

作为蛋白激酶 Mek 抑制剂的多晶型物、及其制备方法和用途

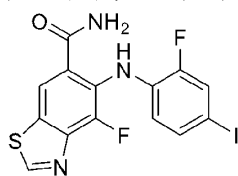
技术领域

本发明涉及蛋白激酶 Mek 抑制剂苯并噻唑化合物的多晶型物、其制备方法，以及其医药用途。

背景技术

Ras/Raf/Mek/Erk 信号传导机制的过度活化在癌细胞的增殖和分化中起了重要作用；已经在多种癌症中发现 Ras/Raf/Mek/Erk 信号传导机制被连续的活化或过度的活化，如胰腺癌、结肠癌、肺癌、膀胱癌、肾癌、皮肤癌、乳腺癌等等。抑制 Ras/Raf/Mek/Erk 信号传导途径有助于对这类过度增殖性疾病的治理，其中位于 Ras 和 Raf 下游靶的 Mek 在该途径中起着关键的作用，Mek 磷酸化的底物是 MAP 激酶 Erk。如果 Mek 被抑制，则 Ras/Raf/Mek/Erk 信号传导途径就会被关闭，从而癌细胞的增殖就会被抑制。因此，Mek 抑制剂可以抑制癌细胞的增长，尤其是对于 Ras 或 Raf 过度活化导致的癌症。与此同时 Mek 也涉及炎症类的疾病和症状，包括急性和慢性炎症。

中国专利申请 No.201210190520.4 披露了众多苯并噻唑化合物，其表现出蛋白激酶 Mek 抑制活性，其中包括化合物 4-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-1H-苯并[d]噻唑-6-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺(以下简称化合物 1)。但是，按照中国专利申请 No.201210190520.4 的制备方法，化合物 1 的固体形态为无定形。然而，无定形的纯度通常难以控制，物理和化学稳定性通常不佳，引湿性差。而且，化合物 1 光照不稳定，容易降解生成杂质(A)



(A)，从而影响化合物 1 本身的功效和存储稳定性。

因此有必要开发该化合物的新型晶型，有利于提高工艺生产中的纯度控制，提高化合物的稳定性和耐储存性。

发明内容

本发明提供了化合物 1 的多晶型物，所述多晶型物具有高纯度、良好的固态稳定性、良好的粉体学性质和机械力稳定性等优点。更具体而言，本发明提供了化合物 1 的 7 种晶型，即晶型 I、晶型 II、晶型 IIIA、晶型 IIIB、晶型 IV、晶型 V 和 VI，其中晶型 I 和 IIIA 相对于其它晶型或无定形呈现出了更好的固态稳定性、机械力稳定性、引湿性和光稳定性等性能，从而有利于制药工艺。

具体而言，化合物 1 的晶型 I 和 IIIA 相比于无定形呈现出以下一种或多种优势：

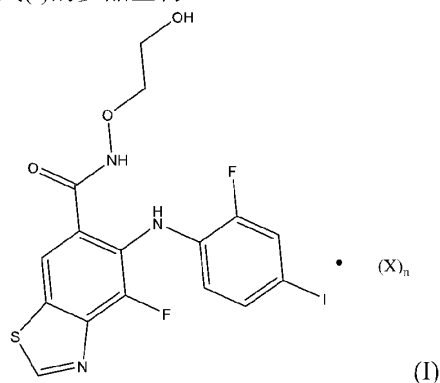
1. 混悬竞争结果表明室温至 50 °C 范围内晶型 I 比晶型 IIIA 热力学上更稳定；
2. DVS 结果显示晶型 I 和晶型 IIIA 几乎无引湿性，在 DVS 测试后均未发生晶型转变；无定形在 DVS 测试后转变为晶型 I；
3. 固态稳定性结果显示，晶型 I 在 60 °C 下闭口放置 1 天、25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 下敞口放置 1 周后均未发生晶型转变或纯度降低，表明晶型 I 在评估

条件下具有较好的物理和化学稳定性；晶型 IIIA 在 60 °C 下 1 天后纯度不变但观察到晶型 I 的衍射峰，在 25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 下 1 周后未发生晶型转变或纯度降低；无定形在三种评估条件下纯度均未明显变化，但晶型均转变为晶型 I；

4. 光照稳定性结果表明，晶型 I 在光照(白光 5890 Lux + 紫外 8.7 W/m²)条件下 24 小时后，纯度明显高于晶型 IIIA、晶型 V 和无定形，表现出更好的光照稳定性；
5. 晶型 I 和无定形在室温下 1 M HCl 及 pH 1.0/2.0/4.5/7.4 缓冲液中的动态溶解度测试结果显示，无定形在 10 分钟内在所有介质中溶解度均高于晶型 I，且均呈现先上升再下降的过程，在 1 M HCl 中测得的最高溶解度高于其它 pH 缓冲液；相比于无定形，晶型 I 在各介质(不同 pH 值)中均缓慢溶解，在 1M HCl 中溶解度略高于其余 pH 缓冲液，从而确保晶型 I 在体内的溶出更稳定，更易得到血药浓度平稳的体内药代动力学，有利于避免因血药浓度波动太大导致的用药安全性风险；
6. 粉体学性质测试结果表明，晶型 I 和无定形样品具有相似的流动性，而且机械力稳定性结果显示，在压片(350 MPa)及手动研磨(约 3 分钟)后，晶型 I 未发生晶型转变且结晶度无明显降低，无定形转变为晶型 I，晶型 IIIA 未发生晶型转变但结晶度降低；和/或
7. 在药代动力学实验中，晶型 I 比晶型 IIIA 更高的暴露量和血药浓度，表现在有潜力降低给药剂量。

根据表征数据和评估结果，晶型 I 表现出更好的光照稳定性，且在所有评估条件下均未发生晶型转变，而无定形在 DVS、固态稳定性、溶解度、机械力稳定性测试后转变为晶型 I。

第一方面，本发明提供式(I)的多晶型物



其中 n 为 0 或 1，X 为乙腈、水、1,4-二氧六环(1,4-Dioxane)、乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺、丙酮或其混合物。

在一些实施方案中，n 为 0。在一些实施方案中，n 为 1；X 为乙腈、水、1,4-二氧六环、乙醇或二甲基甲酰胺。

在一些实施方案中，n 为 0，所述多晶型物为晶型 I，其特征在于所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：16.71°±0.2°、21.82°±0.2°和 23.75°±0.2°，采用 Cu-Kα 辐射。在一些实施方案中，所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：7.48°±0.2°、22.36°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 I 的

X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰：5.3° $\pm$ 0.2°、24.57° $\pm$ 0.2°和 27.08° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 20 位置的特征衍射峰：11.81° $\pm$ 0.2°、15.83° $\pm$ 0.2°、17.92° $\pm$ 0.2°、18.95° $\pm$ 0.2°和 19.17° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 20 位置的特征衍射峰：5.30° $\pm$ 0.2°、7.48° $\pm$ 0.2°、11.81° $\pm$ 0.2°、14.85° $\pm$ 0.2°、15.83° $\pm$ 0.2°、16.71° $\pm$ 0.2°、17.92° $\pm$ 0.2°、18.95° $\pm$ 0.2°、19.17° $\pm$ 0.2°、19.43° $\pm$ 0.2°、21.14° $\pm$ 0.2°、21.82° $\pm$ 0.2°、22.36° $\pm$ 0.2°、23.75° $\pm$ 0.2°、24.57° $\pm$ 0.2°、27.08° $\pm$ 0.2°、27.83° $\pm$ 0.2°、28.88° $\pm$ 0.2°、31.20° $\pm$ 0.2°、31.92° $\pm$ 0.2°、32.40° $\pm$ 0.2°、33.91° $\pm$ 0.2°、35.83° $\pm$ 0.2°、37.51° $\pm$ 0.2°和 39.04° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 3 所示。在一些实施方案中，所述晶型 I 具有如 Fig. 4 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。在一些实施方案中，所述晶型 I 为无水合物。

