] 在一些实施方案中,片剂剂型包含片芯,所述片芯具有不超过约1000mg的总重量并且包含每片约200mg的无定形形式的化合物1,其中通过对片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。在一些实施方案中,片芯具有每片不超过约800mg的总重量。

[0805] 在一些实施方案中,片芯包含高度对映体纯形式的化合物1。在一些实施方案中,片芯包含0.05%-5.0%的化合物2:



2,

[0807] 基于化合物1和化合物2的总量计。在一些实施方案中,片芯包含0.05%-3.0%的化合物2,基于化合物1和化合物2的总量计。在一些实施方案中,片芯包含0.05%-2.0%的

化合物2,基于化合物1和化合物2的总量计。在一些实施方案中,片芯包含0.05%-1.0%的化合物2,基于化合物1和化合物2的总量计。

[0808] 在一些实施方案中,片剂剂型是物理上稳定的,因为它在加速稳定性研究中随时间的推移保持不含或基本上不含结晶化合物1。在一些实施方案中,在如实施例29所述在密封容器中在25℃和60%相对湿度下储存1个月,在如实施例29所述在密封容器中在25℃和60%相对湿度下储存2个月,在如实施例29所述在密封容器中在25℃和60%相对湿度下储存3个月,在如实施例29所述在密封容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月,在如实施例29所述在密封容器中在40℃和75%相对湿度下储存2个月,在如实施例29所述在密封容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月之后,通过对片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[0809] 在一些实施方案中,化合物1存在于包含化合物1和聚合物的无定形固体分散体中。在一些实施方案中,聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。在一些实施方案中,聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。在一些实施方案中,聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS),包括其任何等级(例如,HPMC AS MG)。

[0810] 在一些实施方案中,化合物1与聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,化合物1与聚合物的重量比在约2:1至约1:3的范围内。在一些实施方案中,化合物1与聚合物的重量比为约1:3。在一些实施方案中,化合物1与聚合物的重量比为约1:1。在一些实施方案中,化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。在一些实施方案中,化合物1与聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1或约2:1。

[0811] 在一些实施方案中,片剂剂型的片芯还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂、干式粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂和薄膜包衣剂中的一者或多者。

[0812] 在一些实施方案中,片芯包含含有化合物1的颗粒内部分;以及与颗粒内部分共混的颗粒外部分。在一些实施方案中,颗粒内部分包含含有化合物1和聚合物以及填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者的无定形固体分散体,并且颗粒外部分包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。在一些实施方案中,颗粒内部分包含:

[0813] 量为片芯的30重量%-70重量%的化合物1的无定形固体分散体;

[0814] 量为片芯的15重量%-50重量%的一种或多种填充剂;

[0815] 量为片芯的2.50重量%-10重量%的一种或多种干式粘合剂;

[0816] 量为片芯的0.50重量%-1.50重量%的一种或多种助流剂;和

[0817] 量为片芯的0.25重量%-1重量%的一种或多种润滑剂;并且

[0818] 颗粒外部分包含:

[0819] 量为片芯的5重量%-15重量%的一种或多种填充剂;

[0820] 量为片芯的1.25重量%-5重量%的一种或多种崩解剂;和

[0821] 量为片芯的0.25重量%-1重量%的一种或多种润滑剂。

[0822] 在一些实施方案中,片剂剂型包含:

[0823] 量为片芯的50重量%-75重量%的化合物1的无定形固体分散体;

[0824] 量为片芯的15重量%-50重量%的一种或多种填充剂;

[0825] 量为片芯的2重量%-10重量%的一种或多种干式粘合剂;

[0826] 量为片芯的<2重量%的一种或多种助流剂;

[0827] 量为片芯的2重量%-10重量%的一种或多种崩解剂;和

[0828] 量为片芯的<2重量%的一种或多种润滑剂。

[0829] 在一些实施方案中,无定形固体分散体包含化合物1和聚合物(如本文阐述的任何实施方案中所述)。在一些实施方案中,一种或多种填充剂包含微晶纤维素或乳糖一水合物。在一些实施方案中,一种或多种干式粘合剂包含交聚维酮或交联聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,一种或多种助流剂包含胶体二氧化硅或热解法二氧化硅。在一些实施方案中,一种或多种润滑剂包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,一种或多种崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

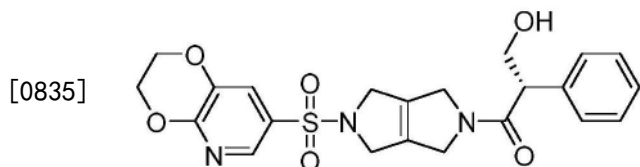
[0830] 固体形式和药物组合物的医疗用途

[0831] 在一些实施方案中,本公开涉及治疗有需要的受试者的与PKR活性降低相关的疾病的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本文所述任何形式的式I化合物,包括其任何实施方案。

[0832] 实施方案

[0833] 在一些实施方案中,本公开涉及以下列举的实施方案中的一者或多者:

[0834] 1.一种化合物1的结晶固体形式:



[0836] 2.如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(“化合物1”)的A型。

[0837] 3.如实施方案1或2所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在4.61、15.66、23.19和24.76的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0838] 4.如实施方案1-3中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在分别对应于19.19、5.66、3.84和3.60的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.61、15.66、23.19和24.76的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0839] 5.如实施方案1-4中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在4.61、7.22、15.66、20.48、21.35、21.66、22.47、23.19、24.76和26.73的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处

具有衍射的XRPD图。

[0840] 6. 如实施方案1-5中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在分别对应于19.19、12.25、5.66、4.34、4.16、4.10、3.96、3.84、3.60和3.34的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的4.61、7.22、15.66、20.48、21.35、21.66、22.47、23.19、24.76和26.73的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0841] 7. 如实施方案1-6中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

- [0842] 4.61
- [0843] 5.80
- [0844] 7.22
- [0845] 7.68
- [0846] 11.21
- [0847] 12.31
- [0848] 14.44
- [0849] 15.66
- [0850] 16.95
- [0851] 18.02
- [0852] 19.20
- [0853] 20.48
- [0854] 21.35
- [0855] 21.66
- [0856] 22.47
- [0857] 23.19
- [0858] 24.76
- [0859] 26.73
- [0860] 28.01
- [0861] 28.49
- [0862] 29.35
- [0863] 30.25
- [0864] 32.14
- [0865] 34.12
- [0866] 36.46

[0867] 8. 如实施方案1-7中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm$ 0.2)的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.61	19.19
	5.80	15.24
	7.22	12.25
	7.68	11.50
	11.21	7.89
	12.31	7.19
	14.44	6.13
	15.66	5.66
	16.95	5.23
	18.02	4.92
	19.20	4.62
[0868]	20.48	4.34
	21.35	4.16
	21.66	4.10
	22.47	3.96
	23.19	3.84
	24.76	3.60
	26.73	3.34
	28.01	3.19
	28.49	3.13
	29.35	3.04
	30.25	2.95
	32.14	2.79
	34.12	2.63
	36.46	2.46

[0869] 9. 如实施方案1-8中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在至100°C时具有约1.9%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[0870] 10. 如实施方案1-9中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于具有约85.9°C的峰值温度和约146.0°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[0871] 11. 如实施方案1-10中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在至40%相对湿度时具有约3.4重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0872] 12. 如实施方案1-11中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在40%至80%相对湿度下具有约1.0重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0873] 13. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的B型。

[0874] 14. 如实施方案1或13所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在4.52、15.57、22.89、23.34和25.13的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0875] 15. 如实施方案1和13-14中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在分别对应于19.53、5.69、3.89、3.81和3.54的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.52、15.57、22.89、23.34和25.13的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0876] 16. 如实施方案1和13-15中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在4.52、9.86、15.57、19.93、22.19、22.89、23.34、25.13和28.30的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0877] 17. 如实施方案1和13-16中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在分别对应于19.53、8.97、5.69、4.45、4.00、3.89、3.81、3.54和3.15的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.52、9.86、15.57、19.93、22.19、22.89、23.34、25.13和28.30的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0878] 18. 如实施方案1和13-17中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[0879] 4.52

[0880] 8.98

[0881] 9.86

[0882] 12.37

[0883] 13.18

[0884] 15.57

[0885] 16.86

[0886] 18.21

[0887] 19.11

[0888] 19.93

[0889] 20.92

[0890] 22.19

[0891] 22.89

[0892] 23.34

[0893] 25.13

[0894] 25.80

[0895] 26.71

[0896] 28.30

[0897] 29.39

[0898] 19. 如实施方案1和13-18中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	$2\theta$	d 间距
	4.52	19.53
	8.98	9.85
	9.86	8.97
	12.37	7.15
	13.18	6.72
	15.57	5.69
	16.86	5.26
[0899]	18.21	4.87
	19.11	4.64
	19.93	4.45
	20.92	4.25
	22.19	4.00
	22.89	3.89
	23.34	3.81
	25.13	3.54
	25.80	3.45
	26.71	3.34
	$2\theta$	d 间距
[0900]	28.30	3.15
	29.39	3.04

[0901] 20. 如实施方案1和13-19中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在至100°C时具有约1.8%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[0902] 21. 如实施方案1和13-20中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在至120°C时具有约2.3%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[0903] 22. 如实施方案1和13-21中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于具有约138.2°C-139.2°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[0904] 23. 如实施方案1和13-22中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在至60%相对湿度时具有约2.9重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0905] 24. 如实施方案1和13-23中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在60%至80%相对湿度下具有约0.4重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0906] 25. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的C型。

[0907] 26. 如实施方案1或25所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在4.55、18.85、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0908] 27. 如实施方案1和25-26中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在分别对应于19.43、4.71、3.86和3.61的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.55、18.85、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0909] 28. 如实施方案1和25-27中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在4.55、7.34、9.07、11.17、18.34、18.85、19.57、21.66、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0910] 29. 如实施方案1和25-28中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的C型的特征在于在分别对应于19.43、12.05、9.75、7.92、4.84、4.71、4.54、4.10、3.86和3.61的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.55、7.34、9.07、11.17、18.34、18.85、19.57、21.66、23.02和24.65的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0911] 30. 如实施方案1和25-29中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的C型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[0912] 4.55

[0913] 7.34

[0914] 9.07

[0915] 11.17

[0916] 12.29

[0917] 14.51

[0918] 15.66

[0919] 18.34

[0920] 18.85

[0921] 19.57

[0922] 20.38

[0923] 21.66

[0924] 23.02

[0925] 24.65

[0926] 26.39

[0927] 28.28

[0928] 30.09

[0929] 32.31

[0930] 33.91

[0931] 37.19

[0932] 31. 如实施方案1和25-30中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的C型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.55	19.43
	7.34	12.05
	9.07	9.75
	11.17	7.92
	12.29	7.20
	14.51	6.11
	15.66	5.66
	18.34	4.84
	18.85	4.71
[0933]	19.57	4.54
	20.38	4.36
	21.66	4.10
	23.02	3.86
	24.65	3.61
	26.39	3.38
	28.28	3.16
	30.09	2.97
	32.31	2.77
	33.91	2.64
	37.19	2.42

[0934] 32. 如实施方案1和25-31中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在至100°C时具有约1.0%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[0935] 33. 如实施方案1和25-32中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在至130°C时具有约2.3%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[0936] 34. 如实施方案1和25-33中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于具有约152.2°C-154.2°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[0937] 35. 如实施方案1和25-34中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在至60%相对湿度时具有约1.8重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0938] 36. 如实施方案1和25-35中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在60%至80%相对湿度下具有约0.5重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[0939] 37. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的D型。

[0940] 38. 如实施方案1或37所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在9.72、13.08、15.74、21.90和23.59的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0941] 39. 如实施方案1和37-38中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在分别对应于9.10、6.77、5.63、4.06和3.77的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的9.72、13.08、15.74、21.90和23.59的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0942] 40. 如实施方案1和37-39中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在4.27、6.15、8.71、9.72、12.31、13.08、13.76、15.74、18.02、21.90、23.59和26.71的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0943] 41. 如实施方案1和37-40中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在分别对应于20.68、14.36、10.16、9.10、7.19、6.77、6.44、5.63、4.92、4.06、3.77和3.34的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的4.27、6.15、8.71、9.72、12.31、13.08、13.76、15.74、18.02、21.90、23.59和26.71的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0944] 42. 如实施方案1和37-41中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[0945] 4.27

[0946] 6.15

[0947] 8.71

[0948] 9.72

[0949] 12.31

[0950] 13.08

[0951] 13.76

[0952] 15.74

[0953] 18.02

[0954] 19.55

[0955] 21.90

[0956] 23.59

[0957] 24.79

[0958] 26.71

[0959] 29.50

[0960] 30.82

[0961] 31.74

[0962] 35.40

[0963] 37.84

[0964] 38.61

[0965] 43. 如实施方案1和37-42中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm$ 0.2)的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.27	20.68
	6.15	14.36
	8.71	10.16
	9.72	9.10
	12.31	7.19
[0966]	13.08	6.77
	13.76	6.44
	15.74	5.63
	18.02	4.92
	19.55	4.54
	21.90	4.06
	23.59	3.77
	24.79	3.59

	2 $\theta$	d 间距
	26.71	3.34
	29.50	3.03
[0967]	30.82	2.90
	31.74	2.82
	35.40	2.54
	37.84	2.38
	38.61	2.33

[0968] 44. 如实施方案1和37-43中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在至130°C时具有约9.6%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[0969] 45. 如实施方案1和37-44中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于具有约91.9°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[0970] 46. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的E型。

[0971] 47. 如实施方案1或46所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在15.12、15.75、17.48、20.05、21.93和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0972] 48. 如实施方案1和46-47中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在分别对应于5.86、5.63、5.07、4.43、4.05和3.34的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的15.12、15.75、17.48、20.05、21.93和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0973] 49. 如实施方案1和46-48中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在4.59、15.12、15.75、17.48、20.05、21.93、23.18、23.70和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0974] 50. 如实施方案1和46-49中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在分别对应于19.27、5.86、5.63、5.07、4.43、4.05、3.84、3.75和3.34的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.59、15.12、15.75、17.48、20.05、21.93、23.18、23.70和26.72的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0975] 51. 如实施方案1和46-50中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的E型的特征在于在4.59、9.76、12.36、13.12、15.12、15.75、16.84、17.48、18.06、19.02、20.05、21.93、23.18、23.70、26.72和27.81的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0976] 52. 如实施方案1和46-51中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的E型的特征在于在分别对应19.27、9.06、7.16、6.75、5.86、5.63、5.27、5.07、4.91、4.67、4.43、4.05、3.84、3.75、3.34和3.21的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.59、9.76、12.36、13.12、15.12、15.75、16.84、17.48、18.06、19.02、20.05、21.93、23.18、23.70、26.72和27.81的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[0977] 53. 如实施方案1和46-52中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的E型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

- [0978] 4.59
- [0979] 8.76
- [0980] 9.76
- [0981] 12.36
- [0982] 13.12
- [0983] 13.83
- [0984] 15.12
- [0985] 15.75
- [0986] 16.84
- [0987] 17.48
- [0988] 18.06
- [0989] 19.02
- [0990] 20.05
- [0991] 21.93
- [0992] 23.18
- [0993] 23.70
- [0994] 24.82
- [0995] 26.72
- [0996] 27.81
- [0997] 29.51
- [0998] 30.76
- [0999] 31.74
- [1000] 33.03
- [1001] 34.52
- [1002] 35.39
- [1003] 36.72
- [1004] 37.77
- [1005] 38.66

[1006] 54. 如实施方案1和46-53中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.59	19.27
	8.76	10.09
	9.76	9.06
	12.36	7.16
	13.12	6.75
	13.83	6.40
	15.12	5.86
	15.75	5.63
	16.84	5.27
	17.48	5.07
[1007]	18.06	4.91
	19.02	4.67
	20.05	4.43
	21.93	4.05
	23.18	3.84
	23.70	3.75
	24.82	3.59
	26.72	3.34
	27.81	3.21
	29.51	3.03
	30.76	2.91
	31.74	2.82
	33.03	2.71

	2 $\theta$	d 间距
	34.52	2.60
[1008]	35.39	2.54
	36.72	2.45
	37.77	2.38
	38.66	2.33

[1009] 55. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的F型。

[1010] 56. 如实施方案1或55所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在5.45、14.66、16.00、16.79、20.01、21.36和22.45的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1011] 57. 如实施方案1和55-56中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在分别对应于16.23、6.04、5.54、5.28、4.44、4.16和3.96的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.45、14.66、16.00、16.79、20.01、21.36和22.45的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1012] 58. 如实施方案1和55-57中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在5.45、14.66、16.00、16.79、18.99、20.01、21.36、22.45、23.25和25.32的角度( $2\theta$

$\pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1013] 59. 如实施方案1和55-58中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在分别对应于16.23、6.04、5.54、5.28、4.67、4.44、4.16、3.96、3.83和3.52的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.45、14.66、16.00、16.79、18.99、20.01、21.36、22.45、23.25和25.32的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1014] 60. 如实施方案1和55-59中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在5.45、12.87、14.66、16.00、16.79、17.36、18.99、20.01、20.57、21.36、22.45、23.25、25.32、26.57、27.25、27.97和30.02的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1015] 61. 如实施方案1和55-60中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在分别对应16.23、6.88、6.04、5.54、5.28、5.11、4.67、4.44、4.32、4.16、3.96、3.83、3.52、3.35、3.27、3.19和2.98的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.45、12.87、14.66、16.00、16.79、17.36、18.99、20.01、20.57、21.36、22.45、23.25、25.32、26.57、27.25、27.97和30.02的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1016] 62. 如实施方案1和55-61中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1017] 5.45

[1018] 10.92

[1019] 12.87

[1020] 14.66

[1021] 16.00

[1022] 16.79

[1023] 17.36

[1024] 18.99

[1025] 20.01

[1026] 20.57

[1027] 21.36

[1028] 22.45

[1029] 23.25

[1030] 25.32

[1031] 26.57

[1032] 27.25

[1033] 27.97

[1034] 30.02

[1035] 31.98

[1036] 32.89

[1037] 38.29

[1038] 39.09

[1039] 63. 如实施方案1和55-62中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特

征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	$2\theta$	d 间距
	5.45	16.23
	10.92	8.10
	12.87	6.88
	14.66	6.04
	16.00	5.54
	16.79	5.28
	17.36	5.11
	18.99	4.67
	20.01	4.44
	20.57	4.32
[1040]	21.36	4.16
	22.45	3.96
	23.25	3.83
	25.32	3.52
	26.57	3.35
	27.25	3.27
	27.97	3.19
	30.02	2.98
	31.98	2.80
	32.89	2.72
	38.29	2.35
	39.09	2.30

[1041] 64. 如实施方案1和55-63中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在至120°C时具有约6.2%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1042] 65. 如实施方案1和55-64中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于具有约100.4°C的峰值温度和125.9°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[1043] 66. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的G型。

[1044] 67. 如实施方案1或66所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在5.36、14.34、16.58和21.35的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1045] 68. 如实施方案1和66-67中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.48、6.18、5.35和4.16的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.36、14.34、16.58和21.35的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1046] 69. 如实施方案1和66-68中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在5.36、12.83、14.34、15.00、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33和26.43的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1047] 70. 如实施方案1和66-69中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.48、6.90、6.18、5.91、5.35、4.49、4.16、3.98、3.52和3.37的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.36、12.83、14.34、15.00、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33和26.43的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1048] 71. 如实施方案1和66-70中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的G型的特征在于在5.36、12.83、14.34、15.00、15.79、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33、26.43、27.35和30.21的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1049] 72. 如实施方案1和66-71中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.48、6.90、6.18、5.91、5.61、5.35、4.49、4.16、3.98、3.52、3.37、3.26和2.96的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.36、12.83、14.34、15.00、15.79、16.58、19.78、21.35、22.35、25.33、26.43、27.35和30.21的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1050] 73. 如实施方案1和66-72中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的G型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1051] 5.36

[1052] 8.73

[1053] 12.83

[1054] 14.34

[1055] 15.00

[1056] 15.79

[1057] 16.58

[1058] 18.54

[1059] 19.78

[1060] 21.35

[1061] 22.35

[1062] 23.38

[1063] 25.33

[1064] 26.43

[1065] 27.35

[1066] 30.21

[1067] 32.32

[1068] 38.04

[1069] 74. 如实施方案1和66-73中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的G型的特征在于在对应于以下d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	5.36	16.48
	8.73	10.13
	12.83	6.90
	14.34	6.18
	15.00	5.91
	15.79	5.61
	16.58	5.35
	18.54	4.79
[1070]	19.78	4.49
	21.35	4.16
	22.35	3.98
	23.38	3.80
	25.33	3.52
	26.43	3.37
	27.35	3.26
	30.21	2.96
	32.32	2.77
	38.04	2.37

[1071] 75. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的实施方案1-74中任一项所述的结晶固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

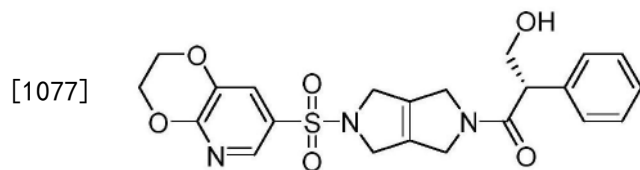
[1072] 76. 如实施方案75所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服施用。

[1073] 77. 如实施方案75或76所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约0.5重量%-5.0重量%的水含量。

[1074] 78. 如实施方案75-77中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约1.5重量%-4.0重量%的水含量。

[1075] 79. 如实施方案75-78中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约2.5重量%-3.0重量%的水含量。

[1076] 80. 一种无定形固体分散体,所述无定形固体分散体包含化合物1:



[1078] 和聚合物。

[1079] 81. 如实施方案80所述的无定形固体分散体,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及它们的组合。

[1080] 82. 如实施方案80或81所述的无定形固体分散体,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

[1081] 83. 如实施方案80-82中任一项所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚

合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。

[1082] 84.如实施方案80-83中任一项所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1083] 85.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的实施方案80-84中任一项所述的无定形固体分散体和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1084] 86.如实施方案85所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服施用。

[1085] 87.如实施方案85或86所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂剂型。

[1086] 88.如实施方案85-87中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约0.5重量%-5.0重量%的水含量。

[1087] 89.如实施方案85-88中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约1.5重量%-4.0重量%的水含量。

[1088] 90.如实施方案85-89中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约2.5重量%-3.0重量%的水含量。

[1089] 91.如实施方案85-90中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的化合物1。

[1090] 92.如实施方案85-91中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约25mg的化合物1。

[1091] 93.如实施方案85-91中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约100mg的化合物1。

[1092] 94.如实施方案85-93中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂、干式粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂和薄膜包衣剂中的一者或多者。

[1093] 95.如实施方案85-94中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂,并且所述填充剂包含微晶纤维素。

[1094] 96.如实施方案85-95中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含干式粘合剂,并且所述干式粘合剂包含交聚维酮。

[1095] 97.如实施方案85-96中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含助流剂,并且所述助流剂包含胶体二氧化硅。

[1096] 98.如实施方案85-97中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含润滑剂,并且所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[1097] 99.如实施方案85-98中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含崩解剂,并且所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

[1098] 100.如实施方案85-99中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含润滑剂,并且所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[1099] 101.如实施方案85-100中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含片芯,所述片芯包含:

[1100] 包含无定形固体分散体的颗粒内部分;和

[1101] 与所述颗粒内部分共混的颗粒外部分。

[1102] 102.如实施方案101所述的药物组合物,所述药物组合物还包含布置在所述片芯

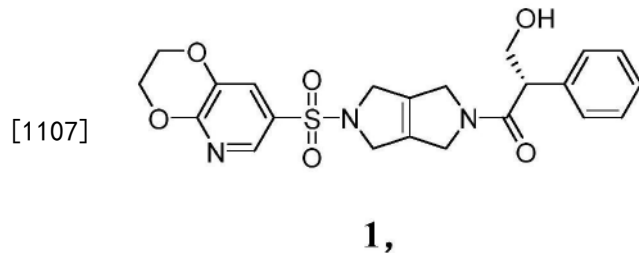
上的包衣。

[1103] 103. 如实施方案101或102所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的约50重量%。

[1104] 104. 如实施方案101-103中任一项所述的药物组合物,其中所述颗粒内部分还包含填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者。

[1105] 105. 如实施方案101-104中任一项所述的药物组合物,其中所述颗粒外部分还包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。

[1106] 106. 一种用于制备无定形固体分散体的方法,所述无定形固体分散体包含化合物1:



[1108] 所述方法包括:

[1109] 将化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物;以及

[1110] 将所述混合物喷雾干燥以得到包含化合物1的无定形固体分散体。

[1111] 107. 如实施方案106所述的方法,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及它们的组合。

[1112] 108. 如实施方案106或107所述的方法,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

[1113] 109. 如实施方案106-108中任一项所述的方法,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。

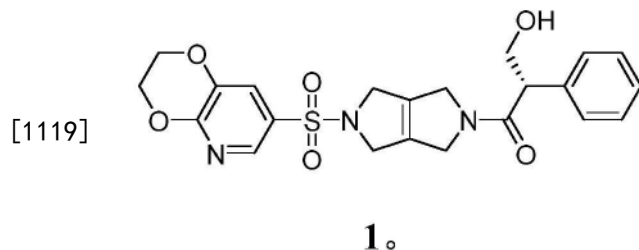
[1114] 110. 如实施方案106-109中任一项所述的方法,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1115] 111. 如实施方案106-110中任一项所述的方法,其中所述溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[1116] 112. 一种通过以下工艺制备的产物,所述工艺包括:

[1117] 将化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物;以及

[1118] 将所述混合物喷雾干燥以得到包含以下化合物1的无定形固体分散体:



[1120] 113. 如实施方案112所述的产物,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素

(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合。

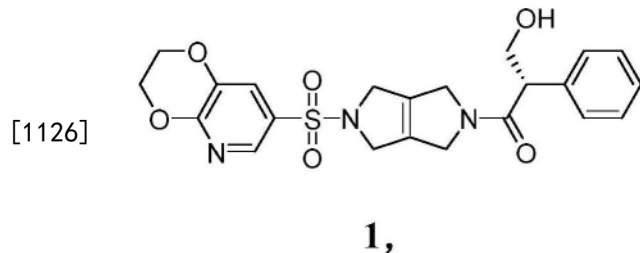
[1121] 114. 如实施方案112或113所述的产物,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。

[1122] 115. 如实施方案112-114中任一项所述的产物,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。

[1123] 116. 如实施方案112-115中任一项所述的产物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1124] 117. 如实施方案112-116中任一项所述的产物,其中所述溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[1125] 118. 一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1:



[1127] 所述药物组合物是通过以下工艺获得,所述工艺包括:

[1128] 将固体形式的化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物;以及

[1129] 将所述混合物喷雾干燥以得到包含化合物1的无定形固体分散体。

[1130] 119. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的A型。

[1131] 120. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的B型。

[1132] 121. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的C型。

[1133] 122. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的D型。

[1134] 123. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的E型。

[1135] 124. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的F型。

[1136] 125. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的G型。

[1137] 126. 如实施方案118所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的无定形形式。

[1138] 127. 如实施方案118-126中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约0.5重量%-5.0重量%的水含量。

[1139] 128. 如实施方案118-127中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约1.5重量%-4.0重量%的水含量。

[1140] 129. 如实施方案118-128中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约2.5重量%-3.0重量%的水含量。

[1141] 130. 如实施方案118-129中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合。

[1142] 131. 如实施方案118-130中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙基

甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

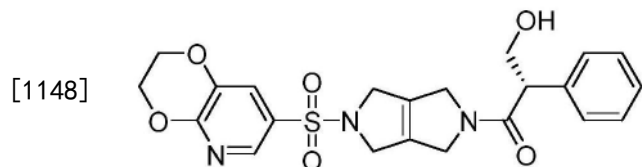
[1143] 132. 如实施方案118-131中任一项所述的药物组合物, 其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3的范围内。

[1144] 133. 如实施方案118-132中任一项所述的药物组合物, 其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1145] 134. 如实施方案118-133中任一项所述的药物组合物, 其中所述溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[1146] 在一些实施方案中, 本公开涉及以下列举的实施方案中的一者或多者:

[1147] 1. 一种化合物1的结晶固体形式:



[1149] 2. 如实施方案1所述的结晶固体形式, 其中所述结晶固体形式是(S)-1-(5-[2H, 3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(“化合物1”)的A型。

[1150] 3. 如实施方案2所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在4.6、15.7、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1151] 4. 如实施方案2或3所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在分别对应于19.2、5.7、3.8和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、15.7、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1152] 5. 如实施方案2-4中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在4.6、7.2、15.7、21.3、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1153] 6. 如实施方案2-5中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在分别对应于19.2、12.3、5.7、4.2、3.8和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、7.2、15.7、21.3、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1154] 7. 如实施方案2-6中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在4.6、7.2、15.7、20.5、21.3、21.7、22.5、23.2、24.8和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1155] 8. 如实施方案2-7中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在分别对应于19.2、12.2、5.7、4.3、4.2、4.1、4.0、3.8、3.6和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、7.2、15.7、20.5、21.3、21.7、22.5、23.2、24.8和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1156] 9. 如实施方案2-8中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的A型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[1157] 4.6

[1158] 5.8

[1159] 7.2

[1160]	7.7
[1161]	11.2
[1162]	12.3
[1163]	14.4
[1164]	15.7
[1165]	16.9
[1166]	18.0
[1167]	19.2
[1168]	20.5
[1169]	21.3
[1170]	21.7
[1171]	22.5
[1172]	23.2
[1173]	24.8
[1174]	26.7
[1175]	28.0
[1176]	28.5
[1177]	29.4
[1178]	30.3
[1179]	32.1
[1180]	34.1
[1181]	36.5。

[1182] 10.如实施方案2-9中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	$2\theta$	d 间距
	4.6	19.2
	5.8	15.2
	7.2	12.2
	7.7	11.5
	11.2	7.9
	12.3	7.2
	14.4	6.1
	15.7	5.7
	16.9	5.2
	18.0	4.9
	19.2	4.6
[1183]	20.5	4.3
	21.3	4.2
	21.7	4.1
	22.5	4.0
	23.2	3.8
	24.8	3.6
	26.7	3.3
	28.0	3.2
	28.5	3.1
	29.4	3.0
	30.3	3.0
	32.1	2.8
	34.1	2.6
	36.5	2.5。

[1184] 11. 如实施方案2-10中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在至100°C时具有约1.9%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1185] 12. 如实施方案2-11中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于具有约85.9°C的峰值温度和约146.0°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[1186] 13. 如实施方案2-12中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在至40%相对湿度时具有约3.4重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[1187] 14. 如实施方案2-13中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的A型的特征在于在40%至80%相对湿度下具有约1.0重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[1188] 15. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的B型。

[1189] 16. 如实施方案15所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在4.5、15.6、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1190] 17. 如实施方案15或16所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在分别对应于19.5、5.7、3.9、3.8和3.5的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、15.6、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1191] 18. 如实施方案15-17中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在

于在4.5、15.6、22.2、22.9、23.3和25.1的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1192] 19. 如实施方案15-18中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的B型的特征在于在分别对应于19.5、5.7、4.0、3.9、3.8和3.5的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的4.5、15.6、22.2、22.9、23.3和25.1的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1193] 20. 如实施方案15-19中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的B型的特征在于在4.5、9.9、15.6、19.9、22.2、22.9、23.3、25.1和28.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1194] 21. 如实施方案15-20中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的B型的特征在于在分别对应于19.5、9.0、5.7、4.5、4.0、3.9、3.8、3.5和3.2的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的4.5、9.9、15.6、19.9、22.2、22.9、23.3、25.1和28.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1195] 22. 如实施方案15-21中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的B型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1196] 4.5

[1197] 9.0

[1198] 9.9

[1199] 12.4

[1200] 13.2

[1201] 15.6

[1202] 16.9

[1203] 18.2

[1204] 19.1

[1205] 19.9

[1206] 20.9

[1207] 22.2

[1208] 22.9

[1209] 23.3

[1210] 25.1

[1211] 25.8

[1212] 26.7

[1213] 28.3

[1214] 29.4。

[1215] 23. 如实施方案15-22中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的B型的特征在于在对应于以下d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

	$2\theta$	d 间距
	4.5	19.5
	9.0	9.9
	9.9	9.0
	12.4	7.2
	13.2	6.7
	15.6	5.7
	16.9	5.3
	18.2	4.9
[1216]	19.1	4.6
	19.9	4.5
	20.9	4.2
	22.2	4.0
	22.9	3.9
	23.3	3.8
	25.1	3.5
	25.8	3.5
	26.7	3.3
	28.3	3.2
	29.4	3.0。

[1217] 24. 如实施方案15-23中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在至100°C时具有约1.8%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1218] 25. 如实施方案15-24中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在至120°C时具有约2.3%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1219] 26. 如实施方案15-25中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于具有约138.2°C-139.2°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[1220] 27. 如实施方案15-26中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在至60%相对湿度时具有约2.9重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[1221] 28. 如实施方案15-27中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的B型的特征在于在60%至80%相对湿度下具有约0.4重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[1222] 29. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的C型。

[1223] 30. 如实施方案29所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在4.5、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1224] 31. 如实施方案29或30所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在分别对应于19.4、4.7、3.9和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1225] 32. 如实施方案29-31中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在4.5、7.3、11.2、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1226] 33. 如实施方案29-32中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在分别对应于19.4、12.0、7.9、4.7、3.9和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、7.3、11.2、18.9、

23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1227] 34.如实施方案29-33中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在4.5、7.3、9.1、11.2、18.3、18.9、19.6、21.7、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1228] 35.如实施方案9-34中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在分别对应于19.4、12.0、9.8、7.9、4.8、4.7、4.5、4.1、3.9和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、7.3、9.1、11.2、18.3、18.9、19.6、21.7、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1229] 36.如实施方案29-35中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[1230] 4.5

[1231] 7.3

[1232] 9.1

[1233] 11.2

[1234] 12.3

[1235] 14.5

[1236] 15.7

[1237] 18.3

[1238] 18.9

[1239] 19.6

[1240] 20.4

[1241] 21.7

[1242] 23.0

[1243] 24.7

[1244] 26.4

[1245] 28.3

[1246] 30.1

[1247] 32.3

[1248] 33.9

[1249] 37.2

[1250] 37.如实施方案29-36中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	20	d 间距
	4.5	19.4
	7.3	12.0
	9.1	9.8
	11.2	7.9
[1251]	12.3	7.2
	14.5	6.1
	15.7	5.7
	18.3	4.8
	18.9	4.7
	19.6	4.5
	20.4	4.4
	20	d 间距
	21.7	4.1
	23.0	3.9
	24.7	3.6
[1252]	26.4	3.4
	28.3	3.2
	30.1	3.0
	32.3	2.8
	33.9	2.6
	37.2	2.4。

[1253] 38. 如实施方案29-37中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在至100°C时具有约1.0%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1254] 39. 如实施方案29-38中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在至130°C时具有约2.3%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1255] 40. 如实施方案29-39中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于具有约152.2°C-154.2°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[1256] 41. 如实施方案29-40中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在至60%相对湿度时具有约1.8重量%的水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[1257] 42. 如实施方案29-41中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的C型的特征在于在60%至80%相对湿度下具有约0.5重量%水吸收的动态气相吸附(DVS)。

[1258] 43. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的D型。

[1259] 44. 如实施方案43所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1260] 45. 如实施方案43或44所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在分别对应于9.1、6.8、5.6、4.1和3.8的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1261] 46. 如实施方案43-45中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在6.2、9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射且在23.3的角度( $2\theta \pm$

0.2) 处没有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1262] 47. 如实施方案43-46中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的D型的特征在于在分别对应于14.4、9.1、6.8、5.6、4.1和3.8的d间距 (埃 $\pm$ 0.2) 的6.2、9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射且在23.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处没有衍射的XRPD图。

[1263] 48. 如实施方案43-47中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的D型的特征在于在4.3、6.2、8.7、9.7、12.3、13.1、13.8、15.7、18.0、21.9、23.6和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1264] 49. 如实施方案43-48中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的D型的特征在于在分别对应于20.7、14.4、10.2、9.1、7.2、6.8、6.4、5.6、4.9、4.1、3.8和3.3的d间距 (埃 $\pm$ 0.2) 的4.3、6.2、8.7、9.7、12.3、13.1、13.8、15.7、18.0、21.9、23.6和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1265] 50. 如实施方案43-49中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的D型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1266] 4.3

[1267] 6.2

[1268] 8.7

[1269] 9.7

[1270] 12.3

[1271] 13.1

[1272] 13.8

[1273] 15.7

[1274] 18.0

[1275] 19.5

[1276] 21.9

[1277] 23.6

[1278] 24.8

[1279] 26.7

[1280] 29.5

[1281] 30.8

[1282] 31.7

[1283] 35.4

[1284] 37.8

[1285] 38.6。

[1286] 51. 如实施方案43-50中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的D型的特征在于在对应于以下d间距 (埃 $\pm$ 0.2) 的以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

	$2\theta$	d 间距
	4.3	20.7
	6.2	14.4
	8.7	10.2
	9.7	9.1
	12.3	7.2
	13.1	6.8
	13.8	6.4
[1287]	15.7	5.6
	18.0	4.9
	19.5	4.5
	21.9	4.1
	23.6	3.8
	24.8	3.6
	26.7	3.3
	29.5	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	$2\theta$	d 间距
[1288]	35.4	2.5
	37.8	2.4
	38.6	2.3。

[1289] 52. 如实施方案43-51中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于在至130°C时具有约9.6%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1290] 53. 如实施方案43-52中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的D型的特征在于具有约91.9°C的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[1291] 54. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的E型。

[1292] 55. 如实施方案54所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1293] 56. 如实施方案54或55所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在分别对应于5.9、5.6、5.1、4.4、4.1和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1294] 57. 如实施方案54-56中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1295] 58. 如实施方案54-57中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在分别对应于5.9、5.6、5.1、4.7、4.4、4.1和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的15.1、15.8、17.5、19.0、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1296] 59. 如实施方案54-56中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在4.6、15.1、15.8、17.5、20.1、21.9、23.2、23.7和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X

射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1297] 60. 如实施方案54-56中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在分别对应于19.3、5.9、5.6、5.1、4.4、4.1、3.8、3.8和3.3的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的4.6、15.1、15.8、17.5、20.1、21.9、23.2、23.7和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1298] 61. 如实施方案54-60中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在4.6、9.8、12.4、13.1、15.1、15.8、16.8、17.5、18.1、19.0、20.1、21.9、23.2、23.7、26.7和27.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1299] 62. 如实施方案54-61中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在分别对应19.3、9.1、7.2、6.7、5.9、5.6、5.3、5.1、4.9、4.7、4.4、4.1、3.8、3.8、3.3和3.2的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的4.6、9.8、12.4、13.1、15.1、15.8、16.8、17.5、18.1、19.0、20.1、21.9、23.2、23.7、26.7和27.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1300] 63. 如实施方案54-62中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

- [1301] 4.6
- [1302] 8.8
- [1303] 9.8
- [1304] 12.4
- [1305] 13.1
- [1306] 13.8
- [1307] 15.1
- [1308] 15.8
- [1309] 16.8
- [1310] 17.5
- [1311] 18.1
- [1312] 19.0
- [1313] 20.1
- [1314] 21.9
- [1315] 23.2
- [1316] 23.7
- [1317] 24.8
- [1318] 26.7
- [1319] 27.8
- [1320] 29.5
- [1321] 30.8
- [1322] 31.7
- [1323] 33.0
- [1324] 34.5
- [1325] 35.4
- [1326] 36.7

[1327] 37.8

[1328] 38.7。

[1329] 64. 如实施方案54-63中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的E型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	4.6	19.3
	8.8	10.1
	9.8	9.1
	12.4	7.2
	13.1	6.7
	13.8	6.4
	15.1	5.9
	15.8	5.6
	16.8	5.3
[1330]	17.5	5.1
	18.1	4.9
	19.0	4.7
	20.1	4.4
	21.9	4.1
	23.2	3.8
	23.7	3.8
	24.8	3.6
	26.7	3.3
	27.8	3.2
	29.5	3.0
	30.8	2.9

	2 $\theta$	d 间距
	31.7	2.8
	33.0	2.7
[1331]	34.5	2.6
	35.4	2.5
	36.7	2.4
	37.8	2.4
	38.7	2.3.