在一些实施方案中，n 为 1，X 为乙腈，所述多晶型物为晶型 II，其特征在于所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 20 位置的特征衍射峰：24.99° $\pm$ 0.2°、26.05° $\pm$ 0.2°和 22.6° $\pm$ 0.2°，采用 Cu-K α 辐射。在一些实施方案中，所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 20 位置的特征衍射峰：6.35° $\pm$ 0.2°、20.34° $\pm$ 0.2°、22.41° $\pm$ 0.2°和 28.71° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 20 位置的特征衍射峰：9.18° $\pm$ 0.2°、16.03° $\pm$ 0.2°、18.25° $\pm$ 0.2°、27.07° $\pm$ 0.2°、29.08° $\pm$ 0.2°和 33.93° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 20 位置的特征衍射峰：14.44° $\pm$ 0.2°、24.64° $\pm$ 0.2°、26.41° $\pm$ 0.2°、32.27° $\pm$ 0.2°、32.68° $\pm$ 0.2°、37.07° $\pm$ 0.2°和 39.51° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 20 位置的特征衍射峰：6.35° $\pm$ 0.2°、9.18° $\pm$ 0.2°、9.91° $\pm$ 0.2°、14.44° $\pm$ 0.2°、16.03° $\pm$ 0.2°、18.25° $\pm$ 0.2°、19.77° $\pm$ 0.2°、20.34° $\pm$ 0.2°、21.81° $\pm$ 0.2°、22.41° $\pm$ 0.2°、22.60° $\pm$ 0.2°、23.84° $\pm$ 0.2°、24.64° $\pm$ 0.2°、24.99° $\pm$ 0.2°、25.43° $\pm$ 0.2°、26.05° $\pm$ 0.2°、26.41° $\pm$ 0.2°、27.07° $\pm$ 0.2°、28.71° $\pm$ 0.2°、29.08° $\pm$ 0.2°、29.81° $\pm$ 0.2°、31.16° $\pm$ 0.2°、31.57° $\pm$ 0.2°、32.27° $\pm$ 0.2°、32.68° $\pm$ 0.2°、33.93° $\pm$ 0.2°、34.19° $\pm$ 0.2°、35.42° $\pm$ 0.2°、37.07° $\pm$ 0.2°、37.56° $\pm$ 0.2°、38.69° $\pm$ 0.2°和 39.51° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 6 所示。在一些实施方案中，所述晶型 II 具有如 Fig. 7 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。

在一些实施方案中，n 为 0，所述多晶型物为晶型 IIIA，其特征在于所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 20 位置的特征衍射峰：6.59° $\pm$ 0.2°、22.69° $\pm$ 0.2°、20.32° $\pm$ 0.2°、23.62° $\pm$ 0.2°、23.91° $\pm$ 0.2°和 24.15° $\pm$ 0.2°，采用 Cu-K α 辐射。在一些实施方案中，所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 20 位置的特征衍射峰：10.8° $\pm$ 0.2°、17.14° $\pm$ 0.2°、13.75° $\pm$ 0.2°、21.59° $\pm$ 0.2°和 26.01° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 20 位置的特征衍射峰：18.71° $\pm$ 0.2°、21.97° $\pm$ 0.2°、25.54° $\pm$ 0.2°、27.13° $\pm$ 0.2°、27.59° $\pm$ 0.2°和 30.51° $\pm$ 0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 20 位置的特征衍射峰：6.59° $\pm$ 0.2°、9.9° $\pm$ 0.2°、10.8° $\pm$ 0.2°、13.09° $\pm$ 0.2°、13.75° $\pm$ 0.2°、17.14° $\pm$ 0.2°、17.87° $\pm$ 0.2°、18.71° $\pm$ 0.2°、19.19° $\pm$ 0.2°、20.32° $\pm$ 0.2°、21.59° $\pm$ 0.2°、21.97° $\pm$ 0.2°、22.69° $\pm$ 0.2°、23.62° $\pm$ 0.2°、23.91° $\pm$ 0.2°、24.15° $\pm$ 0.2°、25.54° $\pm$ 0.2°、26.01° $\pm$ 0.2°、27.13° $\pm$ 0.2°、27.59° $\pm$ 0.2°、28.83° $\pm$ 0.2°、29.24° $\pm$ 0.2°、30.51° $\pm$ 0.2°、31.13° $\pm$ 0.2°、31.79° $\pm$ 0.2°、

33.6°±0.2°、34.14°±0.2°、36.08°±0.2°、36.67°±0.2°和 37.26°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 9 所示。在一些实施方案中，所述晶型 IIIA 具有如 Fig. 10 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。在一些实施方案中，所述晶型 IIIA 为无水合物。

在一些实施方案中，n 为 0，所述多晶型物为晶型 IIIB，其特征在于所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：6.53°±0.2°、13.69°±0.2°、18.6°±0.2°、20.19°±0.2°、21.52°±0.2°和 22.64°±0.2°，采用 Cu-Kα 辐射。在一些实施方案中，所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：10.75°±0.2°、17.07°±0.2°、21.93°±0.2°、26.13°±0.2°、23.57°±0.2°和 30.46°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：13.05°±0.2°、16.63°±0.2°、20.82°±0.2°、24.01°±0.2°、27.55°±0.2°、31.79°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：6.53°±0.2°、10.75°±0.2°、12.62°±0.2°、13.05°±0.2°、13.69°±0.2°、16.63°±0.2°、17.07°±0.2°、18.60°±0.2°、19.59°±0.2°、20.19°±0.2°、20.82°±0.2°、21.52°±0.2°、21.93°±0.2°、22.64°±0.2°、23.57°±0.2°、24.01°±0.2°、25.46°±0.2°、26.13°±0.2°、27.55°±0.2°、30.46°±0.2°、31.04°±0.2°、31.79°±0.2°、32.81°±0.2°、33.54°±0.2°、34.06°±0.2°和 34.46°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 13 所示。在一些实施方案中，所述晶型 IIIB 具有如 Fig. 14 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。

在一些实施方案中，n 为 1，X 为 1,4-二氧六环，所述多晶型物为晶型 IV，其特征在于所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：8.56°±0.2°、13.29°±0.2°、17.69°±0.2°、19.75°±0.2°和 22.45°±0.2°，采用 Cu-Kα 辐射。在一些实施方案中，所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：5.26°±0.2°、18.29°±0.2°、31.83°±0.2°、25.68°±0.2°、22.86°±0.2°、32.81°±0.2°和 23.44°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：126.57°±0.2°、27.52°±0.2°、35.69°±0.2°、21.09°±0.2°、20.35°±0.2°和 31.43°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：5.26°±0.2°、8.56°±0.2°、9.85°±0.2°、13.29°±0.2°、17.69°±0.2°、18.29°±0.2°、19.75°±0.2°、20.35°±0.2°、21.09°±0.2°、22.45°±0.2°、22.86°±0.2°、23.44°±0.2°、24.44°±0.2°、25.68°±0.2°、26.57°±0.2°、27.52°±0.2°、28.40°±0.2°、29.78°±0.2°、31.43°±0.2°、31.83°±0.2°、32.81°±0.2°、34.29°±0.2°、35.69°±0.2°和 37.72°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 17 所示。在一些实施方案中，所述晶型 IV 具有如 Fig. 18 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。

在一些实施方案中，n 为 1，X 为乙醇，所述多晶型物为晶型 V，其特征在于所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：6.21°±0.2°、8.47°±0.2°、15.62°±0.2°、21.73°±0.2°、25.53°±0.2°、25.94°±0.2°和 28.05°±0.2°，采用 Cu-Kα 辐射。在一些实施方案中，所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：9.61°±0.2°、17.55°±0.2°、19.25°±0.2°、22.22°±0.2°、23.12°±0.2°、32.92°±0.2°和 34.22°±0.2°。在一些实施方案中，所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰：9.06°±0.2°、20.07°±0.2°、28.49°±0.2°、30.21°±0.2°、31.25°±0.2°、

35.47°±0.2°和 38.94°±0.2°。在一些实施方案中,所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: 6.21°±0.2°、8.47°±0.2°、25.94°±0.2°、15.62°±0.2°、25.53°±0.2°、28.05°±0.2°、21.73°±0.2°、17.55°±0.2°、32.92°±0.2°、23.12°±0.2°、22.22°±0.2°、19.25°±0.2°、34.22°±0.2°、9.61°±0.2°、9.06°±0.2°、38.94°±0.2°、31.25°±0.2°、35.47°±0.2°、28.49°±0.2°、30.21°±0.2°、20.07°±0.2°、39.78°±0.2°、14.26°±0.2°、24.32°±0.2°、16.95°±0.2°、32.33°±0.2°、36.43°±0.2°、24.94°±0.2°、12.42°±0.2°和 37.86°±0.2°。在一些实施方案中,所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 20 所示。在一些实施方案中,所述晶型 V 具有如 Fig. 21 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。

在一些实施方案中, n 为 1, X 为二甲基甲酰胺,所述多晶型物为晶型 VI,在一些实施方案中,所述晶型 VI 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 23 所示。在一些实施方案中,所述晶型 VI 具有如 Fig. 24 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。

在一些实施方案中,晶型 I、晶型 II、晶型 IIIA、晶型 IIIB、晶型 IV、晶型 V 和 VI 各自具有基于化合物 1 重量的约 85%或更高,例如约 90%或更高,例如约 95%或更高,例如约 97%或更高,例如约 99%或更高并且包括约 99.9%或更高的纯度,如通过 HPLC(高效液相色谱法)确定的。其余材料可以包含化合物 1 的晶型和/或由其制备产生的反应杂质和/或加工杂质,如光降解杂质化合物(A)。化合物 1 的晶型 I 与其它固体形式(例如其它晶型和无定形)的混合物也在本申请公开的范围之内。

在一些实施方案中,化合物 1 的多晶型物基本上不含有杂质(A)。在一些实施方案中,化合物 1 的多晶型物含有相对于多晶型物少于 0.15 重量%杂质(A),例如 0.10%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%或 0.01%重量%杂质(A)。

在一些实施方案中,化合物 1 的晶型 I 基本上不含有杂质(A)。在一些实施方案中,化合物 1 的晶型 I 含有相对于晶型 I 少于 0.15 重量%杂质(A),例如 0.10%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%或 0.01%重量%杂质(A)。

在一些实施方案中,晶型 I、晶型 II、晶型 IIIA、晶型 IIIB、晶型 IV、晶型 V 和 VI 各自具有约 85%或更高,例如约 90%或更高,例如约 95%或更高,例如约 97%或更高,例如约 99%或更高并且包括约 99.9%或更高的结晶度。

第二方面,本发明提供一种药物组合物,其含有本发明晶型 I 至晶型 VI 中的任意一种多晶型物,以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含本发明晶型 I 或 IIIA,以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含本发明晶型 I,以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

第三方面,本发明提供治疗哺乳动物的肿瘤、慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病和其它由 Mek 级联调制的疾病的方法,所述方法包括对所述哺乳动物给药本发明晶型 I 至晶型 VI 中的任一种多晶型物;本发明提供本发明晶型 I 至晶型 VI 中的任一种多晶型物,其用于治疗哺乳动物的肿瘤、慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病和其它由 Mek 级联调制的疾病;本发明晶型 I 至晶型 VI 中的任一种多晶型物在制备用于治疗哺乳动物的肿瘤、慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病和其它由

Mek 级联调制的疾病中的用途。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。

第四方面，本发明提供治疗哺乳动物 RAS 或 RAF 突变型癌症的方法，所述方法包括对所述哺乳动物给药 4-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-1H-苯并[d]噻唑-6-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺(化合物 1)或其可药用盐。在一些实施方案中，所述化合物 1 为晶型 I 至晶型 VI 中的任一种多晶型物。在一些实施方案中，所述 RAS 或 RAF 突变型癌症为例如 KRAS 突变型癌症、NRAS 突变型癌症、HRAS 突变型癌症或 BRAF 突变癌症。在一些实施方案中，所述 RAS 突变型癌症是胰腺癌、结直肠癌、肺癌、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、膀胱癌或头颈癌等。在优选的实施方案中，所述癌症是 NRAS 突变型癌症。在一些实施方案中，所述 NRAS 突变型癌症是 RNAS 突变的黑色素瘤。

在一实施方案中，KRAS 包括在选自密码子 12、13、59 和 61 的一个或多个位置处的突变。在一实施方案中，KRAS 突变形式在选自 G12、G13、S17、P34、A59 和 Q61 的一个或多个氨基酸位置处具有突变。在一实施方案中，所述 KRAS 突变形式具有选自以下的一个或多个氨基酸取代：G12C、G12S、G12R、G12F、G12L、G12N、G12A、G12D、G12V、G13C、G13S、G13D、G13V、G13P、S17G、P34S、A59E、A59G、A59T、Q61K、Q61L、Q61R 和 Q61H。在一实施方案中，所述 KRAS 突变形式在选自 G12、G13、A59、Q61、K117 和 A146 的一个或多个氨基酸位置处具有突变。在一实施方案中，所述 KRAS 突变形式具有选自以下的一个或多个氨基酸取代：G12C、G12R、G12S、G12A、G12D、G12V、G13C、G13R、G13S、G13A、G13D、G13V、A59E、A59G、A59T、Q61K、Q61L、Q61R、Q61H、K117N、K117R、K117E、A146P、A146T 和 A146V。在一实施方案中，所述 BRAF 突变为 BRAF V600E 突变。

在一实施方案中，NRAS 包括在选自密码子 12、13、59、61 和 146 的一个或多个位置处的突变。在一些实施方案中，所述 NRAS 突变形式在选自 G12、G13、A59、Q61、K117 和 A146 的一个或多个氨基酸位置处具有突变。在一些实施方案中，所述 NRAS 突变形式具有选自以下的一个或多个氨基酸取代：G12C、G12R、G12S、G12A、G12D、G12V、G13C、G13R、G13S、G13A、G13D、G13V、A59D、A59T、Q61K、Q61L、Q61R、Q61H、K117N、K117R、K117E、A146P、A146T 和 A146V。

在一些实施方案中，所述癌症为早期、中期或晚期阶段癌症。癌症可以是局部晚期的或转移性的。在一些实施方案中，所述哺乳动物之前接受过免疫治疗。在一些实施方案中，所述哺乳动物之前接受过免疫治疗且患有 NRAS 突变的晚期黑色素瘤。在一些实施方案中，所述黑色素瘤选自：晚期黑色素瘤、不可切除的黑色素瘤、转移性黑色素瘤、具有 BRAF 突变的黑色素瘤、具有 NRAS 突变的黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、或眼内黑色素瘤。

在一些实施方案中，化合物 1 为片剂、粉剂、颗粒剂、贴剂、吸入剂、胶囊剂的形式。在一些实施方案中，化合物 1 为胶囊剂的形式。在一些实施方案中，化合物 1 以每次 5-50mg，每日一次或两次的剂量给药。在一些实施方案中，化合物 1 以每次 12mg，每日两次的剂量给药。

第五方面，本发明提供制备本发明晶型 I 的方法，所述方法包括以下任一种：

- a) 将化合物 1 无定形样品加至溶剂中，然后在约 70°C 以上的温度加热，所得清液降温至室温，室温保温继续搅拌，固体析出，过滤，干燥；或
- b) 将化合物 1 无定形样品溶于良溶剂中，过滤得到澄清溶液，边搅拌该澄清溶液边

加入反溶剂至有固体析出；或

- c) 将化合物 1 无定形样品溶于溶剂中，在约 50 °C 搅拌，然后过滤取滤液，将所得滤液降温至约 5 °C，收集析出的固体。

在一些实施方案中，方法 1) 中加热温度为约 75 °C 至约 100 °C；约 80 °C 至约 90 °C；或约 75 °C 或约 85 °C。在一些实施方案中，方法 1) 中室温为约 20-约 25 °C。在一些实施方案中，方法 1) 中继续搅拌的时间为约 0.5-12 小时、约 1-12 小时、约 1-8 小时、约 1-5 小时或更长，或者，继续搅拌的时间为约 24-约 96 小时。在一些实施方案中，方法 1) 中清液在约 2 至约 5 小时内或约 2.5-约 3 小时内降温至室温。在一些实施方案中，方法 1) 中室温保温继续搅拌后可任选地将温度进一步降低至约 0-约 10 °C，保温搅拌。在一些实施方案中，在约 0-约 10 °C 保温搅拌约 1-约 12 小时、约 1-约 8 小时、约 1-约 5 小时或者在约 0-约 10 °C 视情况保温搅拌更长。在一些实施方案中，方法 1) 中所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲基异丁基酮、2-丁酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、苯甲醚、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、甲苯、间二甲苯、正庚烷、正己烷、正戊烷、二甲亚砜、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或其混合物。在一些实施方案中，方法 1) 中所述溶剂为乙醇。

在一些实施方案中，方法 2) 中的良溶剂为化合物 1 能溶于其中的溶剂，方法 2) 中的反溶剂为化合物 1 不能溶于其中的溶剂。在一些实施方案中，方法 2) 中的良溶剂为 MEK、1,4-二氧六环或 DMSO。在一些实施方案中，方法 2) 中的反溶剂为 MTBE、EtOAc、CHCl₃、正庚烷、Anisole、EtOAc、H₂O、IPAc、CPME、DCM 或甲苯。