[1332] 65. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的F型。

[1333] 66. 如实施方案65所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在5.4、14.7、16.0、16.8和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1334] 67. 如实施方案65或66所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在分别对应于16.2、6.0、5.5、5.3和4.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、14.7、16.0、16.8和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1335] 68. 如实施方案65-67中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在

于在5.4、14.7、16.0、16.8、20.0、21.4和22.5的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1336] 69. 如实施方案65-68中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在分别对应于16.2、6.0、5.5、5.3、4.4、4.2和4.0的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.4、14.7、16.0、16.8、20.0、21.4和22.5的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1337] 70. 如实施方案65-69中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在5.4、14.7、16.0、16.8、19.0、20.0、21.4、22.5、23.2和25.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1338] 71. 如实施方案65-70中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在分别对应于16.2、6.0、5.5、5.3、4.7、4.4、4.2、4.0、3.8和3.5的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.4、14.7、16.0、16.8、19.0、20.0、21.4、22.5、23.2和25.3的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1339] 72. 如实施方案65-71中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在5.4、12.9、14.7、16.0、16.8、17.4、19.0、20.0、20.6、21.4、22.5、23.2、25.3、26.6、27.2、28.0和30.0的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1340] 73. 如实施方案65-72中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在分别对应16.2、6.9、6.0、5.5、5.3、5.1、4.7、4.4、4.3、4.2、4.0、3.8、3.5、3.4、3.3、3.2和3.0的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的5.4、12.9、14.7、16.0、16.8、17.4、19.0、20.0、20.6、21.4、22.5、23.2、25.3、26.6、27.2、28.0和30.0的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1341] 74. 如实施方案65-73中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的F型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1342] 5.4

[1343] 10.9

[1344] 12.9

[1345] 14.7

[1346] 16.0

[1347] 16.8

[1348] 17.4

[1349] 19.0

[1350] 20.0

[1351] 20.6

[1352] 21.4

[1353] 22.5

[1354] 23.2

[1355] 25.3

[1356] 26.6

[1357] 27.2

[1358] 28.0

[1359] 30.0

- [1360] 32.0  
 [1361] 32.9  
 [1362] 38.3  
 [1363] 39.1

[1364] 75. 如实施方案65-74中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	2 $\theta$	d 间距
	5.4	16.23
	10.9	8.1
	12.9	6.9
	14.7	6.0
	16.0	5.5
	16.8	5.3
	17.4	5.1
	19.0	4.7
	20.0	4.4
	20.6	4.3
[1365]	21.4	4.2
	22.5	4.0
	23.2	3.8
	25.3	3.5
	26.6	3.4
	27.2	3.3
	28.0	3.2
	30.0	3.0
	32.0	2.8
	32.9	2.7
	38.3	2.4
	39.1	2.3

[1366] 76. 如实施方案65-75中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于在至120 $^{\circ}\text{C}$ 时具有约6.2%的重量损失的热重分析(TGA)热谱图。

[1367] 77. 如实施方案65-76中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的F型的特征在于具有约100.4 $^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度和125.9 $^{\circ}\text{C}$ 的起始温度的差示扫描量热法(DSC)吸热。

[1368] 78. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的G型。

[1369] 79. 如实施方案78所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在5.4、14.3、16.6和21.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1370] 80. 如实施方案78或79所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.5、6.2、5.3和4.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.4、14.3、16.6和21.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1371] 81. 如实施方案78-80中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在5.4、14.3、16.6、21.3和22.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1372] 82. 如实施方案78-81中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.5、6.2、5.3、4.2和4.0的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的5.4、14.3、16.6、21.3和22.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1373] 83. 如实施方案78-82中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在5.4、12.8、14.3、15.0、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3和26.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1374] 84. 如实施方案78-83中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.5、6.9、6.2、5.9、5.3、4.5、4.2、4.0、3.5和3.4的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的5.4、12.8、14.3、15.0、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3和26.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1375] 85. 如实施方案78-84中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在5.4、12.8、14.3、15.0、15.8、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3、26.4、27.4和30.2的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1376] 86. 如实施方案78-85中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在分别对应于16.5、6.9、6.2、5.9、5.6、5.3、4.5、4.2、4.0、3.5、3.4、3.3和3.0的d间距(埃 $\pm$ 0.2)的5.4、12.8、14.3、15.0、15.8、16.6、19.8、21.3、22.3、25.3、26.4、27.4和30.2的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1377] 87. 如实施方案78-86中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[1378] 5.4

[1379] 8.7

[1380] 12.8

[1381] 14.3

[1382] 15.0

[1383] 15.8

[1384] 16.6

[1385] 18.5

[1386] 19.8

[1387] 21.3

[1388] 22.3

[1389] 23.4

[1390] 25.3

[1391] 26.4

[1392] 27.4

[1393] 30.2

[1394] 32.3

[1395] 38.0

[1396] 88. 如实施方案78-87中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的G型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm$ 0.2)的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[1397]	2 $\theta$	d 间距
	5.4	16.5
[1398]	2 $\theta$	d 间距
	8.7	10.1
	12.8	6.9
	14.3	6.2
	15.0	5.9
	15.8	5.6
	16.6	5.3
	18.5	4.8
	19.8	4.5
	21.3	4.2
	22.3	4.0
	23.4	3.8
	25.3	3.5
	26.4	3.4
	27.4	3.3
30.2	3.0	
32.3	2.8	
38.0	2.4	

[1399] 89. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的H型。

[1400] 90. 如实施方案89所述的结晶固体形式,其中化合物1的H型的特征在于在5.8、14.7、16.6、20.0、21.3和25.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1401] 91. 如实施方案89或90所述的结晶固体形式,其中化合物1的H型的特征在于在分别对应于15.3、6.0、5.4、4.4、4.2和3.5的d间距 (埃  $\pm 0.2$ ) 的5.8、14.7、16.6、20.0、21.3和25.4的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1402] 92. 如实施方案89-91中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的H型的特征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1403] 5.8

[1404] 8.4

[1405] 11.5

[1406] 12.4

[1407] 13.1

[1408] 13.7

[1409] 14.7

[1410] 14.9

[1411] 16.0

[1412] 16.2

[1413] 16.6

[1414] 16.9

[1415]	17.3
[1416]	17.7
[1417]	18.3
[1418]	19.5
[1419]	20.0
[1420]	21.3
[1421]	21.9
[1422]	23.1
[1423]	23.6
[1424]	23.9
[1425]	24.4
[1426]	24.9
[1427]	25.1
[1428]	25.4
[1429]	26.2
[1430]	27.4
[1431]	28.1
[1432]	28.4
[1433]	29.3
[1434]	29.7
[1435]	30.4
[1436]	31.0
[1437]	32.7
[1438]	33.4
[1439]	34.1
[1440]	34.8
[1441]	35.5
[1442]	35.8
[1443]	36.4
[1444]	37.1
[1445]	38.5

[1446] 93. 如实施方案89-92中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的H型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	5.8	15.3
	8.4	10.5
	11.5	7.7
	12.4	7.2
	13.1	6.8
	13.7	6.5
	14.7	6.0
	14.9	5.9
	16.0	5.6
	16.2	5.5
	16.6	5.4
	16.9	5.3
	17.3	5.1
	17.7	5.0
	18.3	4.8
	19.5	4.6
	20.0	4.4
	21.3	4.2
	21.9	4.1
	23.1	3.9
[1447]	23.6	3.8
	23.9	3.7
	24.4	3.7
	24.9	3.6
	25.1	3.5
	25.4	3.5
	26.2	3.4
	27.4	3.3
	28.1	3.2
	28.4	3.1
	29.3	3.0
	29.7	3.0
	30.4	2.9
	31.0	2.9
	32.7	2.7
	33.4	2.7
	34.1	2.6
	34.8	2.6
	35.5	2.5
	35.8	2.5
	36.4	2.5
	37.1	2.4
[1448]	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	38.5	2.3

- [1449] 94. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的I型。
- [1450] 95. 如实施方案94所述的结晶固体形式,其中化合物1的I型的特征在于在5.2、14.6、15.5、20.2和21.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。
- [1451] 96. 如实施方案94或95所述的结晶固体形式,其中化合物1的I型的特征在于在分别对应于17.1、6.1、5.7、4.4和4.2的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.2、14.6、15.5、20.2和21.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。
- [1452] 97. 如实施方案94-96中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的I型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:
- [1453] 5.2
  - [1454] 8.8
  - [1455] 10.3
  - [1456] 12.6
  - [1457] 14.6
  - [1458] 15.5
  - [1459] 16.1
  - [1460] 16.3
  - [1461] 16.6
  - [1462] 17.1
  - [1463] 17.6
  - [1464] 18.7
  - [1465] 18.9
  - [1466] 20.2
  - [1467] 20.5
  - [1468] 20.7
  - [1469] 21.1
  - [1470] 21.5
  - [1471] 22.0
  - [1472] 22.3
  - [1473] 23.7
  - [1474] 24.8
  - [1475] 25.2
  - [1476] 26.0
  - [1477] 26.3
  - [1478] 26.5
  - [1479] 26.8
  - [1480] 27.0
  - [1481] 27.5
  - [1482] 27.7
  - [1483] 28.1

[1484]	29.6
[1485]	30.0
[1486]	30.4
[1487]	31.3
[1488]	32.0
[1489]	32.5
[1490]	33.2
[1491]	34.0
[1492]	34.6
[1493]	36.9
[1494]	38.2
[1495]	38.9
[1496]	39.5

[1497] 98. 如实施方案94-97中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的I型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	位置[ $2\theta$ ]	d 间距[ $\text{\AA}$ ]
	5.2	17.1
	8.8	10.1
	10.3	8.6
	12.6	7.0
	14.6	6.1
[1498]	15.5	5.7
	16.1	5.5
	16.3	5.4
	16.6	5.3
	17.1	5.2
	17.6	5.0
	18.7	4.7
	18.9	4.7

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	20.2	4.4
	20.5	4.3
	20.7	4.3
	21.1	4.2
	21.5	4.1
	22.0	4.0
	22.3	4.0
	23.7	3.8
	24.8	3.6
	25.2	3.5
	26.0	3.4
	26.3	3.4
	26.5	3.4
	26.8	3.3
[1499]	27.0	3.3
	27.5	3.2
	27.7	3.2
	28.1	3.2
	29.6	3.0
	30.0	3.0
	30.4	2.9
	31.3	2.9
	32.0	2.8
	32.5	2.8
	33.2	2.7
	34.0	2.6
	34.6	2.6
	36.9	2.4
	38.2	2.4
	38.9	2.3
	39.5	2.3

[1500] 99. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的J型。

[1501] 100. 如实施方案99所述的结晶固体形式,其中化合物1的J型的特征在于在4.5、5.7、22.8、23.1和24.5的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1502] 101. 如实施方案99或100所述的结晶固体形式,其中化合物1的J型的特征在于在分别对应于19.5、15.4、3.9、3.8和3.6的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.5、5.7、22.8、23.1和24.5的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1503] 102. 如实施方案99-101中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的J型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[1504] 4.5

[1505] 5.7

[1506]	7.1
[1507]	7.7
[1508]	9.1
[1509]	10.5
[1510]	11.2
[1511]	11.7
[1512]	12.3
[1513]	12.9
[1514]	14.3
[1515]	14.5
[1516]	15.4
[1517]	15.7
[1518]	16.3
[1519]	17.3
[1520]	18.3
[1521]	18.7
[1522]	19.3
[1523]	19.6
[1524]	20.5
[1525]	21.2
[1526]	21.5
[1527]	22.8
[1528]	23.1
[1529]	23.6
[1530]	24.1
[1531]	24.5
[1532]	25.2
[1533]	25.9
[1534]	26.4
[1535]	27.8
[1536]	29.3
[1537]	36.2
[1538]	37.0

[1539] 103. 如实施方案99-102中任一项所述的结晶固体形式, 其中化合物1的J型的特征在于在对应于以下d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.5	19.5
	5.7	15.4
	7.1	12.7
	7.7	11.5
	9.1	9.7
	10.5	8.4
	11.2	7.9
	11.7	7.5
	12.3	7.2
	12.9	6.8
	14.3	6.2
	14.5	6.1
	15.4	5.8
	15.7	5.7
	16.3	5.4
	17.3	5.1
[1540]	18.3	4.9
	18.7	4.7
	19.3	4.6
	19.6	4.5
	20.5	4.3
	21.2	4.2
	21.5	4.1
	22.8	3.9
	23.1	3.8
	23.6	3.8
	24.1	3.7
	24.5	3.6
	25.2	3.5
	25.9	3.4
	26.4	3.4
	27.8	3.2
	29.3	3.0
	36.2	2.5
	37.0	2.4

[1541] 104. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的K型。

[1542] 105. 如实施方案104所述的结晶固体形式,其中化合物1的K型的特征在于在4.6、15.4、15.6、16.1、23.2和27.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1543] 106. 如实施方案104或105所述的结晶固体形式,其中化合物1的K型的特征在于在分别对应于19.2、5.7、5.7、5.5、3.8和3.3的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的4.6、15.4、15.6、16.1、23.2和27.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1544] 107.如实施方案104-106中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的K型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

- [1545] 4.6
- [1546] 9.3
- [1547] 10.1
- [1548] 12.9
- [1549] 13.9
- [1550] 14.7
- [1551] 15.4
- [1552] 15.6
- [1553] 16.1
- [1554] 17.8
- [1555] 18.3
- [1556] 18.6
- [1557] 19.3
- [1558] 20.0
- [1559] 20.7
- [1560] 21.6
- [1561] 21.9
- [1562] 22.9
- [1563] 23.2
- [1564] 24.4
- [1565] 25.0
- [1566] 25.5
- [1567] 26.0
- [1568] 27.4
- [1569] 28.8
- [1570] 29.2
- [1571] 30.7
- [1572] 31.1
- [1573] 32.7
- [1574] 36.3

[1575] 108.如实施方案104-107中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的K型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.6	19.2
	9.3	9.5
	10.1	8.7
	12.9	6.8
	13.9	6.4
	14.7	6.0
	15.4	5.7
	15.6	5.7
	16.1	5.5
	17.8	5.0
	18.3	4.9
	18.6	4.8
	19.3	4.6
	20.0	4.4
[1576]	20.7	4.3
	21.6	4.1
	21.9	4.1
	22.9	3.9
	23.2	3.8
	24.4	3.6
	25.0	3.6
	25.5	3.5
	26.0	3.4
	27.4	3.3
	28.8	3.1
	29.2	3.1
	30.7	2.9
	31.1	2.9
	32.7	2.7
	36.3	2.5

[1577] 109. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的L型。

[1578] 110. 如实施方案109所述的结晶固体形式,其中化合物1的L型的特征在于在5.9、11.9、17.8、21.6、23.9和36.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1579] 111. 如实施方案109或110所述的结晶固体形式,其中化合物1的L型的特征在于在分别对应于14.9、7.5、5.0、4.1、3.7和2.5的d间距(埃 $\pm 0.2$ )的5.9、11.9、17.8、21.6、23.9和36.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图。

[1580] 112. 如实施方案109-111中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的L型的特征在于在以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

[1581] 5.9

[1582] 8.4

[1583] 11.9

[1584]	13.3
[1585]	14.7
[1586]	15.0
[1587]	16.2
[1588]	16.7
[1589]	16.9
[1590]	17.8
[1591]	18.9
[1592]	20.4
[1593]	21.2
[1594]	21.6
[1595]	22.2
[1596]	23.9
[1597]	24.6
[1598]	25.5
[1599]	25.7
[1600]	26.1
[1601]	26.8
[1602]	28.1
[1603]	28.8
[1604]	29.9
[1605]	30.6
[1606]	31.9
[1607]	32.4
[1608]	33.6
[1609]	34.2
[1610]	35.6
[1611]	36.1
[1612]	38.2

[1613] 113. 如实施方案109-112中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的L型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	5.9	14.9
	8.4	10.5
	11.9	7.5
	13.3	6.6
	14.7	6.0
	15.0	5.9
	16.2	5.5
	16.7	5.3
	16.9	5.2
	17.8	5.0
	18.9	4.7
	20.4	4.4
	21.2	4.2
[1614]	21.6	4.1
	22.2	4.0
	23.9	3.7
	24.6	3.6
	25.5	3.5
	25.7	3.5
	26.1	3.4
	26.8	3.3
	28.1	3.2
	28.8	3.1
	29.9	3.0
	30.6	2.9
	31.9	2.8
	32.4	2.8
	33.6	2.7
	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	34.2	2.6
[1615]	35.6	2.5
	36.1	2.5
	38.2	2.4

[1616] 114. 如实施方案1所述的结晶固体形式,其中所述结晶固体形式是化合物1的M型。

[1617] 115. 如实施方案114所述的结晶固体形式,其中化合物1的M型的特征在于在4.5、5.8、9.7、15.6、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[1618] 116. 如实施方案114或115所述的结晶固体形式,其中化合物1的M型的特征在于在分别对应于19.5、15.3、9.1、5.7、4.1和3.3的d间距 (埃 $\pm 0.2$ ) 的4.5、5.8、9.7、15.6、21.9和26.7的角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图。

[1619] 117. 如实施方案114-116中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的M型的特

征在于在以下角度 ( $2\theta \pm 0.2$ ) 处具有衍射的XRPD图:

[1620]	4.5
[1621]	5.8
[1622]	6.1
[1623]	8.7
[1624]	9.0
[1625]	9.7
[1626]	12.3
[1627]	13.1
[1628]	13.7
[1629]	14.5
[1630]	15.1
[1631]	15.6
[1632]	16.8
[1633]	17.4
[1634]	18.0
[1635]	18.5
[1636]	19.5
[1637]	20.0
[1638]	21.4
[1639]	21.9
[1640]	22.3
[1641]	22.9
[1642]	23.3
[1643]	23.5
[1644]	24.1
[1645]	25.0
[1646]	25.8
[1647]	26.3
[1648]	26.7
[1649]	27.8
[1650]	28.1
[1651]	29.4
[1652]	30.8
[1653]	31.7
[1654]	33.0
[1655]	35.3
[1656]	37.8
[1657]	38.6

[1658] 118.如实施方案114-117中任一项所述的结晶固体形式,其中化合物1的M型的特征在于在对应于以下d间距(埃 $\pm 0.2$ )的以下角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的XRPD图:

	位置[ $2\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.5	19.5
	5.8	15.3
	6.1	14.4
	8.7	10.2
	9.0	9.9
	9.7	9.1
[1659]	12.3	7.2
	13.1	6.8
	13.7	6.4
	14.5	6.1
	15.1	5.9
	15.6	5.7
	16.8	5.3
	17.4	5.1

	位置[ $2\theta$ ]	d 间距[Å]
	18.0	4.9
	18.5	4.8
	19.5	4.5
	20.0	4.4
	21.4	4.1
	21.9	4.1
	22.3	4.0
	22.9	3.9
	23.3	3.8
	23.5	3.8
	24.1	3.7
[1660]	25.0	3.6
	25.8	3.5
	26.3	3.4
	26.7	3.3
	27.8	3.2
	28.1	3.2
	29.4	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	33.0	2.7
	35.3	2.5
	37.8	2.4
	38.6	2.3

[1661] 119. 如实施方案1所述的结晶固体形式, 其中所述结晶固体形式选自由以下组成的组:

[1662] 1) 化合物1的A型, 其中化合物1的A型的特征在于在4.6、7.2、15.7、21.4、23.2和24.8的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1663] 2) 化合物1的B型, 其中化合物1的B型的特征在于在4.5、15.6、22.2、22.9、23.3和25.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1664] 3) 化合物1的C型, 其中化合物1的C型的特征在于在4.5、7.3、11.2、18.9、23.0和24.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1665] 4) 化合物1的D型, 其中化合物1的D型的特征在于在6.2、9.7、13.1、15.7、21.9和23.6的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射且在23.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处没有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1666] 5) 化合物1的E型, 其中化合物1的E型的特征在于在15.1、15.8、17.5、20.1、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1667] 6) 化合物1的F型, 其中化合物1的F型的特征在于在5.5、14.7、16.0、16.8和21.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1668] 7) 化合物1的G型, 其中化合物1的G型的特征在于在5.4、14.3、16.6、21.3和22.3的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1669] 8) 化合物1的H型, 其中化合物1的H型的特征在于在5.8、14.7、16.6、20.0、21.3和25.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1670] 9) 化合物1的I型, 其中化合物1的I型的特征在于在5.2、14.6、15.5、20.2和21.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1671] 10) 化合物1的J型, 其中化合物1的J型的特征在于在4.5、5.7、22.8、23.1和24.5的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1672] 11) 化合物1的K型, 其中化合物1的K型的特征在于在4.6、15.4、15.6、16.1、23.2和27.4的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[1673] 12) 化合物1的L型, 其中化合物1的L型的特征在于在5.9、11.9、17.8、21.6、23.9和36.1的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图; 和

[1674] 13) 化合物1的M型, 其中化合物1的M型的特征在于在4.5、5.8、9.7、15.6、21.9和26.7的角度( $2\theta \pm 0.2$ )处具有衍射的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[1675] 120. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的实施方案1-119中任一项所述的结晶固体形式和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

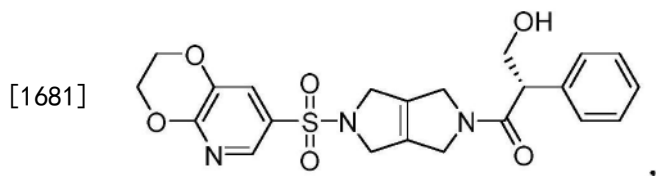
[1676] 121. 如实施方案120所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于口服施用。

[1677] 122. 如实施方案120或121所述的药物组合物, 其中所述药物组合物具有约0.5重量%-5.0重量%的水含量。

[1678] 123. 如实施方案120-122中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物具有约1.5重量%-4.0重量%的水含量。

[1679] 124. 如实施方案120-123中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物具有约2.5重量%-3.0重量%的水含量。

[1680] 125. 一种无定形固体分散体, 所述无定形固体分散体包含化合物1:



[1682] 和聚合物。

[1683] 126. 如实施方案125所述的无定形固体分散体,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物) (例如, **Eudragit®**L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯 (例如, **Solutol®**HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (例如, **Soluplus®**)、聚乙二醇 (PEG) 以及它们的组合。

[1684] 127. 如实施方案125或126所述的无定形固体分散体,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

[1685] 128. 如实施方案125-127中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

[1686] 129. 如实施方案125-128中任一项所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3或约2:1至约1:3的范围内。

[1687] 130. 如实施方案125-129中任一项所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1688] 131. 如实施方案125-129中任一项所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:1。

[1689] 132. 如实施方案125-129中任一项所述的无定形固体分散体,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。

[1690] 133. 如实施方案125-132中任一项所述的无定形固体分散体,其中通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1691] 134. 如实施方案125-133中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在2°C-8°C和环境相对湿度下储存5个月后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1692] 135. 如实施方案125-134中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在25°C和60%相对湿度下储存5个月后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1693] 136. 如实施方案125-135中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在2°C-8°C和环境相对湿度下储存1个月后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1694] 137. 如实施方案125-136中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在25°C和60%相对湿度下储存1个月后通过对所述无定形固体分散体的XRPD

分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1695] 138.如实施方案125-137中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1696] 139.如实施方案125-138中任一项所述的无定形固体分散体,其中通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1697] 140.如实施方案125-139中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在2℃-8℃和环境相对湿度下储存5个月后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1698] 141.如实施方案125-140中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在25℃和60%相对湿度下储存5个月后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1699] 142.如实施方案125-141中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在2℃-8℃和环境相对湿度下储存1个月后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1700] 143.如实施方案125-142中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在25℃和60%相对湿度下储存1个月后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1701] 144.如实施方案125-143中任一项所述的无定形固体分散体,其中在如实施例20所述的容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1702] 145.如实施方案125-144中任一项所述的无定形固体分散体,其中通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1703] 146.如实施方案125-145中任一项所述的无定形固体分散体,其中在密封小瓶中在60℃下储存1周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1704] 147.如实施方案125-146中任一项所述的无定形固体分散体,其中在密封小瓶中在60℃下储存2周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1705] 148.如实施方案125-147中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存1周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1706] 149.如实施方案125-148中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存2周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1707] 150.如实施方案125-149中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存1周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1708] 151.如实施方案125-150中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶

中在40℃和75%相对湿度下储存2周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1709] 152.如实施方案125-151中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在60℃和75%相对湿度下储存1周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1710] 153.如实施方案125-152中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在60℃和75%相对湿度下储存2周后通过对所述无定形固体分散体的XRPD分析(方法D)观察不到结晶衍射峰。

[1711] 154.如实施方案125-136中任一项所述的无定形固体分散体,其中通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1712] 155.如实施方案125-154中任一项所述的无定形固体分散体,其中在密封小瓶中在60℃下储存1周或2周后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1713] 156.如实施方案125-155中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在25℃和60%相对湿度下储存1周或2周后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1714] 157.如实施方案125-156中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在40℃和75%相对湿度下储存1周或2周后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1715] 158.如实施方案125-157中任一项所述的无定形固体分散体,其中在未密封小瓶中在60℃和75%相对湿度下储存1周或2周后通过对所述无定形固体分散体的DSC分析(方法B)可观察到单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融吸热。

[1716] 159.如实施例125-158中任一项所述的无定形固体分散体,其中在实施例23所述的动力学溶解度实验中,化合物1在30分钟后具有至少300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度。

[1717] 160.如实施例125-159中任一项所述的无定形固体分散体,其中在实施例23所述的动力学溶解度实验中,化合物1具有至少600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 $C_{\text{max}}$ 。

[1718] 161.如实施例125-160中任一项所述的无定形固体分散体,其中在实施例23所述的动力学溶解度实验中,化合物1在4小时后具有至少450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度。

[1719] 162.如实施例125-158中任一项所述的无定形固体分散体,其中在实施例23所述的动力学溶解度实验中,化合物1在16小时后具有至少200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度。

[1720] 163.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的实施方案125-162中任一项所述的无定形固体分散体和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1721] 164.如实施方案163所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服施用。

[1722] 165.如实施方案163或164所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂剂型。

[1723] 166.如实施方案163-165中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约0.5重量%-5.0重量%的水含量。

[1724] 167.如实施方案163-166中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约1.5重量%-4.0重量%的水含量。

[1725] 168.如实施方案163-167中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有

约2.5重量%-3.0重量%的水含量。

[1726] 169.如实施方案163-168中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的化合物1。

[1727] 170.如实施方案163-169中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约25mg的化合物1。

[1728] 171.如实施方案163-169中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约100mg的化合物1。

[1729] 172.如实施方案163-169中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约200mg的化合物1。

[1730] 173.如实施方案163-172中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂、干式粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂和薄膜包衣剂中的一者或多者。

[1731] 174.如实施方案163-173中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂,并且所述填充剂包含微晶纤维素。

[1732] 175.如实施方案163-174中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂,并且所述填充剂包含乳糖一水合物。

[1733] 176.如实施方案163-175中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含干式粘合剂,并且所述干式粘合剂包含交聚维酮。

[1734] 177.如实施方案163-176中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含助流剂,并且所述助流剂包含胶体二氧化硅。

[1735] 178.如实施方案163-177中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含润滑剂,并且所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[1736] 179.如实施方案163-178中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含崩解剂,并且所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

[1737] 180.如实施方案163-179中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含片芯,所述片芯包含:

[1738] 包含无定形固体分散体的颗粒内部分;和

[1739] 与所述颗粒内部分共混的颗粒外部分。

[1740] 181.如实施方案180所述的药物组合物,所述药物组合物还包含布置在所述片芯上的包衣。

[1741] 182.如实施方案180或181所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的至少约30重量%。

[1742] 183.如实施方案180-182中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的至少约50重量%。

[1743] 184.如实施方案180-183中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的至少约60重量%。

[1744] 185.如实施方案180-184中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的约50重量%。

[1745] 186.如实施方案180-185中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散

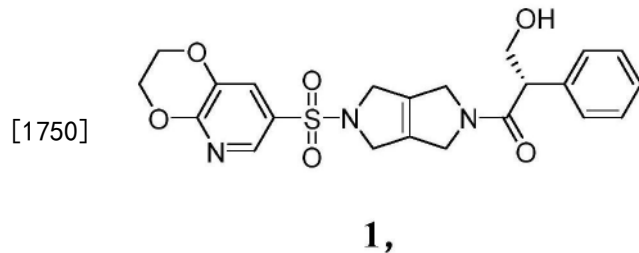
体为所述片芯的约50重量%至约70重量%。

[1746] 187. 如实施方案180-186中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体为所述片芯的约60重量%至约65重量%。

[1747] 188. 如实施方案180-187中任一项所述的药物组合物,其中所述颗粒内部分还包含填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者。

[1748] 189. 如实施方案180-188中任一项所述的药物组合物,其中所述颗粒外部分还包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。

[1749] 190. 一种用于制备无定形固体分散体的方法,所述无定形固体分散体包含化合物1:



[1751] 所述方法包括:

[1752] 将化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物;以及

[1753] 将所述混合物喷雾干燥以得到包含化合物1的无定形固体分散体。

[1754] 191. 如实施方案190所述的方法,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物) (例如, **Eudragit®**L100-55)、聚乙二醇15 羟基硬脂酸酯 (例如, **Solutol®**HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (例如, **Soluplus®**)、聚乙二醇 (PEG) 以及它们的组合。

[1755] 192. 如实施方案190或191所述的方法,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

[1756] 193. 如实施方案190-192中任一项所述的方法,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC AS)。

[1757] 194. 如实施方案190-193中任一项所述的方法,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3或约2:1至约1:3的范围内。

[1758] 195. 如实施方案190-194中任一项所述的方法,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1759] 196. 如实施方案190-194中任一项所述的方法,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:1。

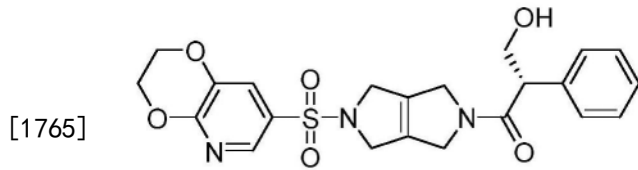
[1760] 197. 如实施方案190-194中任一项所述的方法,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。

[1761] 198. 如实施方案190-197中任一项所述的方法,其中所述溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[1762] 199.一种通过以下工艺制备的产物,所述工艺包括:

[1763] 将化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物;以及

[1764] 将所述混合物喷雾干燥以得到包含以下化合物1的无定形固体分散体:



1.

[1766] 200.如实施方案199所述的产物,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。

[1767] 201.如实施方案199或200所述的产物,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。

[1768] 202.如实施方案199-201中任一项所述的产物,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。

[1769] 203.如实施方案199-202中任一项所述的产物,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3或约2:1至约1:3的范围内。

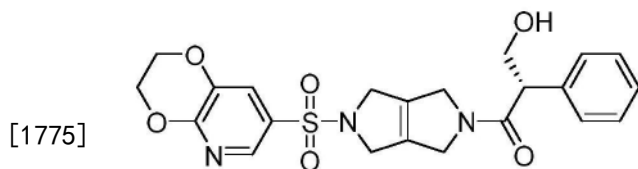
[1770] 204.如实施方案199-203中任一项所述的产物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1771] 205.如实施方案199-203中任一项所述的产物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:1。

[1772] 206.如实施方案199-203中任一项所述的产物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。

[1773] 207.如实施方案199-206中任一项所述的产物,其中所述溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[1774] 208.一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物1:



1,

[1776] 所述药物组合物是通过以下工艺获得,所述工艺包括:

[1777] 将固体形式的化合物1、聚合物和溶剂混合以得到混合物;以及

- [1778] 将所述混合物喷雾干燥以得到包含化合物1的无定形固体分散体。
- [1779] 209. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的A型。
- [1780] 210. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的B型。
- [1781] 211. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的C型。
- [1782] 212. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的D型。
- [1783] 213. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的E型。
- [1784] 214. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的F型。
- [1785] 215. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的G型。
- [1786] 216. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的H型。
- [1787] 217. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的I型。
- [1788] 218. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的J型。
- [1789] 219. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的K型。
- [1790] 220. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的L型。
- [1791] 221. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的M型。
- [1792] 222. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式选自由以下组成的组: 化合物1的A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、H型、I型、J型、K型、L型和M型。
- [1793] 223. 如实施方案208所述的药物组合物,其中所述固体形式是化合物1的无定形形式。
- [1794] 224. 如实施方案208-223中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约0.5重量%-5.0重量%的水含量。
- [1795] 225. 如实施方案208-224中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约1.5重量%-4.0重量%的水含量。
- [1796] 226. 如实施方案208-225中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有约2.5重量%-3.0重量%的水含量。
- [1797] 227. 如实施方案208-226中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如, Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如, Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如, Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。
- [1798] 228. 如实施方案208-227中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。
- [1799] 229. 如实施方案208-228中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。
- [1800] 230. 如实施方案208-229中任一项所述的药物组合物,其中化合物1与所述聚合物

的重量比在约3:1至约1:3或约2:1至约1:3的范围内。

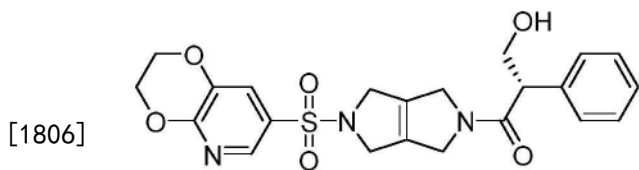
[1801] 231. 如实施方案208-230中任一项所述的药物组合物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1802] 232. 如实施方案208-230中任一项所述的药物组合物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:1。

[1803] 233. 如实施方案208-230中任一项所述的药物组合物,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。

[1804] 234. 如实施方案208-233中任一项所述的药物组合物,其中所述溶剂是二氯甲烷和甲醇。

[1805] 235. 一种包含片芯的片剂剂型,所述片芯包含至少10重量%的无定形形式的化合物1:



**1,**

[1807] 其中通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

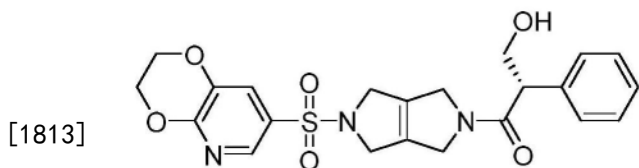
[1808] 236. 如实施方案235所述的片剂剂型,其中所述片芯包含至少15重量%的无定形形式的化合物1。

[1809] 237. 如实施方案235或236所述的片剂剂型,其中所述片芯包含至少30重量%的无定形形式的化合物1。

[1810] 238. 如实施方案235-237中任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含每片约200mg的化合物1并且具有每片不超过约1200mg的总重量。

[1811] 239. 如实施方案238所述的片剂剂型,其中所述片芯具有每片不超过约1100mg、约1000mg、约900mg、约800mg或约700mg的总重量。

[1812] 240. 一种包含片芯的片剂剂型,所述片芯具有不超过约1000mg的总重量并且包含每片约200mg的无定形形式的化合物1:

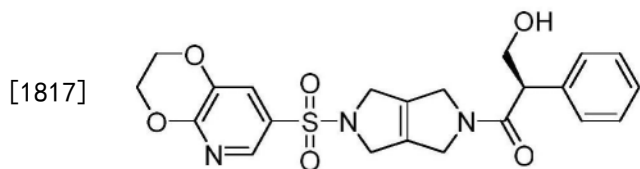


**1,**

[1814] 其中通过对片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1815] 241. 如实施方案240所述的片剂剂型,其中所述片芯具有每片不超过约800mg的总重量。

[1816] 242. 如实施方案235-241中任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含0.05% - 5.0%的化合物2:



[1818]

2,

[1819] 基于化合物1和化合物2的总量计。

[1820] 243. 如实施方案242所述的片剂剂型,其中所述片芯包含0.05% - 3.0%的化合物2,基于化合物1和化合物2的总量计。

[1821] 244. 如实施方案242或243所述的片剂剂型,其中所述片芯包含0.05% - 2.0%的化合物2,基于化合物1和化合物2的总量计。

[1822] 245. 如实施方案242-244中任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含0.05% - 1.0%的化合物2,基于化合物1和化合物2的总量计。

[1823] 246. 如实施方案235-245中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中在25℃和60%相对湿度下储存1个月通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1824] 247. 如实施方案235-246中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中在25℃和60%相对湿度下储存2个月通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1825] 248. 如实施方案235-247中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中在25℃和60%相对湿度下储存3个月通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1826] 249. 如实施方案235-248中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1827] 250. 如实施方案235-249中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中在40℃和75%相对湿度下储存2个月通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1828] 251. 如实施方案235-250中任一项所述的片剂剂型,其中在如实施例29所述的密封容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月通过对所述片芯的XRPD分析(方法D)观察不到结晶化合物1(A型)。

[1829] 252. 如实施方案235-251中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1存在于包含化合物1和聚合物的无定形固体分散体中。

[1830] 253. 如实施方案252所述的片剂剂型,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如, Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15

羟基硬脂酸酯(例如, Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如, Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。

[1831] 254. 如实施方案252或253所述的片剂剂型,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。

[1832] 255. 如实施方案252-254中任一项所述的片剂剂型,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。

[1833] 256. 如实施方案252-255中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3或约2:1至约1:3的范围内。

[1834] 257. 如实施方案252-256中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3。

[1835] 258. 如实施方案252-256中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:1。

[1836] 259. 如实施方案252-256中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。

[1837] 260. 如实施方案235-259中任一项所述的片剂剂型,所述片剂剂型还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1838] 261. 如实施方案260所述的片剂剂型,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含填充剂、干式粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂和薄膜包衣剂中的一者或多者。

[1839] 262. 如实施方案235-261中任一项所述的片剂剂型,其中所述片芯包含:

[1840] 包含化合物1的颗粒内部分;和

[1841] 与所述颗粒内部分共混的颗粒外部分。

[1842] 263. 如实施方案262所述的片剂剂型,其中所述颗粒内部分包含含有化合物1和聚合物以及填充剂、干式粘合剂、助流剂和润滑剂中的一者或多者的无定形固体分散体,并且所述颗粒外部分包含填充剂、崩解剂和润滑剂中的一者或多者。

[1843] 264. 如实施方案235-263中任一项所述的片剂剂型,其中所述颗粒内部分包含:

[1844] 量为所述片芯的30重量%-70重量%的化合物1的无定形固体分散体;

[1845] 量为所述片芯的15重量%-50重量%的一种或多种填充剂;

[1846] 量为所述片芯的2.50重量%-10重量%的一种或多种干式粘合剂;

[1847] 量为所述片芯的0.50重量%-1.50重量%的一种或多种助流剂;和

[1848] 量为所述片芯的0.25重量%-1重量%的一种或多种润滑剂;并且

[1849] 所述颗粒外部分包含:

[1850] 量为所述片芯的5重量%-15重量%的一种或多种填充剂;

[1851] 量为所述片芯的1.25重量%-5重量%的一种或多种崩解剂;和

[1852] 量为所述片芯的0.25重量%-1重量%的一种或多种润滑剂;或者

[1853] 其中所述片剂剂型包含:

[1854] 量为所述片芯的50重量%-75重量%的化合物1的无定形固体分散体;

[1855] 量为所述片芯的15重量%-50重量%的一种或多种填充剂;

[1856] 量为所述片芯的2重量%-10重量%的一种或多种干式粘合剂;

[1857] 量为所述片芯的<2重量%的一种或多种助流剂;

- [1858] 量为所述片芯的2重量%-10重量%的一种或多种崩解剂;和
- [1859] 量为所述片芯的<2重量%的一种或多种润滑剂。
- [1860] 265.如实施方案264所述的片剂剂型,其中所述无定形固体分散体包含化合物1和聚合物。
- [1861] 266.如实施方案265所述的片剂剂型,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。
- [1862] 267.如实施方案265或266所述的片剂剂型,其中所述聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)。
- [1863] 268.如实施方案265-267中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比在约3:1至约1:3或约2:1至约1:3的范围内。
- [1864] 269.如实施方案265-268中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与聚合物的重量比为约1:3。
- [1865] 270.如实施方案265-269中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与聚合物的重量比为约1:1。
- [1866] 271.如实施方案265-270中任一项所述的片剂剂型,其中化合物1与所述聚合物的重量比为约1:3、约2:3、约1:1、约1.5:1、约2:1或约3:1。
- [1867] 272.如实施方案264-271中任一项所述的片剂剂型,其中所述一种或多种填充剂包含微晶纤维素或乳糖一水合物。
- [1868] 273.如实施方案264-272中任一项所述的片剂剂型,其中所述一种或多种干式粘合剂包含交聚维酮或交联聚乙烯吡咯烷酮。
- [1869] 274.如实施方案264-273中任一项所述的片剂剂型,其中所述一种或多种助流剂包含胶体二氧化硅或热解法二氧化硅。
- [1870] 275.如实施方案264-274中任一项所述的片剂剂型,其中所述一种或多种润滑剂包含硬脂酸镁。
- [1871] 276.如实施方案264-275中任一项所述的片剂剂型,其中所述一种或多种崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。
- [1872] 277.一种固体口服剂型,所述固体口服剂型包含稳定化的无定形化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮,其中依据PXRD(方法D),所述稳定化的无定形化合物在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后不显示结晶度。
- [1873] 278.如实施方案277所述的固体口服剂型,其中依据DSC(方法B),所述稳定化的无定形化合物在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后显示单一玻璃化转变温度( $T_g$ )且无熔融

吸热。

[1874] 279. 如实施方案277或278所述的固体口服剂型,其中所述固体口服剂型含有总共200mg的(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

[1875] 280. 如实施方案277-279中任一项所述的固体口服剂型,其中所述固体口服剂型具有不超过800mg的总重量。

[1876] 281. 如实施方案277-280中任一项所述的固体口服剂型,其中所述固体口服剂型是片剂或胶囊。

[1877] 282. 如实施方案277-281中任一项所述的固体口服剂型,其中所述稳定化的无定形化合物与聚合物处于喷雾干燥分散体中。

[1878] 283. 如实施方案282所述的固体口服剂型,其中所述聚合物选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及它们的组合,或者选自由以下组成的组:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC AS)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)(例如,Eudragit®L100-55)、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol®HS15)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus®)、聚乙二醇(PEG)以及它们的组合。

[1879] 284. 如实施方案283所述的固体口服剂型,其中所述聚合物是HPMC AS。

[1880] 285. 如实施方案284所述的固体口服剂型,其中所述(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮与HPMC AS以1:3至2:1的重量比经喷雾干燥。

[1881] 286. 如实施方案284所述的固体口服剂型,其中所述(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮与HPMC AS以1:1的重量比经喷雾干燥。

[1882] 287. 一种(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮活性药物成分(API)组合物,依据HPLC,所述组合物包含0.05%-5.0%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

[1883] 288. 一种包含200mg的稳定化的无定形化合物(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮作为活性药物成分(API)的片剂,其中依据PXRD(方法D),所述稳定化的无定形化合物在所述片剂在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后不显示结晶度。

[1884] 289. 如实施方案288所述的片剂,其中依据HPLC,所述API包含小于5.0%的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

[1885] 290. 如实施方案288或289所述的片剂,其中依据HPLC,所述API包含小于0.05%的

(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

[1886] 291. 如实施方案288-290中任一项所述的片剂,所述片剂具有小于800mg的总重量。

[1887] 实施例

[1888] 本教导内容包括在实施例中提供的描述,所述描述并非旨在限制任何权利要求的范围。提供以下非限制性实施例以进一步说明本教导内容。根据本申请,本领域技术人员将理解,可在不脱离本教导内容的精神和范围的情况下在本文所提供的具体实施方案中进行许多改变,并且仍可获得类似或相似的结果。

[1889] 缩写

	ACN	乙腈	MTBE	甲基叔丁基醚
	API	活性药物成分	n-Bu	正丁基
[1890]	AUC <sub>last</sub>	从零至最后一个可测量点的曲线下面积	ND	未测定
	DCM	二氯甲烷	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	DIEA	二异丙基乙胺	NMR	核磁共振
	DMAc	二甲基乙酰胺	PTFE	聚四氟乙烯

	DMF	二甲基甲酰胺	RH	相对湿度
	DMSO	二甲亚砜	RRT	相对保留时间
	DSC	差示扫描量热法	RT	室温
	DVS	动态气相吸附	Rt	保留时间
	EtOAc	乙酸乙酯	scfh	标准立方英尺/小时
	EtOH	乙醇	SDD	喷雾干燥分散体
	FaSSIF	禁食状态模拟肠液	SEM	扫描电子显微术
	FeSSIF	进食状态模拟肠液	SGF	模拟胃液
	h	小时	SIF	模拟肠液
[1891]	HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧六氟磷酸盐	TEA	三乙胺
	HPLC	高效液相色谱法	TFA	三氟乙酸
	HPMC	乙酸琥珀酸羟丙基甲	T <sub>G</sub>	玻璃化转变温度
	AS-MG	基纤维素 MG	TGA	热重分析
	IPA	异丙醇	THF	四氢呋喃
	LCMS	液相色谱质谱法	TLC	薄层色谱法
	MeOH	甲醇	TRS	总相关物质
	MIBK	甲基异丁基酮	UPLC	超高效液相色谱法
	min	分钟	XRPD	X 射线粉末衍射

## [1892] 仪器和方法

[1893] 除非另外指示,否则在本文所述的工作实施例中使用以下仪器和方法。

[1894] X射线粉末衍射(XRPD或PXRD)

[1895] 方法A.在Si零背景支架上用Panalytical X'Pert3 Powder XRPD执行XRPD分析。相对于Panalytical 640Si粉末标准校准2 $\theta$ 位置。实验中使用的XRPD方法的详细信息列于表1中。

[1896] 表1

## 反射模式的参数

反射模式的参数	
	Cu, $\text{K}\alpha$ , $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1.544426
X 射线波长	1.544426
	$\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$ 强度比: 0.50
X 射线管设置	45 kV, 40 mA
[1897] 发散狭缝	自动
扫描模式	连续
扫描范围( $^\circ 2\theta$ )	$3^\circ - 40^\circ$
步长( $^\circ 2\theta$ )	0.0262606
扫描速度( $^\circ/\text{s}$ )	0.066482

[1898] 方法B.使用Rigaku X射线粉末衍射仪MiniFlex 600执行XRPD分析,参数列于表2中。

[1899] 表2

[1900]

参数	设置
索勒(入射)	5.0度
IHS	10.0 mm
SS	1.250度
DS	1.250度
索勒(接收)	5.0度
RS	0.3 mm
扫描轴	$\theta/2\theta$
模式	连续
起始(度)	2.0000
停止(度)	40.0000
步长(度)	0.020
速度(度/分钟)	2.5
旋转	是
电压(kV)	40
电流(mA)	15

[1901] 方法C.使用Panalytical X' Pert3粉末衍射仪在反射模式下执行XRPD分析。实验中使用的XRPD方法的详细信息如下:

参数	
X 射线波长	CuK $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å): 1.540598, K $\alpha$ 2 (Å): 1.544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 强度比: 0.50
X 射线管设置	45 kV, 40 mA
[1902] 发散狭缝(°)	1/8
扫描模式	连续
扫描范围(°2 $\theta$ )	3° - 40°
扫描步进时间(s)	46.665
步长(°2 $\theta$ )	0.0263
测试时间	约 5 min

[1903] 方法D.使用以下参数执行XRPD分析:

参数	
起始位置(°2 $\theta$ )	2.00
停止位置(°2 $\theta$ )	40.00
[1904] DS (°)	1.250
RS (mm)	0.3
SS (°)	1.250
步长(°)	0.02
速率(°/分钟)	0.50

[1905] 热分析(TGA和DSC)

[1906] 方法A.使用来自TA Instruments的TA Q500 TGA进行TGA。使用来自TA Instruments的TA Q2000 DSC进行DSC。所使用的详细参数列于表3中。

[1907] 表3

参数	TGA	DSC
方法	升温	升温
[1908] 样品盘	铂, 敞开式	铝, 卷边式
温度	RT - 所需温度	25°C - 所需温度
加热速率	10°C/min	10°C/min
参数	TGA	DSC
[1909] 吹扫气体	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

[1910] 方法B.DSC分析采用以下程序进行:在1.00°C下进行DSC调制60秒,以2°C/min的升温速率升至250°C。使用20°C至25°C的备用温度范围。

[1911] 动态气相吸附

[1912] 使用Surface Measurement System (SMS) DVS Intrinsic测量动态气相吸附 (DVS)。DVS分析的参数列于表4中。

[1913] 表4

参数	值
温度	25°C
样本量	10-20 mg
气体和流速	N <sub>2</sub> , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最短 dm/dt 稳定持续时	10 min
最大平衡时间	360 min
RH 范围	室内 RH-95% RH-0% RH-95% RH
RH 步长	10%

[1915] 高压液相色谱法 (HPLC)

[1916] 方法A.使用分别在表5和表6中列出的HPLC参数和梯度用于样品分析。

[1917] 表5

参数	条件
HPLC 系统	Waters Alliance HPLC, 配备 UV 检测器

[1918]

柱	Aglient ZORBAX StableBond-Aq, 4.6x 150mm, 3.5 $\mu$ m, 部件编号 863953-914
柱温	40.0 $\pm$ 3.0°C
样品温度	环境
检测波长	210nm
稀释剂	25:75 水:ACN (v/v)
流动相 A	[90:10] 20mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O, pH 2.0 : ACN (v/v)
流动相 B	[20:80] 20mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O, pH 2.0 : ACN (v/v)
洗针液	50:50 MeOH:水 (v/v)
洗柱塞密封垫液/清洗液	10:90 MeOH:水 (v/v)
注入体积	20 $\mu$ L

[1919]

[1920] 表6

时间(分钟)	流速 (mL/min)	%流动相A	%流动相B
0.0	1.0	100.0	0.0

[1921]

5.0	1.0	80.0	20.0
18.0	1.0	40.0	60.0
20.0	1.0	0.0	100.0
24.0	1.0	0.0	100.0
25.0	1.0	100.0	0.0
35.0	1.0	100.0	0.0

[1922] 超高效液相色谱法

[1923] 使用分别在表7和表8中公开的UPLC参数和线性方法梯度用于样品分析。

[1924] 表7

参数	条件
系统	Waters H-Class UPLC, 配备 TUV 检测器
柱	Acquity UPLC BEH Shield RP18, 2.1 x 50 mm, 1.7 $\mu$ m
柱温	40.0 $\pm$ 3.0 $^{\circ}$ C
样品温度	环境

[1925]

参数	条件
流动相 A	含 0.1%磷酸的[90:10]水:ACN
流动相 B/洗针液	含 0.1%磷酸的 ACN
流速	0.500 mL/min
梯度	参见表 8
注入体积	2.0 $\mu$ L
运行时间	6.50 分钟
检测波长	293 nm
采样率	20 点/秒

[1926]

[1927] 表8

[1928]

时间(分钟)	流速(mL/min)	%流动相A	%流动相B
0.00	0.500	100.0	0.0
1.00	0.500	100.0	0.0
3.50	0.500	0.0	100.0
4.00	0.500	0.0	100.0
4.01	0.500	100.0	0.0
6.50	0.500	100.0	0.0

[1929] 水含量

[1930] 通过USP<921>方法1c测定水含量。

[1931] 溶出度

[1932] 除非另外指示,否则按照USP<711>用USP装置2(桨)进行片剂的溶出。通过使用反

相梯度UPLC方法相对于外部参考标准物进行定量来实现测定的确定。UPLC方法利用Acquity UPLC BEH Shield柱,使用两种流动相,这两种流动相均由乙腈、水和磷酸盐缓冲液组成。

[1933] 实施例1-(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(1)的合成

[1934] PKR活化化合物1可通过本文所述的方法以及图1和图2所示的反应方案获得。化合物1的分子量为457.50Da。

[1935] 步骤1. 2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯(3)

[1936] 向清洗过的且在惰性氮气气氛中保持的100mL圆底烧瓶中放入n-BuLi的己烷溶液(2.5M,2mL,5.0mmol,0.54当量)和n-Bu<sub>2</sub>Mg的庚烷溶液(1.0M,4.8mL,4.8mmol,0.53当量)。将所得溶液在RT(20℃)下搅拌10min。随后逐滴添加7-溴-2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶(2g,9.26mmol,1.00当量)的四氢呋喃(16mL)溶液,在-10℃下搅拌10min。将所得混合物在-10℃下搅拌1h。将反应混合物在-10℃下缓慢添加到磺酰氯溶液(16mL)中。将所得混合物在-10℃下搅拌0.5h。接着通过在0℃下小心添加30mL饱和氯化铵溶液来淬灭反应。用3x50 mL二氯甲烷萃取所得混合物。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱而纯化。得到1.3g(60%)呈白色固体状的2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯。LCMS m/z: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub>S计算值:235.64;实验值:236[M+H]<sup>+</sup>。

[1937] 步骤2. 5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(4)

[1938] 向100mL圆底烧瓶中放入2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯(1.3g,5.52mmol,1.00当量)、1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(1.16g,5.52mmol)、二氯甲烷(40mL)和三乙胺(1.39g,13.74mmol,2.49当量)。将溶液在20℃下搅拌2h,接着用40mL水稀释。将所得混合物用3x30 mL二氯甲烷萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱而纯化。得到1.2g(53%)呈黄色固体状的5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯。LCMS m/z: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S计算值:409.46;实验值:410[M+H]<sup>+</sup>。

[1939] 步骤3. 2-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯(5)

[1940] 向100mL圆底烧瓶中放入5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(1.2g,2.93mmol,1.00当量)、二氯甲烷(30mL)和三氟乙酸(6mL)。将溶液在20℃下搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物溶解在10mL甲醇中,并用碳酸氢钠(2mol/L)将pH值调节至8。将所得溶液用3x10 mL二氯甲烷萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱而纯化。得到650mg(72%)呈黄色固体状的2-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯。LCMS m/z: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S计算值:309.34;实验值:310[M+H]<sup>+</sup>。

[1941] 步骤4. (S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,

2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(1)和(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(2)

[1942] 向100mL圆底烧瓶中放入2-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯(150mg,0.48mmol,1.00当量)、3-羟基-2-苯基丙酸(97mg,0.58mmol,1.20当量)、二氯甲烷(10mL)、HATU(369mg,0.97mmol,2.00当量)和DIEA(188mg,1.46mmol,3.00当量)。将所得溶液在20℃下搅拌过夜。将反应混合物用20mL水稀释,接着用3x20 mL二氯甲烷萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱而纯化,并通过制备型HPLC(柱: XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5µm,19mm x 250mm;流动相A:水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),流动相B:MeCN;梯度:15%B至45%B历时8min;流速:20mL/min;UV检测器:254nm)进一步纯化。通过制备型手性HPLC(柱, Daicel CHIRALPAK® IF, 2.0cm x 25cm, 5µm;流动相A: DCM,相B:MeOH(保持60%MeOH 15min);流速:16mL/min;检测器,UV 254&220nm)分离两种对映体。产生峰1(2,Rt:8.47min)9.0mg(4%)呈黄色固体状的(R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮;和峰2(1,Rt:11.83min)10.6mg(5%)呈黄色固体状的(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮。

[1943] (1):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.13(d,J=2.0Hz,1H),7.61(d,J=2.0Hz,1H),7.31-7.20(m,5H),4.75(t,J=5.2Hz,1H),4.50-4.47(m,2H),4.40-4.36(m,1H),4.32-4.29(m,2H),4.11-3.87(m,8H),3.80-3.77(m,1H),3.44-3.41(m,1H)。LC-MS(ESI)m/z:C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S:计算值:457.13;实验值:458.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1944] (2):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.13(d,J=2.0Hz,1H),7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.31-7.18(m,5H),4.75(t,J=5.2Hz,1H),4.52-4.45(m,2H),4.40-4.36(m,1H),4.34-4.26(m,2H),4.11-3.87(m,8H),3.80-3.78(m,1H),3.44-3.43(m,1H)。LC-MS(ESI)m/z:C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S:计算值:457.13;实验值:458.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1945] 步骤5.(S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(1)

[1946] 或者,化合物1可使用此处描述为步骤5的程序来合成。

[1947] 通过制备型SFC在以下条件下分离3-羟基-2-苯基丙酸(1g):仪器名称:SHIMADZU LC-20AD,LC参数:泵模式:二元梯度,泵B起始浓度:100.0%,总流速:170mL/min,A相,B相:MeOH(0.1%HAC),柱名称:CHIRALPAK AD-H,长度:100mm,内径:4.6mm,粒度:5µm,柱温:20℃,PDA型号:SPD-M20A,波长:190nm至500nm。得到峰1:(Rt=5.76min)380mg呈白色固体状的(S)-3-羟基-2-苯基丙酸和峰2:(Rt=6.87min)370mg呈白色固体状的(R)-3-羟基-2-苯基丙酸。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δpp m 12.31(br s,1H),7.40-7.20(m,5H),4.94(br s,1H),3.92(t,J=9Hz,1H),3.67-3.54(m,2H)。S-对映体:α<sub>D</sub><sup>16.7</sup>=-110(C 0.02,水);[文献:-79]R-对映体:α<sub>D</sub><sup>16.7</sup>=+125(C 0.02,水)。

[1948] 将7-((3,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)-2,3-二氢-[1,4]二

氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶(130.9mg,0.423mmol)的DMF(2.5ml)溶液在冰浴上冷却,接着用(S)-3-羟基-2-苯基丙酸(84.8mg,0.510mmol)、HATU(195.5mg,0.514mmol)和DIEA(0.30mL,1.718mmol)处理并在环境温度下搅拌过夜。将溶液用EtOAc(20mL)稀释,依次用水(20mL)和盐水(2x20 mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,用硅胶处理,并减压蒸发。通过Biotage MPLC(10g硅胶柱,0%至5%MeOH的DCM溶液)对该材料进行色谱分离,得到白色的略带粘性的固体。将样品重新吸附到硅胶上并进行色谱分离(10g硅胶柱,0%至100%EtOAc的己烷溶液),得到呈白色固体状的(2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-羟基-2-苯基丙-1-酮(106.5mg,0.233mmol,55%收率)。

[1949] 实施例2-化合物1的A型的制备和表征

[1950] 化合物1的A型的制备

[1951] 向顶置搅拌的、具有温度探针和N<sub>2</sub>入口的1L圆底烧瓶中装入7-((3,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶(33.24g,96mmol)、(S)-3-羟基-2-苯基丙酸(19.08g,115mmol)和DMF(361ml)。将混合物冷却至0℃,添加HATU(43.7g,115mmol),观察到轻微的约5℃的放热。在20分钟内滴加DIEA(70.2ml,402mmol),并将罐保持在接近0℃。将反应混合物在2h后取样,接着在3h后取样。3h后,再添加50mL DMF以稀释反应混合物。

[1952] 在0℃下3.5h后,将37体积的DCM添加到反应混合物中,将溶液转移到4L分液漏斗中并用水(2060mL)洗涤。接着将有机层用3x 2060mL盐水(26%W/W NaCl)洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥过夜。将溶液在旋转蒸发仪上浓缩,得到蜡状白色固体(>80g)。

[1953] 将固体用500mL 5:4EtOAc/己烷研磨,过滤,用100mL 1:1EtOAc/己烷洗涤,并在环境温度下在真空烘箱中干燥,得到50.3g白色固体。

[1954] 将所得材料在研钵中研磨,装入顶置搅拌的3L圆底烧瓶中并用1900mL乙醇浆化。将浆液加热至76℃,并滴加水。添加40mL水后,用布氏漏斗过滤混合物。将滤液装回圆底烧瓶中,搅拌过夜,并缓慢冷却至室温。

[1955] 将所得浆液冷却至10℃,搅拌1h,并过滤。用100mL乙醇洗涤圆底烧瓶和滤饼。将滤饼在漏斗上干燥1h,在真空烘箱中在室温下过夜,得到38.43g呈白色固体状的化合物1,命名为化合物1的A型。

[1956] 化合物1的A型的表征

[1957] 通过XRPD(方法A)、TGA(方法A)、DSC(方法A)和DVS分析来表征A型。

[1958] A型的XRPD图描绘于图3中,并且对应的数据汇总于下表中:

位置[°2θ]	d 间距[Å]
4.61	19.19
5.80	15.24
7.22	12.25
7.68	11.50
11.21	7.89

[1959]

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
12.31	7.19
14.44	6.13
15.66	5.66
16.95	5.23
18.02	4.92
19.20	4.62
20.48	4.34
21.35	4.16
21.66	4.10
22.47	3.96
23.19	3.84
24.76	3.60
26.73	3.34
28.01	3.19
28.49	3.13
29.35	3.04
30.25	2.95
32.14	2.79
34.12	2.63
36.46	2.46

[1961] A型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位,如下表中所汇总:

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
4.6	19.2
5.8	15.2
7.2	12.2
7.7	11.5
11.2	7.9
12.3	7.2
14.4	6.1
15.7	5.7
16.9	5.2
18.0	4.9
19.2	4.6
20.5	4.3
21.3	4.2
21.7	4.1
22.5	4.0
23.2	3.8

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[1963]	24.8	3.6
	26.7	3.3
	28.0	3.2
	28.5	3.1
	29.4	3.0
	30.3	3.0
	32.1	2.8
	34.1	2.6
	36.5	2.5

[1964] A型的TGA和DSC曲线示于图4中。如图4所示,A型经TGA测定在至100℃时显示1.9%的重量损失,并且经DSC测定在85.9℃(峰值温度)和146.0℃(起始温度)显示两个吸热。

[1965] 通过如图5所示的DSC循环,将A型加热至120℃并冷却至25℃,接着加热至300℃。在第二个加热循环中在100℃以下没有观察到吸热。DSC循环后的XRPD分析显示,与A型相比,无形式变化(图3)。

[1966] DVS结果显示在至40%RH(环境条件)时吸水率为3.4%,在RT下在40%RH至80%RH下吸水率为1.0%,表明A型是吸湿性的(图6)。如通过XRPD所测定,在RT下进行DVS测试之前和之后,没有观察到A型的形式变化。

[1967] 基于上述分析数据,A型被认为是一种通道水合物。

[1968] 实施例3-化合物1的多晶型物筛选

[1969] 使用一系列结晶和固体转变方法进行多晶型物筛选实验。

[1970] 固体蒸气扩散

[1971] 使用13种不同的溶剂进行固体蒸气扩散实验。称取约15mg化合物1(A型)放入4mL小瓶中,将其放入具有3mL挥发性溶剂的20mL小瓶中。用盖密封该20mL小瓶并在RT下保存7天,以使溶剂蒸气与样品相互作用。通过XRPD分析(方法A)来表征固体,表9中汇总的结果表明获得了A型或A型和D型的混合物。

[1972] 表9

	溶剂	固体形式
	H <sub>2</sub> O	A 型
	EtOH	A 型
	甲苯	A 型
	丙酮	A 型
	ACN	A 型
	DCM	A 型
[1973]	THF	D 型+A 型
	CHCl <sub>3</sub>	A 型
	MeOH	A 型
	IPA	A 型
	1,4-二噁烷	A 型
	DMSO	A 型
	EtOAc	A 型

[1974] 4°C、RT或50°C下的浆液转化

[1975] 在RT下在不同溶剂体系中进行浆液实验。将约15mg化合物1 (A型) 悬浮于2mL玻璃小瓶中的0.3mL溶剂中。在4°C、RT或50°C下将悬浮液磁力搅拌7天后,分离出残留固体进行XRPD分析(方法A)。表10中汇总的结果表明获得了A型、B型、C型和D型或它们的混合物。

[1976] 表10

	溶剂(v:v)	温度(°C)	固体形式
	H <sub>2</sub> O		B 型
[1977]	MeOH	50°C	B 型
	EtOAc		A 型

溶剂(v:v)	温度(°C)	固体形式
MIBK		A 型
甲苯		A 型
丙酮		A 型
1,4-二噁烷	RT	C 型
DMSO/H <sub>2</sub> O (1/9)		B 型
THF		D 型
ACN	4°C	A 型
CHCl <sub>3</sub> /甲苯(1/3)		B 型+A 型
DCM/正庚烷(1/3)		A 型
EtOH		A 型
IPA		A 型
IPAc		A 型
MTBE		A 型
正庚烷		A 型
2-MeTHF		A 型
1,4-二噁烷		A 型
THF		A 型
CHCl <sub>3</sub> /MeOH (v/v, 1:3)		A 型
丙酮/H <sub>2</sub> O (v/v, 1:3)	50°C	B 型
CHCl <sub>3</sub> /EtOAc (v/v, 1:3)		A 型
ACN/IPA (v/v, 1:3)		A 型
丙酮/IPAc (v/v, 1:3)		A 型
DCM / EtOH (v/v, 1:3)		A 型
1,4-二噁烷/MeOH (v/v, 1:1)		A 型
1,4-二噁烷/甲苯(v/v, 1:1)		A 型

[1978]

[1979] 液体蒸气扩散

[1980] 将约15mg化合物1 (A型) 溶解于适当的溶剂中,在4mL小瓶中获得澄清溶液。接着将此溶液放入装有3mL反溶剂的20mL小瓶中。用盖密封该20mL小瓶并在RT下保持足以使有机蒸气与溶液相互作用的时间。7天后,分离出固体进行XRPD分析(方法A)。表11中汇总的结果

表明产生了A型和B型。

[1981] 表11

溶剂	反溶剂	固体形式
THF	MeOH	A 型
	EtOAc	A 型
1,4-二噁烷	甲苯	A 型
	MTBE	A 型
[1982] 1,4-二噁烷	MeOH	B 型
	EtOAc	A 型
	正庚烷	F 型
丙酮	H <sub>2</sub> O	B 型
	IPA	A 型
	MIBK	A 型
CHCl <sub>3</sub>	EtOH	A 型
	2-MeTHF	A 型
	IPAc	A 型

[1983] 在表12中列出的条件下进行另一系列的液体蒸气扩散实验。称取化合物1 (A型) 放入3mL玻璃小瓶中,同时添加对应的溶剂或溶剂混合物。涡旋和超声振摇后,过滤悬浮液,将滤液转移到干净的4mL壳小瓶中。添加少量化合物1 (A型) 作为晶种。随后,用带有一个针孔的聚乙烯塞子密封该壳小瓶,并将其在室温下封装在含有3mL反溶剂的20mL玻璃小瓶中进行液体蒸气扩散。通过XRPD分析(方法C)来表征实验所产生的固体形式。

[1984] 表12

化合物 1 的 量(mg)	溶剂	溶剂体积 (mL)	反溶剂	固体形式
3.0	MeOH	0.5	MTBE	B 型
10.0	ACN	0.5	MTBE	B 型
10.1	ACN	0.5	H <sub>2</sub> O	B 型
34.3	CHCl <sub>3</sub>	0.3	正戊烷	A 型
4.9	丙酮	0.5	MTBE	A 型
17.5	1,4-二噁烷	0.5	H <sub>2</sub> O	澄清溶液
[1985] 17.6	1,4-二噁烷	0.5	正庚烷	A 型
11.5	THF	0.5	MeOH	D 型
12.1	THF	0.5	EtOAc	M 型
10.4	THF	0.5	正戊烷	D 型
31.9	DMSO	0.2	H <sub>2</sub> O	A 型
10.8	DMSO	0.1	IPA	A 型
32.1	DMF	0.2	甲苯	H 型
10.9	DMF	0.1	IPAc	I 型
30.8	NMP	0.2	MTBE	J 型
10.3	NMP	0.1	H <sub>2</sub> O	澄清溶液

[1986] 缓慢蒸发

[1987] 在4种条件下进行缓慢蒸发实验。简而言之,将约15mg化合物1 (A型) 与1.0-2.5mL溶剂在4mL玻璃小瓶中混合。如果固体未完全溶解,则使用PTFE膜(孔径为0.2 $\mu$ m)过滤悬浮液,并将滤液用于后续步骤。将视觉上澄清的溶液在RT下经受蒸发,通过Parafilm<sup>®</sup> (3-5个针孔) 密封小瓶。分离出固体用于XRPD分析(方法A),表13中汇总的结果表明仅获得了A型。

[1988] 表13

溶剂	固体形式
丙酮	A 型
[1989] THF	A 型
CHCl <sub>3</sub>	A 型
DCM	A 型

[1990] 在表14中列出的条件下进行另一系列的缓慢蒸发实验。称取化合物1 (A型) 放入3mL玻璃小瓶中,同时添加对应的溶剂或溶剂混合物。涡旋和超声振摇后,过滤悬浮液,并将滤液转移到干净的4mL壳小瓶中。添加少量化合物1 (A型) 作为晶种。随后,用带有一个针孔的聚乙烯塞密封壳小瓶,并在室温下置于通风橱中以缓慢蒸发。通过XRPD分析(方法C)来表征实验所产生的固体形式。

[1991] 表14

	化合物 1 的量 (mg)	溶剂	溶剂体积 (mL)	固体形式
	3.0	MeOH	1.0	B 型
	3.2	EtOAc	1.0	B 型
	10.0	ACN	0.5	B 型
	4.6	丙酮	0.5	A 型
	10.1	THF	0.5	D 型
	5.2	MeOH/丙酮(1:1 v/v)	0.5	B 型
	3.2	EtOAc/2-MeTHF (1:1 v/v)	0.5	B 型
	4.5	丙酮/EtOH (1:1 v/v)	0.5	A 型
	4.7	丙酮/EtOAc (1:1 v/v)	0.5	A 型
[1992]	13.0	丙酮/H <sub>2</sub> O (5:1 v/v)	0.5	B 型
	13.8	ACN/EtOH (1:1 v/v)	0.5	A 型
	17.3	ACN/IPA (4:1 v/v)	0.5	A 型
	11.1	ACN/EtOAc (1:1 v/v)	0.5	A 型
	5.0	ACN/MIBK (1:1 v/v)	0.5	A 型
	14.4	ACN/2-MeTHF (1:1 v/v)	0.5	A 型
	27.7	ACN/正庚烷(10:1 v/v)	0.5	B 型
	9.8	ACN/H <sub>2</sub> O (5:1 v/v)	0.5	B 型
	7.3	DCM/IPAc (1:1 v/v)	0.5	A 型
	10.8	DCM/正庚烷(1:1 v/v)	0.5	A 型
	22.7	CHCl <sub>3</sub> /IPA (1:1 v/v)	0.5	A 型
	22.9	CHCl <sub>3</sub> /甲苯(1:1 v/v)	0.5	A 型
	化合物 1 的量 (mg)	溶剂	溶剂体积 (mL)	固体形式
[1993]	10.7	THF/EtOH (1:1 v/v)	0.5	A 型
	9.6	THF/H <sub>2</sub> O (5:1 v/v)	0.5	B 型
	32.9	1,4-二噁烷/H <sub>2</sub> O (4:1 v/v)	0.5	凝胶

[1994] 反溶剂添加

[1995] 进行总共8次反溶剂添加实验。将约15mg化合物1 (A型) 溶解于0.2-4.0mL溶剂中, 得到澄清溶液。磁力搅拌该溶液, 之后每步添加0.2mL反溶剂直至出现沉淀或反溶剂总量达到15.0mL。分离出所得到的沉淀进行XRPD分析(方法A)。表15中的结果表明产生了A型和无

定形材料。

[1996] 表15

	溶剂/反溶剂	固体形式
	DMSO/H <sub>2</sub> O	A 型+无定形
	CHCl <sub>3</sub> /庚烷	无定形
	DMSO/MeOH	无定形
[1997]	丙酮/H <sub>2</sub> O	无定形
	DMAc/IPA	无定形
	ACN/EtOH	A 型+无定形
	CHCl <sub>3</sub> /甲苯	无定形
	DCM/庚烷	无定形

[1998] 反向反溶剂添加

[1999] 进行总共2次反向反溶剂添加实验。将约15mg化合物1 (A型) 溶解于0.2mL溶剂中, 得到澄清溶液。将该溶液添加到2mL反溶剂中。分离出所得到的沉淀进行XRPD分析(方法A)。表16中汇总的结果表明产生了A型或A型和无定形材料的混合物。

[2000] 表16

	溶剂/反溶剂	固体形式
[2001]	DMSO/H <sub>2</sub> O	A 型+无定形
	CHCl <sub>3</sub> /庚烷	A 型

[2002] 缓慢冷却

[2003] 在表17中列出的条件下进行缓慢冷却实验。称取化合物1 (A型) 放入3mL玻璃小瓶中, 同时添加对应的溶剂或溶剂混合物。涡旋和超声振摇以加速溶出后, 将悬浮液置于生化培养箱中, 并在50℃下平衡30分钟。接着用注射器过滤器 (0.045μm PTFE滤膜) 过滤热悬浮液, 并将热滤液转移到干净的3mL小瓶中 (在50℃下预热)。将小瓶密封并置于培养箱中, 以0.01℃/min的速率从50℃缓慢冷却至5℃。通过XRPD分析 (方法C) 来表征实验所产生的固体形式。

[2004] 表17

	化合物 1 的 量(mg)	溶剂	溶剂体积(mL)	固体形式
	20.5	MeOH	1.5	B 型
	15.7	EtOH	1.5	A 型
	20.3	EtOAc	1.5	B 型
	14.9	MIBK	1.5	澄清溶液
[2005]	15.4	2-MeTHF	1.5	K 型
	40.3	ACN/H <sub>2</sub> O (2:1 v/v)	0.8	B 型
	40.6	丙酮/H <sub>2</sub> O (2:1 v/v)	1.0	B 型
	40.3	丙酮/正庚烷(3:1 v/v)	1.0	A 型
	40.4	1,4-二噁烷/H <sub>2</sub> O (1:1 v/v)	1.0	B 型
	39.7	THF/H <sub>2</sub> O (1:1 v/v)*	1.0	L 型

[2006] \*缓慢冷却后,仅观察到少量小晶体。将体系在5℃下保持22天,此时观察到片状晶体(L型)。

[2007] 实施例4-化合物1的B型的制备和表征

[2008] 化合物1的B型的制备

[2009] B型是通过类似于实施例3所述的浆液转化方法的方法,在50℃下由A型在甲醇中的浆液以100mg的规模制备的。

[2010] 化合物1的B型的表征

[2011] 通过XRPD(方法A)、TGA(方法A)、DSC(方法A)和DVS分析来表征B型。

[2012] B型的XRPD图描绘于图7中,并且对应的数据汇总于下表中:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.52	19.53
	8.98	9.85
	9.86	8.97
	12.37	7.15
	13.18	6.72
	15.57	5.69
	16.86	5.26
	18.21	4.87
[2013]	19.11	4.64
	19.93	4.45
	20.92	4.25
	22.19	4.00
	22.89	3.89
	23.34	3.81
	25.13	3.54
	25.80	3.45
	26.71	3.34
	28.30	3.15
	29.39	3.04

[2014] B型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位,如下表中所汇总:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
[2015]	4.5	19.5
	9.0	9.9

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2016]	9.9	9.0
	12.4	7.2
	13.2	6.7
	15.6	5.7
	16.9	5.3
	18.2	4.9
	19.1	4.6
	19.9	4.5
	20.9	4.2
	22.2	4.0
	22.9	3.9
	23.3	3.8
	25.1	3.5
	25.8	3.5
	26.7	3.3
	28.3	3.2
29.4	3.0	

[2017] B型的TGA和DSC曲线示于图8中。如图8所示,B型在至100℃时显示1.8%的重量损失,并且在138.2℃(起始温度)显示吸热,这可能是由于熔融。

[2018] 如图9所示,通过DSC循环(RT-120℃-RT-250℃),仅在139.2℃(起始温度)下观察到一个熔融吸热,在第二个加热循环中在120℃以下没有广泛吸热。

[2019] 如图10所示,B型在加热至120℃并暴露于环境条件仅一分钟后,依据即时TGA测试在至120℃时显示1.7%的重量损失。B型的正常TGA曲线显示在没有预热处理时在至120℃时2.3%的重量损失。

[2020] 通过DSC循环加热至120℃并冷却至RT后,通过XRPD分析未观察到形式变化。

[2021] 依据DVS分析(图11),显示B型在至60%RH(环境条件)时吸水率为2.9%,在RT下在60%RH至80%RH下吸水率为0.4%,表明B型是吸湿性的。如通过XRPD分析所测定,在RT下进行DVS测试之前和之后,没有观察到B型的形式变化。

[2022] 基于上述分析数据,B型被认为是一种通道水合物。

[2023] 实施例5-化合物1的C型的制备和表征

[2024] 化合物1的C型的制备

[2025] C型是通过类似于实施例3所述的浆液转化方法的方法,在RT下由A型在1,4-二噁烷中的浆液以100mg的规模制备的。

[2026] 化合物1的C型的表征

[2027] 通过XRPD(方法A)、TGA(方法A)、DSC(方法A)和DVS分析来表征C型。

[2028] C型的XRPD图描绘于图12中,并且对应的数据汇总于下表中:

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
4.55	19.43
7.34	12.05
9.07	9.75
11.17	7.92
12.29	7.20
14.51	6.11
15.66	5.66
18.34	4.84
18.85	4.71
[2029] 19.57	4.54
20.38	4.36
21.66	4.10
23.02	3.86
24.65	3.61
26.39	3.38
28.28	3.16
30.09	2.97
32.31	2.77
33.91	2.64
37.19	2.42

[2030] C型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位,如下表中所汇总:

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	4.5	19.4
	7.3	12.0
	9.1	9.7
	11.2	7.9
	12.3	7.2
	14.5	6.1
	15.7	5.7
	18.3	4.8
	18.9	4.7
[2031]	19.6	4.5
	20.4	4.4
	21.7	4.1
	23.0	3.9
	24.7	3.6
	26.4	3.4
	28.3	3.2
	30.1	3.0
	32.3	2.8
	33.9	2.6
	37.2	2.4

[2032] C型的TGA和DSC曲线示于图13中。如图13所示,C型在至100°C时显示1.0%的重量损失,并且在152.2°C(起始温度)显示吸热,这可能是由于熔融。

[2033] 通过使用DSC循环(RT-120°C-RT-250°C),仅在154.2°C(起始温度)下观察到一个熔融吸热,在第二个加热循环中在120°C以下没有广泛吸热(图14)。

[2034] 如图15所示,C型在加热至120°C并暴露于环境条件一分钟后,依据即时TGA测试在至130°C时显示0.7%的重量损失。C型的正常TGA曲线显示在没有预热处理时在至130°C时2.3%的重量损失。

[2035] 通过DSC循环加热至120°C并冷却至RT后,通过XRPD分析未观察到形式变化。

[2036] 依据DVS分析(图16),显示C型在至60%RH(环境条件)时吸水率为1.8%,在RT下在60%RH至80%RH下吸水率为0.5%,表明C型是吸湿性的。如通过XRPD分析所测定,在RT下进行DVS测试之前和之后,没有观察到C型的形式变化。

[2037] 基于上述分析数据,B型被认为是一种通道水合物。

[2038] 实施例6-化合物1的D型的制备和表征

[2039] 化合物1的D型的制备

[2040] D型是通过类似于实施例3所述的浆液转化方法的方法,在4°C下由A型在四氢呋喃(THF)中的浆液制备的。

[2041] 化合物1的D型的表征

[2042] 通过XRPD(方法A)、TGA(方法A)、DSC(方法A)和<sup>1</sup>H NMR分析来表征D型。

[2043] D型的XRPD图描绘于图17中,并且对应的数据汇总于下表中:

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2044]	4.27	20.68
	6.15	14.36
	8.71	10.16
	9.72	9.10
	12.31	7.19
	13.08	6.77
	13.76	6.44
	15.74	5.63
	18.02	4.92
	19.55	4.54
	21.90	4.06
	23.59	3.77
	24.79	3.59
	26.71	3.34

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2045]	29.50	3.03
	30.82	2.90
	31.74	2.82
	35.40	2.54
	37.84	2.38
	38.61	2.33

[2046] D型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位,如下表中所汇总:

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
4.3	20.7
6.2	14.4
8.7	10.2
9.7	9.1
12.3	7.2
13.1	6.8
13.8	6.4
15.7	5.6
18.0	4.9
[2047] 19.5	4.5
21.9	4.1
23.6	3.8
24.8	3.6
26.7	3.3
29.5	3.0
30.8	2.9
31.7	2.8
35.4	2.5
37.8	2.4
38.6	2.3

[2048] D型的TGA和DSC曲线示于图18中。如图18所示,D型经TGA测定在至130°C时显示9.6%的重量损失,并且经DSC测定在91.9°C(起始温度)显示吸热。

[2049] A型和D型的<sup>1</sup>H NMR光谱示于图19中。D型似乎是THF溶剂合物,如<sup>1</sup>H NMR光谱(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)所指示,其检测到在约1.76和约3.60ppm下THF质子的存在。

[2050] 实施例7-化合物1的E型的制备和表征

[2051] 化合物1的E型的表征

[2052] 通过XRPD(方法A)分析来表征E型。

[2053] E型的XRPD图描绘于图20中,并且对应的数据汇总于下表中:

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
4.59	19.27
8.76	10.09
9.76	9.06
12.36	7.16
13.12	6.75
13.83	6.40
15.12	5.86
15.75	5.63
16.84	5.27
17.48	5.07
18.06	4.91
19.02	4.67
20.05	4.43
[2054] 21.93	4.05
23.18	3.84
23.70	3.75
24.82	3.59
26.72	3.34
27.81	3.21
29.51	3.03
30.76	2.91
31.74	2.82
33.03	2.71
34.52	2.60
35.39	2.54
36.72	2.45
37.77	2.38
38.66	2.33

[2055] E型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位,如下表中所汇总:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.6	19.3
	8.8	10.1
	9.8	9.1
	12.4	7.2
	13.1	6.7
	13.8	6.4
	15.1	5.9
	15.8	5.6
	16.8	5.3
	17.5	5.1
	18.1	4.9
	19.0	4.7
	20.0	4.4
[2056]	21.9	4.1
	23.2	3.8
	23.7	3.8
	24.8	3.6
	26.7	3.3
	27.8	3.2
	29.5	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	33.0	2.7
	34.5	2.6
	35.4	2.5
	36.7	2.4
	37.8	2.4
	38.7	2.3

[2057] 实施例8-化合物1的F型的制备和表征

[2058] 化合物1的F型的制备

[2059] 通过在RT下在1,4-二噁烷/庚烷中进行液体蒸气扩散产生化合物1的F型。

[2060] 化合物1的F型的表征

[2061] 通过XRPD(方法A)、TGA和DSC分析(方法A)来表征F型。

[2062] F型的XRPD图示于图21中,并且对应的数据汇总于下表中:

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
5.45	16.23
10.92	8.10
12.87	6.88
14.66	6.04
16.00	5.54
16.79	5.28
17.36	5.11
18.99	4.67
20.01	4.44
20.57	4.32
[2063] 21.36	4.16
22.45	3.96
23.25	3.83
25.32	3.52
26.57	3.35
27.25	3.27
27.97	3.19
30.02	2.98
31.98	2.80
32.89	2.72
38.29	2.35
39.09	2.30

[2064] F型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位,如下表中所汇总:

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
5.4	16.2
10.9	8.1
12.9	6.9
14.7	6.0
16.0	5.5
[2065] 16.8	5.3
17.4	5.1
19.0	4.7
20.0	4.4
20.6	4.3
21.4	4.2
22.5	4.0

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2066]	23.2	3.8
	25.3	3.5
	26.6	3.4
	27.2	3.3
	28.0	3.2
	30.0	3.0
	32.0	2.8
	32.9	2.7
	38.3	2.4
	39.1	2.3

[2067] F型的TGA和DSC曲线示于图22中。如图22所示，F型经TGA测定在至120℃时显示6.2%的重量损失，并且经DSC测定在100.4℃和125.9℃(起始温度)显示两个吸热。

[2068] 实施例9-化合物1的G型的制备和表征

[2069] 化合物1的G型的制备

[2070] 在室温下由A型在甲基乙基酮中的浆液制备G型。

[2071] 化合物1的G型的表征

[2072] 通过XRPD(方法A)分析来表征G型。

[2073] G型的XRPD图描绘于图23中，并且对应的数据汇总于下表中：

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2074]	5.36	16.48
	8.73	10.13
	12.83	6.90
	14.34	6.18
	15.00	5.91
	15.79	5.61
	16.58	5.35
	18.54	4.79
	19.78	4.49
	21.35	4.16
	22.35	3.98

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2075]	23.38	3.80
	25.33	3.52
	26.43	3.37
	27.35	3.26
	30.21	2.96
	32.32	2.77
	38.04	2.37

[2076] G型的上述XRPD数据也可四舍五入到小数点后一位，如下表中所汇总：

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	5.4	16.5
	8.7	10.1
	12.8	6.9
	14.3	6.2
	15.0	5.9
	15.8	5.6
	16.6	5.3
	18.5	4.8
[2077]	19.8	4.5
	21.3	4.2
	22.3	4.0
	23.4	3.8
	25.3	3.5
	26.4	3.4
	27.4	3.3
	30.2	3.0
	32.3	2.8
	38.0	2.4

[2078] 实施例10-化合物1的H型的制备和表征

[2079] 化合物1的H型的制备

[2080] 如实施例3所述,通过液体蒸气扩散来制备H型。

[2081] 化合物1的H型的表征

[2082] 通过XRPD(方法C)分析来表征H型。

[2083] H型的XRPD图描绘于图24中,并且对应的数据汇总于下表中:

[2084]

位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
5.8	15.3
8.4	10.5
11.5	7.7
12.4	7.2
13.1	6.8
13.7	6.5
14.7	6.0
14.9	5.9
16.0	5.6
16.2	5.5
16.6	5.4
16.9	5.3
17.3	5.1
17.7	5.0
18.3	4.8
19.5	4.6
20.0	4.4
21.3	4.2
21.9	4.1
23.1	3.9
23.6	3.8
23.9	3.7
24.4	3.7
24.9	3.6
25.1	3.5
25.4	3.5
26.2	3.4
27.4	3.3
28.1	3.2
28.4	3.1
29.3	3.0
29.7	3.0
30.4	2.9
31.0	2.9
32.7	2.7
33.4	2.7
34.1	2.6

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2085]	34.8	2.6
	35.5	2.5
	35.8	2.5
	36.4	2.5
	37.1	2.4
	38.5	2.3

[2086] 实施例11-化合物1的I型的制备和表征

[2087] 化合物1的I型的制备

[2088] 如实施例3所述,通过液体蒸气扩散来制备I型。

[2089] 化合物1的I型的表征

[2090] 通过XRPD(方法C)分析来表征I型。

[2091] I型的XRPD图描绘于图25中,并且对应的数据汇总于下表中:

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2092]	5.2	17.1
	8.8	10.1
	10.3	8.6
	12.6	7.0
	14.6	6.1
	15.5	5.7
	16.1	5.5
	16.3	5.4
	16.6	5.3
	17.1	5.2
	17.6	5.0
	18.7	4.7
	18.9	4.7
	20.2	4.4
	20.5	4.3
	20.7	4.3
	21.1	4.2
	21.5	4.1
	22.0	4.0
22.3	4.0	

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	23.7	3.8
	24.8	3.6
	25.2	3.5
	26.0	3.4
	26.3	3.4
	26.5	3.4
	26.8	3.3
	27.0	3.3
	27.5	3.2
	27.7	3.2
	28.1	3.2
[2093]	29.6	3.0
	30.0	3.0
	30.4	2.9
	31.3	2.9
	32.0	2.8
	32.5	2.8
	33.2	2.7
	34.0	2.6
	34.6	2.6
	36.9	2.4
	38.2	2.4
	38.9	2.3
	39.5	2.3

[2094] 实施例12-化合物1的J型的制备和表征

[2095] 化合物1的J型的制备

[2096] 如实施例3所述,通过液体蒸气扩散来制备J型。

[2097] 化合物1的J型的表征

[2098] 通过XRPD(方法C)分析来表征J型。

[2099] J型的XRPD图描绘于图26中,并且对应的数据汇总于下表中:

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
[2100]	4.5	19.5
	5.7	15.4

位置[°2θ]	d 间距[Å]
7.1	12.7
7.7	11.5
9.1	9.7
10.5	8.4
11.2	7.9
11.7	7.5
12.3	7.2
12.9	6.8
14.3	6.2
14.5	6.1
15.4	5.8
15.7	5.7
16.3	5.4
17.3	5.1
18.3	4.9
18.7	4.7
19.3	4.6
19.6	4.5
20.5	4.3
21.2	4.2
21.5	4.1
22.8	3.9
23.1	3.8
23.6	3.8
24.1	3.7
24.5	3.6
25.2	3.5
25.9	3.4
26.4	3.4
27.8	3.2
29.3	3.0
36.2	2.5
37.0	2.4

[2101]

[2102] 实施例13-化合物1的K型的制备和表征

[2103] 化合物1的K型的制备

[2104] 如实施例3所述,通过缓慢冷却来制备K型。

[2105] 化合物1的K型的表征

[2106] 通过XRPD(方法C)分析来表征K型。

[2107] K型的XRPD图描绘于图27中,并且对应的数据汇总于下表中:

	位置[°2θ]	d 间距[Å]
	4.6	19.2
	9.3	9.5
	10.1	8.7
	12.9	6.8
	13.9	6.4
	14.7	6.0
	15.4	5.7
	15.6	5.7
	16.1	5.5
	17.8	5.0
	18.3	4.9
	18.6	4.8
	19.3	4.6
	20.0	4.4
[2108]	20.7	4.3
	21.6	4.1
	21.9	4.1
	22.9	3.9
	23.2	3.8
	24.4	3.6
	25.0	3.6
	25.5	3.5
	26.0	3.4
	27.4	3.3
	28.8	3.1
	29.2	3.1
	30.7	2.9
	31.1	2.9
	32.7	2.7
	36.3	2.5

[2109] 实施例14-化合物1的L型的制备和表征

[2110] 化合物1的L型的制备

[2111] 如实施例3所述,通过缓慢冷却来制备L型。

[2112] 化合物1的L型的表征

[2113] 通过XRPD(方法C)分析来表征L型。

[2114] L型的XRPD图描绘于图28中,并且对应的数据汇总于下表中:

位置[°2θ]	d 间距[Å]
5.9	14.9
8.4	10.5
11.9	7.5
13.3	6.6
14.7	6.0
15.0	5.9
16.2	5.5
16.7	5.3
16.9	5.2
17.8	5.0
18.9	4.7
20.4	4.4
21.2	4.2
21.6	4.1
22.2	4.0
[2115] 23.9	3.7
24.6	3.6
25.5	3.5
25.7	3.5
26.1	3.4
26.8	3.3
28.1	3.2
28.8	3.1
29.9	3.0
30.6	2.9
31.9	2.8
32.4	2.8
33.6	2.7
34.2	2.6
35.6	2.5
36.1	2.5
38.2	2.4

[2116] 单晶X射线分析揭示L型是化合物1的THF/水共溶剂合物,其中化合物1、THF和水以1:1:1的比例存在。

[2117] 实施例15-化合物1的M型的制备和表征

[2118] 化合物1的M型的制备

[2119] 如实施例3所述,通过液体蒸气扩散来制备M型。

[2120] 化合物1的M型的表征

[2121] 通过XRPD(方法C)分析来表征M型。

[2122] M型的XRPD图描绘于图29中,并且对应的数据汇总于下表中:

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	4.5	19.5
	5.8	15.3
	6.1	14.4
	8.7	10.2
	9.0	9.9
	9.7	9.1
	12.3	7.2
	13.1	6.8
	13.7	6.4
	14.5	6.1
	15.1	5.9
[2123]	15.6	5.7
	16.8	5.3
	17.4	5.1
	18.0	4.9
	18.5	4.8
	19.5	4.5
	20.0	4.4
	21.4	4.1
	21.9	4.1
	22.3	4.0
	22.9	3.9
	23.3	3.8
	23.5	3.8

	位置[°2 $\theta$ ]	d 间距[Å]
	24.1	3.7
	25.0	3.6
	25.8	3.5
	26.3	3.4
	26.7	3.3
	27.8	3.2
[2124]	28.1	3.2
	29.4	3.0
	30.8	2.9
	31.7	2.8
	33.0	2.7
	35.3	2.5
	37.8	2.4
	38.6	2.3

[2125] 实施例16-化合物1的喷雾干燥分散体的制备和表征

[2126] 制备化合物1的喷雾干燥分散体(SDD)。SDD由化合物1和聚合物(羟丙基甲基纤维素AS-MG)以1:3的重量比构成。将化合物1和聚合物溶解于有机溶剂(二氯甲烷和甲醇)中并喷雾干燥以获得无定形的无定形药物物质。包含化合物1和HPMC AS(1:3)的SDD在本文中称为SDD 0。

[2127] 根据表18,在80:20DCM:甲醇中制备7.8%固体含量(1:3化合物1:HPMC AS-MG)的喷雾溶液。使用0.966的API校正因子来制备喷雾溶液。通过将DCM和甲醇添加到36L不锈钢混合容器中来制备喷雾溶液。将HPMC AS-MG添加到溶剂体系中,同时用自上而下的混合器在中等涡旋下混合。接着将化合物1添加到该溶液中。该溶液具有黄色/棕色澄清外观,但在溶液中可见白色纤维颗粒。

[2128] 表18

	组分	制剂%	重量, g
[2129]	化合物 1	2.00%	595.0
	HPMC AS-MG	5.81%	1724.3
	DCM	73.75%	21896.0

	组分	制剂%	重量, g
[2130]	甲醇	18.44%	5474.0
	总计	100.0%	29689.3

[2131] 校正因子:0.9660

[2132] 根据表19设置Mobile Minor喷雾干燥装置,并在喷雾前温热约一小时。在活性溶液之前喷洒洗涤溶液(80:20DCM:甲醇)以使喷嘴平衡。按照表19中的设置喷洒化合物1活性溶液。将喷雾干燥分散体在Shel真空烘箱中在50°C和-25英寸Hg真空中在15scfh的氮气吹扫下干燥过夜(约20小时)。通过GC分析确认所得喷雾干燥分散体是干燥的。本次运行产生了约2.1kg喷雾干燥分散体。

[2133] 表19

参数	设定点
串联过滤器	Swagelok 140 $\mu$ m不锈钢
喷嘴	0.3mm,60°角
进气流量	80kg/h
进气温度	104°C
泵冲程长度	5.70mm
喷嘴压力	600psi
进料速率(g/min)	184g/min
出口温度(°C)	36
设定冷凝器空气温度(°C)	-10
实际冷凝器空气温度(°C)	-3
冷却器温度(°C)	-20
进料温度	环境

[2135] 分别如图30和图31所示,通过XRPD(方法B)和DSC分析(环境至200°C,2°C/min升温速率)来表征SDD。SDD被确定为均质和无定形的,如无定形衍射图所示,没有结晶熔体且在100°C下无单一T<sub>g</sub>。

[2136] 实施例17-化合物1的喷雾干燥分散体(SDD)在大鼠和小鼠中的生物利用度

[2137] 通过给予由分散在水性媒介物(0.5%羟丙基甲基纤维素的水溶液)中的化合物1和HPMC AS-MG(1:3)(SDD 0,可如实施例16所述制备)构成的SDD来评估化合物1在大鼠和小鼠中的全身性暴露。以500mg/kg给予大鼠的SDD制剂(“500mpk SDD”)显示其AUC<sub>last</sub>是使用标准制剂(由在10%丙二醇、10%氢化蓖麻油(Cremophore)、80%水中的化合物1(A型)构成的“300mpk混悬剂”)获得的最大暴露量的40倍,如表20和图32所示。此外,评估了由化合物1(A型)的纳米粒子构成的500mpk纳米混悬剂的暴露量,如图32所示。在小鼠中也观察到SDD制剂的稳健暴露。