在一些实施方案中，方法 3) 所述降温速度为约 0.1 °C/分钟。在一些实施方案中，方法 3) 的溶剂为 MIBK、Methyl acetate、2-MeTHF 或丙酮/EtOH (1:1)。

本发明提供制备本发明晶型 V 的方法，所述方法包括：将化合物 1 无定形样品加至溶剂中，然后在约 70 °C 以下的温度加热，所得清液降温至约 0-约 10 °C，在约 5 °C 静置直至固体析出，干燥。在一些实施方案中，所述方法在约 70 °C、约 60 °C 或约 50 °C 加热。在一些实施方案中，所述降温速度为约 0.1-约 0.5 °C/分。在一些实施方案中，所述降温速度为约 0.1 °C/分。在一些实施方案中，所得清液降温至约 5 °C。

本发明提供制备本发明晶型 IIIA 的方法，所述方法包括：将晶型 II 加热至第一温度并恒温约 3-约 10 分钟，然后冷却，得到晶型 IIIA。在一些实施方案中，所述第一温度为约 100-约 140 °C；例如约 110-约 130 °C，例如约 120 °C。在一些实施方案中，将所述晶型 II 在第一温度恒温约 5 分钟。在一些实施方案中，将所述晶型 II 恒温后冷却至室温至约 50 °C，例如冷却至室温。

差示扫描量热(DSC)为本领域中所熟知的，DSC 曲线的熔融峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素，而峰位置对实验细节相对不敏感。因此，在一些实施方案中，本发明的结晶化合物具有特征峰位置的 DSC 图，具有与本发明附图中提供的 DSC 图实质上相同的性质，测量值误差容限为±5 °C 内，一般要求在±3 °C 内。

本发明描述的和保护的数值为近似值。数值内的变化可能归因于设备的校准、设备误差、晶体的纯度、晶体大小、样本大小以及其它因素。

本发明的晶型不限于与本发明公开的附图中描述的特征图谱完全相同的特征图谱，比如 XRPD、DSC、TGA、DVS、等温吸附曲线图，具有与附图中描述的那些图谱基本上相同或本质上相同的特征图谱的任何晶型均落入本发明的范围内。

术语

除非在本文件中另外具体指定，否则本申请所使用的所有其它技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

本申请包括权利要求使用的，单数形式的词语诸如“一”、“一种”和“所述”，包括它们对应的复数指代，除非上下文清楚地表明相反情况。因此，例如，提及“晶型”包括一个或多个这样不同的晶型并且提及“所述方法”包括提及本领域普通技术人员已知的等同步骤和方法，其可经改良或代替本申请所述的方法。

在以下整个说明书和权利要求书中，除非上下文有其它要求，否则术语“包含”及变体诸如“含有”和“包括”，将会被理解为隐含包括所述整数或步骤或者整数或步骤的集合，但是不排除任何其它整数或步骤或者整数或步骤的集合。当本申请使用时，术语“包含”可替换为术语“含有”，或有时在使用时可替换为术语“具有”。

术语“约”指指定项加上或减去值的 10%或者 5%或 2%。

“治疗有效量”指引起组织、系统或受试者生理或医学反应的化合物的量，此量是所寻求的，包括在受治疗者身上施用时足以预防受治疗的疾患或病症的一种或几种症状发生或使其减轻至某种程度的化合物的量。“治疗有效量”可随化合物，疾病，病症，和/或疾病或病症的症状，疾病或病症的严重程度，和/或疾病或病症的症状，待治疗受试者的年龄，和/或待治疗受试者的重量而变化。在任何给定情况中的适当量对于本领域技术人员是显而易见的或者可通过常规实验确定。在联合疗法的情况中，“治疗有效量”是指有效治疗疾病、病症或病况的组合对象的总量。

“赋形剂”是指：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。

“晶型”或“晶体”或“多晶型物”是指呈现三维排序的任意固体物质，与无定型固体物质相反，其产生具有边界清楚的峰的特征性 XRPD 图谱。

“无定形”是指非结晶的分子和/或离子固体形式。无定形固体不显示具有尖锐最大值的 X 射线衍射图。

“水合物”是指分子的结晶形式，其进一步包含掺入结晶结构中的水。在水合物中的水分子可以以规则排列和/或无序排列存在。水合物可以包含化学计量或非化学计量的水分子。

“无水合物”是指晶体中基本上不含有任何形式的水分子，例如在晶体的晶格或晶胞中基本不含有水分子的结晶形式。

术语“溶剂合物”是指分子的结晶形式，其进一步包含掺入结晶结构的一个或多个溶剂分子。在溶剂化物中的溶剂分子可以以规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可以包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇盐、甲醇盐、和异丙醇盐、乙酸。溶剂化的方法在本领域通常是已知的。值得注意的是，在溶剂化物中，与主要分子(例如，活性药物成分)结合的物质在室温下是液体，而在共晶中，所述物质在室温下是固体。

本申请公开的晶型为基本上纯的结晶。本申请使用的术语“基本上纯的”是指至少 85 重量%、优选至少 95 重量%、更优选至少 99 重量%的本申请公开的晶型，并且还包括等

于某种晶型的约 100 重量%。其余材料包括化合物的其它一种或多种形式和/或由其制备产生的反应杂质和/或加工杂质。例如，化合物 1 的结晶形式可以被认为是基本上纯的，因为它具有大于 90 重量%的纯度，如通过当时在本领域中已知和普遍接受的手段所测量的，其中其余的小于 10 重量%的材料包含化合物 1 的无定形和/或其它一种或多种形式和/或反应杂质和/或加工杂质。

“X 射线粉末衍射图谱(XRPD 图谱)”是指实验观察的衍射图或源于其的参数、数据或值。XRPD 图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。对于本申请公开的晶型，仅总结了主峰(即，最具有特征性的、显著的、独特的和/或可重复的峰)；其它峰可通过常规方法从衍射图谱获得。上述主峰可在误差界限的范围内重复(在最后给出的小数位 ± 2 ，或者在所给值 ± 0.2)。

“2 θ ”是指基于 X 射线衍射实验中设置的以度数($^{\circ}$)表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果入射束与某晶格面形成 θ 角时反射被衍射，则实验设置需要以 2 θ 角记录反射束。应当理解，在本申请中提到的特定晶型的特定 2 θ 值意图表示使用本申请所述的 X 射线衍射实验条件所测量的 2 θ 值(以度数表示)。

对于 X 射线衍射峰的术语“基本上相同”或“基本如图 XX 所示”意指将代表性峰位和强度变化考虑在内。例如，本领域技术人员会理解峰位(2 θ)会显示一些变化，通常多达 0.1-0.2 $^{\circ}$ ，并且用于测量衍射的仪器也会导致一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会因仪器间的差异以及结晶性程度、择优取向、制备的样品表面以及本领域技术人员已知的其它因素而出现变化，并应将其看作仅为定性测量。

包含本申请公开的化合物的药物组合物可经口服、吸入、直肠、肠胃外或局部给予有此需要的受试者。对于口服给予，药物组合物可为规则固体制剂诸如片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂等，液体制剂诸如水或油悬浮液或其它液体制剂诸如糖浆、溶液、悬浮液等；对于肠胃外给予，药物组合物可为溶液、水溶液、油悬浮液浓缩物、冻干粉末等。优选地，药物组合物的制剂选自片剂、包衣片剂、胶囊、栓剂、鼻喷雾或注射剂，更优选片剂或胶囊。药物组合物可为具有精确剂量的单个单元给予。此外，药物组合物可进一步包含额外的活性成分。

本申请公开的药物组合物的所有制剂都可通过制药领域的常规方法制备。例如，活性成份可与一种或多种赋形剂混合然后制备所需的制剂。“药学上可接受的赋形剂”是指适于所需药物制剂的常规药物载体，例如：稀释剂，媒介物诸如水、各种有机溶剂等，填充剂诸如淀粉、蔗糖等，粘合剂诸如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)；润湿剂诸如甘油；崩解剂诸如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；吸收增强剂诸如季铵化合物；表面活性剂诸如十六醇；吸收载体诸如高岭土和皂粘土；润滑剂诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇等。此外，药物组合物进一步包含其它药学上可接受的赋形剂诸如分散剂(decentralized agent)、稳定剂、增稠剂、络合剂、缓冲剂、渗透促进剂、聚合物、芳香化合物、增甜剂和染料。

“药物组合物”是指包含本发明化合物的晶型与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域中通常接受的用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质，包括，即，佐剂，赋形剂或媒介物，如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、混悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分配剂，取决于施用方式和剂型的性质。