[2138] 表20

	动物	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)
[2139]	大鼠	3.22	1.67	44400	180603
	小鼠	2.54	0.5	75200	113369

[2140] 实施例18-化合物1的喷雾干燥分散体在猴子中的生物利用度

[2141] 在猴子中评估了几种化合物1的制剂,包括由化合物1和HPMC AS-MG(1:3)构成的SDD(SDD 0,可如实施例16所述制备)。测试制剂的组成列于表21中。

[2142] 表21

	制剂	剂型	组成
[2143]	制剂#1 (含胆汁盐)	胶囊; 0号白色不透明明胶	化合物1(A型), 微粉化 49.9% Avicel PH101 23.5% AcDiSol 5.0% SLS 10.1% 牛磺胆酸钠 10.0% 硬脂酸镁 0.5% 二氧化硅 1.0%
	制剂#2 (配制胶囊)	胶囊; 0号白色不透明明胶	化合物1(A型)微粉化 API 49.9% Avicel PH101 33.3%

制剂	剂型	组成
		AcDiSol 5.0% SLS 10.3% 硬脂酸镁 0.5% SiO <sub>2</sub> 1.0%
[2144] 制剂#3 (微粉填充物)	胶囊; 0 号白色不透明明胶	仅化合物 1 (A 型)微粉化 API
制剂#4 (SDD)	混悬剂	化合物 1 喷雾干燥分散体 0.5%羟丙基甲基纤维素水溶液

[2145] 在猴子中评估了制剂的药代动力学参数,并示于图33中。曲线显示,与囊封制剂(制剂1、2和3)相比,SDD制剂(制剂4)显著提高了总体暴露量。SDD制剂的生物利用度提高了约50%-62%,在相当于100mg的剂量下比其他制剂高出数倍。

[2146] 实施例19-化合物1的A型和化合物1的喷雾干燥分散体在生物相关介质中的时间依赖性溶解度

[2147] 评价化合物1的A型在水性介质中的溶解度。用固体内容物使化合物1的A型的水溶性样品饱和。将样品在37℃下振摇24小时。每种水性介质也在30分钟后取样,并使用与待用于t=24小时样品相同的程序进行过滤/稀释。仅在24小时平衡后测量样品pH值。

[2148] 平衡24小时后,测量饱和样品的pH值,并将混合物通过0.22μm尼龙过滤器以15,000rpm离心约2分钟。将所有离心后的样品用方法稀释剂稀释并通过HPLC(方法A)分析。如果过夜平衡后没有固体存在,则溶解度报告为“≥”测定值。所报告的浓度基于标称方法的单点校准,并报告为游离形式。结果示于表22和图34中。

[2149] 表22

样品	t=30 分钟溶解度 (μg/mL)	t=24 小时溶解度 (μg/mL)	测得的 pH (24 小时后)
水	36.29	24.98	8.69
50 mM 磷酸盐 pH 2.0	35.31	24.16	1.98
[2150] 50 mM 柠檬酸盐 pH 5.0	32.53	23.49	5.01
50 mM 磷酸盐 pH 7.4	33.43	22.72	7.36
模拟胃液(SGF)	39.65	26.60	1.07
禁食状态模拟肠液 (FaSSIF)	45.84	30.48	6.52
进食状态模拟肠液 (FeSSIF)	67.04	48.18	5.01

[2151] 在24小时内的不同时间点评估1:3化合物1:HPMC-AS-MG喷雾干燥分散体(SDD 0,

可如实施例16所述制备)在水性介质中的溶解度。通过向1.5mL溶剂中添加约10mg SDD材料,为每个预期时间点制备单独的饱和样品。将样品在37°C下置于600RPM热摇床上,并在t = 2min、5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h和24h拉动。将混合物通过0.22 $\mu$ m尼龙过滤器以15,000rpm离心约5分钟。将所有离心后的样品用方法稀释剂稀释并通过HPLC(方法A)分析。仅在24小时时测量样品pH值。结果示于表23和图35中。

[2152] 表23

介质	实际时间(min)时的溶解度( $\mu$ g/mL)									最终 pH
	2	8	15	29	59	120	240	360	1435	
50 mM 磷酸盐 pH 2	16 9.5	20 7.2	23 8.7	25 8.9	28 8.4	278. 0	25 8.5	27 6.0	65. 0	1.91
50 mM 柠檬酸盐 pH 5	16 3.5	21 3.2	23 9.1	26 0.5	28 1.7	244. 9	24 5.7	24 8.1	14 9.1	4.96
50 mM 磷酸盐 pH 7.4	14 8.4	13 8.6	86. 1	83. 1	11 7.3	38.1	22. 8	25. 6	15. 5	7.19
水	20	13	80.	65.	64.	58.8	64.	50.	48.	5.11

介质	实际时间(min)时的溶解度( $\mu$ g/mL)									最终 pH
	2	8	15	29	59	120	240	360	1435	
	3.7	2.4	4	7	0		3	9	9	
SGF	19 9.8	22 5.7	27 2.8	28 9.9	29 9.6	276. 8	27 3.5	25 6.7	12 5.1	1.05
FASSIF	17 5.5	16 0.0	12 0.5	12 8.5	16 4.1	500 5.9 <sup>1</sup>	72. 4	67. 7	46. 4	5.65
FeSSIF	41 3.1	45 3.5	49 0.1	53 6.0	53 2.9	536. 0	55 8.5	52 2.2	76. 2	5.02

[2155] <sup>1</sup>在离心过滤器中观察到的固体,在过饱和的情况下重悬,但高值表明过滤器有故障。时间点从图35中的溶解度曲线中删去。

[2156] SDD的溶解度是显著的,尤其是在较早的时间点。四小时后SDD在FaSSIF中的溶解度为72.4 $\mu$ g/mL,在FeSSIF中的溶解度为558.5 $\mu$ g/mL。SDD在SGF中的四小时溶解度为273.5 $\mu$ g/mL。在所有所测水性介质中平衡24小时后,溶解度下降。

[2157] 实施例20-化合物1的喷雾干燥分散体的稳定性评估

[2158] 在表24中列出的条件下,对两个不同批次的1:3化合物1:HPMC-AS-MG喷雾干燥分散体(SDD 0,可如实施例16所述制备)进行稳定性研究。针对每个批次和储存条件的稳定性研究结果报告在表24中确定的表格中。批次1在5个月时间点和批次2在1个月时间点的结果与T=0时间点保持一致。

[2159] 表24

批次编号	容器	储存条件	表
[2160] 批次 1	双袋 LDPE 袋，拉链扎紧，在密封的聚酯薄膜袋内，带有 1g 干燥剂包	2°C-8°C/环境 RH 25±2°C/60±5% RH	表 25 表 26
批次 2	双袋 LDPE 袋，拉链扎紧，在密封的聚酯薄膜袋内，带有 1g 干燥剂包	2°C-8°C/环境 RH 25±2°C/60±5% RH 40±2°C/75±5% RH	表 27 表 28 表 29

[2161] 表25

储存条件：2-8°C/环境 RH	批次 1	
测试方法	时间点(月)	
	0	5
[2162] 水含量	2.12%	1.07%
DSC (方法 B)	T <sub>G</sub> , 97.707°C, 不存在熔融	T <sub>G</sub> , 97.555°C, 不存在熔融
XRPD (方法 D)	没有观察到可测量的结晶材料	没有可测量的结晶材料

[2163] 表26

储存条件：25±2°C/60±5% RH	批次 1	
测试方法	时间点(月)	
	0	5
[2164] 水含量	2.12%	1.03%
DSC (方法 B)	T <sub>G</sub> , 97.707°C, 不存在熔融	T <sub>G</sub> , 98.630°C, 不存在熔融
XRPD (方法 D)	没有观察到可测量的结晶材料	没有观察到可测量的结晶材料

[2165] 表27

[2166]	储存条件: 2-8°C/环境 RH	批次 2	
	测试方法	时间点(月)	
		0	1
	水含量	1.24%	0.95%
	DSC (方法 B)	T <sub>G</sub> , 100.345°C, 不存在熔融	T <sub>G</sub> , 99.456°C, 不存在熔融
	XRPD (方法 D)	XRPD 衍射图显示 无任何明显峰的无 定形晕	XRPD 衍射图显 示无任何明显峰 的无定形晕

[2167] 表28

[2168]	储存条件: 25±2°C/60±5% RH	批次 2	
	测试方法	时间点(月)	
		0	1
	水含量	1.24%	0.77%
	DSC (方法 B)	T <sub>G</sub> , 100.345°C, 不存在熔融	T <sub>G</sub> , 99.343°C, 不存在熔融
	XRPD (方法 D)	XRPD 衍射图显示 无任何明显峰的无 定形晕	XRPD 衍射图显 示无任何明显峰 的无定形晕

[2169] 表29

[2170]	储存条件: 40±2°C/75±5% RH	批次 2	
	测试方法	时间点(月)	
		0	1
	水含量	1.24%	0.74%
	DSC (方法 B)	T <sub>G</sub> , 100.345°C, 不存在熔融	T <sub>G</sub> , 98.367°C, 不存在熔融
	XRPD (方法 D)	XRPD 衍射图显示 无任何明显峰的无 定形晕	XRPD 衍射图显 示无任何明显峰 的无定形晕

[2171] 实施例21-化合物1的喷雾干燥分散体的制备和表征

[2172] 在80:20DCM:MeOH中以8%的固体含量制备具有不同比例的化合物1与聚合物(羟丙基甲基纤维素AS-MG)的喷雾溶液(表30)。使用Procept 4M8-Trix部件采用表31中详述的设置对喷雾溶液进行喷雾干燥。将所得喷雾干燥分散体(SDD)在50°C、-25英寸Hg下在氮气

吹扫的真空烘箱中干燥19小时。通过XRPD分析(方法D;图36)和DSC分析(方法B;图37)评估SDD。通过PXRD分析,SDD表现为无定形的,没有观察到结晶衍射峰。对于所有分散体,通过DSC观察到单个明确限定的 $T_g$ 。没有观察到熔融吸热,进一步验证了所有喷雾干燥分散体的无定形性质。对干燥19小时的喷雾干燥分散体的残余溶剂分析表明二氯甲烷的水平不同。观察到的趋势是二氯甲烷的水平随着化合物1与聚合物的比例增加而增加。

[2173] 表30

样品	重量比 (化合物 1:聚合物)	%化合物 1	%聚合物
[2174] SDD 1	2:3	40%	60%
SDD 2	1:1	50%	50%
SDD 3	2:1	66.7%	33.3%
SDD 4	3:1	75%	25%

[2175] 表31

参数	设置
[2176] 喷嘴孔口	1.0mm
进气速度	0.35-0.39m <sup>3</sup> /min
入口温度	50°C - 60°C
流速	约10g/min
泵速	70% - 80%
原子气体流量	15L/min
出口温度	36°C

[2177] 实施例22-化合物1的喷雾干燥分散体的制备和表征

[2178] 在80:20DCM:MeOH中以12%的固体含量制备具有不同比例的化合物1与聚合物(羟丙基甲基纤维素AS-MG)的喷雾溶液(表32)。将喷雾溶液喷洒在GEA Mobile Minor喷雾干燥器上,收集SDD并将其在N<sub>2</sub>吹扫下在50°C和-25英寸Hg下干燥。

[2179] 表32

样品	重量比 (化合物 1:聚合物)
[2180] SDD 5	1:1
SDD 6	1.5:1

[2181] 实施例23-化合物1SDD的动力学溶解度

[2182] 使用来自Pion, Inc的 $\mu$ DISS Profiler™仪器在涉及SDD 0(可如实施例16所述制备)和SDD 1-4(可如实施例21所述制备)的平衡溶解度实验期间定量浓度。该部件由六个光电二极管阵列(PDA)分光光度计组成,每个分光光度计都有自己的专用光纤浸入式探针,将其中心定位在装有10mL介质的玻璃小瓶中。直接在测定介质中进行浓度测量,将处理后的结果“实时”绘制。

[2183] 选择具有2mm路径长度尖端的探针用于定量SDD中的化合物1。开发的校准曲线用于在每个时间点的动力学溶解度实验期间对样品中的化合物1进行定量。选择2mm路径长度

的尖端用于检测SGF和FaSSIF介质中的化合物1的浓度。

[2184] 使用连续添加方案在相应的测定介质中生成标准校准曲线。在DMSO中制备约20mg/mL的化合物1的储备溶液。将计算出的储备溶液等分试样添加到对应的缓冲液中,以制备几种跨越特定浓度范围的标准溶液。SGF和FaSSIF介质中的通道的标准溶液的浓度范围分别为约50至约300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。二阶导数曲线下面积用于计算浓度。为化合物选择波长范围,从而避免灵敏度问题。选定波长区域内标准曲线的线性的特征为 $r^2 \geq 0.999$ 。

[2185] 285-300nm (SGF) 和305-320nm (FaSSIF) 范围内的二阶导数曲线下面积用于计算对应介质中的标准曲线。相应的标准曲线用于测定溶解度测定中化合物1的浓度。

[2186] 称取所需量的SDD材料(相当于20mg化合物1)放入20mL玻璃小瓶中。接着将小瓶转移到仪器中进行分析。将干净的搅拌棒添加到装有样品的小瓶中。在开始实验之前将16mL SGF缓冲液转移到小瓶中,以达到约1.25mg/mL的上限。搅拌维持在220RPM,并且介质温度维持在37 $^{\circ}\text{C}$ 。在SGF培养基中收集30分钟的动力学溶解度数据。数据显示,所有SDD在不同负载下都表现出非常相似的释放曲线,并实现了大约相同浓度的化合物1(约300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[2187] 在30分钟的时间间隔处,将介质转换为FaSSIF 6.5。将小瓶中的最终体积从16mL (1.00mg/mL) 增加至20mL。接着使用 $\mu\text{Diss}$  Profiler在FaSSIF中分析所得样品约18小时。

[2188] 载药量为25%的SDD 0制剂达到了约700 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的更高溶解度,但不会长时间保持在过饱和状态。尽管SDD 0在4小时的溶解度略低于负载40% API的SDD 1,但约16小时后的平衡溶解度高于所有其他SDD体系。SDD 3和SDD 4没有达到SDD 0那样高的浓度(弹簧效应)。但是,与所测试的所有其他SDD体系相比,SDD 3和SDD4都在较长时间内保持在过饱和状态。然而,SDD 3和SDD 4在16小时后的平衡溶解度低于SDD 0。SDD 2和SDD 3显示出溶解度显著提高且过饱和度延长。动力学溶解度曲线示于图38中。

[2189] 结果汇总于表33中。表中报告的所有溶解度结果均为 $n=2$ 次重复的平均值。

[2190] 表33

参数	SDD 0 (1:3)	SDD 1 (2:3)	SDD 2 (1:1)	SDD 3 (2:1)	SDD 4 (3:1)
30 min SGF	293.34	338.27	371.81	340.56	374.24

( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	708.65	658.09	618.76	603.12	609.61
4H ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	438.55	450.60	476.06	603.03	307.06
平衡溶 解度 (16H) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	301.75	250.53	221.95	243.60	226.20

[2193] 实施例24-化合物1的喷雾干燥分散体的稳定性

[2194] 将化合物1 (SDD 0(可如实施例16所述制备)和SDD 1-4(可如实施例21所述制备))

的喷雾干燥分散体在两种不同储存配置中在不同储存条件下进行短期稳定性研究。将样品设置为“密封的”和“暴露的”。将密封的样品置于卷边密封小瓶中,并在单一储存条件下储存;60°C。将暴露的样品置于一个小瓶中,用穿孔箔轻轻覆盖该小瓶以使其暴露于潮湿条件下。将暴露的样品在40°C/75%RH和60°C/75%RH下储存。在T=1和2周后取出样品进行PXRD分析(方法D)。

[2195] SDD 0-4在2周后拍摄的PXRD衍射图分别提供于图39至图43中,并且结果汇总于表34中。SDD 0、1、2和3在2周内的所有测试条件下经PXRD测定显示无定形特征。SDD 4在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后经PXRD测定显示结晶度。SDD 4在60°C/75%RH(暴露的)下储存2周后经DSC(方法B)测定还显示两个玻璃化转变温度,表明相分离。

[2196] 表34

SDD	储存条件	时间点(周)	
		1	2
[2197] SDD 0 (1:3)	60°C密封的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰

[2198]

SDD	储存条件	时间点(周)	
		1	2
SDD 1 (2:3)	40°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
	60°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
SDD 2 (1:1)	60°C密封的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
	40°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
	60°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
SDD 3 (2:1)	60°C密封的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
	40°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
	60°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
SDD 4 (3:1)	60°C密封的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰

SDD	储存条件	时间点(周)	
		1	2
[2199]	40°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰
	60°C/75% RH 暴露的	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰	通过 PXRD 观察到结晶衍射峰

[2200] 实施例25-化合物1的喷雾干燥分散体的稳定性

[2201] 将化合物1的喷雾干燥分散体 (SDD 5和6 (实施例22)) 以两种不同的储存配置在不同的储存条件下储存。将样品设置为“密封的”和“暴露的”。将密封的样品在以下条件下储存在琥珀色卷边密封小瓶中:2°C-8°C、25°C/60%RH、40°C/75%RH和60°C。将暴露的样品在以下条件下储存在覆盖有箔的琥珀色卷边小瓶中,该小瓶打孔以暴露在潮湿环境中:25°C/75%RH、40°C/75%RH和60°C/75%RH。

[2202] 在T=0、1和2周时,通过PXRD(方法D)和/或DSC(方法B)分析对样品进行分析。结果汇总于表35中。通过PXRD在任何样品中均未观察到结晶衍射峰。此外,在所有样品中通过DSC观察到单一 $T_G$ 并且没有观察到熔融吸热。

[2203] 表35

SDD	储存条件	时间点(周)		
		0	1	2
[2204] SDD 5 (1:1)	N/A (T = 0 时间点)	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 44) ; 通过 DSC 观察到单一 $T_G$ 并且没有观察到熔融吸热(图 45)	N/A	N/A

[2205]

SDD	储存条件	时间点(周)		
		0	1	2
	60°C密封的	N/A	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 46); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 47)	通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 48)
	25°C/60% RH 暴露的	N/A	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 46); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 47)	通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 48)
	40°C/75% RH 暴露的	N/A	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 46); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 47)	通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 48)
SDD 6 (1.5:1)	N/A (T = 0 时间点)	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 44); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 45)	N/A	N/A
	60°C密封的	N/A	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 49); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 50)	通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 51)
	25°C/60% RH 暴露的	N/A	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 49); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 50)	通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 51)

SDD	储存条件	时间点(周)		
		0	1	2
[2206]	40°C/75% RH 暴露的	N/A	通过 PXRD 没有观察到结晶衍射峰(图 49); 通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 50)	通过 DSC 观察到单一 T <sub>G</sub> 并且没有观察到熔融吸热(图 51)

[2207] 使用实施例23所述的程序,测定T=0和T=1周(40°C/75%RH暴露的;和40°C/75%RH密封的)时SDD 5和SDD 6样品的动力学溶出度。结果汇总于表36中。

[2208] 表36

参数	T = 0		T = 1 周 (40°C/75% RH 暴露的)		T = 1 周 (40°C/75% RH 密封的)	
	SDD 5 (1:1)	SDD 6 (1.5:1)	SDD 5 (1:1)	SDD 6 (1.5:1)	SDD 5 (1:1)	SDD 6 (1.5:1)
[2209] 30 min SGF (µg/mL)	611.68	622.80	600.49	628.89	623.46	616.29
C <sub>max</sub> (µg/mL)	245.38	261.77	240.34	291.21	272.17	269.01
4H (µg/mL)	127.07	130.55	291.28	256.72	171.49	189.91
平衡溶解度 (µg/mL)	93.37	92.71	153.88	162.06	139.64	150.04

[2210] 实施例26-化合物1的片剂剂型的组成和制备

[2211] 片剂剂型的组成

[2212] 制备化合物1的片剂剂型,所述片剂剂型包含由化合物1和HPMC AS-MG (1:3) 构成的SDD,其被压缩成片剂并用药典赋形剂进行薄膜包衣。片剂以25mg(白色包衣圆形片剂)和100mg(白色包衣椭圆形片剂) 剂量强度呈现。每种剂量强度的组成汇总于表37中。

[2213] 表37

	组分	%制剂	功能
	化合物1 喷雾干燥分散体 <sup>1</sup>	50.00%	药物产品中间体
	微晶纤维素	30.00%	填充剂
	交聚维酮	5.00%	干式粘合剂
	胶体二氧化硅	1.00%	助流剂
	硬脂酸镁	0.25%	润滑剂
[2214] 颗粒外组分	微晶纤维素	11.00%	填充剂
	交联羧甲基纤维素钠	2.50%	崩解剂
	硬脂酸镁	0.25%	润滑剂
	每片普通制剂共混物总量	100%	----
包衣组分	无菌注射用水 (SWFI)	通过处理去除	加工助剂
	Opadry amb II White	6.00	薄膜包衣剂
	包衣片剂总重量		

[2215] 1 = 基于喷雾干燥中间体中化合物1药物物质的25.00% (w/w) 效力的量。

[2216] 片剂剂型的制备

[2217] 化合物1片剂制剂制造工艺由四个步骤组成：1) 喷雾干燥分散，2) 颗粒内制粒，碾压/研磨/共混，3) 颗粒外制粒/共混，以及4) 制片和包衣。喷雾干燥分散的初始步骤是通过产生含有化合物1药物物质和乙酸琥珀酸羟丙基纤维素（乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素酯MG）(HPMCAS-MG) 的有机溶液来进行的。使用类似于实施例16的方法的方法，将溶液喷雾干燥以产生由化合物1和HPMC AS-MG (1:3) 构成的SDD。将SDD与颗粒内赋形剂共混，随后进行碾压/研磨和共混。接着将所得颗粒与颗粒外组分混合，形成最终的普通颗粒共混物。将最终共混物压制相当于25mg或100mg活性物的片剂，随后进行包衣。

[2218] 实施例27-片剂剂型的溶出度评估

[2219] 测试实施例26所述的100mg片剂的溶出度。溶出测试参数提供于表38中，并且结果汇总于表39中。

[2220] 表38

参数	条件
装置	USP 装置 2 (桨)
介质	无酶 SIF
容器尺寸和类型	1000 mL 琥珀色
介质体积	900 mL
温度	37.0±0.5°C
速度	0-60 min: 50 ± 2 RPM, 60 – 75 min: 200 ± 8 RPM
时间点	15、30、45 和 60 分钟
过滤器	13 mm, 0.2 μm 尼龙
理论浓度	111.1111 μg/mL
取样程序	取出 3 mL 样品并通过 13 mm 的 0.2 μm 尼龙过滤器过滤, 将前 2 mL 丢弃到废物中, 并将剩余的 1 mL 收集在琥珀色 UPLC 小瓶中进行分析。

[2222] 表39

时间点	最小溶出度%	最大溶出度%	平均溶出度%
<b>15 min</b>	58.4	89.6	79.1
<b>30 min</b>	88.0	92.9	91.2
<b>45 min</b>	90.7	93.9	92.7
<b>60 min</b>	90.9	94.2	93.0

[2224] 实施例28-片剂剂型的释放测试

[2225] 按照表40中列出的溶出参数进行具有实施例26中指明的组成的25mg和100mg片剂的溶出测试。通过UPLC分析测定溶出度。溶出测试的结果报告于表41和图52中。

[2226] 表40

参数	条件
装置	USP 装置 2 (桨)
介质	无酶 SIF
容器尺寸和类型	1000 mL 琥珀色
介质体积	100 mg: 900 mL 25 mg: 500 mL
温度	37.0±0.5°C
速度	75 ± 3 RPM
时间点	15、30、45 和 60 分钟
过滤器	13 mm, 0.2 μm 尼龙
理论浓度	100 mg: 111.1111 μg/mL 25 mg: 50.0000 μg/mL
取样程序	取出 3 mL 样品并通过 13 mm 的 0.2 μm 尼龙过滤器过滤, 将前 2 mL 丢弃到废物中, 并将剩余的 1 mL 收集在琥珀色 UPLC 小瓶中进行分析。

[2228] 表41

时间	100 mg 片剂	25 mg 片剂
15 min	最小值: 93.7 最大值: 98.3 平均值: 95.8	最小值: 89.6 最大值: 99.8 平均值: 95.7
30 min	最小值: 97.2 最大值: 98.6 平均值: 98.1	最小值: 91.6 最大值: 100.4 平均值: 96.8
45 min	最小值: 97.4 最大值: 98.8 平均值: 98.2	最小值: 93.1 最大值: 100.6 平均值: 97.4
60 min	最小值: 97.4 最大值: 98.9 平均值: 98.2	最小值: 94.4 最大值: 101.1 平均值: 98.3

## [2230] 实施例29-片剂剂型的稳定性评估

[2231] 在表42中列出的条件下,对两个不同批次的具有实施例26中指明的组成的25mg和100mg片剂进行稳定性研究。针对每个批次和储存条件的稳定性研究结果报告在表42中确定的表格中。

[2232] 通过以下方式制备片剂进行XRPD分析(方法D):用研钵和研杵压碎片剂并将5-10mg材料转移到样品盘中,稍微过量填充并确保粉末均匀分布以覆盖板的底部。将称量纸放在粉末上并轻轻压下以使粉末表面平整。将片剂的XRPD图与参考标准物(化合物1,A型)的XRPD图重叠。只有在约15度2θ处不存在峰时,片剂才被认为没有参考标准物中存在的衍

射峰。约3度20处的不规则小峰是可接受的。

[2233] 表42

剂量和批次编号	容器	储存条件	结果表
25mg 批次 1	30cc 宽口圆形 白色 HDPE 瓶 , 带 28 mm 儿童安全封盖 和感应密封	25 ± 2°C/ 60 ± 5% RH	表 43
		40 ± 2°C/ 75 ± 5% RH	表 44
100 mg 批次 1	60cc 宽口圆形 白色 HDPE 瓶 , 带 33 mm 儿童安全封盖 和感应密封	25 ± 2°C/ 60 ± 5% RH	表 45
		40 ± 2°C/ 75 ± 5% RH	表 46
25mg 批次 2	30cc 宽口圆形 白色 HDPE 瓶 , 带 28 mm 儿童安全封盖 和感应密封	25 ± 2°C/ 60 ± 5% RH	表 47
		40 ± 2°C/ 75 ± 5% RH	表 48
100 mg 批次 2	60cc 宽口圆形 白色 HDPE 瓶 , 带 33 mm 儿童安全封盖 和感应密封	25 ± 2°C/ 60 ± 5% RH	表 49
		40 ± 2°C/ 75 ± 5% RH	表 450

[2234]

[2235] 表43

批次 1 片剂, 25 mg					
储存条件: 25±2°C/60±5% RH					
		时间点(月)			
测试方法		0	1	2	3
[2236] 溶出度	15 min	最小值: 90% 最大值: 100% 平均值: 96%	最小值: 90% 最大值: 98% 平均值: 94%	最小值: 85% 最大值: 98% 平均值: 93%	最小值: 78% 最大值: 86% 平均值: 81%
	30 min	最小值: 92% 最大值: 100% 平均值: 97%	最小值: 92% 最大值: 99% 平均值: 96%	最小值: 87% 最大值: 99% 平均值: 94%	最小值: 81% 最大值: 89% 平均值: 84%
	45 min	最小值: 93% 最大值: 101% 平均值: 97%	最小值: 93% 最大值: 99% 平均值: 97%	最小值: 88% 最大值: 100% 平均值: 95%	最小值: 82% 最大值: 89% 平均值: 85%
	60 min	最小值: 94% 最大值: 101% 平均值: 98%	最小值: 94% 最大值: 100% 平均值: 98%	最小值: 90% 最大值: 100% 平均值: 95%	最小值: 84% 最大值: 91% 平均值: 87%
水含量		3.52%	2.90%	1.92%	1.79%
XPRD (方法 D)		不存在结 晶峰	不存在结 晶峰	不存在结 晶峰	不存在结 晶峰

[2237] 表44

批次 1 片剂, 25 mg					
储存条件: 40±2°C/75±5% RH					
		时间点(月)			
测试方法		0	1	2	3
[2238] 溶出度	15 min	最小值: 90% 最大值: 100% 平均值: 96%	最小值: 81% 最大值: 92% 平均值: 87%	最小值: 78% 最大值: 97% 平均值: 89%	最小值: 74% 最大值: 85% 平均值: 80%
	30 min	最小值: 92% 最大值: 100% 平均值: 96%	最小值: 83% 最大值: 99% 平均值: 96%	最小值: 81% 最大值: 97% 平均值: 96%	最小值: 78% 最大值: 91% 平均值: 89%

批次 1 片剂, 25 mg					
储存条件: 40±2°C/75±5% RH					
		时间点(月)			
测试方法		0	1	2	3
[2239]		97%	91%	91%	85%
	45 min	最小值: 93% 最大 值: 101% 平均值: 97%	最小值: 85% 最大 值: 100% 平均值: 92%	最小值: 83% 最大 值: 98% 平均值: 92%	最小值: 80% 最大 值: 92% 平均值: 86%
	60 min	最小值: 94% 最大 值: 101% 平均值: 98%	最小值: 85% 最大 值: 100% 平均值: 92%	最小值: 84% 最大 值: 98% 平均值: 93%	最小值: 81% 最大 值: 93% 平均值: 88%
水含量		3.52%	2.66%	1.71%	1.95%
XPRD (方法 D)		不存在结 晶峰	不存在结 晶峰	不存在结 晶峰	不存在结 晶峰

[2240] 表45

批次 1 片剂, 100 mg						
储存条件: 25±2°C/60±5% RH						
		时间点(月)				
测试方法		0	1	2	3	
[2241]	溶出度	15 min	最小值: 94% 最大 值: 98% 平均值: 96%	最小值: 85% 最大 值: 87% 平均值: 86%	最小值: 100% 最 大值: 100% 平 均值: 100%	最小值: 96% 最大 值: 98% 平均值: 97%
		30 min	最小值: 97% 最大 值: 99% 平均值: 98%	最小值: 89% 最大 值: 90% 平均值: 90%	最小值: 100% 最 大值: 100% 平 均值: 100%	最小值: 97% 最大 值: 99% 平均值: 98%
		45 min	最小值: 97% 最大 值: 99% 平均值: 98%	最小值: 91% 最大 值: 92% 平均值: 91%	最小值: 100% 最 大值: 101% 平 均值: 101%	最小值: 98% 最大 值: 99% 平均值: 99%

批次 1 片剂, 100 mg					
储存条件: 25±2°C/60±5% RH					
		时间点(月)			
测试方法		0	1	2	3
[2242]				100%	
	60 min	最小值: 97% 最大值: 99% 平均值: 98%	最小值: 92% 最大值: 92% 平均值: 92%	最小值: 100% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 98% 最大值: 99% 平均值: 99%
	水含量	3.83%	2.57%	2.39%	2.72%
	XPRD (方法 D)	不存在结晶峰	不存在结晶峰	不存在结晶峰	不存在结晶峰

[2243] 表46

批次 1 片剂, 100 mg					
储存条件: 40±2°C/75±5% RH					
		时间点(月)			
测试方法		0	1	2	3
[2244]	15 min	最小值: 94% 最大值: 98% 平均值: 96%	最小值: 86% 最大值: 94% 平均值: 89%	最小值: 99% 最大值: 99% 平均值: 99%	最小值: 94% 最大值: 95% 平均值: 95%
	30 min	最小值: 97% 最大值: 99% 平均值: 98%	最小值: 90% 最大值: 95% 平均值: 93%	最小值: 99% 最大值: 99% 平均值: 99%	最小值: 95% 最大值: 96% 平均值: 95%
	45 min	最小值: 97% 最大值: 99% 平均值: 98%	最小值: 92% 最大值: 95% 平均值: 94%	最小值: 99% 最大值: 99% 平均值: 99%	最小值: 95% 最大值: 96% 平均值: 96%
	60 min	最小值: 97% 最大值: 99% 平均值: 98%	最小值: 93% 最大值: 96% 平均值: 95%	最小值: 99% 最大值: 99% 平均值: 99%	最小值: 95% 最大值: 96% 平均值: 96%
	水含量	3.83%	2.90%	2.73%	4.09%

批次 1 片剂, 100 mg					
储存条件: 40±2°C/75±5% RH					
		时间点(月)			
[2245] 测试方法		0	1	2	3
XPRD (方法 D)		不存在结晶峰	不存在结晶峰	不存在结晶峰	不存在结晶峰

[2246] 表47

批次 2 片剂, 25 mg			
储存条件: 25±2°C/60±5% RH			
		时间点(月)	
[2247] 测试方法		0	1
溶出度	15 min	最小值: 92% 最大值: 98% 平均值: 95%	最小值: 81% 最大值: 96% 平均值: 91%
	30 min	最小值: 92% 最大值: 99% 平均值: 96%	最小值: 83% 最大值: 98% 平均值: 93%
	45 min	最小值: 94% 最大值: 99% 平均值: 97%	最小值: 85% 最大值: 99% 平均值: 94%
	60 min	最小值: 94% 最大值: 100% 平均值: 98%	最小值: 87% 最大值: 100% 平均值: 96%
水含量		2.18%	1.62%
XRPD (方法 D)		不含参考标准物中存在的衍射峰	NT

[2248] 表48

批次 2 片剂, 25 mg			
储存条件: 40±2°C/75±5% RH			
		时间点(月)	
[2249] 测试方法		0	1
溶出度	15 min	最小值: 92% 最大值: 98% 平均值: 95%	最小值: 88% 最大值: 98% 平均值: 95%
	30 min	最小值: 92% 最大值: 99% 平均值: 96%	最小值: 94% 最大值: 100% 平均值: 97%

批次 2 片剂, 25 mg			
储存条件: 40±2°C/75±5% RH			
		时间点(月)	
测试方法		0	1
[2250]	45 min	最小值: 94% 最大值: 99% 平均值: 97%	最小值: 97% 最大值: 101% 平均值: 99%
	60 min	最小值: 94% 最大值: 100% 平均值: 98%	最小值: 98% 最大值: 101% 平均值: 100%
	水含量	2.18%	1.65%
	XRPD (方法 D)	不含参考标准物 中存在的衍射峰	NT

[2251] 表49

批次 2 片剂, 100 mg				
储存条件: 25±2°C/60±5% RH				
		时间点(月)		
测试方法		0	1	
[2252]	溶出度	15 min	最小值: 99% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 96% 最大值: 98% 平均值: 97%
		30 min	最小值: 98% 最大值: 100% 平均值: 99%	最小值: 98% 最大值: 100% 平均值: 99%
		45 min	最小值: 99% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 98% 最大值: 100% 平均值: 99%
		60 min	最小值: 100% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 98% 最大值: 99% 平均值: 98%
	水含量	2.74%	2.94%	
	XRPD (方法 D)	不含参考标准物 中存在的衍射峰	NT	

[2253] 表50

批次 2 片剂, 100 mg			
储存条件: 40±2°C/75±5% RH			
		时间点(月)	
测试方法		0	1
[2254] 溶出度	15 min	最小值: 99% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 96% 最大值: 98% 平均值: 97%
	30 min	最小值: 98% 最大值: 100% 平均值: 99%	最小值: 98% 最大值: 99% 平均值: 98%
	45 min	最小值: 99% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 99% 最大值: 100% 平均值: 99%
	60 min	最小值: 100% 最大值: 101% 平均值: 100%	最小值: 99% 最大值: 100% 平均值: 99%
水含量		2.74%	3.04%
XRPD (方法 D)		不含参考标准物中存在的衍射峰	NT

[2255] 片剂批次中的批次1在3个月时间点和批次2在1个月时间点的结果与T=0时间点保持一致。

[2256] 实施例30-化合物1的片剂剂型的组成和制备

[2257] 以100mg和200mg剂量强度制备包含化合物1的喷雾干燥分散体(SDD)和药典赋形剂的片剂。片剂的组成列于表51和52中。

[2258] 通过以下方式制备片剂:首先制造SDD(对化合物1和HPMC-AS(1:1w/w)的有机溶液(表51)或化合物1和HPMC-AS(1.5:1w/w)的有机溶液(表52)进行喷雾干燥),随后与颗粒内赋形剂碾压/研磨并与颗粒外赋形剂共混。将最终共混物压制成片剂,接着进行薄膜包衣。

[2259] 表51

组分	功能	范围
[2260] SDD (1:1)	活性物	50%-75%
微晶纤维素	填充剂	15%-30%

组分	功能	范围
乳糖一水合物	填充剂	0%-20%
交联聚乙烯吡咯烷酮	干式粘合剂	2%-10%
胶体二氧化硅	助流剂	<2%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	2%-10%
硬脂酸镁	润滑剂	<2%

[2262] 表52

组分	功能	范围
SDD (1.5:1)	活性物	50%-75%
微晶纤维素	填充剂	15%-30%
乳糖一水合物	填充剂	0%-20%
交联聚乙烯吡咯烷酮	干式粘合剂	2%-10%
胶体二氧化硅	助流剂	<2%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	2%-10%
硬脂酸镁	润滑剂	<2%

## [2264] 实施例31-片剂剂型的稳定性评估

[2265] 通过以下方式制备具有表51和52中所列组成的片剂进行XRPD分析(方法D):用研钵和研杵压碎片剂并将5-10mg材料转移到样品盘中,稍微过量填充并确保粉末均匀分布以覆盖板的底部。将称量纸放在粉末上并轻轻压下以使粉末表面平整。将片剂的XRPD图与参考标准物(化合物1,A型)的XRPD图重叠。只有在约15度 $2\theta$ 处不存在峰时,片剂的XRPD图才被认为没有参考标准物中存在的衍射峰。约3度 $2\theta$ 处的不规则小峰是可接受的。片剂被确定为不含结晶A型,因为XRPD图没有参考标准物中存在的衍射峰。

## [2266] 实施例32-化合物2的最大剂量的确定

[2267] 在大鼠和食蟹猴中对包含预定量的化合物2的化合物1测试物品进行良好实验室规范(GLP)毒理学测试。使用标准毒理学技术确定每个物种的未观察到的不良反应水平(no-observed-adverse-effect level,NOAEL),并使用FDA人体等效剂量方法根据每体表面积剂量计算出所得人体剂量水平。根据这些实验和计算,基于GLP毒理学测试产生的结果确定用于首次人体临床试验的最大推荐起始剂量(MRSD)。含有少于5.0%(如通过HPLC面积百分比测定)的化合物2的化合物1的API组合物完全在为化合物2确定的安全人体等效剂量范围内。