药学上可接受的载体根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些包括但不限于：正在配制的活性剂的类型和性质；含有药剂的组合物待给予的受试者；组合物施用的预期途径；和正在靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者，以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂，此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如，活性剂、粘合剂等)的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体以及其选择中涉及的因素的描述可在多种可易获得的来源例如像 Allen, Jr., L.V. 等人, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 卷), 第 22 版, Pharmaceutical Press (2012) 中找到。

当然，本申请的固体形式的剂量方案将根据诸如以下的已知因素而变化：特定药剂的药效学特征及其施用方式和途径；接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况和体重；症状的性质和程度；同时治疗的种类；治疗频率；施用途径、患者的肾和肝功能和所希望的效果。通常每种活性成分的每日口服剂量范围将为在约 0.001 至约 5000 mg/天之间、优选在约 0.01 至约 1000 mg/天之间、并且最优选在 0.1 至约 250 mg/天之间。经静脉内，在恒定速率输注期间，最优选的剂量的范围将是约 0.01 至约 10 mg/kg/分钟。可以将本发明化合物以单一每日剂量施用，或者可以将每日总剂量以每日两次、三次或四次的分剂量施用。

用于施用的剂型(药物组合物)可以含有每剂量单位约 1 mg 至约 2000 mg 的活性成分。在这些药物组合物中，活性成分将通常以基于组合物的总重量的按重量计约 0.1%-95%的量存在。

附图说明

- Fig. 1 为化合物 1 无定形的 XRPD 图；
- Fig. 2 为化合物 1 无定形的动态水分吸附(DVS)；
- Fig. 3 实施例 2a 晶型 I 的 XRPD 图；
- Fig. 4 实施例 2a 晶型 I 的 TGA/DSC 图；
- Fig. 5 实施例 2a 晶型 I 的 ¹H NMR 图；
- Fig. 6 为实施例 3a 和 3b 晶型 II 的 XRPD 图；
- Fig. 7 为实施例 3a 晶型 II 的 TGA/DSC 图；
- Fig. 8 为实施例 3a 晶型 II 的 ¹H NMR 图；
- Fig. 9 为实施例 4a 晶型 IIIA 的 XRPD 图；
- Fig. 10 为实施例 4a 晶型 IIIA 的 TGA/DSC 图；
- Fig. 11 为实施例 4a 晶型 IIIA 的 ¹H NMR 图；
- Fig. 12 为实施例 4a 晶型 IIIA 加热前后的 XRPD 叠图；
- Fig. 13 为实施例 4b 晶型 IIIB 的 XRPD 图；
- Fig. 14 为实施例 4b 晶型 IIIB 的 TGA/DSC 图；
- Fig. 15 为实施例 4b 晶型 IIIB 的 ¹H NMR 图；
- Fig. 16 为实施例 4b 晶型 IIIB 的变温 XRPD 图；
- Fig. 17 为实施例 5a 和 5b 的晶型 IV 的 XRPD 图；
- Fig. 18 为实施例 5a 晶型 IV 的 TGA/DSC 图；
- Fig. 19 为实施例 5a 晶型 IV 的 ¹H NMR 图；

Fig. 20 为实施例 6a 晶型 V 的 XRPD 图;
Fig. 21 为实施例 6a 晶型 V 的 TGA/DSC 图;
Fig. 22 为实施例 6a 晶型 V 的 ^1H NMR 图;
Fig. 23 为实施例 7a 晶型 VI 的 XRPD 图;
Fig. 24 为实施例 7a 晶型 VI 的 DSC/TGA 图;
Fig. 25 为实施例 5a 晶型 IV 加热前后的 XRPD 图;
Fig. 26 为实施例 3a 晶型 II 加热前后的 XRPD 叠图;
Fig. 27 为实施例 3b 晶型 II 加热前后的 XRPD 图;
Fig. 28 为实施例 6a 晶型 V 加热前后的 XRPD 图;
Fig. 29 为晶型 I 和 IIIA 在 EtOAc 中混悬竞争的 XRPD 叠图;
Fig. 30 为晶型 I 和 IIIA 在 MIBK 中混悬竞争的 XRPD 叠图;
Fig. 31 为晶型 I 和 IIIA 在丙酮/ H_2O 中混悬竞争的 XRPD 叠图(I/II);
Fig. 32 为晶型 I 和 IIIA 在丙酮/ H_2O 中混悬竞争的 XRPD 叠图(II/II);
Fig. 33 为晶型 I 的 DVS 图;
Fig. 34 为晶型 I 在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图;
Fig. 35 为无定形样品在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图;
Fig. 36 为晶型 IIIA 在引湿实验中的 DVS 图;
Fig. 37 为晶型 IIIA 在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图;
Fig. 38 为实施例 2a 晶型 I 固态稳定性评估前后的 XRPD 叠图;
Fig. 39 为无定形固态稳定性评估前后的 XRPD 叠图;
Fig. 40 为晶型 IIIA 固态稳定性评估前后的 XRPD 叠图;
Fig. 41 为无定形在不同 pH 值的溶解度图(投料浓度 0.25 mg/mL);
Fig. 42 为晶型 I 在不同 pH 值的溶解度图(投料浓度 0.25 mg/mL);
Fig. 43 为无定形和晶型 I 在不同 pH 值的溶解度图(投料浓度 0.05 mg/mL);
Fig. 44 为晶型 I 研磨前后的 XRPD 叠图;
Fig. 45 为晶型 I 压片前后的 XRPD 叠图;
Fig. 46 为晶型 IIIA 研磨前后的 XRPD 叠图;
Fig. 47 为晶型 IIIA 压片前后的 XRPD 叠图;
Fig. 48 为无定形研磨前后的 XRPD 叠图;
Fig. 49 为无定形压片前后的 XRPD 叠图;
Fig. 50 为评价晶型 I 的光照稳定性的 XRPD 叠图;
Fig. 51 为评价晶型 IIIA 光照稳定性的 XRPD 叠图;
Fig. 52 为评价无定形样品光照稳定性的 XRPD 叠图;
Fig. 53 为评价晶型 V 光照稳定性的 XRPD 叠图;
Fig. 54 为评价晶型 I 光照稳定性的 HPLC 图;
Fig. 55 为评价晶型 IIIA 光照稳定性的 HPLC 图;
Fig. 56 为评价无定形样品光照稳定性的 HPLC 图; 以及
Fig. 57 为评价晶型 V 光照稳定性的 HPLC 图。

实施例

以下实施例仅用于示例本发明，而非以任何方式对本发明进行限制。
溶剂名称对应表

英文	中文	英文	中文
MeOH	甲醇	CPME	环戊基甲醚
EtOH	乙醇	1,4-Dioxane	1,4-二氧六环
IPA	异丙醇	ACN	乙腈
Acetone	丙酮	DCM	二氯甲烷
MIBK	甲基异丁基酮	Toluene	甲苯
MEK	2-丁酮	m-Xylene	间二甲苯
EtOAc	乙酸乙酯	n-Heptane	正庚烷
IPAc	乙酸异丙酯	n-Hexane	正己烷
MTBE	甲基叔丁基醚	n-Pentane	正戊烷
THF	四氢呋喃	DMSO	二甲亚砜
Anisole	苯甲醚	DMAc	二甲基乙酰胺
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃	NMP	N-甲基吡咯烷酮
DMF	二甲基甲酰胺		

在本发明中采用以下仪器和方法：
仪器和方法

X 射线粉末衍射(XRPD): XRPD 结果是在 X'Pert³ 和 Empyrean X 射线粉末衍射分析仪上采集，扫描参数如表 1 所示。

表 1: XRPD 测试参数

模式	常规反射
X 射线	Cu, $k\alpha$; $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 强度比例 $K\alpha 2/K\alpha 1$: 0.50
X 射线管设定	45 kV, 40 mA
发散狭缝	1/8°
扫描模式	连续
扫描范围(°2TH)	3° ~ 40°
扫描步长(°2TH)	0.0263
每步扫描时间(s)	46.67
扫描时间(s)	~5 min

热重分析(TGA)和差示扫描量热(DSC): TGA 和 DSC 分别在 TA Discovery 5500 热重分析仪和 TA Discovery 2500 差示扫描量热仪上采集，表 2 列出了 TGA 及 DSC 测试参数。