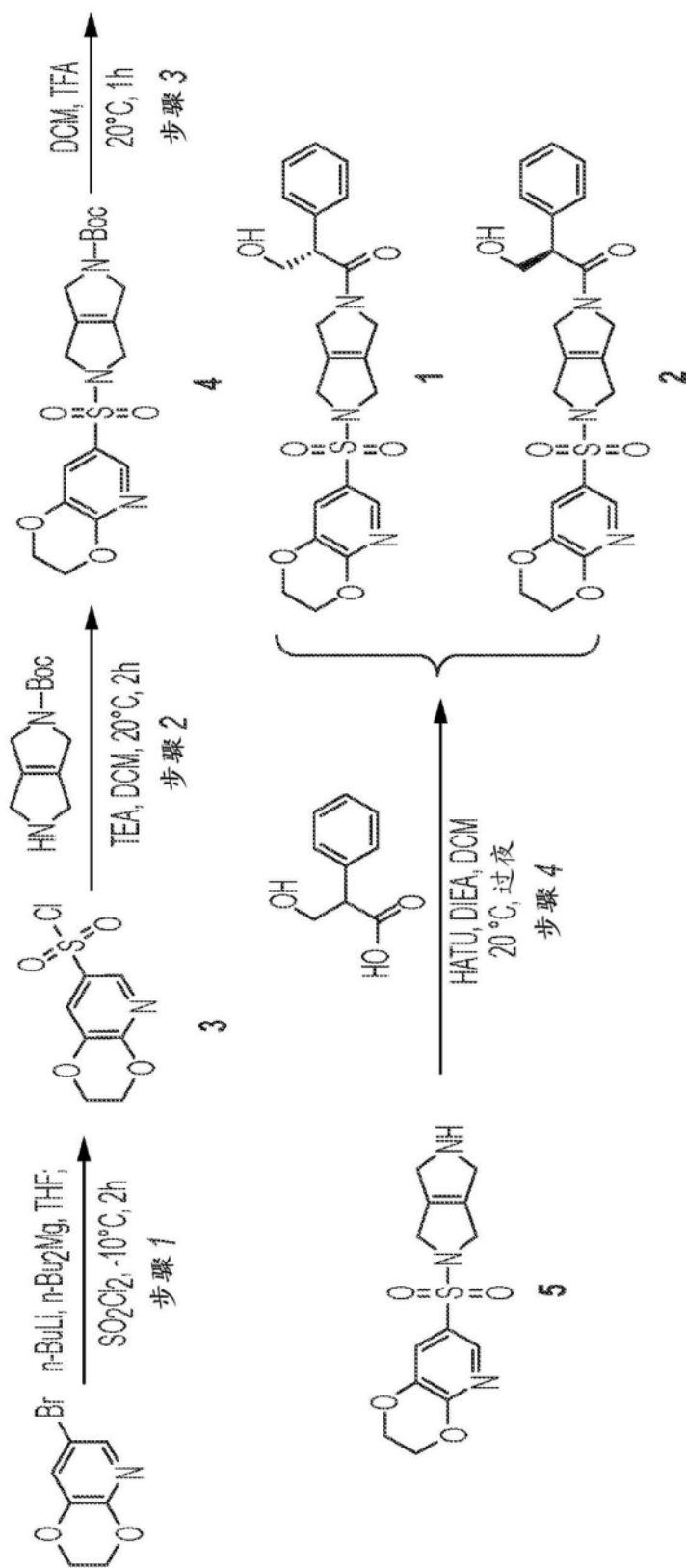


图1

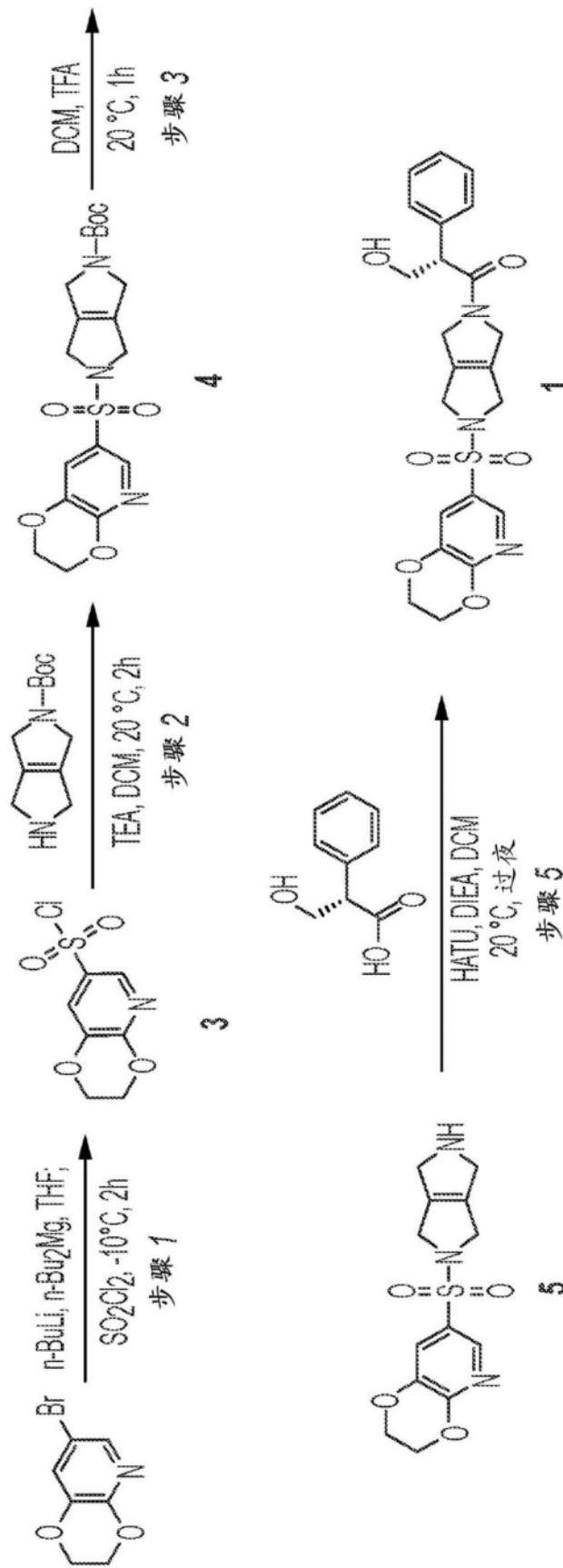


图2

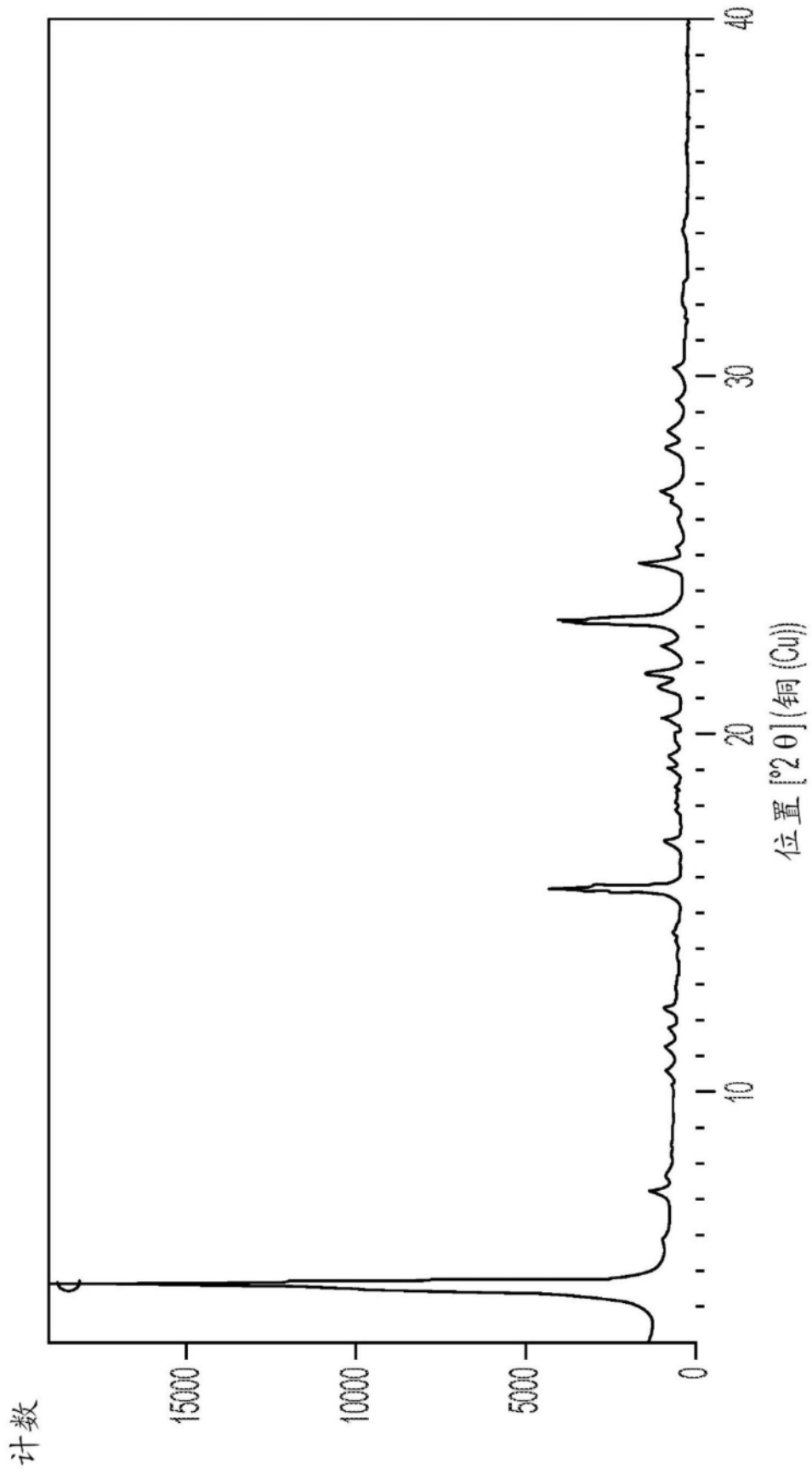


图3

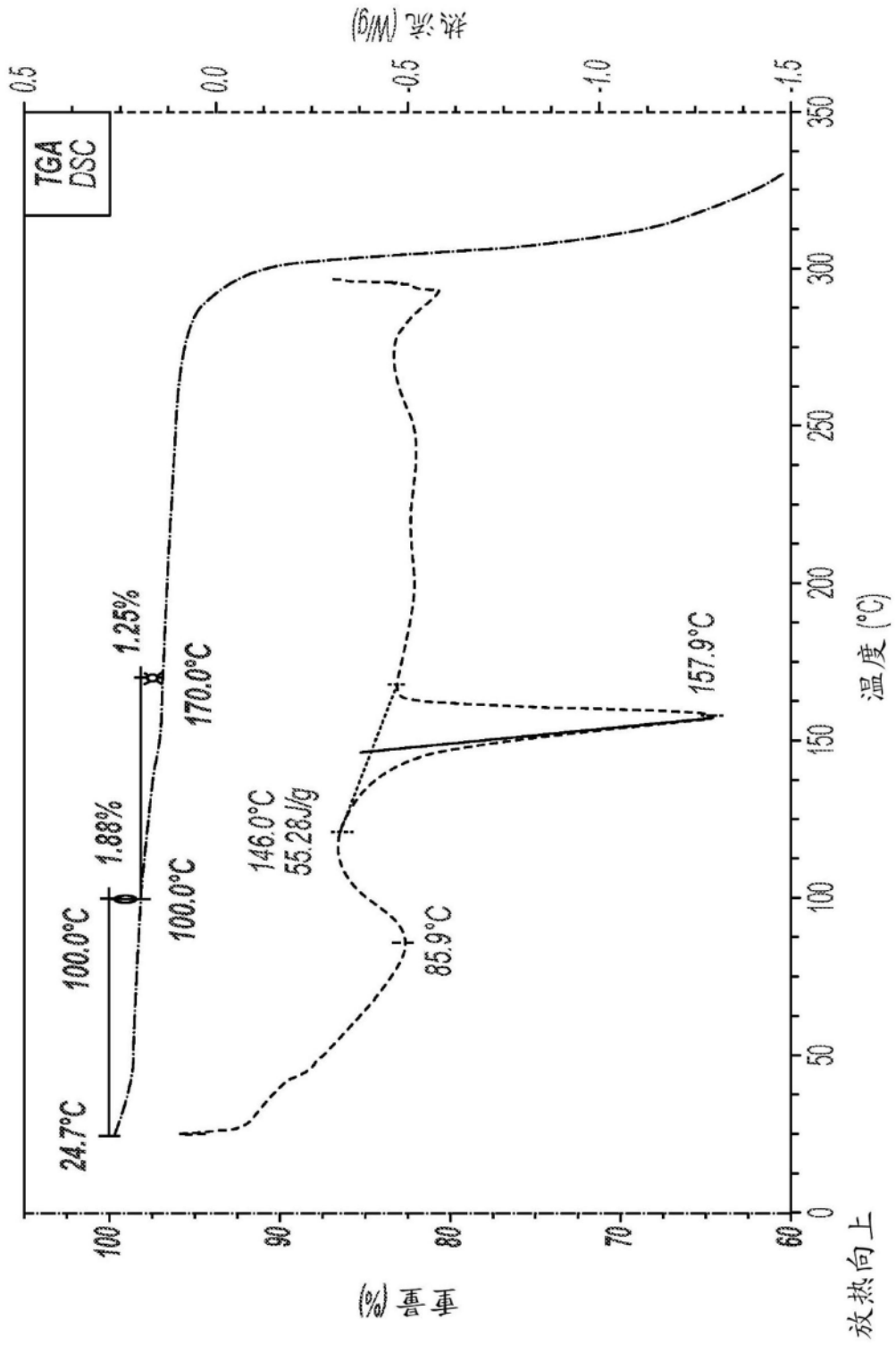


图4

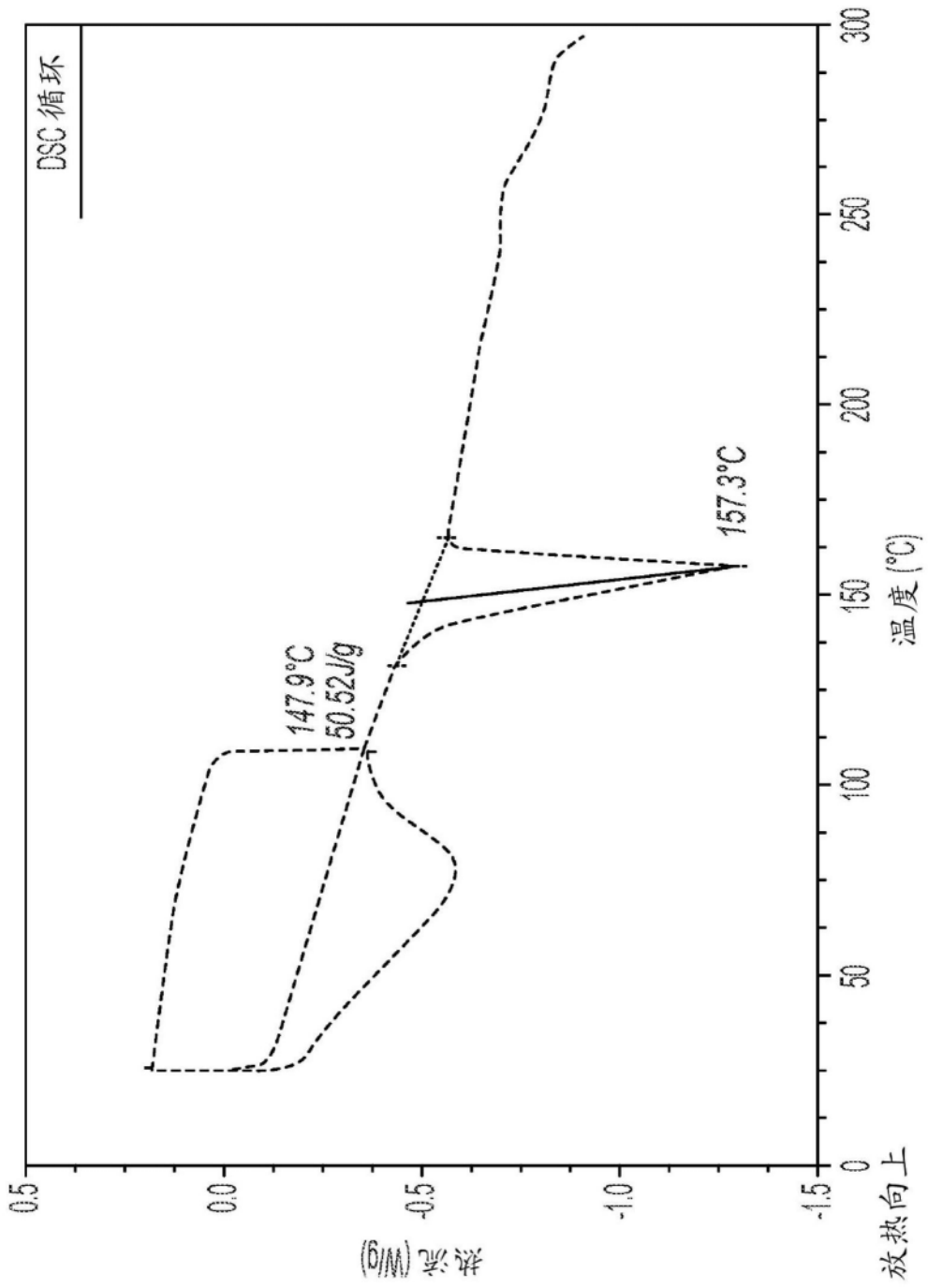


图5

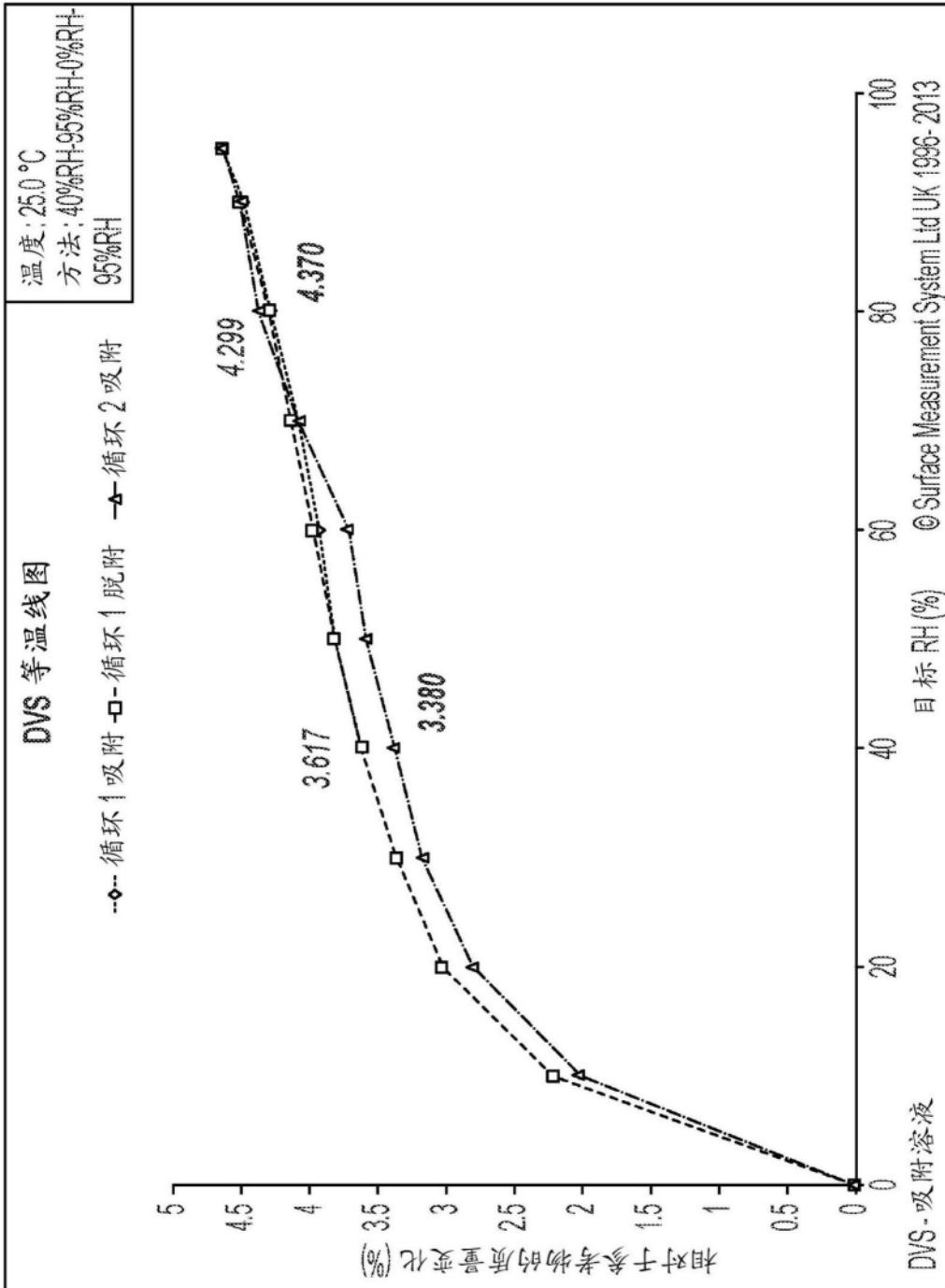


图6

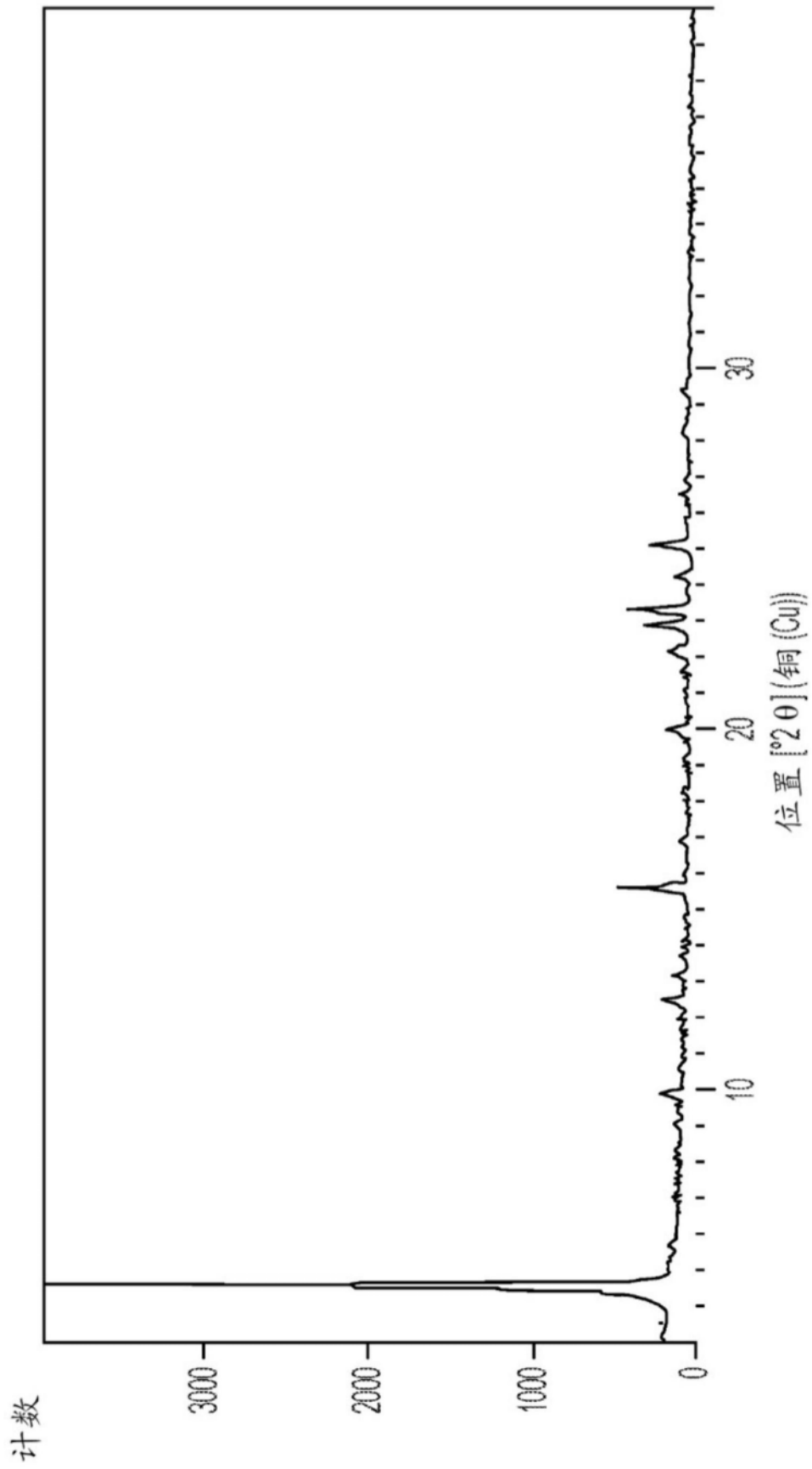


图7

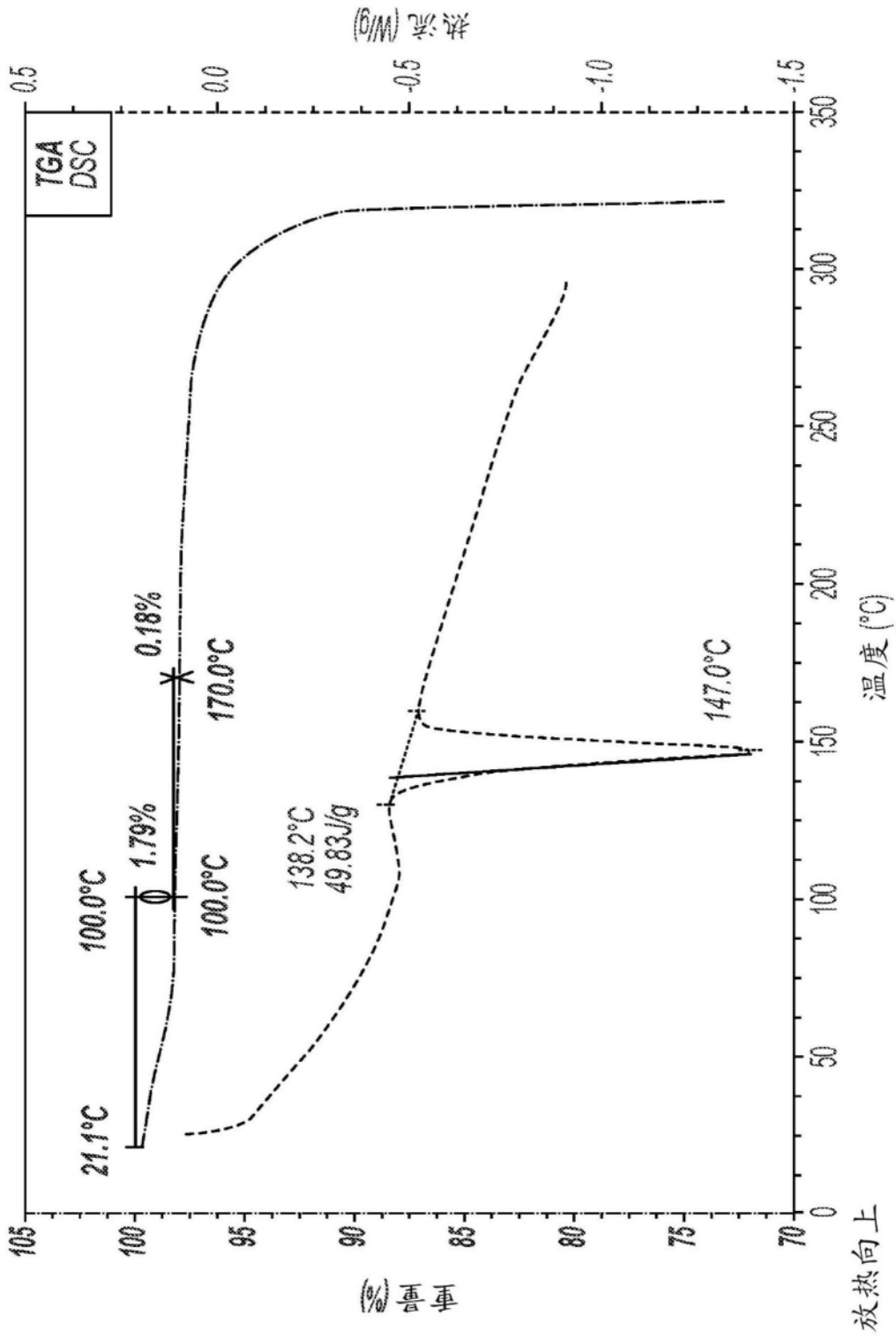


图8

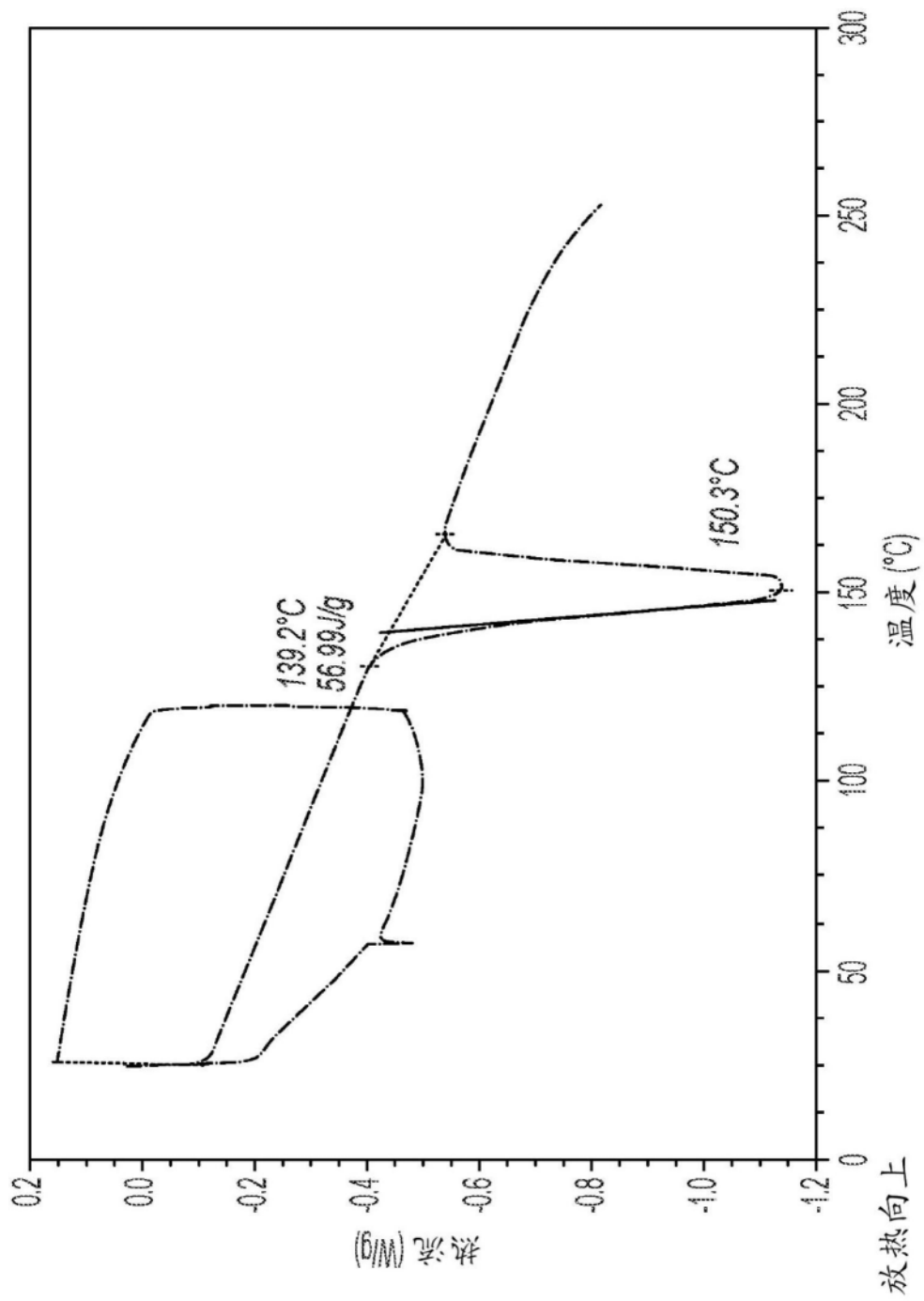


图9

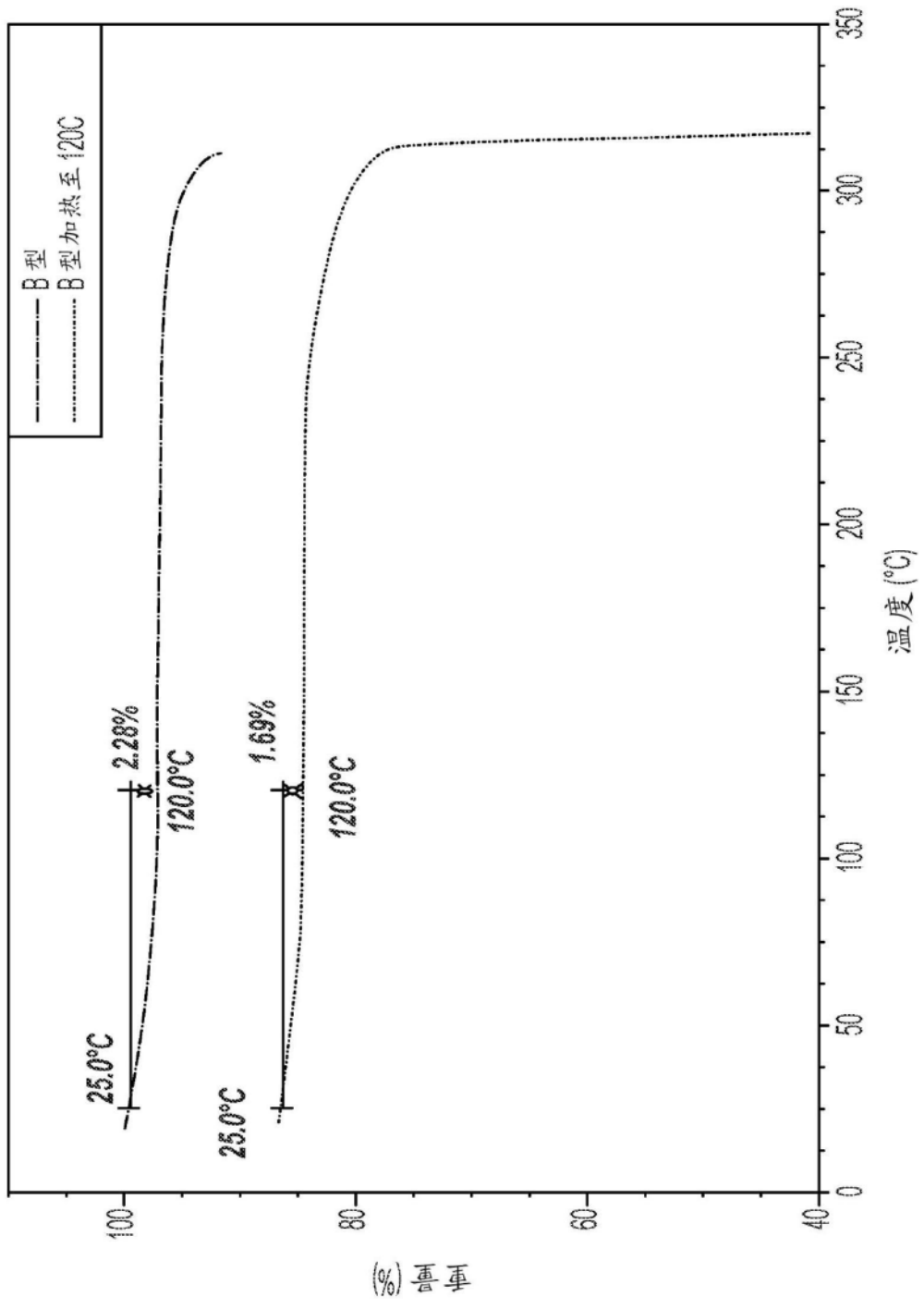


图10

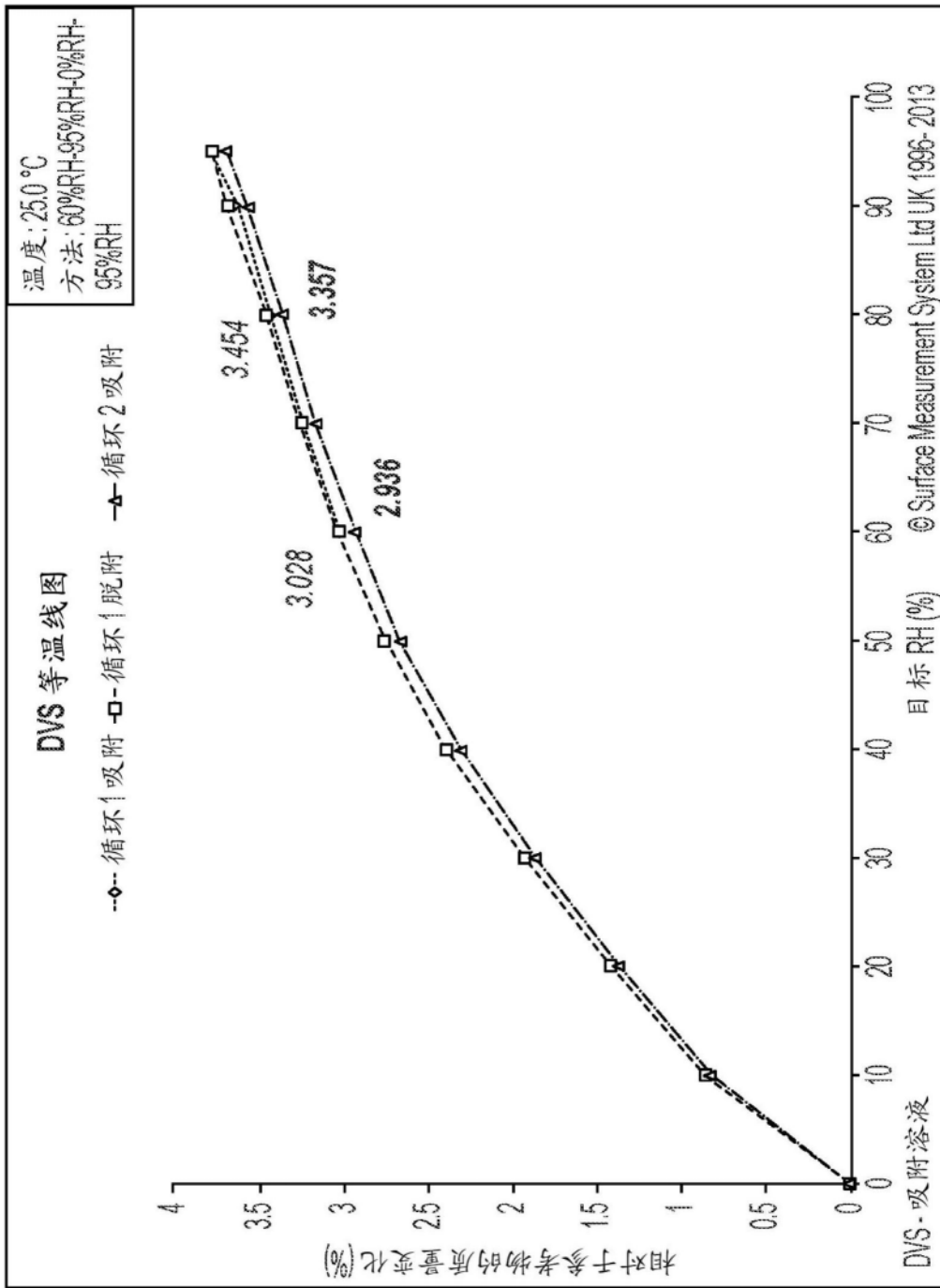


图11

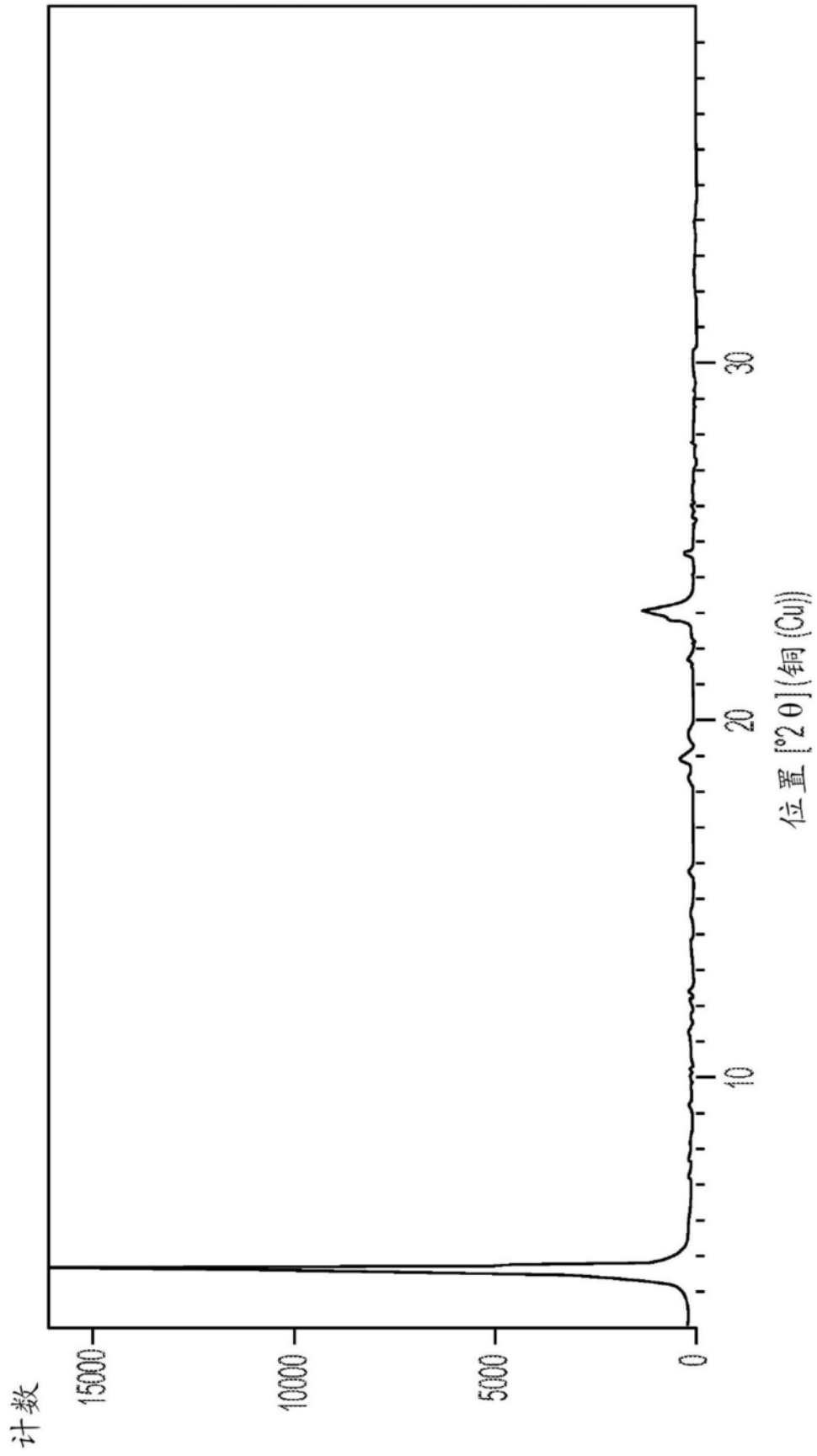


图12

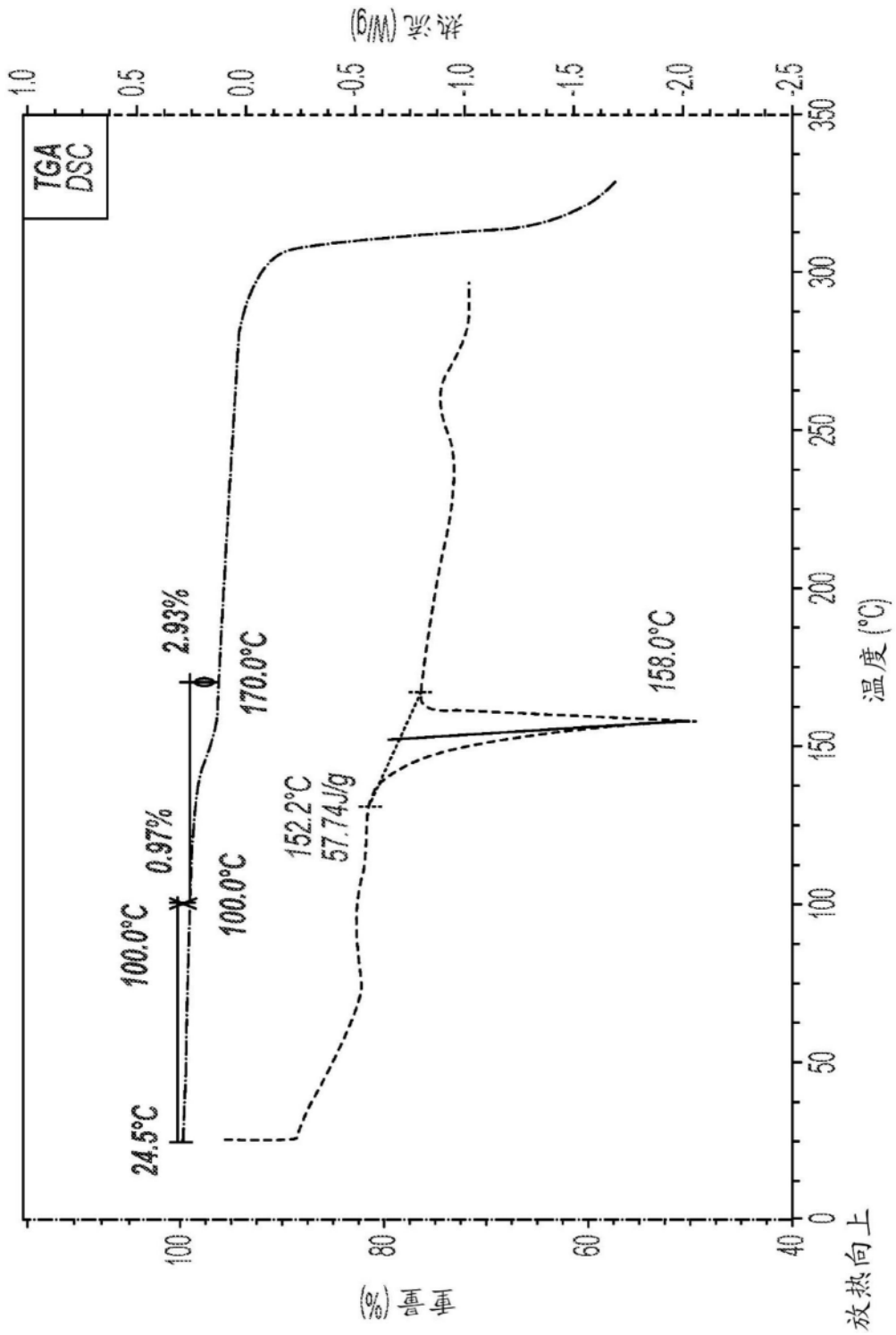


图13

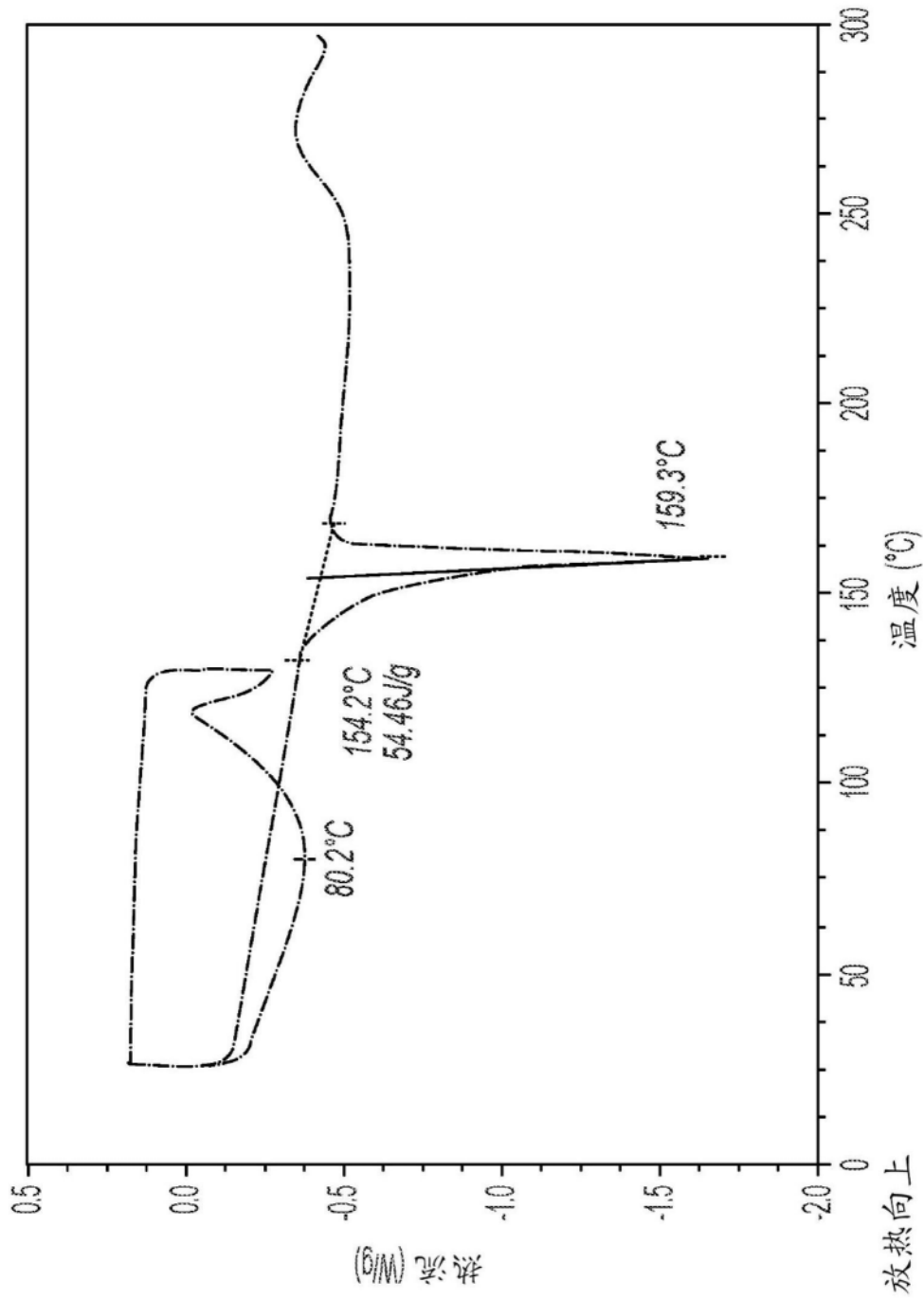


图14

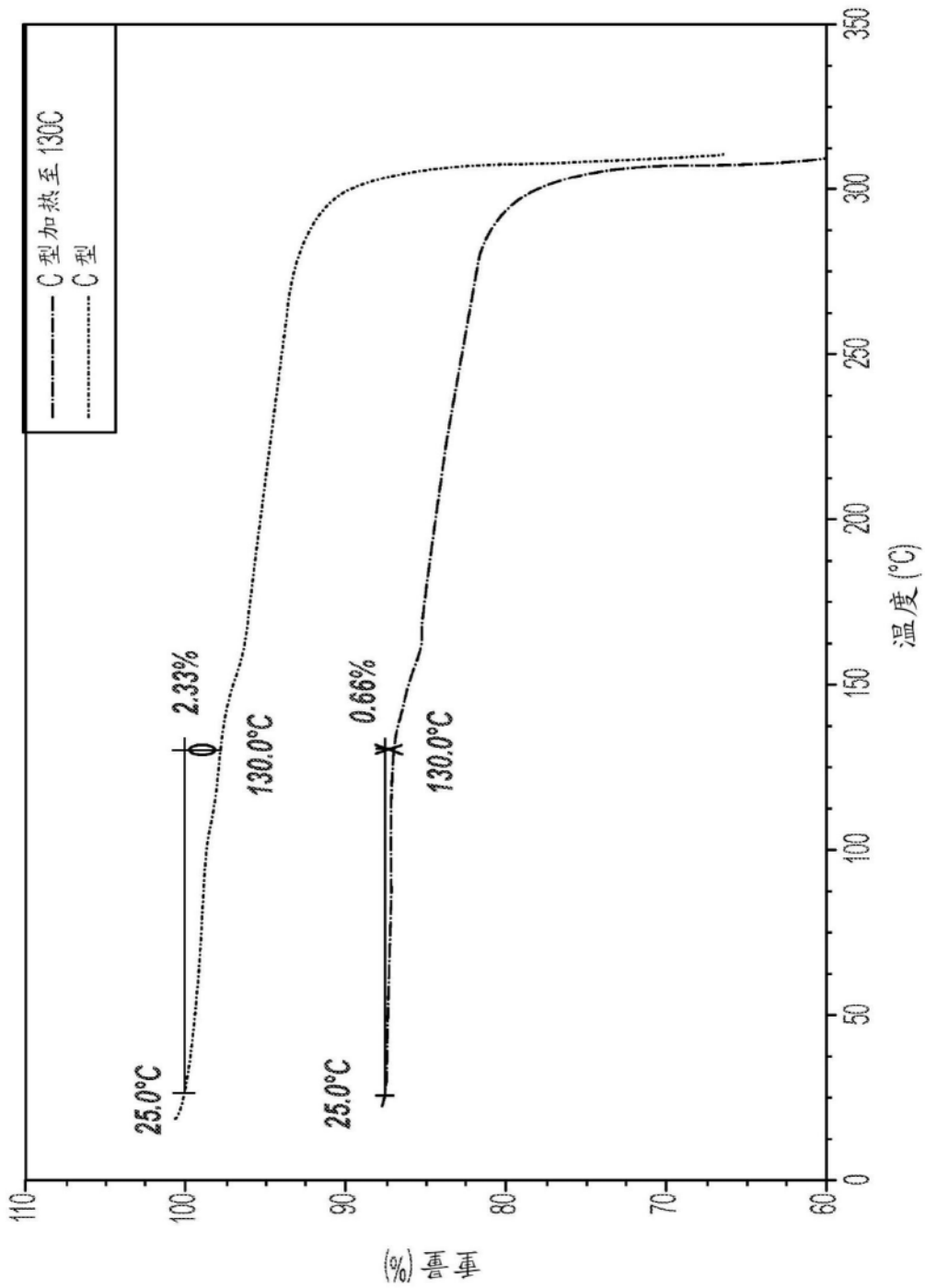


图15

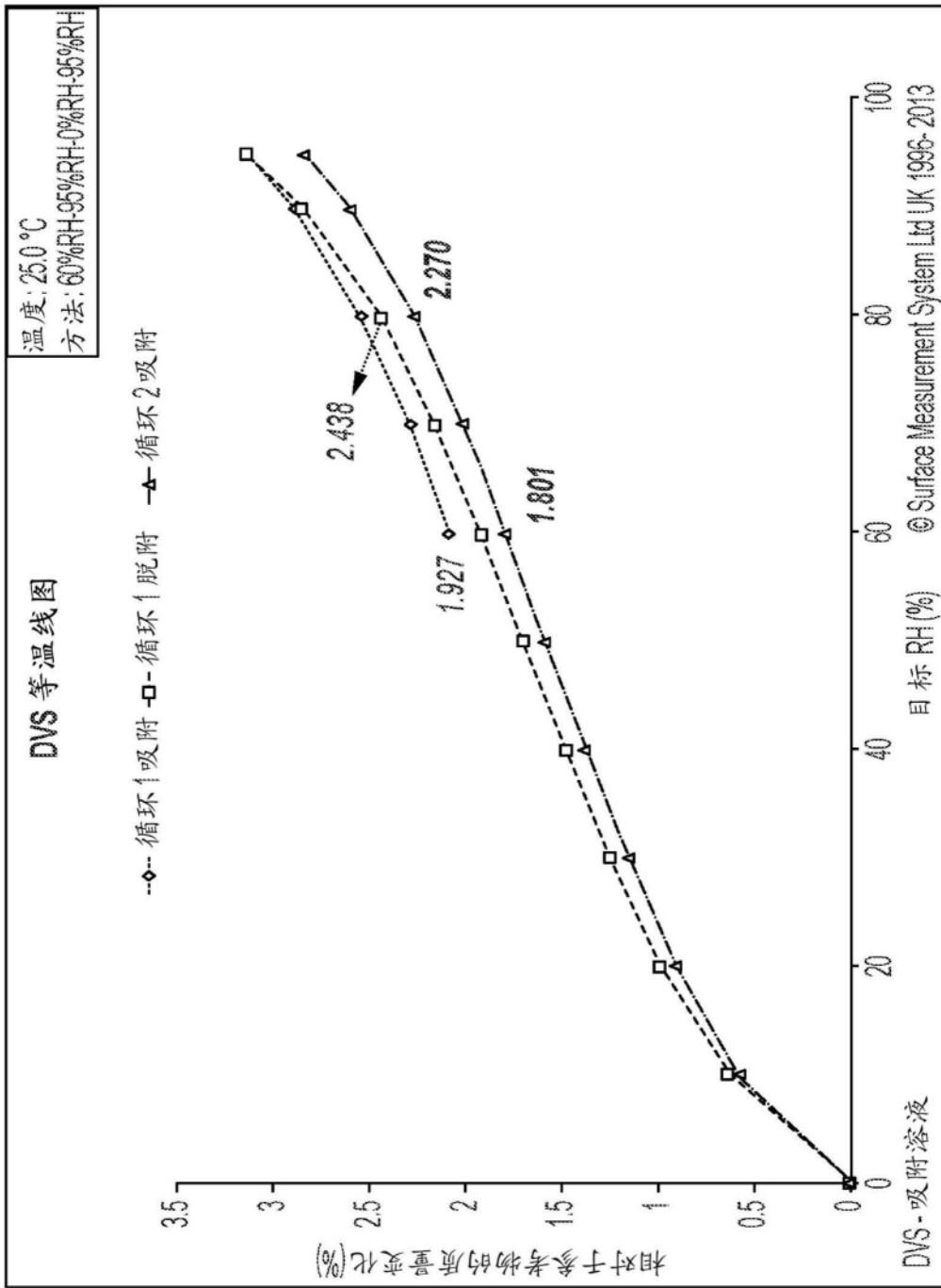


图16

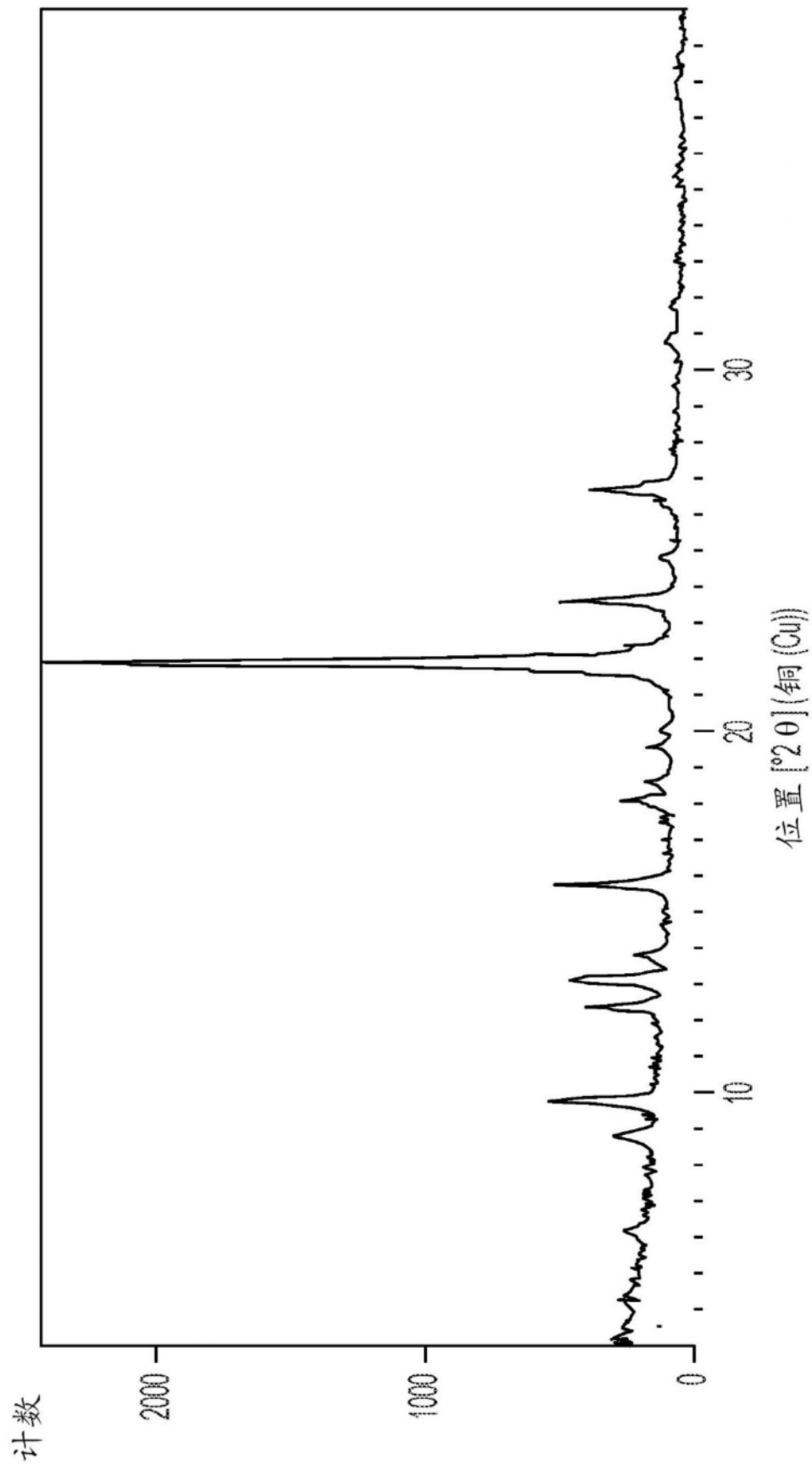


图17

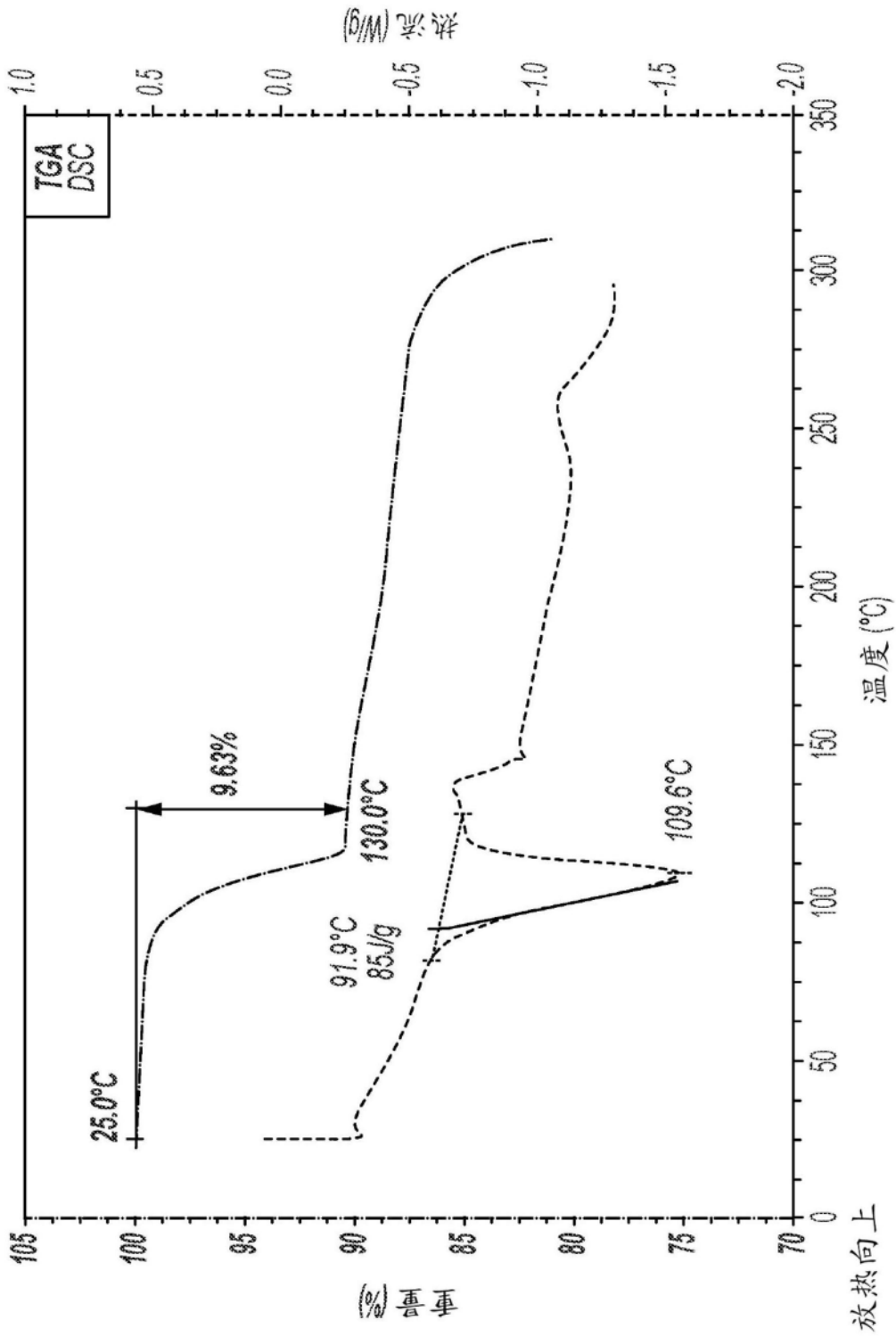


图18

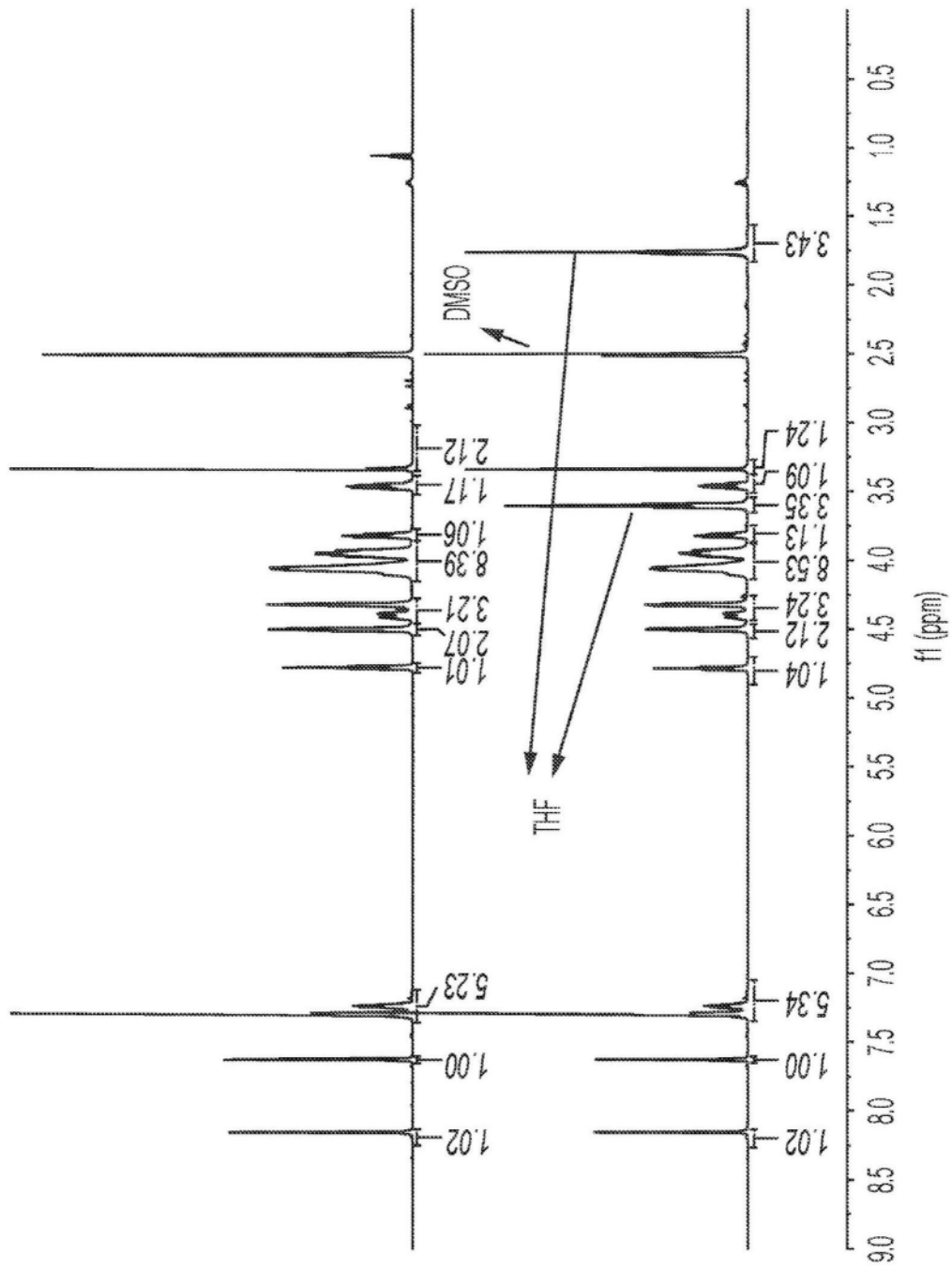


图19

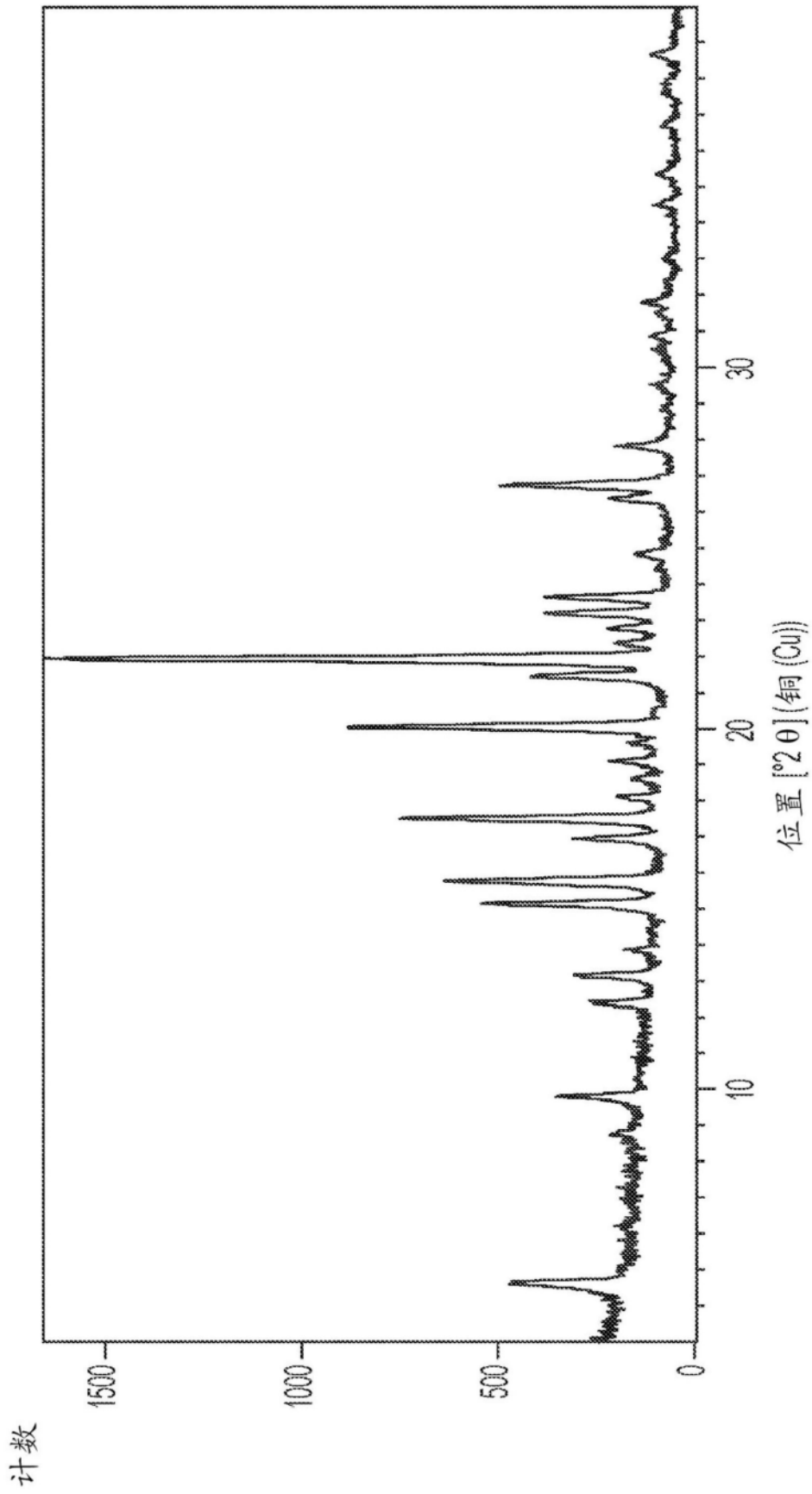


图20

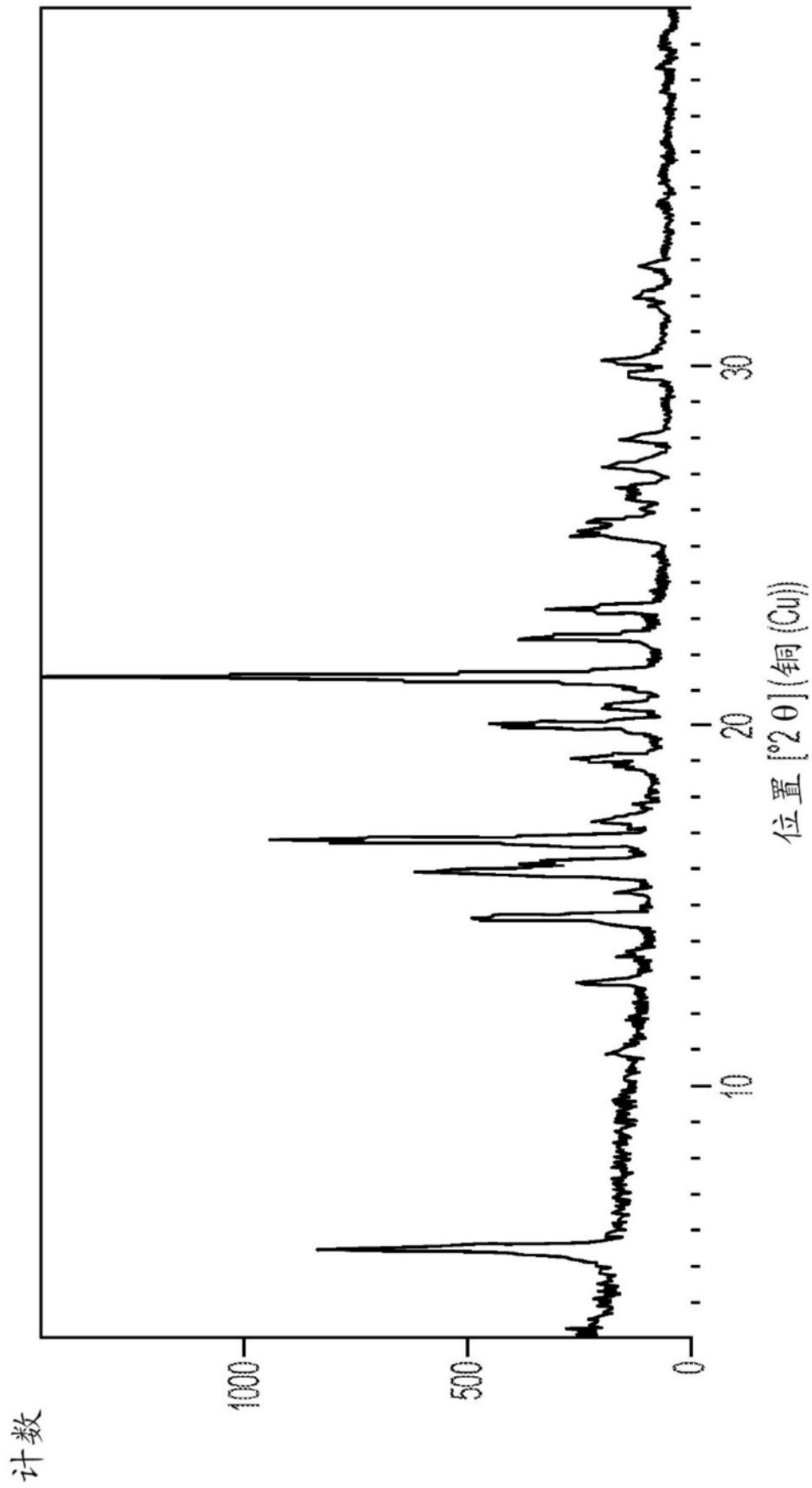


图21

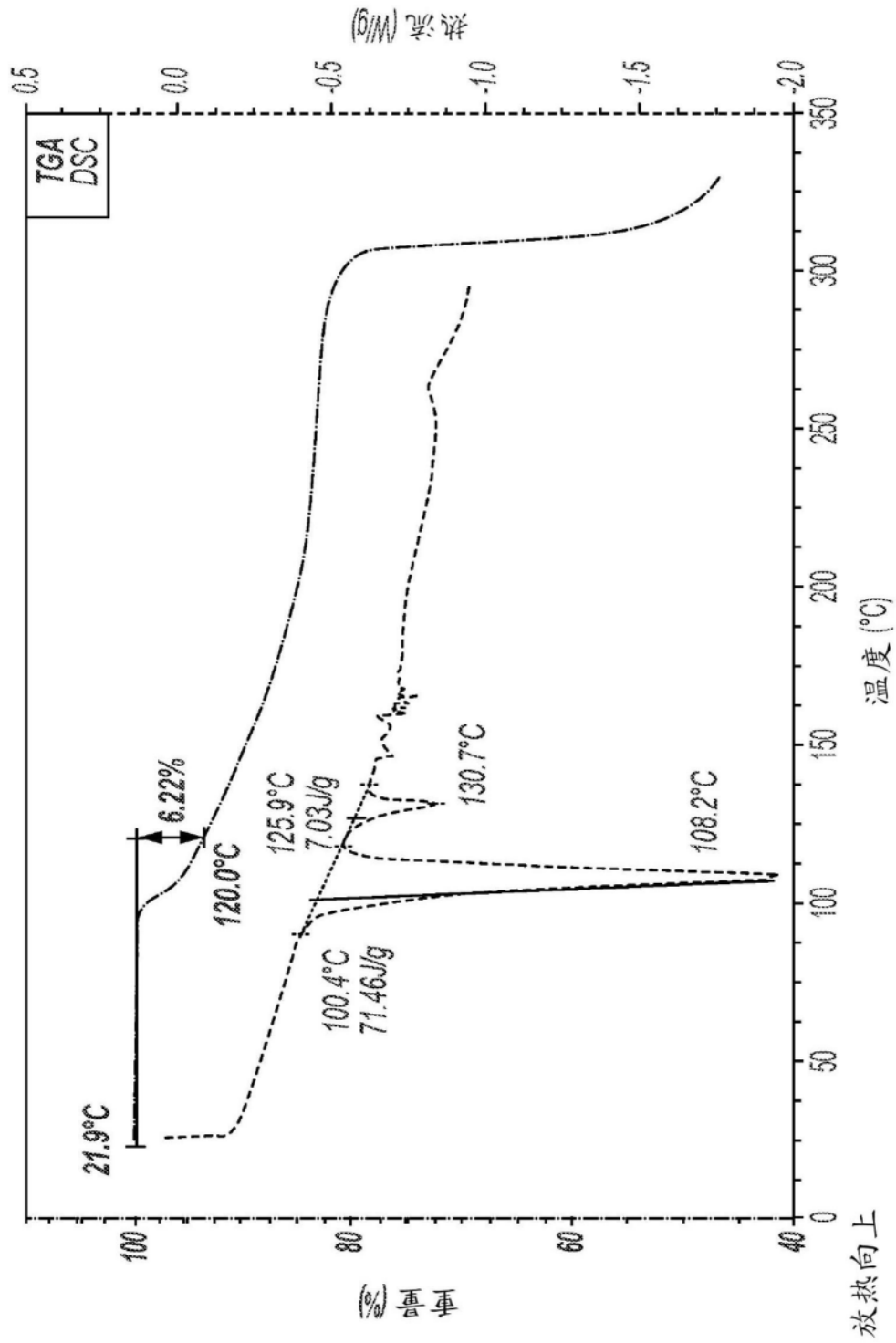


图22

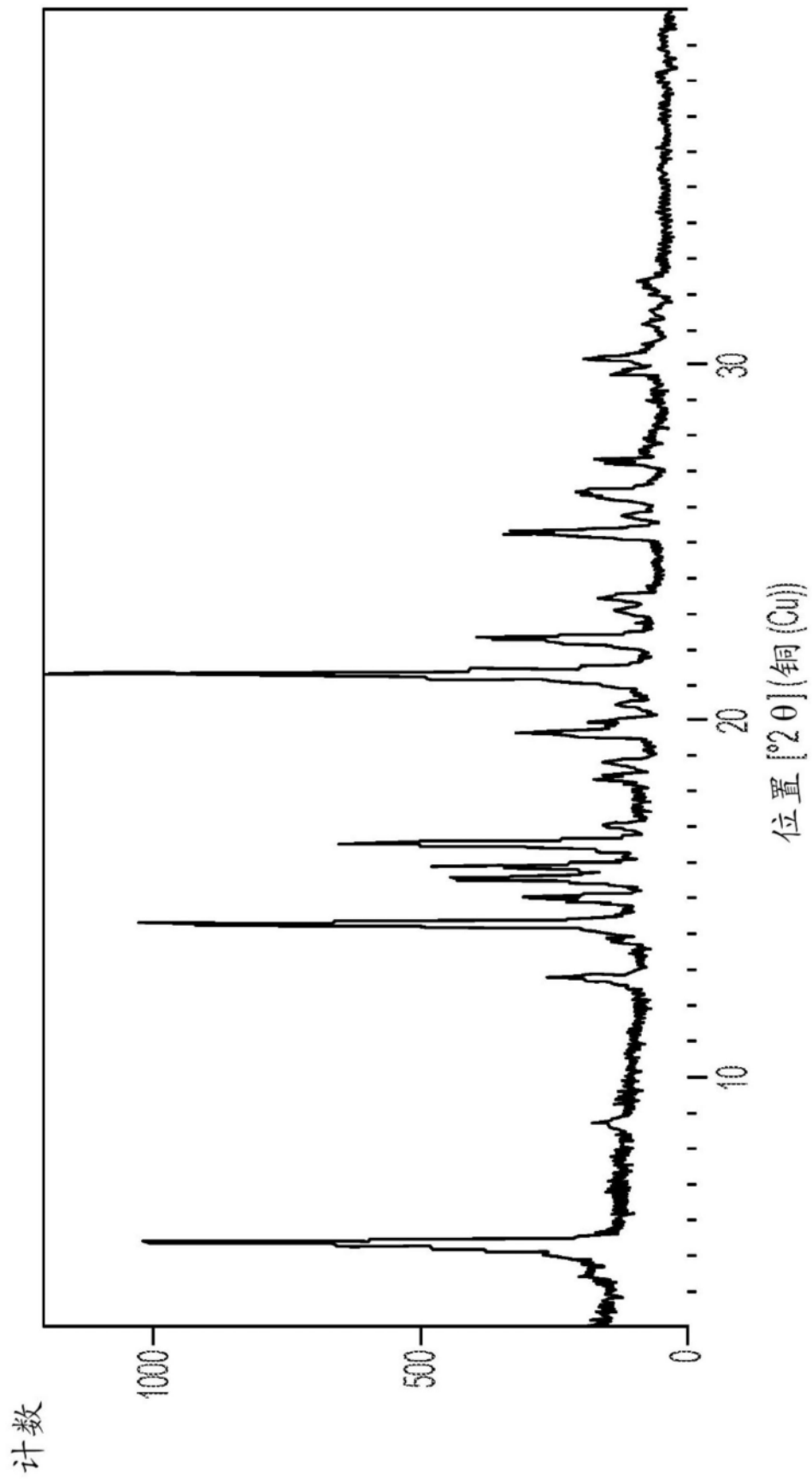


图23

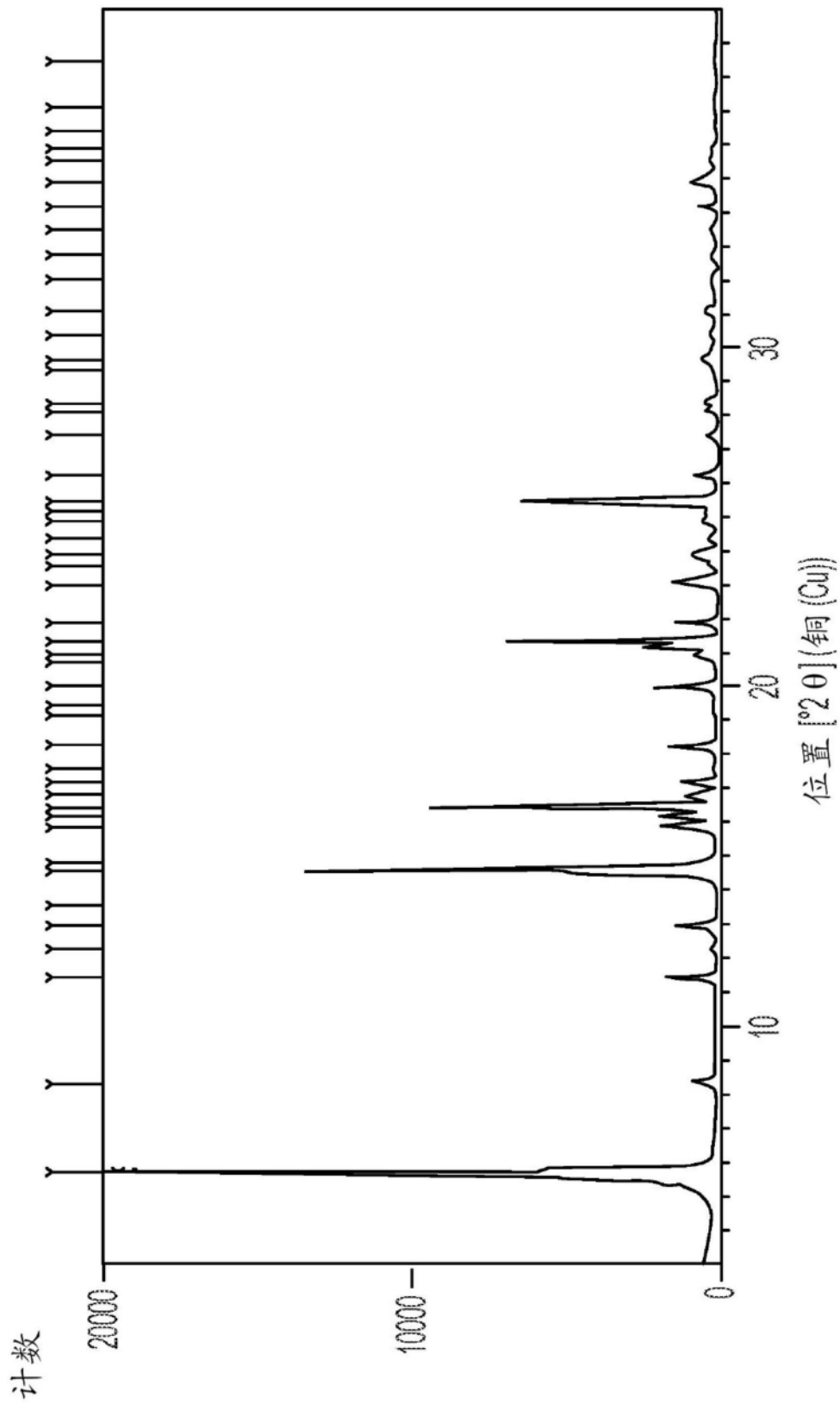


图24

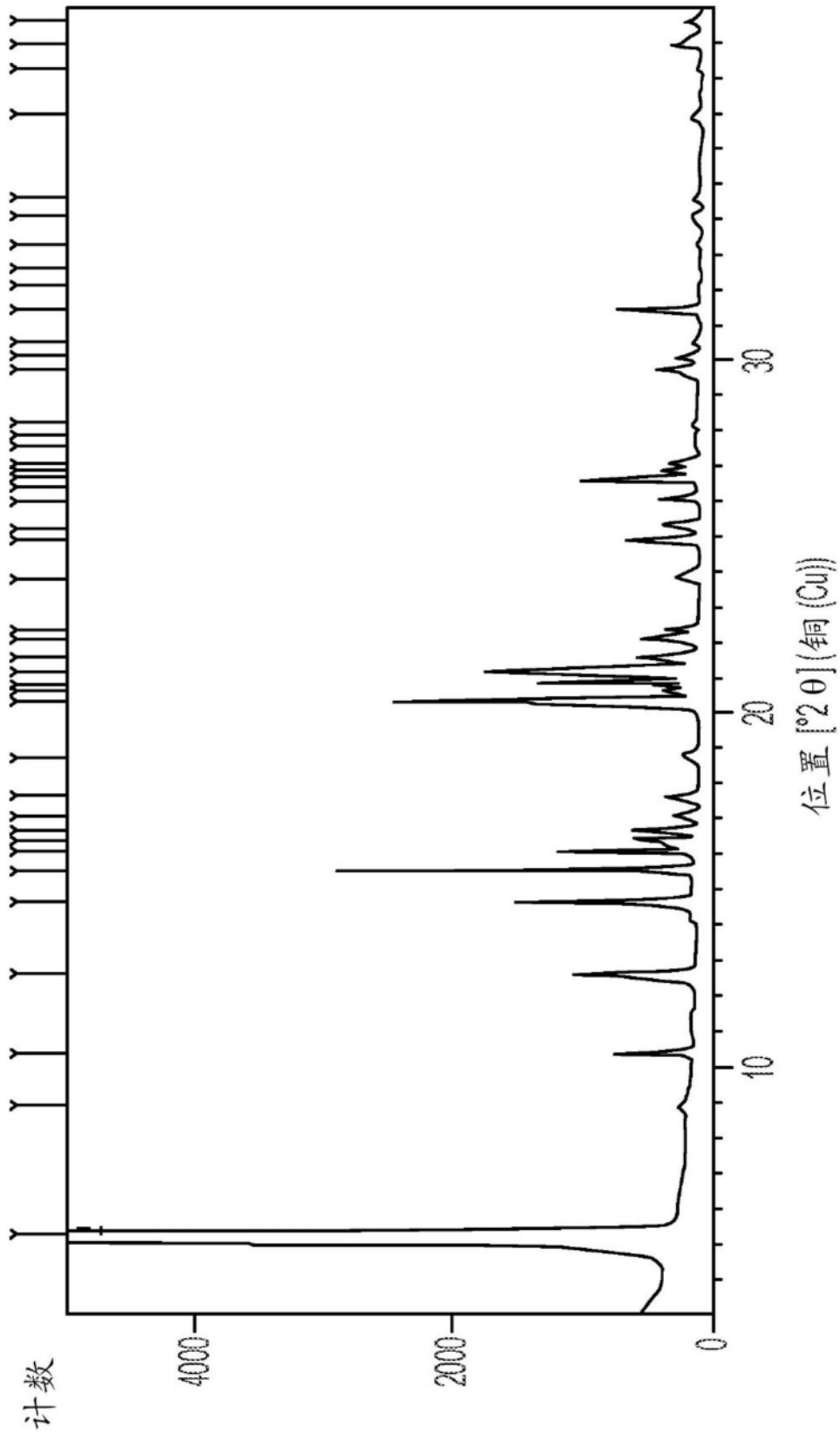


图25

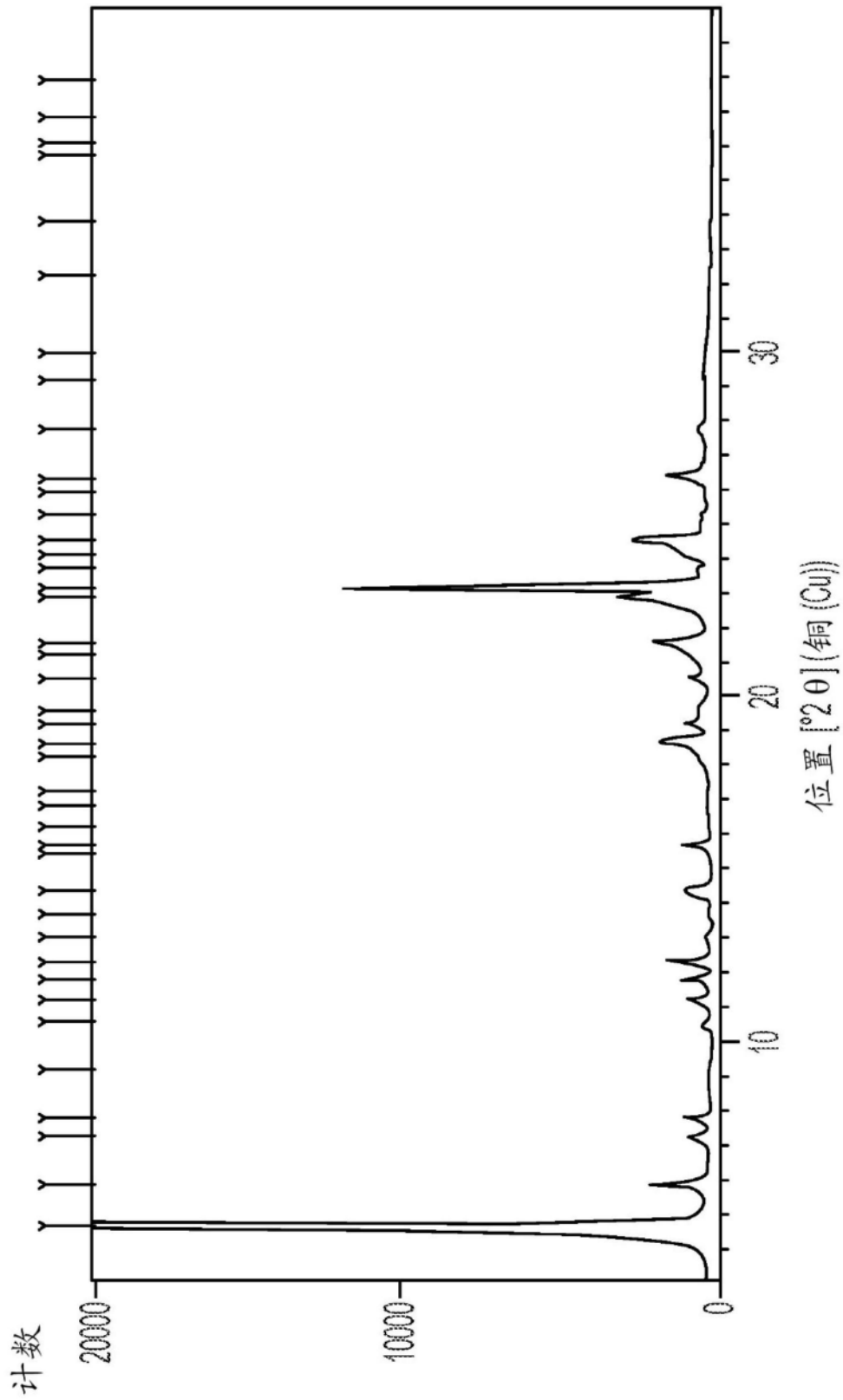


图26