表 2:TGA 和 DSC 测试参数

参数	TGA	DSC
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铝盘，敞开	铝盘，压盖

参数	TGA	DSC
温度范围	室温 ~ 350 °C	25 °C ~ 300 °C
加热速率	10 °C/min	10 °C/min
保护气体	氮气	氮气

氢谱液态核磁(1H Solution NMR): 氢谱液态核磁谱图在 Bruker 400M 核磁共振仪上采集, DMSO-*d*₆作为溶剂。

动态水分吸附(DVS): 动态水分吸附(DVS)曲线在 SMS (Surface Measurement Systems) 的 DVS Intrinsic 上采集。在 25 °C 时的相对湿度用 LiCl、Mg(NO₃)₂ 和 KCl 的潮解点校正。DVS 测试参数列于表 3。

表 3:DVS 测试参数

参数	DVS
温度	25 °C
样品量	10-30 mg
保护气体及流量	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小 dm/dt 平衡时间	10 min
最大平衡时间	180 min
RH 范围	0%RH~95%RH~0%RH (晶型 I) 室湿~95%RH~0%RH~95%RH (无定形)
RH 梯度	10%RH (0%RH~90%RH & 90%RH~0%RH) 5%RH (90%RH~95%RH & 95%RH~90%RH)

高效液相色谱(UPLC): 实验中纯度和溶解度由 Agilent 1290 超高效液相色谱仪测试, 分析条件如表 4 和表 5 所示。

表 4: 纯度测试的超高效液相色谱测试条件

UPLC	Agilent 1290 (DAD 检测器)	
色谱柱	Xbridge Shield RP18 , 150×4.6 mm, 5 μm	
流动相	A: 10 mM NH ₄ Ac (pH=8.5):ACN = 95:5 (v/v)	
	B: 10 mM NH ₄ Ac (pH=8.5):ACN = 2:8 (v/v)	
洗脱梯度	时间(min)	%B
	0.0	20
	23.0	80
	35.0	80
	35.1	20
	45.0	20
运行时间	45.0 min	
后运行时间	0.0 min	
流动相流速	1.0 mL/min	

UPLC	Agilent 1290 (DAD 检测器)
进样体积	5 μ L
检测波长	270 nm
柱温	40 $^{\circ}$ C
进样器温度	室温

表 5: 溶解度测试的超高效液相色谱测试条件

UPLC	Agilent 1290 (DAD 检测器)	
色谱柱	Xbridge Shield RP18 , 150 $\times$ 4.6 mm, 5 μ m	
流动相	A: 10 mM NH ₄ Ac (pH=8.5):ACN = 95:5 (v/v)	
	B: 10 mM NH ₄ Ac (pH=8.5):ACN = 2:8 (v/v)	
洗脱梯度	时间(min)	%B
	0.0	10
	7.0	90
	8.0	90
	8.1	20
	11.0	20
运行时间	11.0 min	
后运行时间	0.0 min	
流动相流速	1.0 mL/min	
进样体积	5 μ L	
检测波长	270 nm	
柱温	40 $^{\circ}$ C	
进样器温度	室温	

对于在“仪器和方法”部分没有明确指出的仪器和方法，可以采用本领域已知的仪器和方法。

实施例 1a (化合物 1 无定形，重复中国专利申请 No. 201210190520.4 实施例 1)：按照中国专利申请 No. 201210190520.4 实施例 1 的方法，即将实施例 1 步骤 13 所获得的粗产品通过硅胶柱色谱分离纯化，以二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂，然后旋蒸得到白色固体，经 XRPD 分析为无定形，其 XRPD 图如 Fig. 1 所示，以及动态水分吸附(DVS)如 Fig. 2 所示。

实施例 2a：将约 21 mg 实施例 1a 的无定形样品中加入 4 mL 无水乙醇，在 85 $^{\circ}$ C 油浴中加热搅拌 5 分钟溶清；随后，所得清液在 2.5h 内伴随着搅拌降温至室温 25 $^{\circ}$ C，室温继续搅拌 24h，将所得固体样品滤出，进行 XRPD 测定。

XRPD 结果如 Fig. 3 所示。TGA/DSC 结果(Fig. 4)显示，样品加热至 150 $^{\circ}$ C 失重 0.77%，在 221.3 $^{\circ}$ C (起始温度)处有 1 个尖锐的吸热峰。¹H NMR 数据以 DMSO-d₆ 为溶剂采集，结果如 Fig. 5 所示，未检测到明显的溶剂残留。根据晶型 I 的表征结果，其具有较

小且平缓的失重(低于半水合物的理论含水量 1.80%)及单一的熔化吸热信号，推测晶型 I 为无水合物或无水晶型。该晶型 I 的 XRPD 衍射峰数据参见表 6。

表 6: 晶型 I 的 XRPD 衍射峰数据

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	5.30	16.69	30.40
2	7.48	11.82	44.34
3	11.81	7.50	29.26
4	14.85	5.97	4.25
5	15.83	5.60	28.43
6	16.71	5.31	62.99
7	17.92	4.95	29.09
8	18.95	4.68	26.30
9	19.17	4.63	28.46
10	19.43	4.57	24.01
11	21.14	4.20	19.40
12	21.82	4.07	55.69
13	22.36	3.98	35.44
14	23.75	3.75	100.00
15	24.57	3.62	30.67
16	27.08	3.29	35.05
17	27.83	3.21	22.35
18	28.88	3.09	13.36
19	31.20	2.87	12.50
20	31.92	2.80	20.15
21	32.40	2.76	24.34
22	33.91	2.64	12.43
23	35.83	2.51	2.49
24	37.51	2.40	9.02
25	39.04	2.31	6.06

实施例 2b: 分别称取约 20 mg 每份的无定形样品加至 20-mL 的小瓶内，加入 0.4~1.0 mL 的良溶剂(见表 7)溶解，过滤(孔径 0.45 μm 的 PTFE 滤膜)得到澄清溶液，边搅拌该澄清溶液边加入表 7 中的反溶剂至有固体析出，离心分离析出固体并进行 XRPD 测试。结果如表 7 所示，反溶剂添加得到固体，经 XRPD 确定为晶型 I。

表 7: 反溶剂添加试验小结

实施例编号	质量(mg)	溶剂	反溶剂	结果
-------	--------	----	-----	----

实施例 2b1[2]	20.6		MTBE (5 mL)	晶型 I
实施例 2b2[3]	19.9	MEK (各 1 mL)	EtOAc (5 mL)	晶型I
实施例 2b3[3]	20.1		CHCl3 (5 mL)	晶型I
实施例 2b4	20.8		n-Heptane (3 mL)	晶型I
实施例 2b5	20.6		Anisole (5 mL)	晶型I
实施例 2b6[1]	20.4	1,4-Dioxane (各 1 mL)	EtOAc (5 mL)	晶型I
实施例 2b7	20.8		n-Heptane (5 mL)	晶型I
实施例 2b8	20.5		H2O (2 mL)	晶型I
实施例 2b9[3]	19.7		IPAc (5 mL)	晶型 I
实施例 2b10[3]	20	DMSO (各 0.4 mL)	CPME (5 mL)	晶型I
实施例 2b11[3]	19.6		DCM (5 mL)	晶型I
实施例 2b12[4]	19.6		Toluene (5 mL)	晶型I

- [1]: 反溶剂添加后澄清, 转移至 5 °C 搅拌析出固体。
[2]: 反溶剂添加后澄清, 转至 5 °C 搅拌后仍澄清, 转至-20 °C 搅拌析出固体。
[3]: 反溶剂添加后澄清, 转至 5 °C 及-20 °C 搅拌后仍澄清, 转至室温挥发。
[4]: 反溶剂添加后成油, 转至 5~50 °C 温度循环悬浮搅拌后仍成油, 转至室温挥发。

实施例 2c: 称取约 20 mg 每份的实施例 1a 的无定形样品于 5-mL 或 HPLC 小瓶中, 加入 0.7~4.0 mL 表 8 中的溶剂, 在 50 °C 下搅拌约 2 小时后过滤(孔径 0.45 μm 的 PTFE 滤膜)取滤液, 将所得滤液放置在生化培养箱中, 以 0.1 °C/分钟的降温速度降温至 5 °C, 收集析出的固体并进行 XRPD 测试。试验结果见表 8。缓慢降温试验得到固体, 经 XRPD 确定为晶型 I。

表 8 5 °C 缓慢降温试验小结

实施例编号	质量	溶剂	体积(mL)	结果
实施例 2c1[2]	19.9	MIBK	1.0	晶型I
实施例 2c2	20.7	Methyl acetate	1.0	晶型I
实施例 2c3[2]	20.4	2-MeTHF	0.7	晶型I
实施例 2c4[1]	20.5	丙酮/EtOH (1:1)	0.7	晶型I