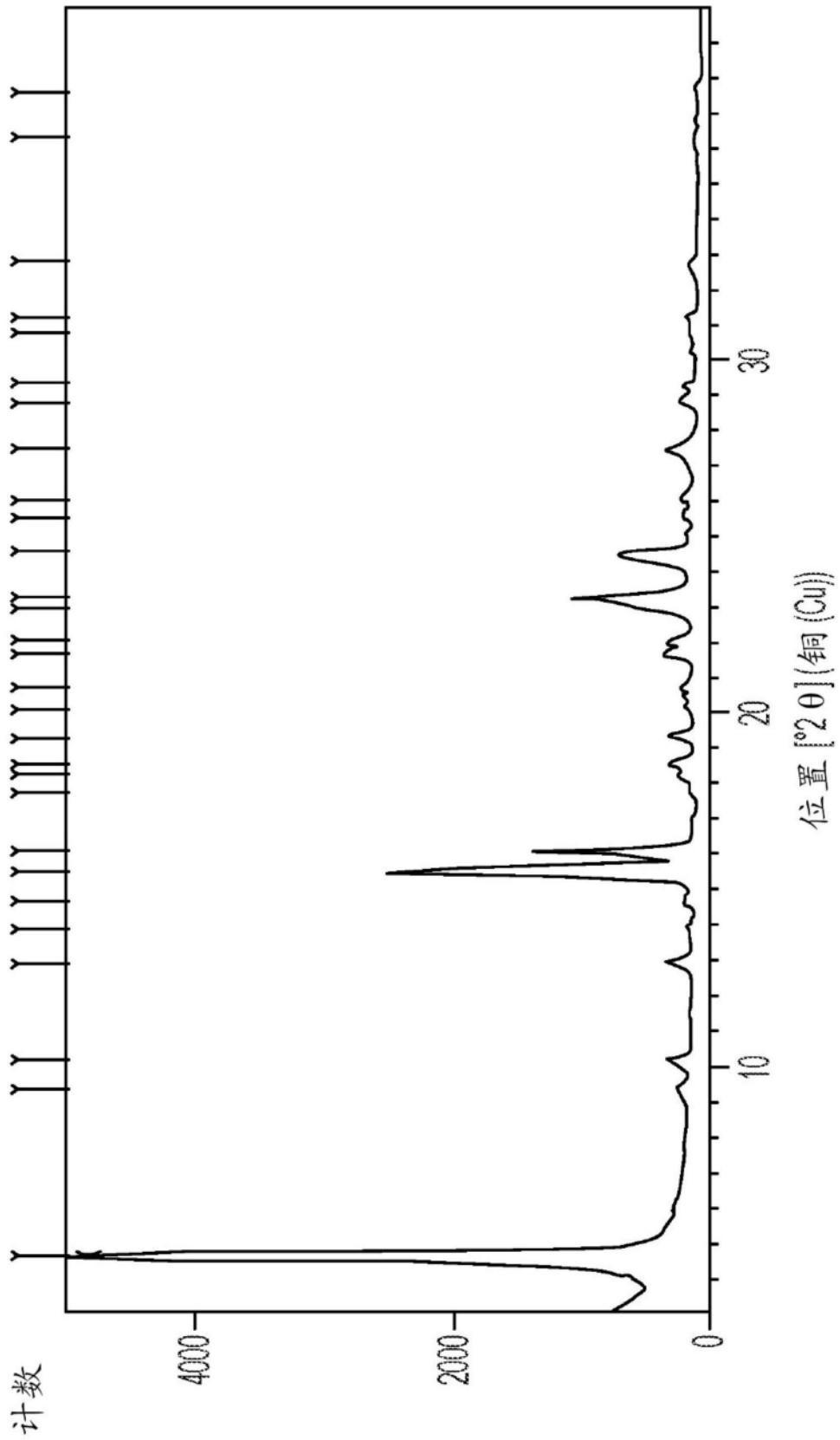


图27

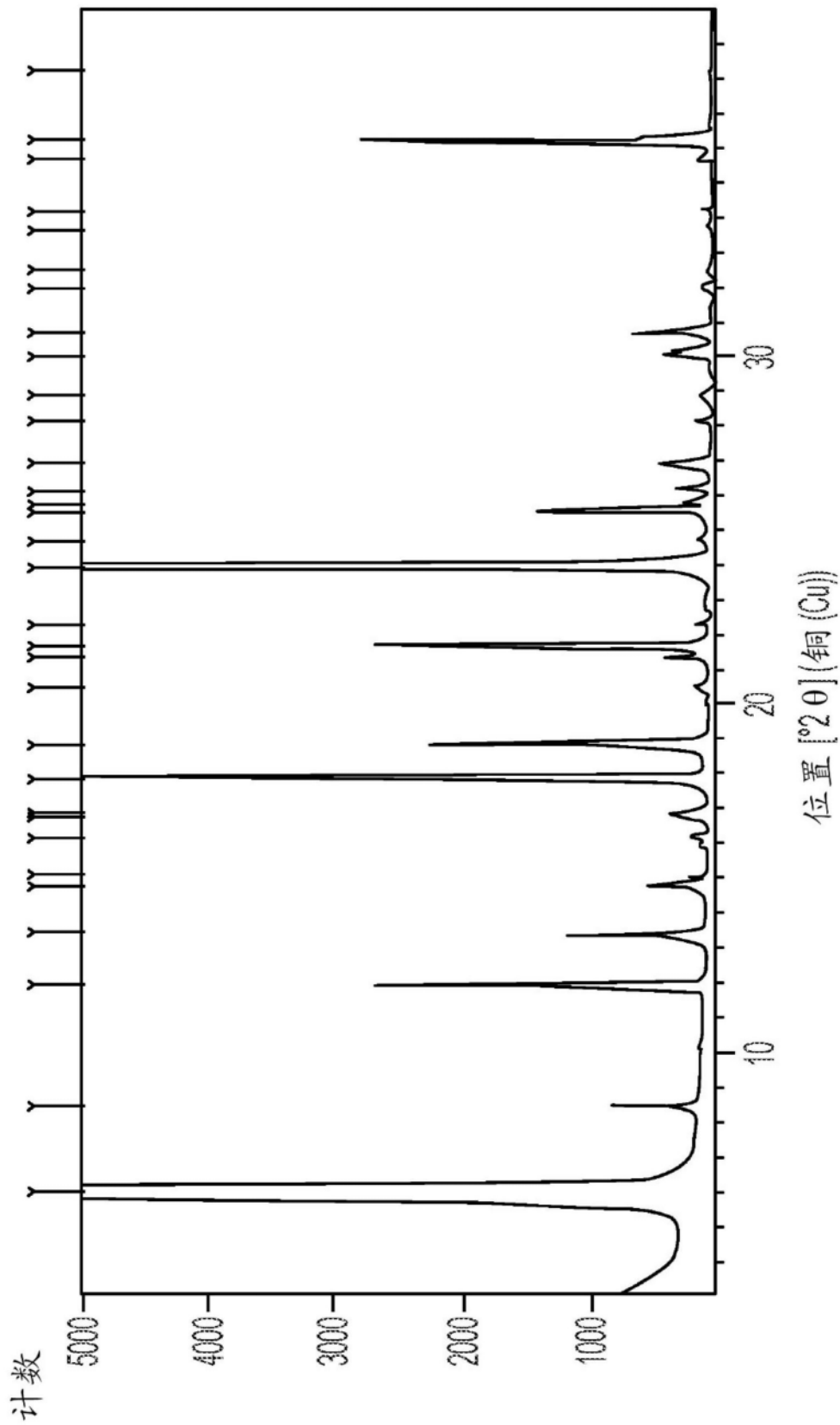


图28

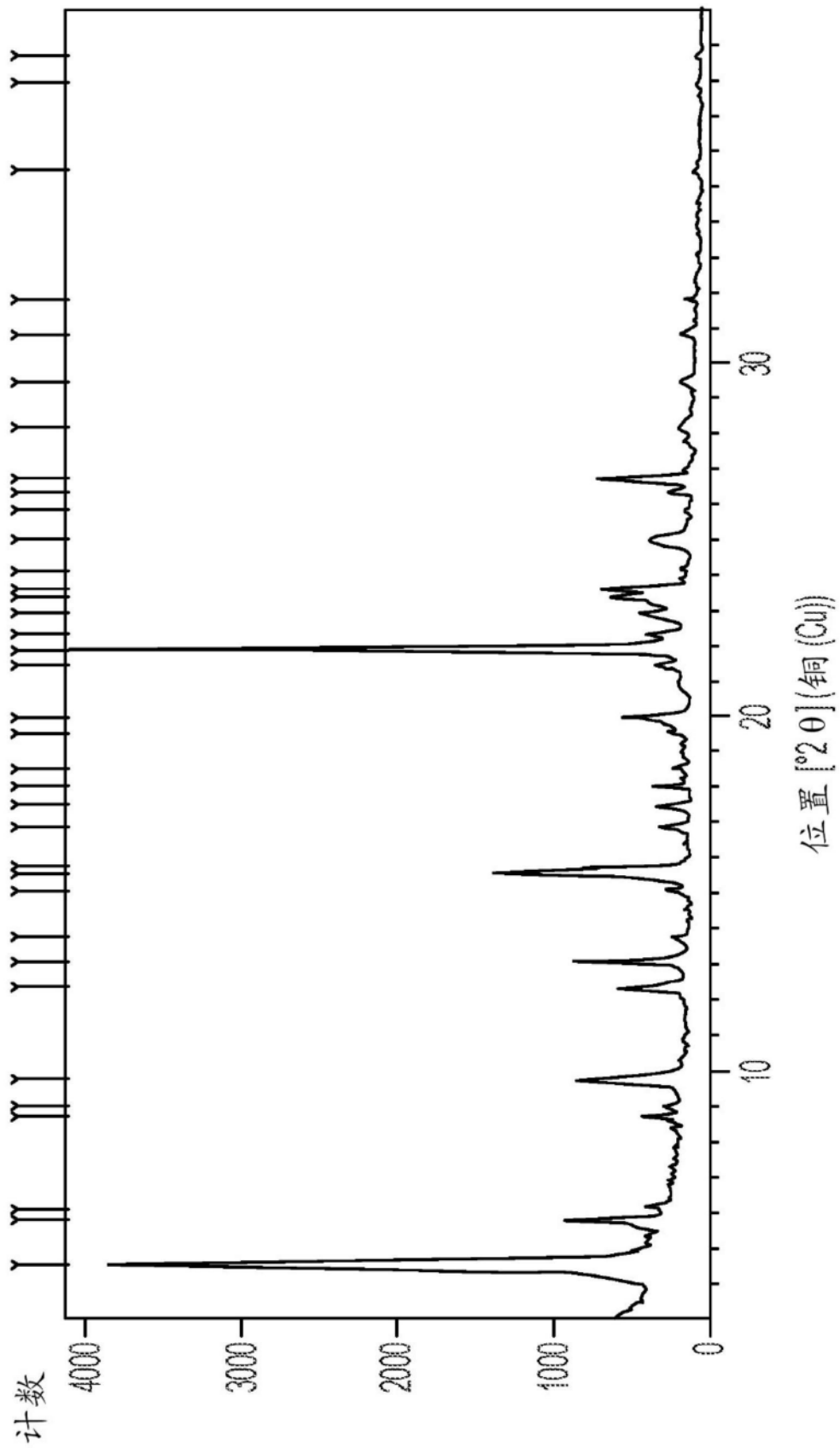


图29

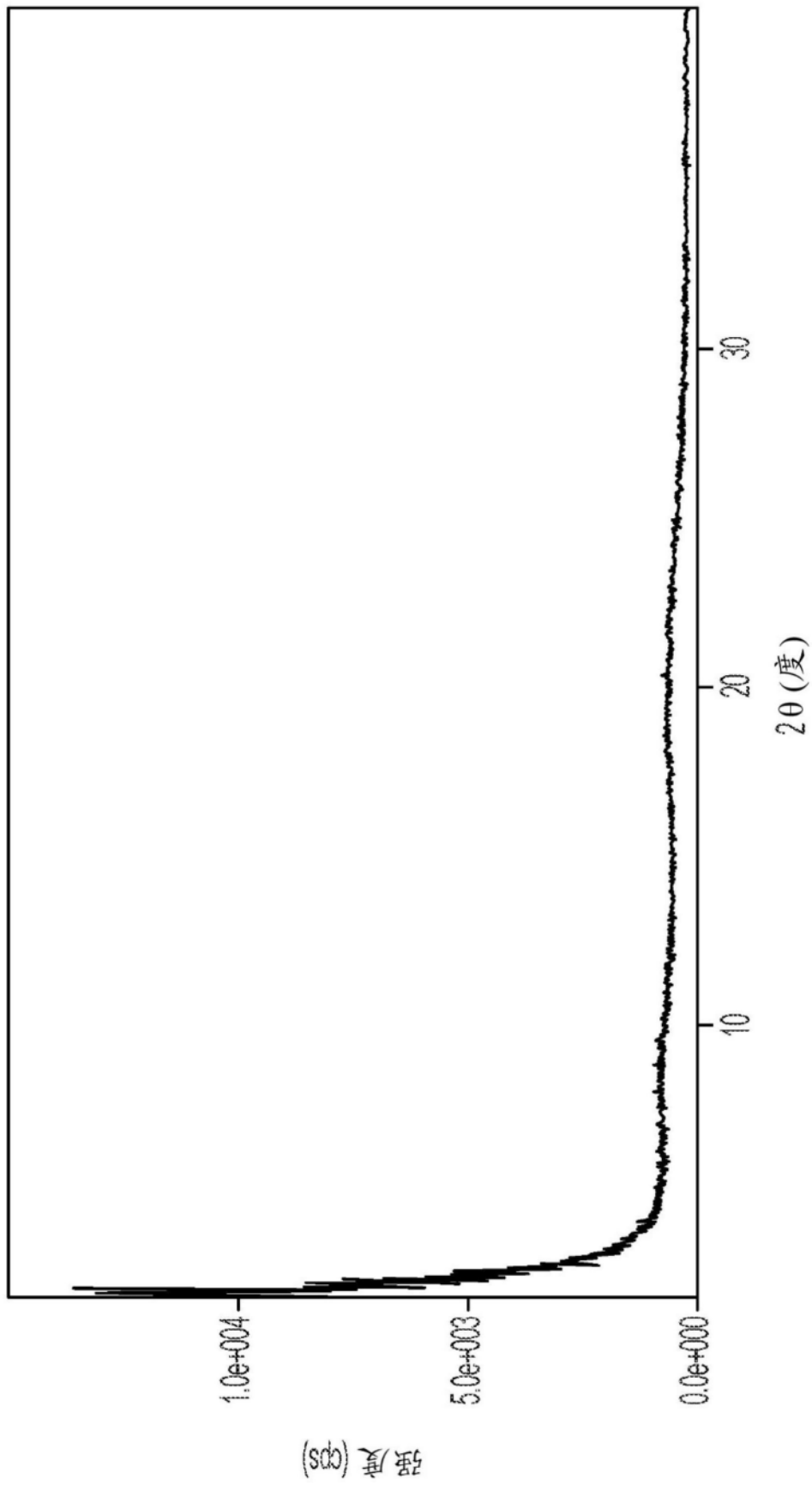


图30

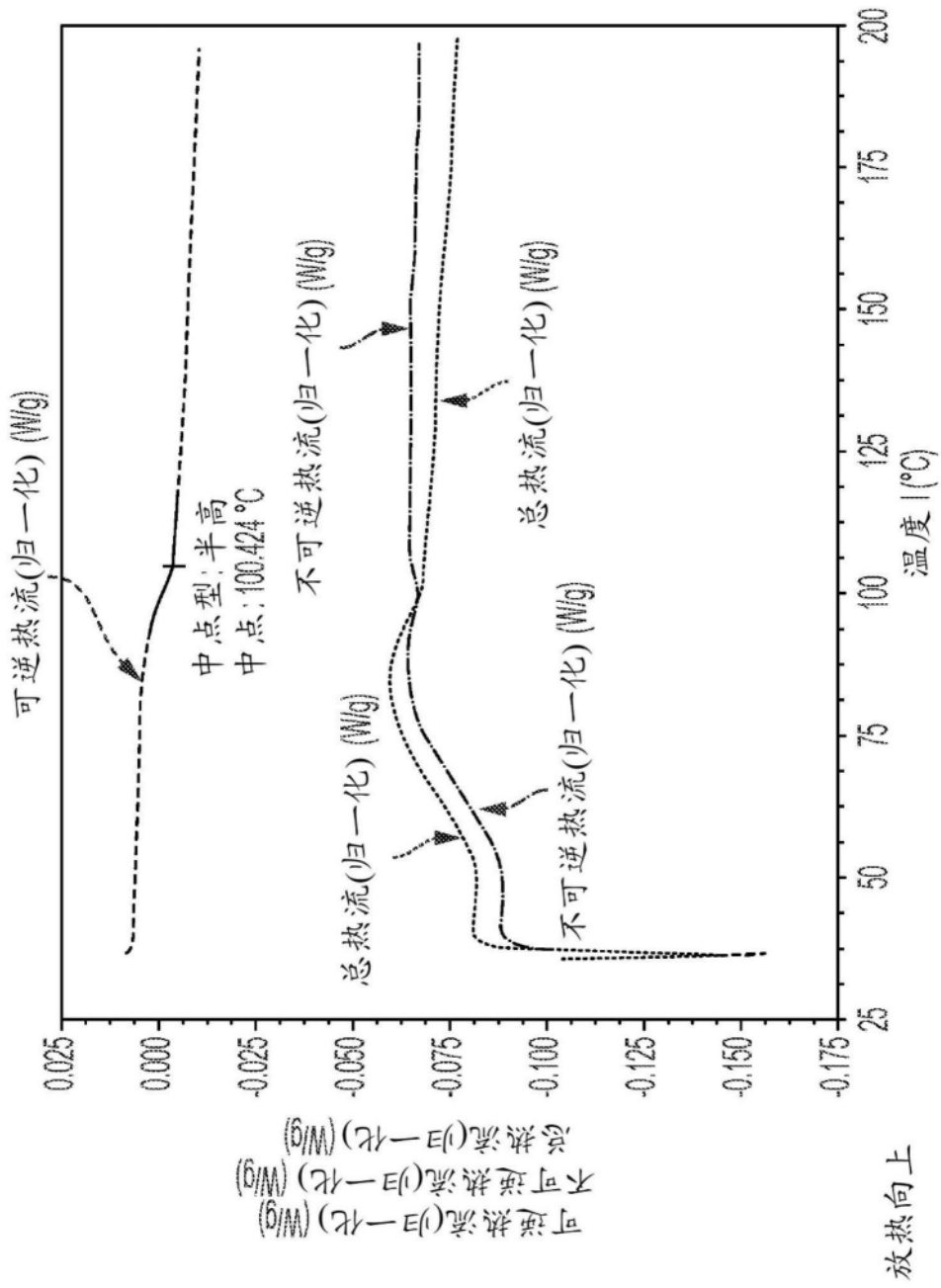


图31

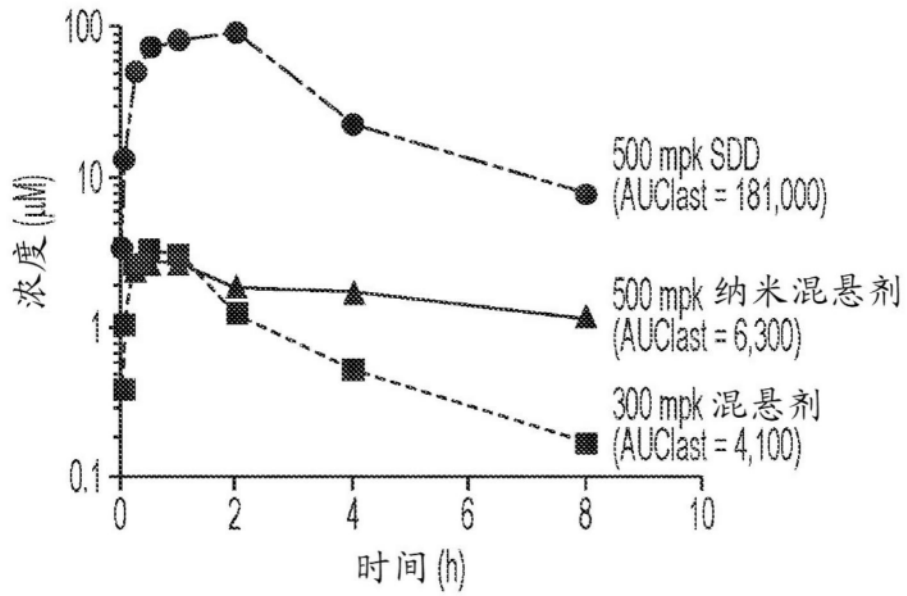


图32

制剂对暴露的影响

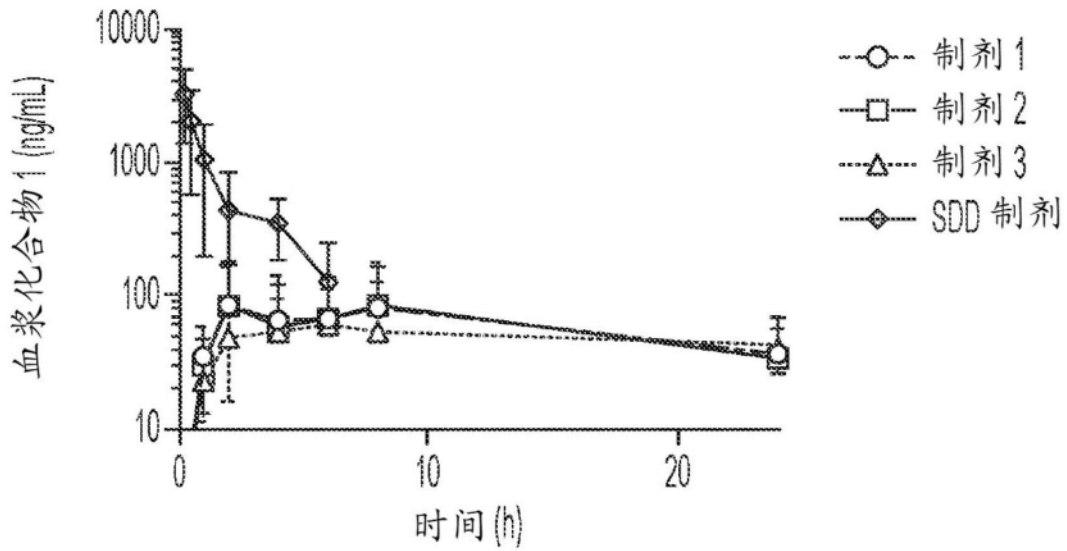


图33

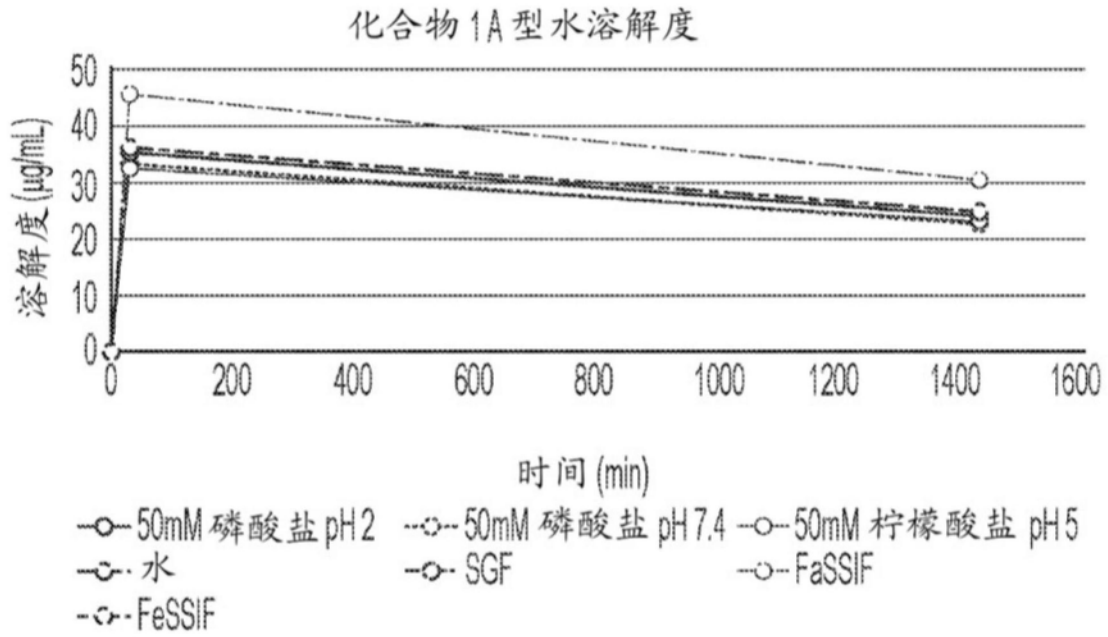


图34

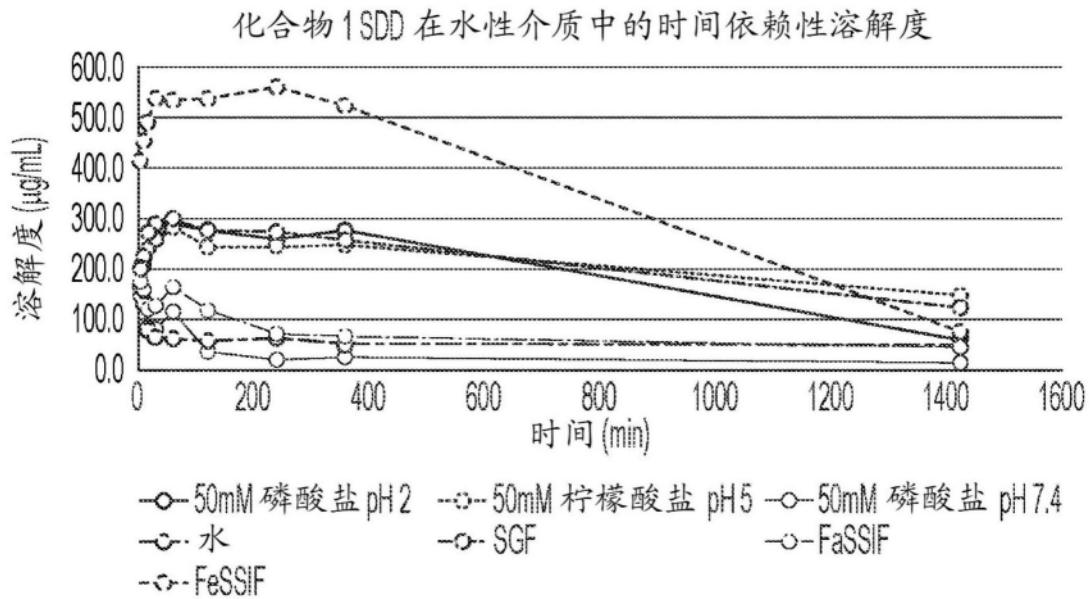


图35

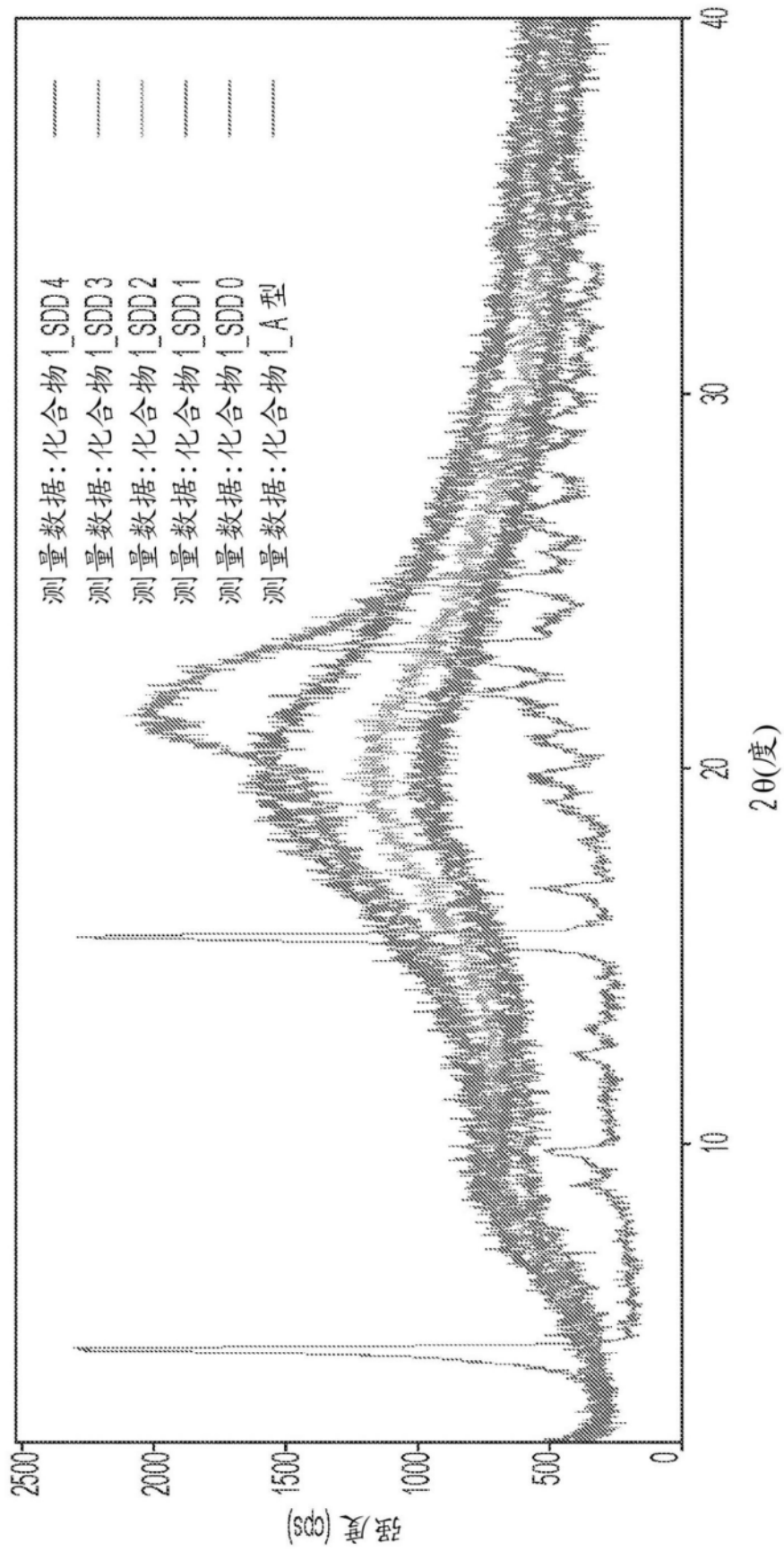


图36

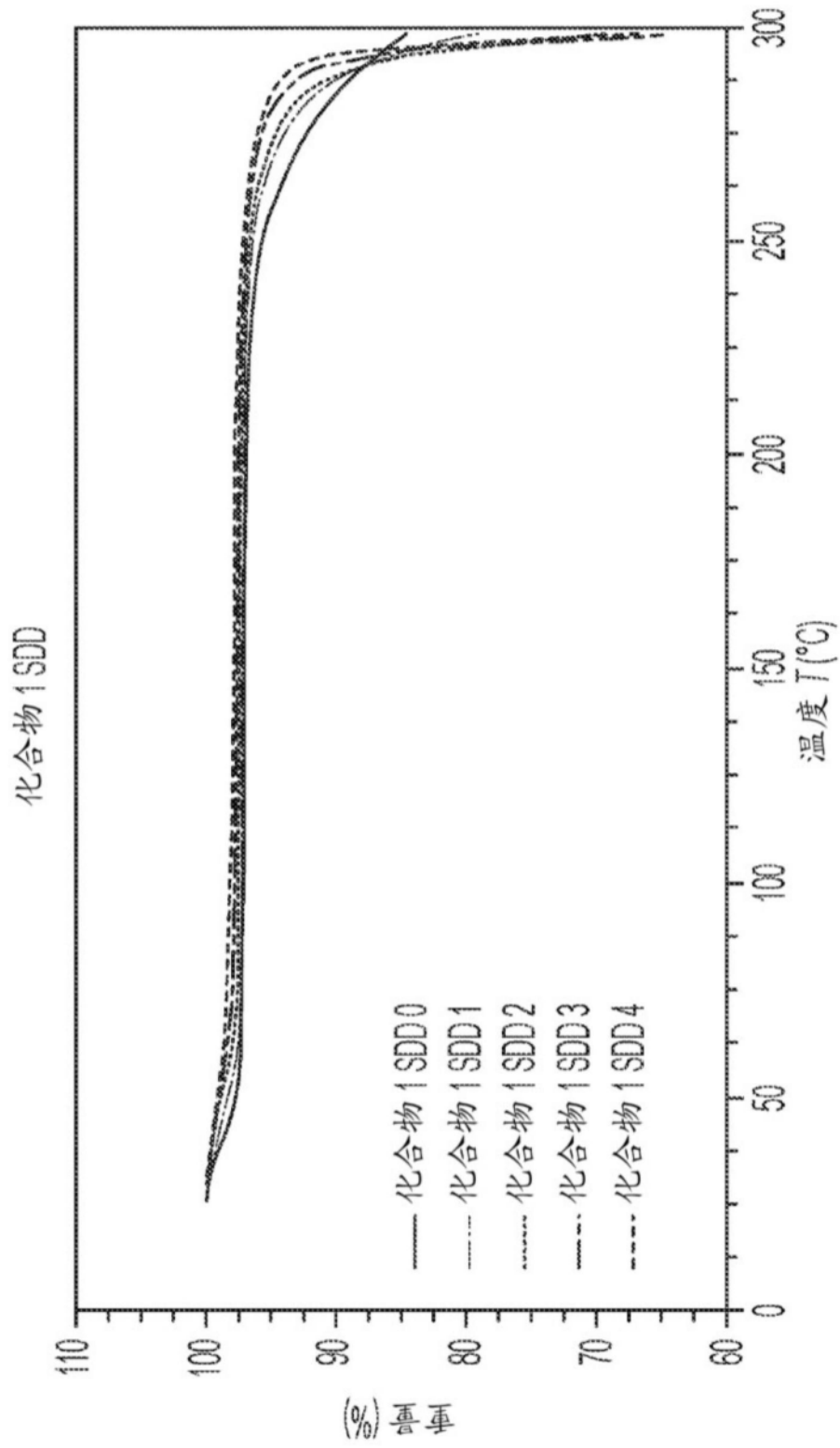


图37

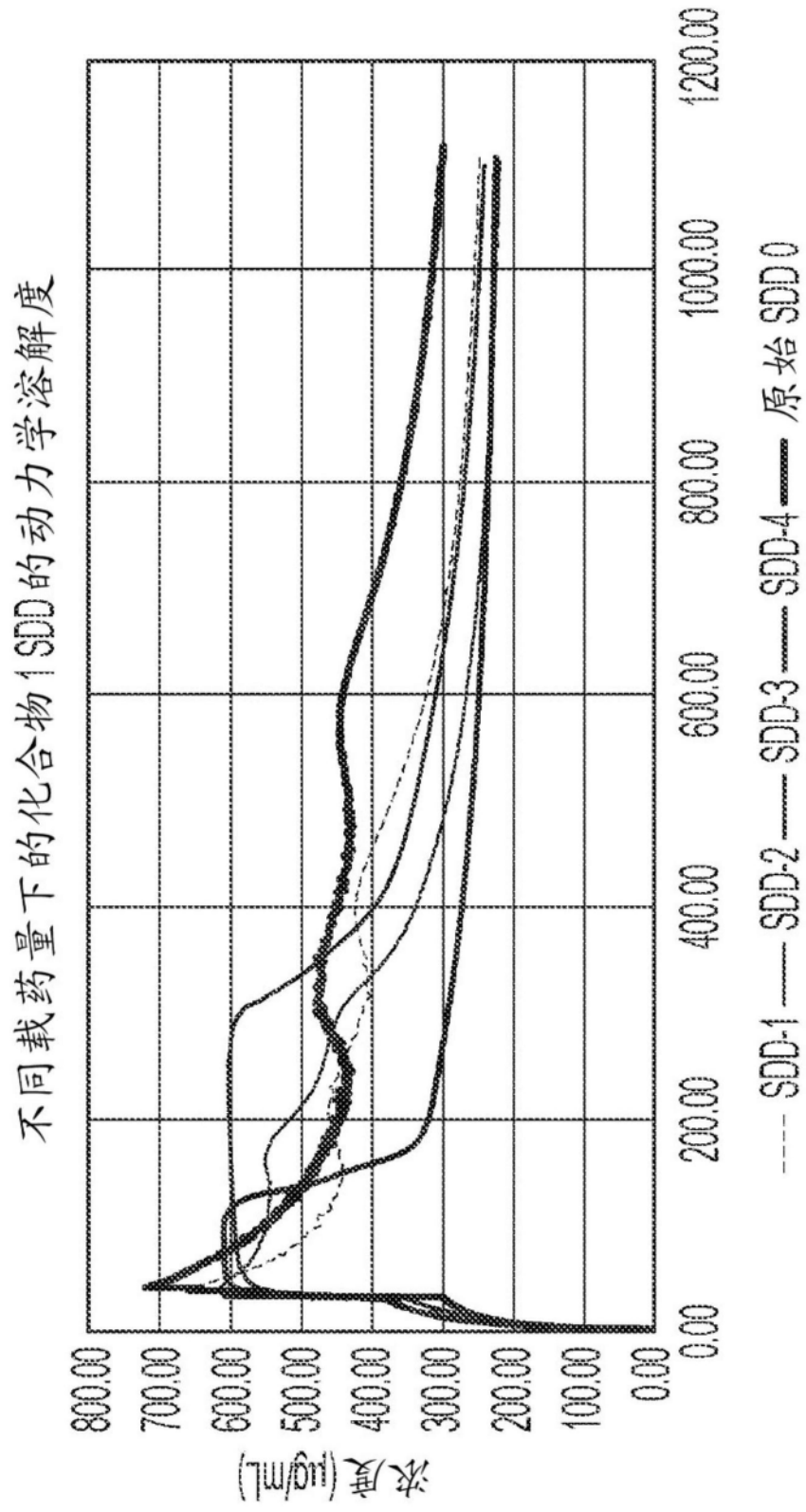


图38

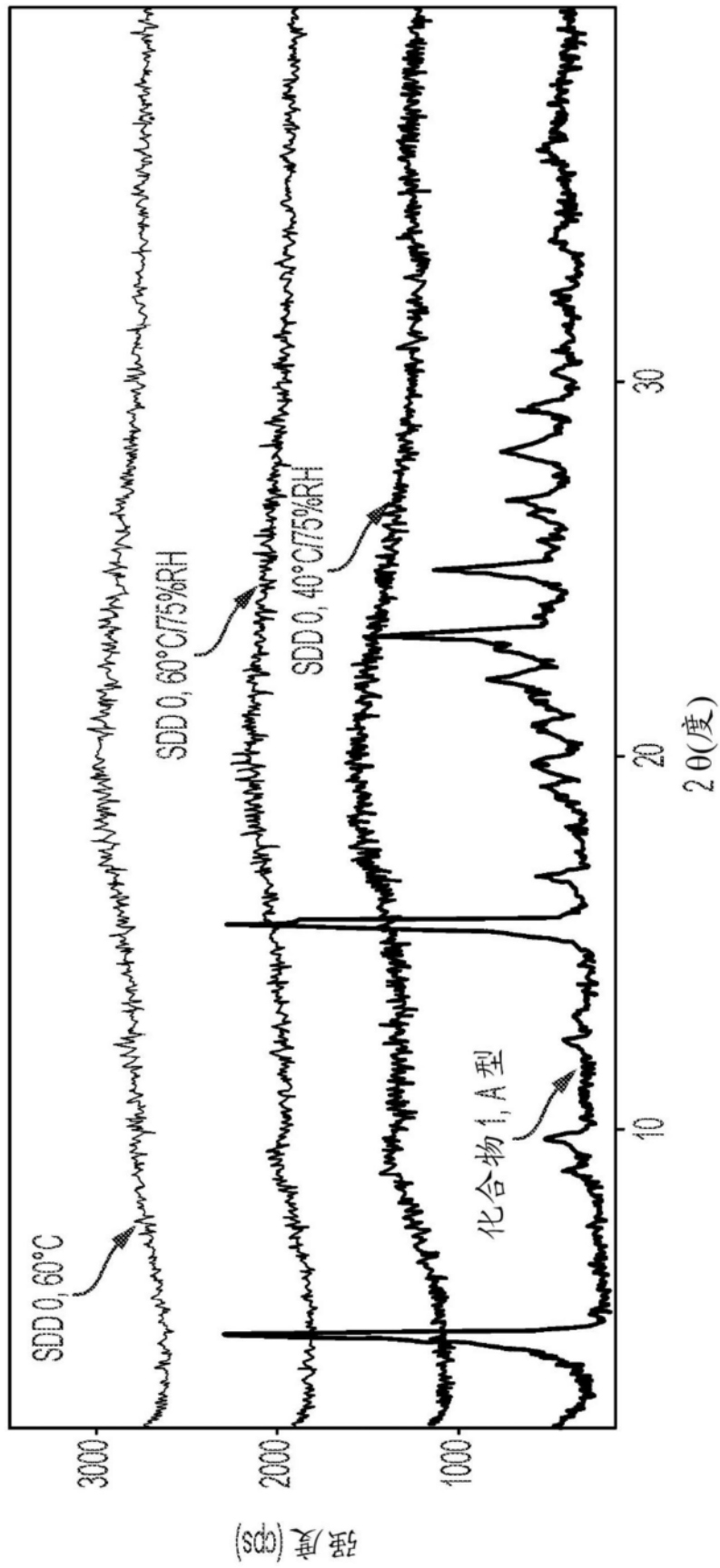


图39

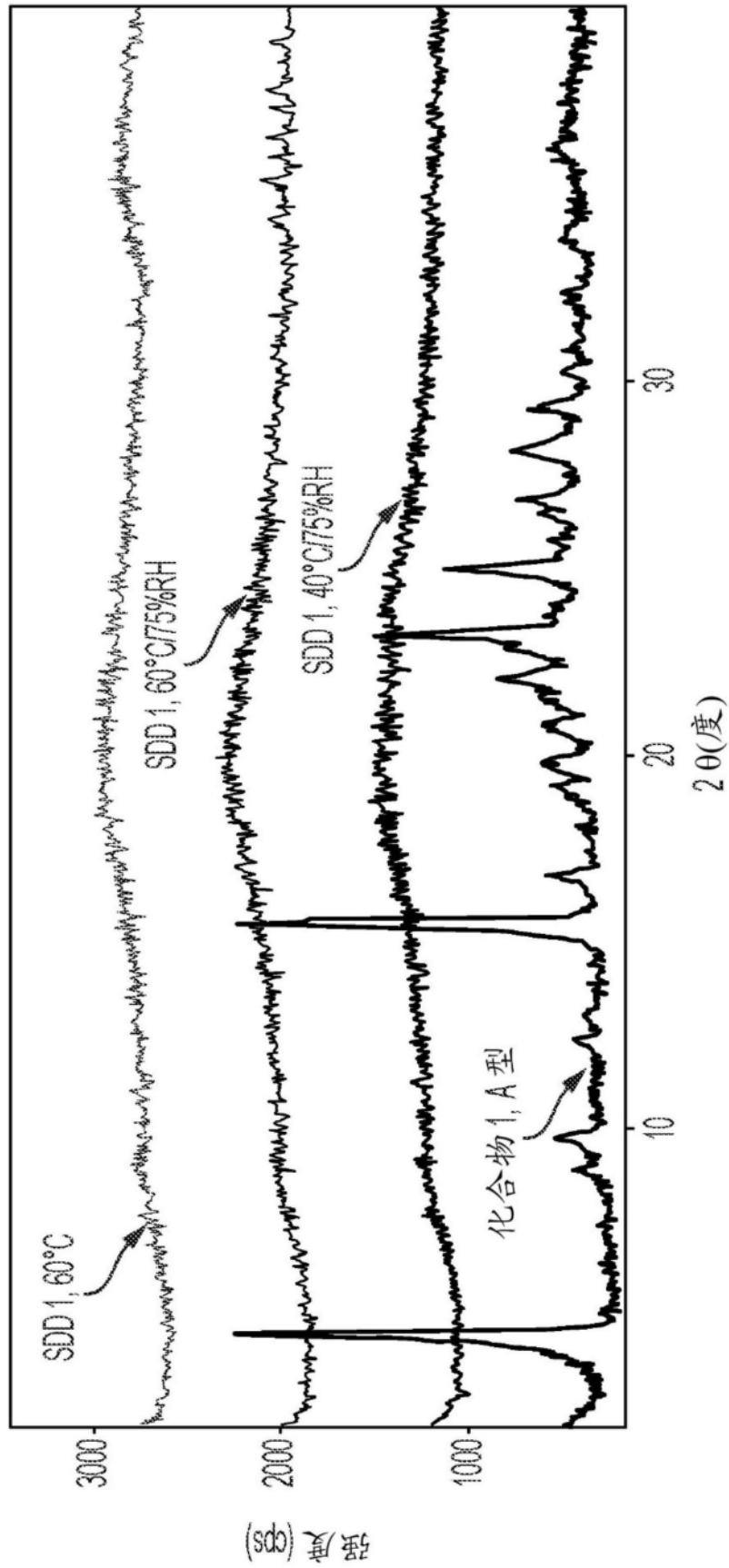


图40

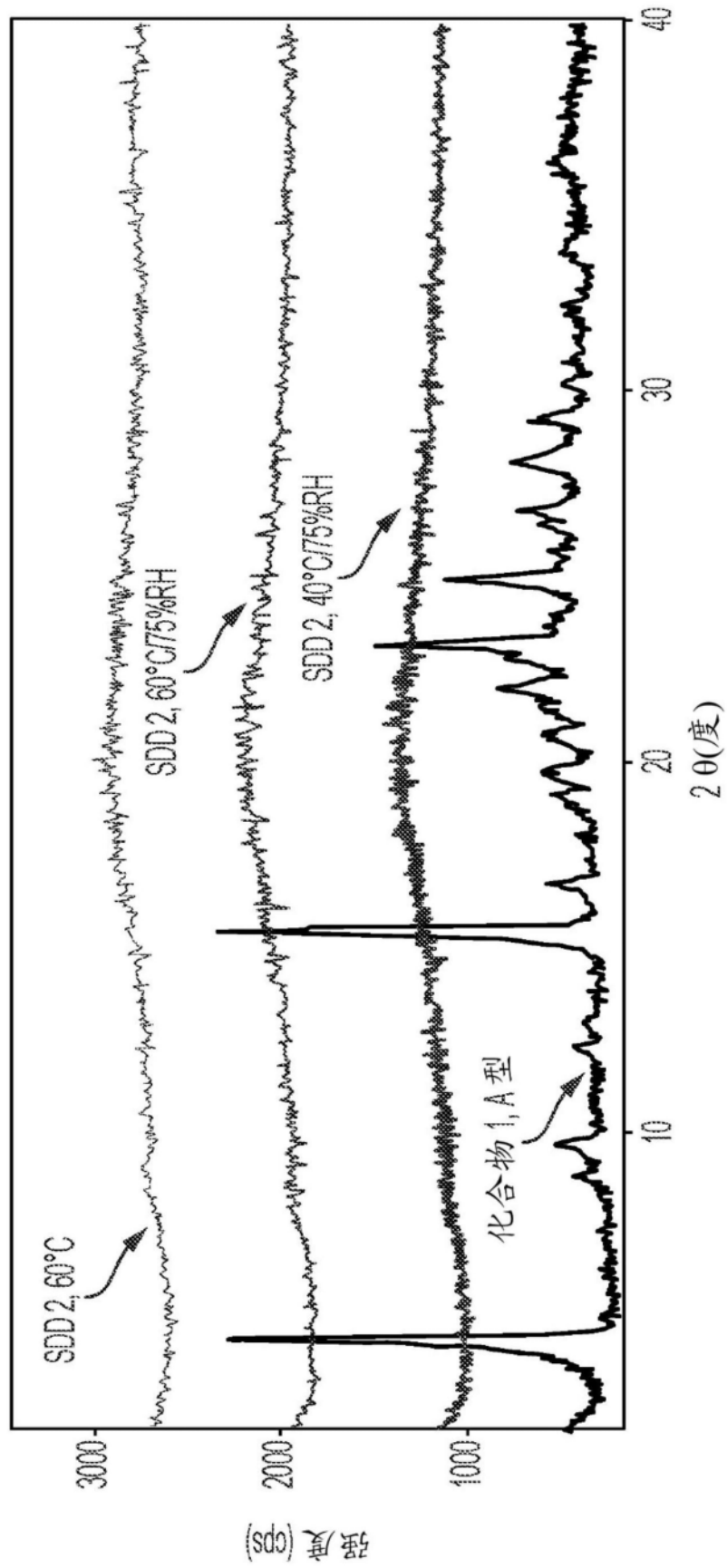


图41

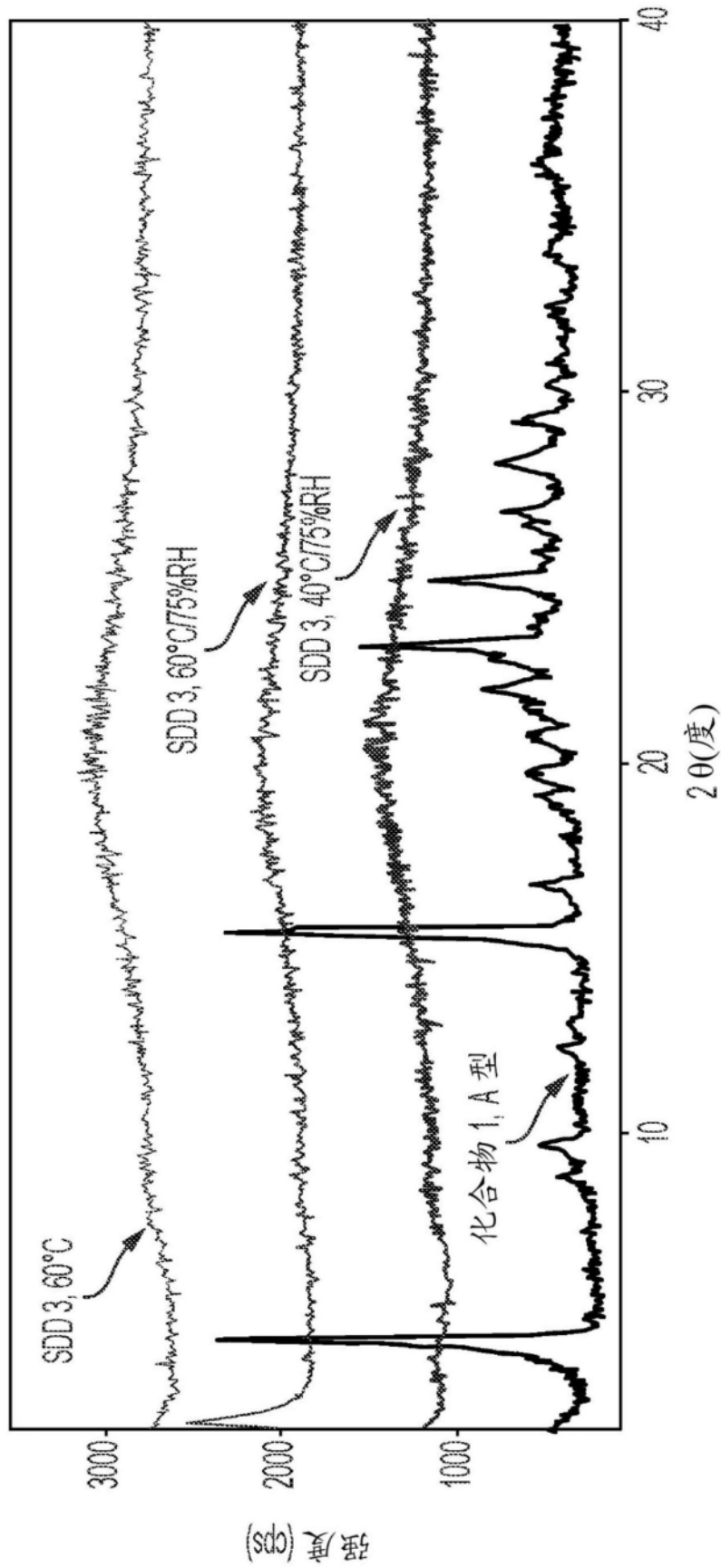


图42

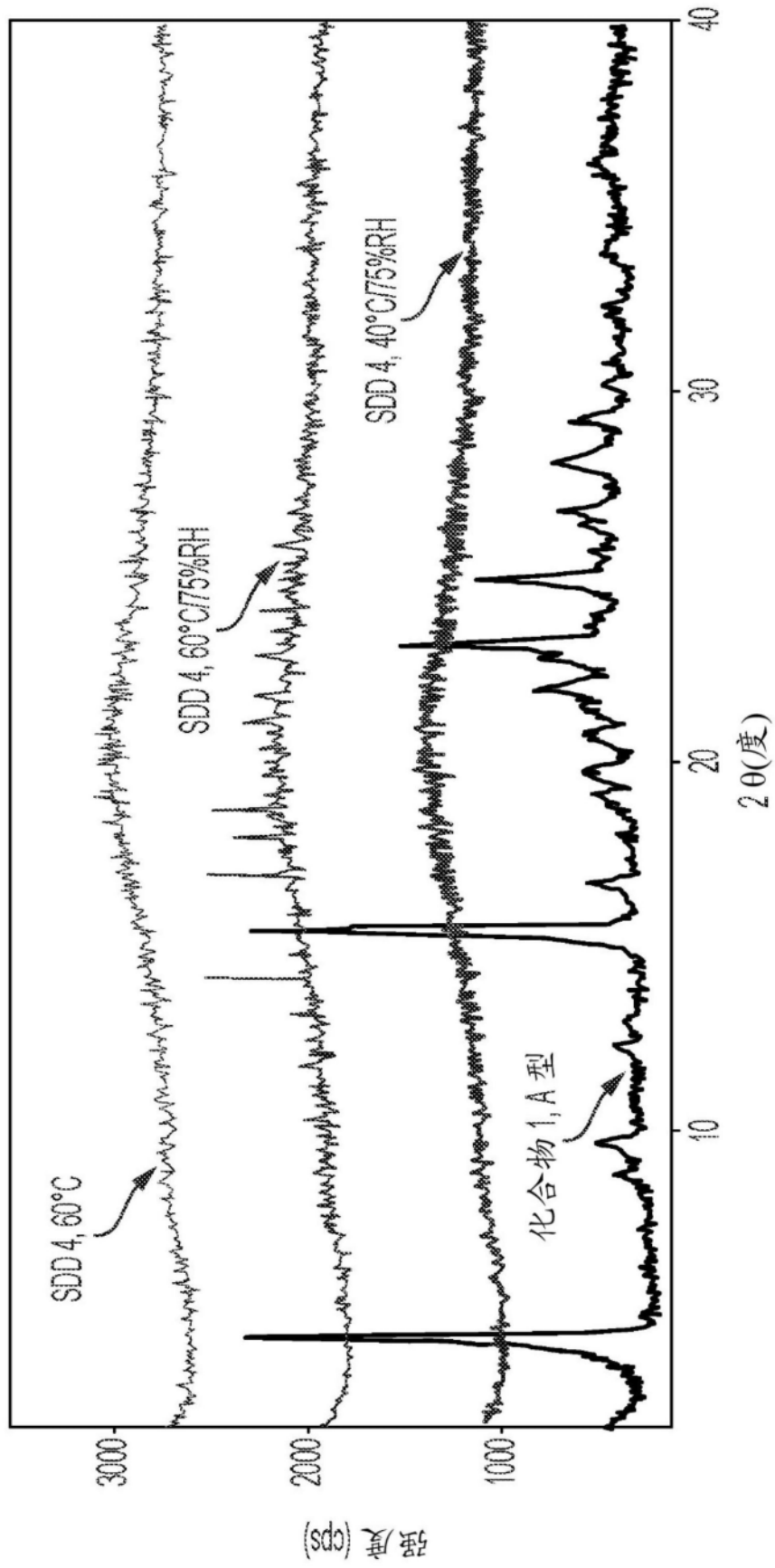


图43

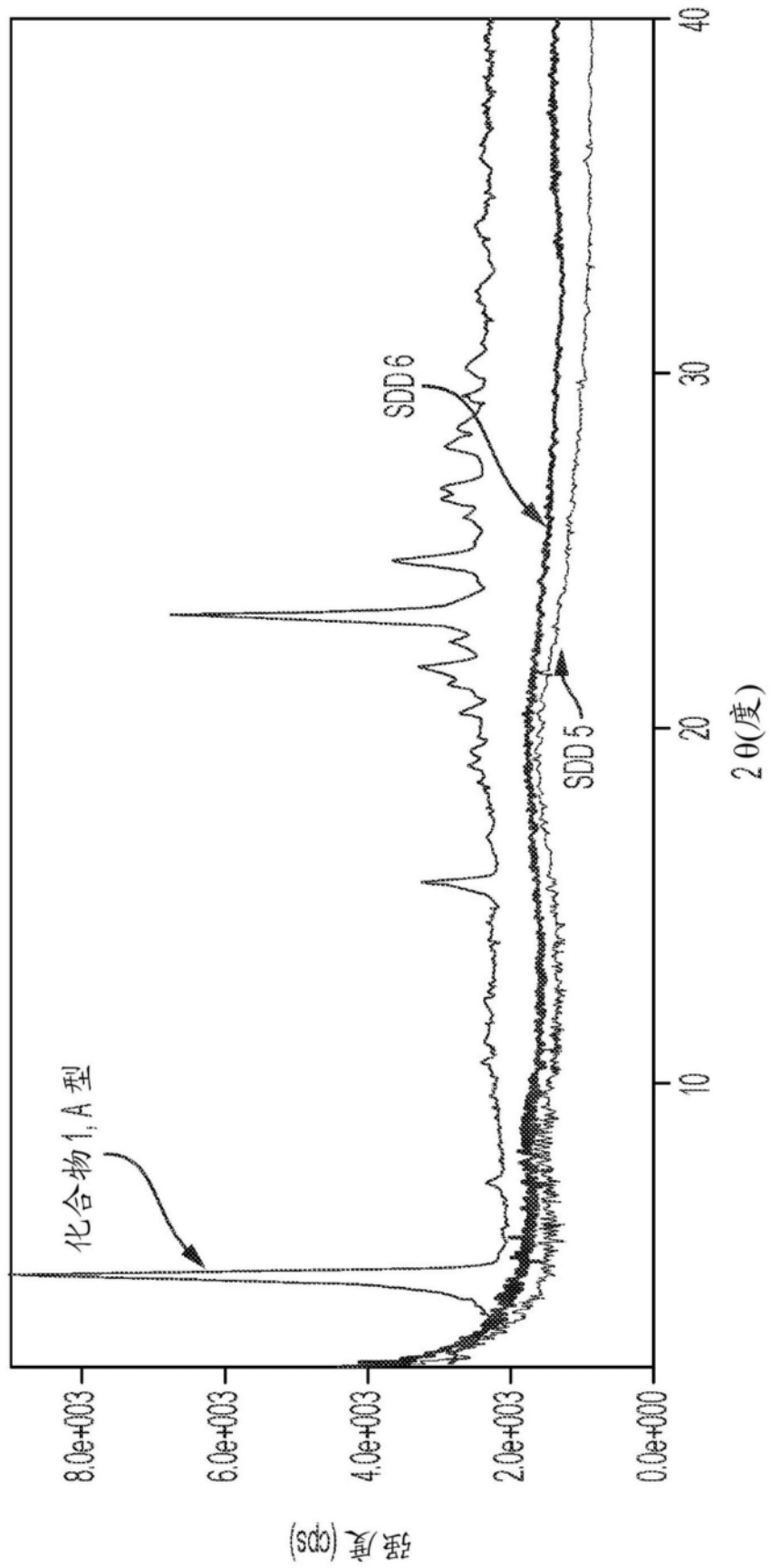


图44

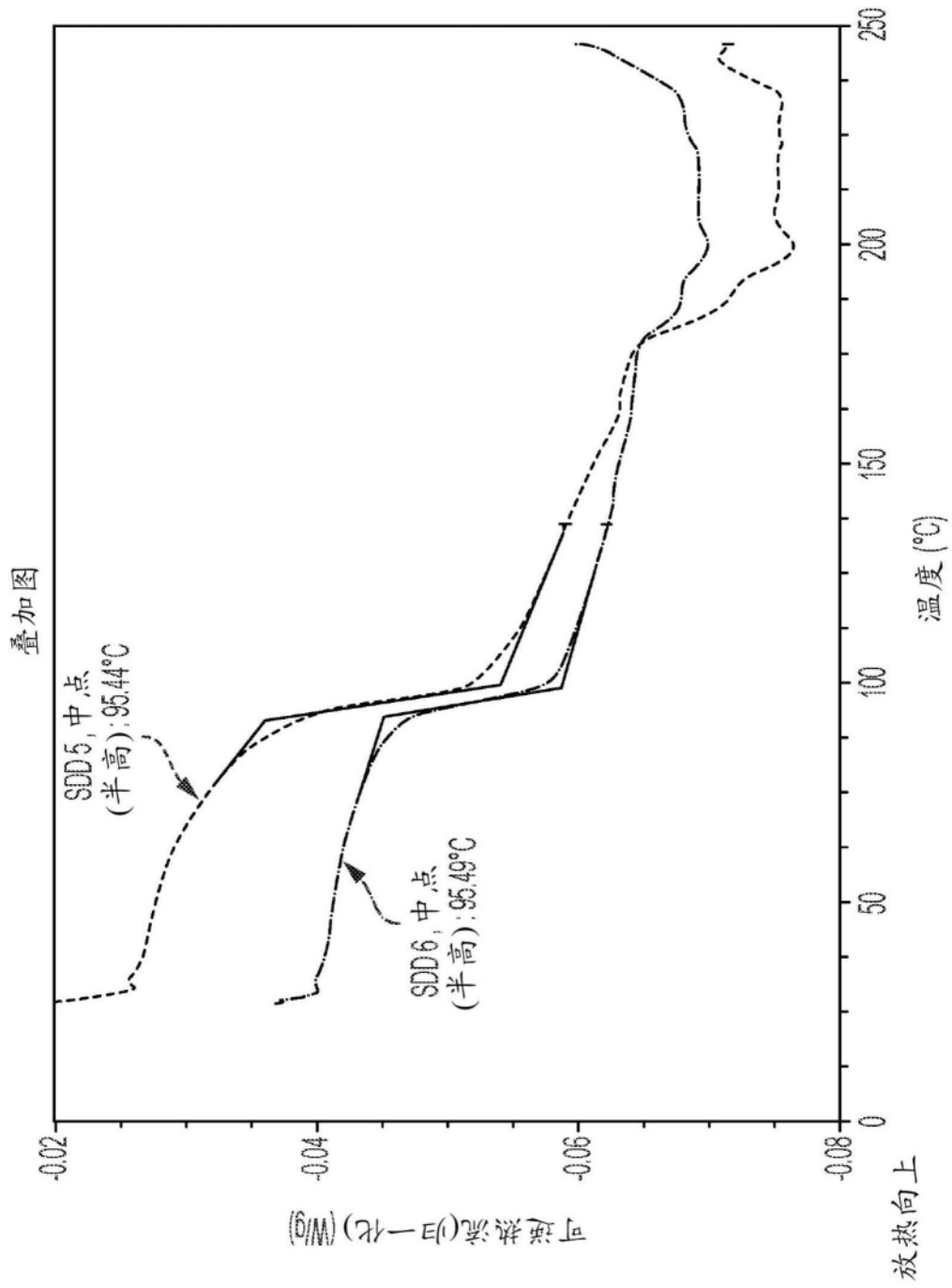


图45

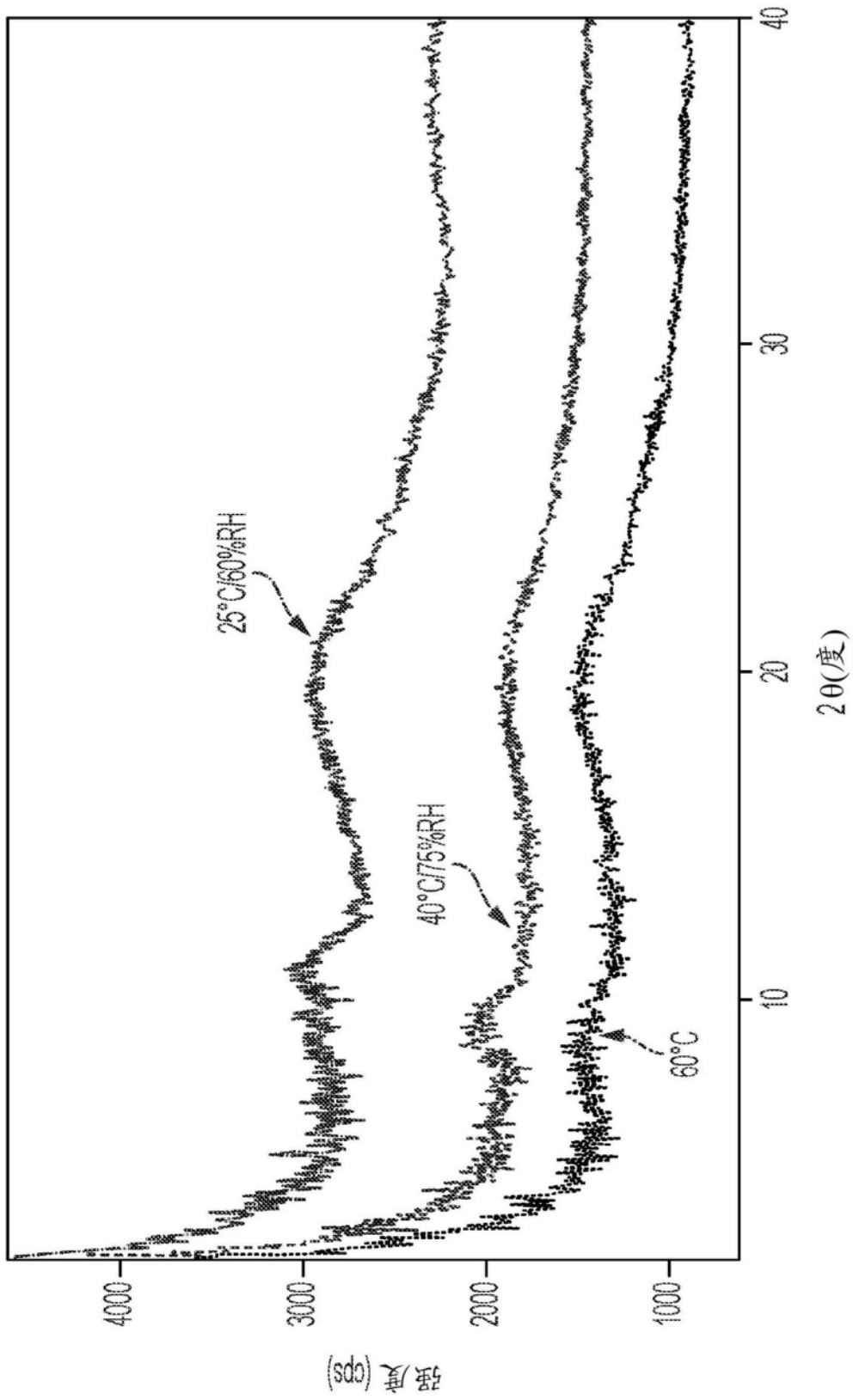


图46

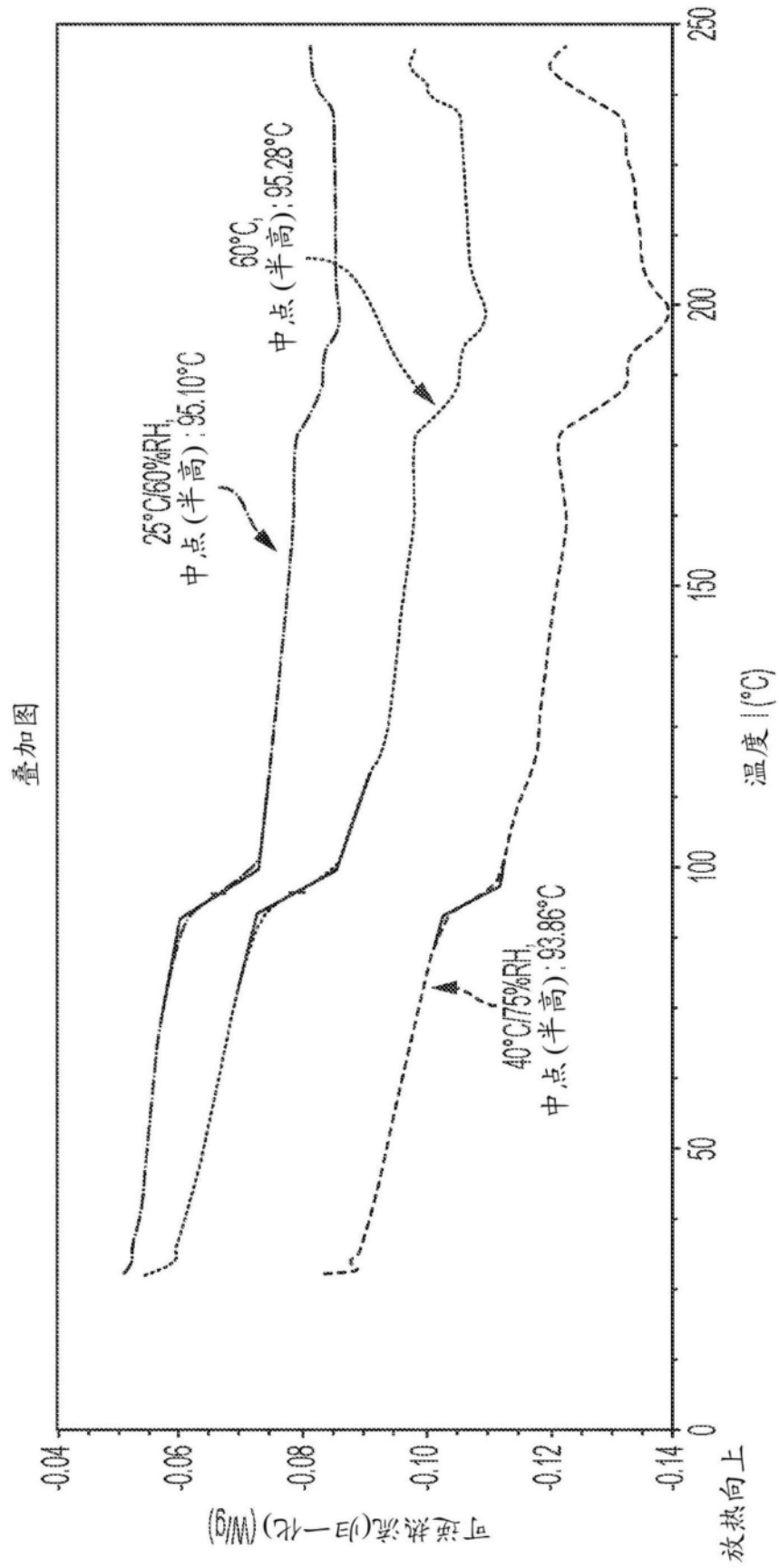


图47

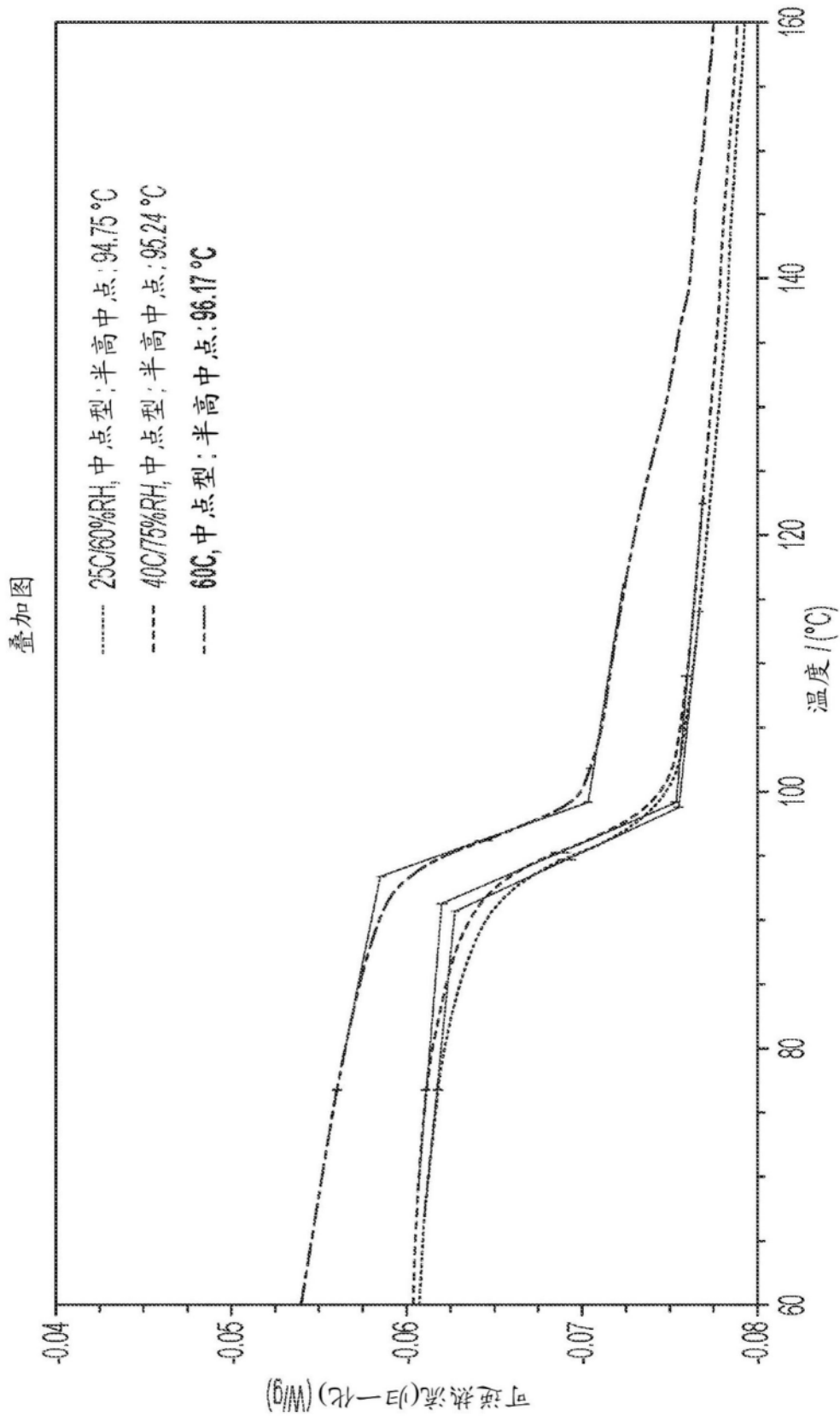


图48

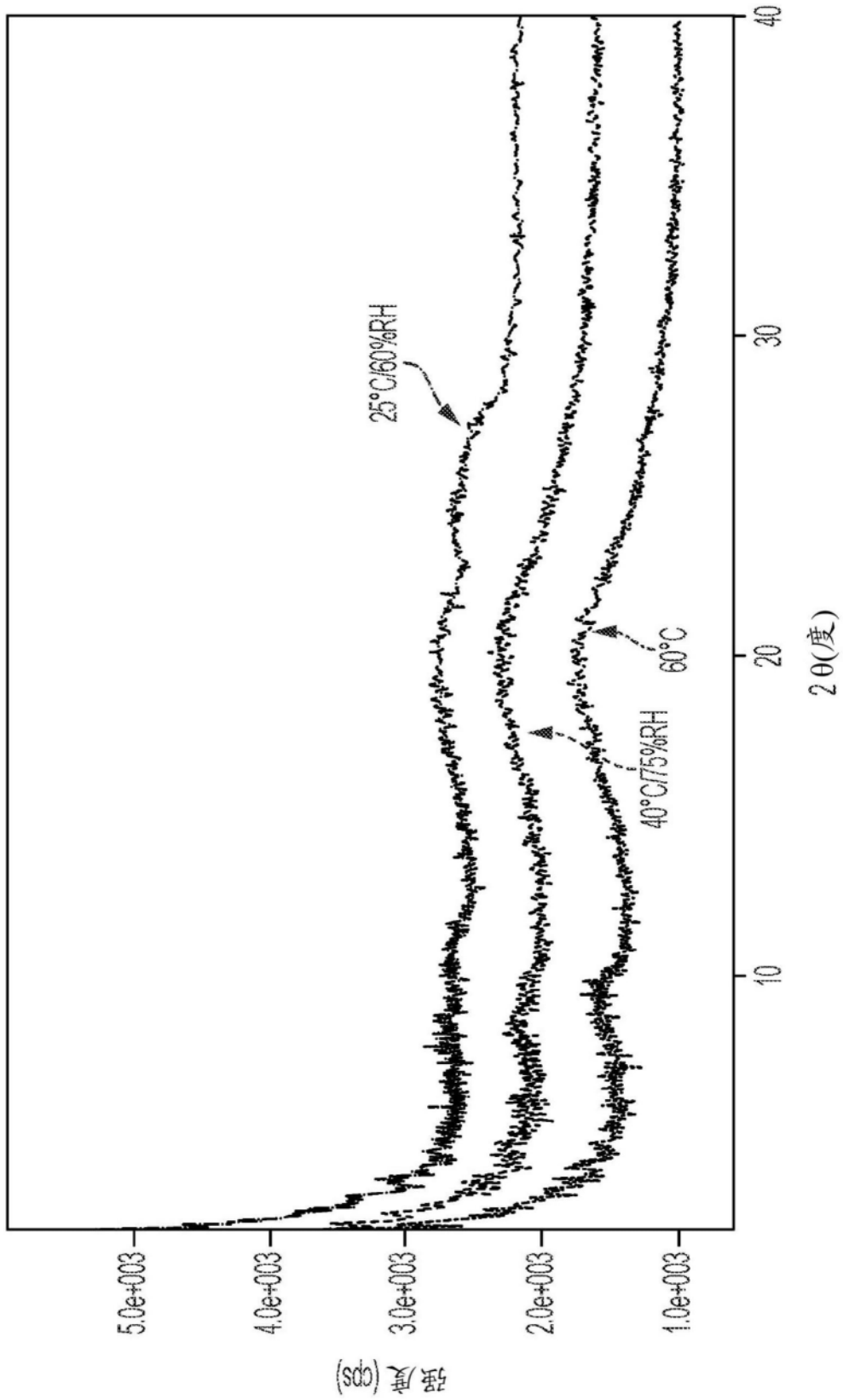


图49

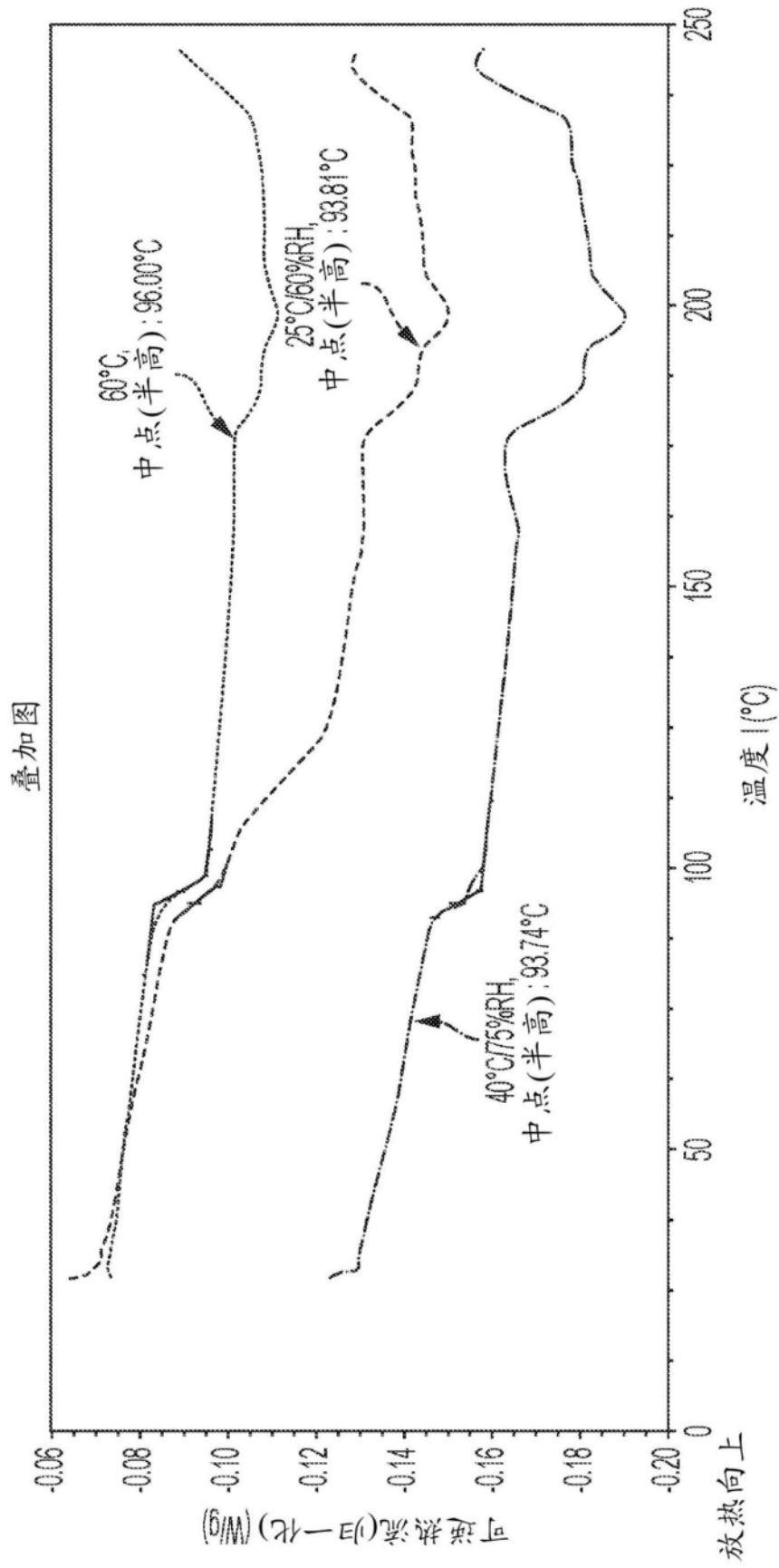


图50

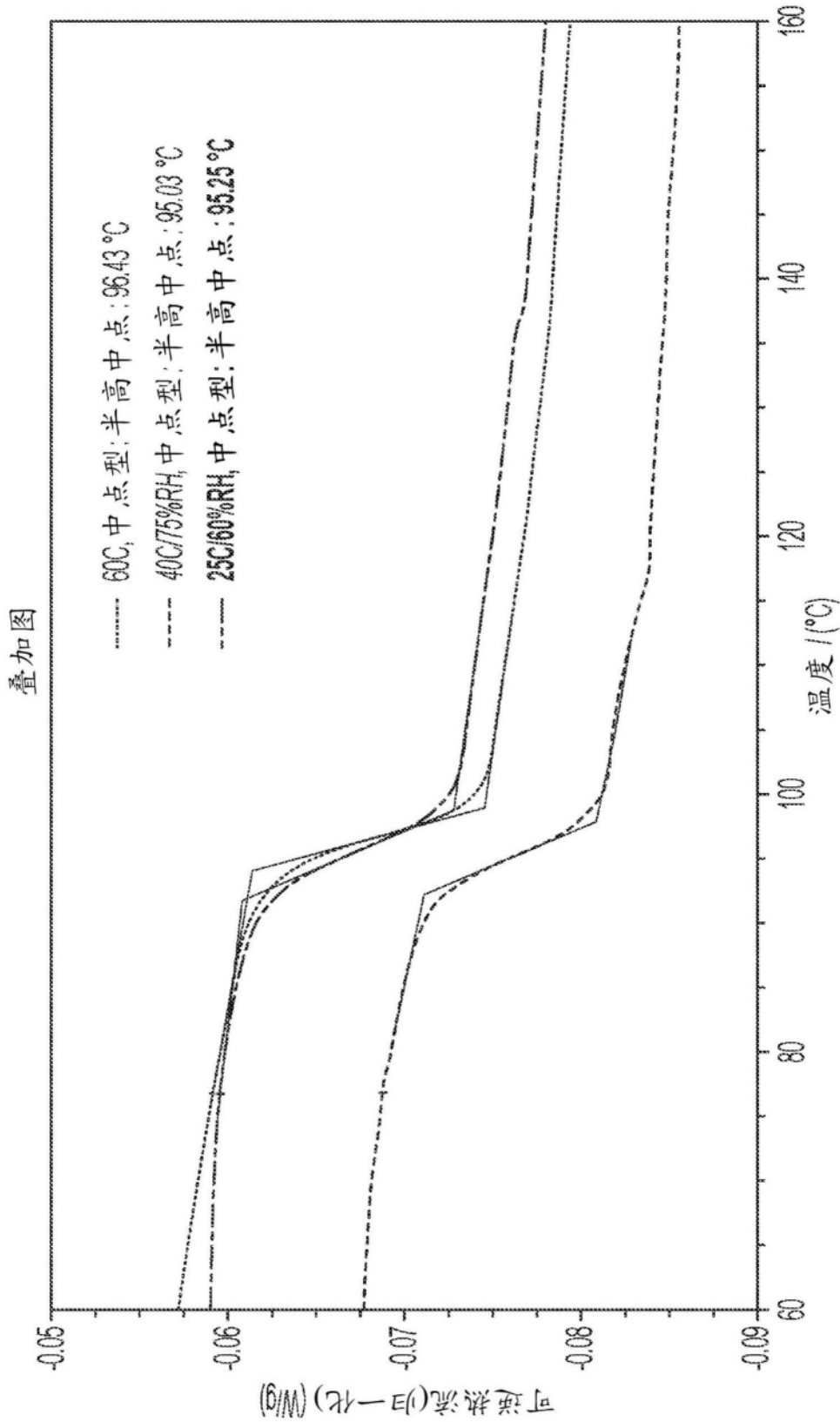


图51

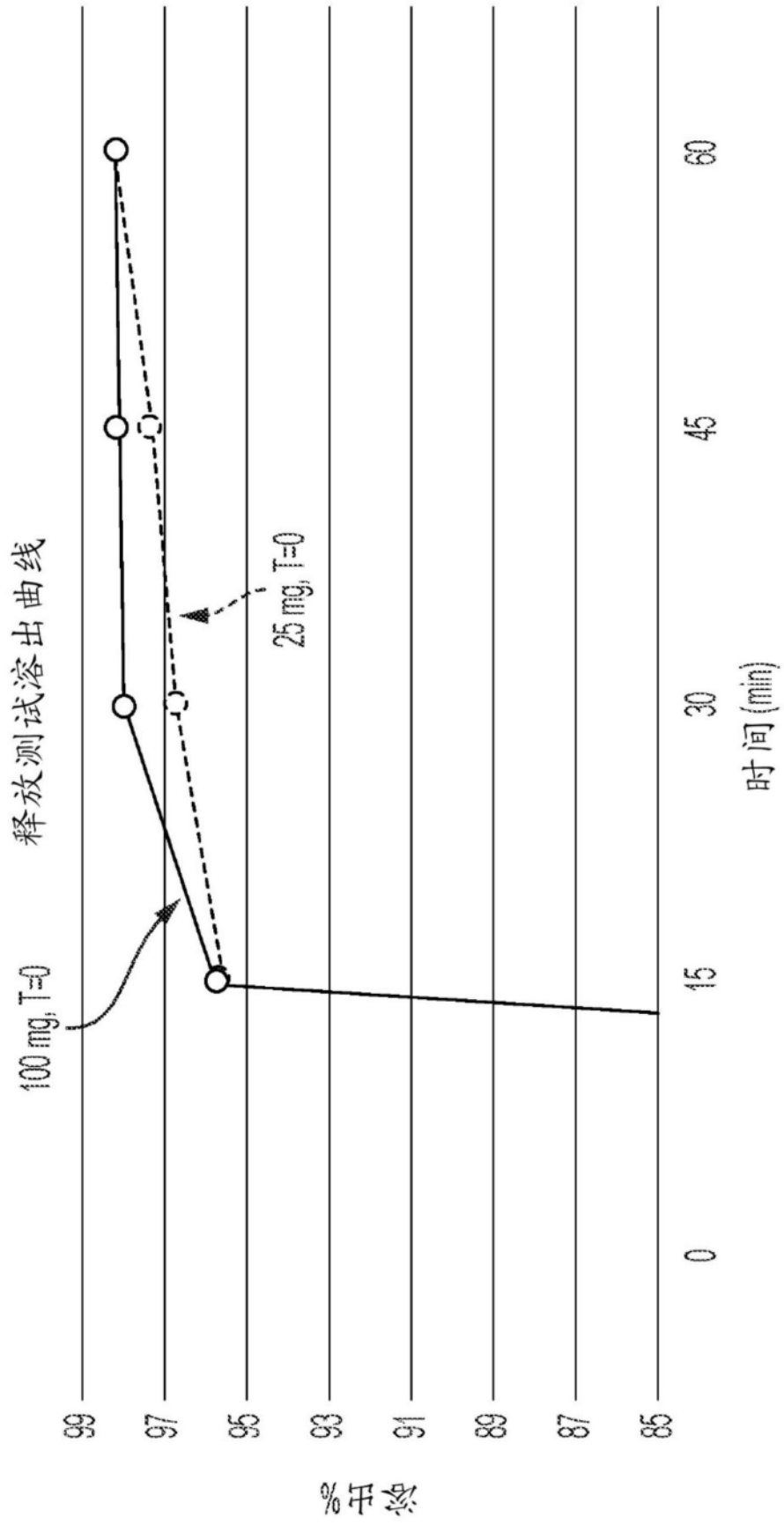


图52