- [1]: 缓慢降温至 5 °C 后澄清, 转移至-20 °C 静置后出固体。
[2]: 缓慢降温至 5 °C 后澄清, 转移至-20 °C 静置后仍无固体析出, 转至室温挥发。

实施例 3 晶型 II

实施例 3a: 称取 71.6 mg 实施例 2a 晶型 I 样品于 3 mL 小瓶中, 加入 1.5 mL ACN, 室温下磁力搅拌约 1 天。离心分离固体, 环境条件(~21 °C/45%RH)下放置约 4 小时干燥, 得到最终产品, 并且对其进行 XRPD 和 TGA/DSC 测试。

XRPD 结果如 Fig. 6 所示。TGA 结果如 Fig. 7 所示, TGA 显示, 样品加热至 120 °C 有 5.90%的台阶式失重; DSC 结果表明, 在 94.1 °C 和 220.9 °C (起始温度)处有 2 个吸热峰, 在 191.6 °C (峰值温度)处有 1 个放热峰。¹H NMR 结果如 Fig. 8 所示, 样品中 ACN 与 API 的摩尔比为 0.8 (5.9 重量%, 与 TGA 失重一致)。根据表征及加热实验结果, 推测晶

型 II 为 ACN 溶剂合物，其加热后脱溶剂发生转晶。该晶型 II 的 XRPD 衍射峰数据参见表 9。

表 9：晶型 II 的 XRPD 衍射峰数据

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.35	13.90	50.21
2	9.18	9.63	34.38
3	9.91	8.92	10.86
4	14.44	6.13	25.09
5	16.03	5.52	42.80
6	18.25	4.86	33.79
7	19.77	4.49	10.15
8	20.34	4.36	69.45
9	21.81	4.07	14.52
10	22.41	3.96	74.27
11	22.60	3.93	81.90
12	23.84	3.73	10.10
13	24.64	3.61	19.76
14	24.99	3.56	100.00
15	25.43	3.50	6.69
16	26.05	3.42	94.96
17	26.41	3.37	23.03
18	27.07	3.29	48.38
19	28.71	3.11	57.10
20	29.08	3.07	28.99
21	29.81	3.00	8.41
22	31.16	2.87	4.91
23	31.57	2.83	7.74
24	32.27	2.77	27.92
25	32.68	2.74	25.25
26	33.93	2.64	35.81
27	34.19	2.62	9.92
28	35.42	2.53	10.46
29	37.07	2.42	26.08
30	37.56	2.39	11.92
31	38.69	2.33	4.55
32	39.51	2.28	16.48

实施例 3b: 称取 20.4 mg 实施例 2a 晶型 I 样品于 3 mL 小瓶中, 加入 2 mL ACN/丙酮 (1:1, v/v), 超声后过滤(0.45 μ m PTFE 滤膜), 得澄清溶液。用封口膜密封后扎 4 个小孔, 放置在通风橱中缓慢挥发 5 天。观察到固体析出, 放置在环境条件下过夜后, 转至室温真空干燥约 1 天。将实施例 2a 晶型 I 的 ACN/丙酮 (1:1, v/v)溶液缓慢挥发, 析出固体后转至室温真空干燥, 得到最终产品, 并且对其进行 XRPD 测试。XRPD 结果如 Fig. 6 所示。

实施例 3c: 称量约 19.7 mg 的实施例 1a 得到的无定形样品至 HPLC 小瓶中, 分别加入 0.5 mL ACN/H₂O (19:1)溶剂, 得到悬浊液置于 5 °C 下磁力搅拌(~1000 rpm)约 6 天后, 离心分离固体并进行 XRPD 测试。XRPD 结果为晶型 II。

实施例 3d: 称量约 19.9 mg 的实施例 1a 得到的无定形样品至 HPLC 小瓶中, 分别加入 0.5 mL ACN/丙酮 (1:1)溶剂, 得到悬浊液置于 5 °C 下磁力搅拌(~1000 rpm)约 6 天后, 离心分离固体并进行 XRPD 测试。XRPD 结果为晶型 II。

实施例 4(晶型 IIIA 和 IIIB)

实施例 4a: 将实施例 3a 的晶型 II 样品用 DSC 加热至 120 °C 并恒温 5 分钟后冷却至室温, 得到晶型 IIIA。XRPD 结果如 Fig. 9 所示。TGA/DSC 结果(Fig. 10)显示, 样品加热至 200 °C 失重 0.26%, 低于半水合物的理论含水量(1.80%); DSC 结果显示, 在 200.3 °C (峰值温度)处分别有 1 个放热信号, 在 219.6 °C (起始温度)处有 1 个尖锐的吸热信号。¹H NMR 结果(Fig. 11)显示, 未检测到明显的溶剂残留。将晶型 IIIA 加热至 205°C、冷却至室温并暴露在环境条件下后转变为晶型 I, 加热前后 XRPD 结果如 Fig. 12 所示。根据晶型 IIIA 的表征结果, 推测晶型 IIIA 为无水合物, 在 198.8 °C 处的放热信号为向晶型 I 转变的热信号。该晶型 IIIA 的 XRPD 衍射峰数据参见表 10。

表 10 晶型 IIIA 的 XRPD 衍射峰数据

#峰	2 θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.59	13.41	38.94
2	9.90	8.93	6.81
3	10.80	8.19	31.28
4	13.09	6.76	8.78
5	13.75	6.44	28.04
6	17.14	5.17	28.86
7	17.87	4.96	3.27
8	18.71	4.74	13.40
9	19.19	4.63	4.40
10	20.32	4.37	80.68
11	21.59	4.12	27.30
12	21.97	4.05	17.85
13	22.69	3.92	100.00
14	23.62	3.77	59.78
15	23.91	3.72	68.84

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
16	24.15	3.69	63.99
17	25.54	3.49	23.09
18	26.01	3.43	23.93
19	27.13	3.29	23.69
20	27.59	3.23	14.30
21	28.83	3.10	12.47
22	29.24	3.05	5.86
23	30.51	2.93	18.64
24	31.13	2.87	9.85
25	31.79	2.82	6.52
26	33.60	2.67	6.98
27	34.14	2.63	11.49
28	36.08	2.49	6.97
29	36.67	2.45	2.54
30	37.26	2.41	5.82

实施例 4b: 称取 100.0 mg 实施例 2a 晶型 I 样品于 20 mL 小瓶中, 加入 10 mL THF 溶解, 过滤(0.45 μm PTFE 滤膜)得澄清溶液。滤液在 50 °C 旋蒸, 收集得到最终产品。XRPD 结果如 Fig. 13 所示。TGA/DSC 结果(Fig. 14)显示, 样品加热至 200 °C 失重 3.49%; DSC 结果显示, 在 121.3 °C 和 144.6 °C (峰值温度)处分别有 1 个微弱的吸热信号和放热信号, 在 218.3 °C (起始温度)处有 1 个较强的吸热信号。¹H NMR 结果(Fig. 15)显示, 残留溶剂 THF 与 API 的摩尔比为 0.09 (1.3 重量%), 推测为表面吸附的溶剂。晶型 IIIB 在 121.3 °C 和 144.6 °C 处的热信号为向晶型 I 转变的热信号。该晶型 IIIB 的 XRPD 衍射峰数据参见表 11。

表 11: 晶型 IIIB 的 XRPD 衍射峰数据

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.53	13.52	25.02
2	10.75	8.23	15.71
3	12.62	7.01	8.28
4	13.05	6.78	14.77
5	13.69	6.46	40.38
6	16.63	5.33	11.35
7	17.07	5.19	19.30
8	18.60	4.77	27.70
9	19.59	4.53	8.59

#峰	2 θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
10	20.19	4.39	58.98
11	20.82	4.26	21.02
12	21.52	4.13	35.89
13	21.93	4.05	36.74
14	22.64	3.92	100.00
15	23.57	3.77	52.72
16	24.01	3.70	26.55
17	25.46	3.50	8.40
18	26.13	3.41	37.54
19	27.55	3.24	28.62
20	30.46	2.93	43.71
21	31.04	2.88	8.06
22	31.79	2.81	18.05
23	32.81	2.73	6.62
24	33.54	2.67	5.67
25	34.06	2.63	8.44
26	34.46	2.60	8.74

实施例 5(晶型 IV)

实施例 5a: 称量约 20 mg 的实施例 1a 得到的无定形样品至 HPLC 小瓶中, 加入 0.5 mL 1,4-二氧六环 (1,4-dioxane) 溶剂, 将得到的悬浊液置于室温下磁力搅拌(~1000 rpm)约 6 天后, 离心分离固体, 在室温真空干燥过夜, 得到最终产品, 并且对其进行 XRPD 和 TGA/DSC 测试。XRPD 和 TGA/DSC 结果如 Fig. 17 和

Fig. 18 所示。TGA 结果显示, 样品加热至 120 °C 有 16.80% 的台阶式失重; DSC 结果表明, 在 95.6 °C 和 220.5 °C (起始温度)处有 2 个吸热峰。¹H NMR 结果如 Fig. 19 所示, 样品中 1,4-Dioxane 与 API 的摩尔比为 1.2 (17.8 重量%, 与 TGA 失重一致)。根据以上表征结果及变温 XRPD 结果, 推测晶型 IV 为 1,4-Dioxane 溶剂合物。该晶型 IV 的 XRPD 衍射峰数据参见表 12。

表 12: 晶型 IV 的 XRPD 衍射峰数据

#峰	2 θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	5.26	16.79	6.24
2	8.56	10.33	12.76
3	9.85	8.98	4.26
4	13.29	6.66	35.90
5	17.69	5.01	23.16
6	18.29	4.85	6.66

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
7	19.75	4.49	24.35
8	20.35	4.36	5.79
9	21.09	4.21	6.80
10	22.45	3.96	100.00
11	22.86	3.89	21.15
12	23.44	3.80	12.39
13	24.44	3.64	1.79
14	25.68	3.47	21.54
15	26.57	3.35	9.10
16	27.52	3.24	8.17
17	28.40	3.14	1.61
18	29.78	3.00	3.82
19	31.43	2.85	5.30
20	31.83	2.81	23.10
21	32.81	2.73	17.25
22	34.29	2.62	4.72
23	35.69	2.52	7.27
24	37.72	2.38	5.24

实施例 5b: 将实施例 2a 的晶型 I 样品(500 mg)在 1,4-Dioxane (12.5 mL)中室温搅拌 2 天, 所得固体室温真空干燥 1 天得到。XRPD 结果如 Fig. 17 所示。

实施例 6(晶型 V)

实施例 6a:称取 20.8 mg 实施例 2a 晶型 I 样品于 5 mL 小瓶中, 加入 4 mL EtOH。置于 70 °C 下搅拌后溶清, 在 650 分钟内降温(降温速率 0.1 °C/分)至 5 °C 并在 5 °C 下静置。去除溶液后, 将固体在环境条件(温度: ~21 °C, 湿度: ~36%RH)下敞口放置干燥。XRPD 结果如 Fig. 20 所示。TGA/DSC 结果(Fig. 21)显示, 样品加热至 120 °C 有 7.64%的台阶式失重, 在 103.1 °C 和 223.3 °C (起始温度)处有 2 个吸热峰。¹H NMR 结果如 Fig. 22 所示, 样品中 EtOH 与 API 的摩尔比为 0.7 (6.2 重量%, 与 TGA 失重较一致)。根据以上表征结果及变温 XRPD 结果, 推测晶型 V 为 EtOH 溶剂合物, 其加热后脱溶剂转变为无水晶型 I。该晶型 V 的 XRPD 衍射峰数据参见表 13。

表 13: 晶型 V 的 XRPD 衍射峰数据

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.21	14.23	100.00
2	8.47	10.44	82.35
3	9.06	9.76	17.23
4	9.61	9.21	23.79

#峰	2θ [°]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
5	12.42	7.13	2.06
6	14.26	6.21	8.59
7	15.62	5.67	63.47
8	16.95	5.23	5.59
9	17.55	5.05	50.65
10	19.25	4.61	30.15
11	20.07	4.43	10.07
12	21.73	4.09	52.92
13	22.22	4.00	30.54
14	23.12	3.85	35.57
15	24.32	3.66	7.34
16	24.94	3.57	2.94
17	25.53	3.49	56.04
18	25.94	3.43	67.57
19	28.05	3.18	55.07
20	28.49	3.13	13.01
21	30.21	2.96	11.66
22	31.25	2.86	13.34
23	32.33	2.77	4.66
24	32.92	2.72	36.12
25	34.22	2.62	26.83
26	35.47	2.53	13.10
27	36.43	2.47	3.79
28	37.86	2.38	1.95
29	38.94	2.31	14.63
30	39.78	2.27	9.04

实施例 7(晶型 VI)

将实施例 1a 的无定形样品(1g)溶解于 DMF(3mL)中，完全溶解后，加入 IPA(6mL),室温搅拌过夜，析出固体，过滤，滤饼用异丙醇洗，真空干燥得到 DMF 的溶剂化物晶型，为晶型 VI。

晶型 VI 的 XRPD 结果如 Fig. 23 所示， DSC 结果显示，在 147.39℃、208.56 °C 处有 2 个吸热峰； Fig. 24 的 TGA 结果显示，加热至 180℃失重 0.67%。

实施例 8(晶体转换)

实施例 8a: 将实施例 5a 晶型 IV 加热至 120 °C、冷却至室温并暴露 in 环境条件下后转

变为晶型 I，XRPD 结果如 Fig. 25 所示。

实施例 8b: 将实施例 3a 晶型 II 分别加热至 120 °C 和 210 °C、冷却至室温并暴露环境条件下，XRPD 结果如 Fig. 26 显示，加热至 120 °C 转变为晶型 IIIB，加热至 210 °C 转变为晶型 I。

实施例 8c: 将实施例 3b 晶型 II 加热至 120 °C、冷却至室温并暴露环境条件下后转变为晶型 I，XRPD 结果如 Fig. 27 所示。推测样品加热后可能同样先转变为晶型 IIIB，但在环境条件下又较快的转变为晶型 I，在 XRPD 测试时显示转变为晶型 I。

实施例 8d: 通过变温 XRPD 对实施例 4a 晶型 IIIB 进行鉴定，结果如 Fig. 16 所示。在 30 °C 下 N₂ 吹扫 20 分钟后晶型不变，在 N₂ 保护下加热至 120 °C 时观察到晶型 I 的衍射峰，继续加热至 170 °C 时主要为晶型 I，仅有少量晶型 IIIB 的衍射峰，在 N₂ 保护下冷却至 30 °C 未继续转变。

实施例 8e: 将实施例 6a 晶型 V 加热至 120 °C、冷却至室温并暴露环境条件下后转变为晶型 I，XRPD 结果如 Fig. 28 所示。

实施例 8f (晶型 I 和 IIIA 混悬竞争实验)

该实施例涉及晶型 I 和晶型 IIIA 在室温和 50 °C 下 EtOAc 和 MIBK 中的混悬竞争实验，以及室温下不同水活度的丙酮/H₂O 中的混悬竞争实验。

称取约 15 mg 实施例 2a 晶型 I 样品与 HPLC 瓶中，加入 1 mL 相应溶剂，在对应温度下搅拌 4 小时或过夜。过滤(0.45 μm PTFE 滤膜)得到饱和溶液。称取等质量的实施例 2 晶型 I 和实施例 4a 晶型 IIIA 样品(各约 5 mg)于新的 HPLC 瓶中，加入步骤 1 得到的饱和溶液。在对应温度下搅拌，对固体湿样进行 XRPD 测试(用 Kapton 膜覆盖，避免在测试过程中由于溶剂挥发导致的潜在转晶)。

混悬竞争的结果汇总在表 14。XRPD 结果见 Fig. 29、Fig. 30、Fig. 31、Fig. 32。

表 14 晶型 I 和 IIIA 混悬竞争实验结果

实验 ID	起始晶型	溶剂(v/v)	温度	结果
实施例 8f1	晶型 I 和 IIIA	EtOAc	室温	晶型 I
实施例 8f2		EtOAc	50 °C	晶型 I
实施例 8f3		MIBK	室温	晶型 I
实施例 8f4		MIBK	50 °C	晶型 I
实施例 8f5		丙酮 (aw~0)	室温	晶型 I
实施例 8f6		丙酮/H ₂ O (aw~0.2, 984:16)	室温	晶型 I
实施例 8f7		丙酮/H ₂ O (aw~0.4, 952:48)	室温	晶型 I
实施例 8f8		丙酮/H ₂ O (aw~0.6, 857:143)	室温	晶型 I
实施例 8f9		丙酮/H ₂ O (aw~0.8, 604:396)	室温	晶型 I
实施例 8f10		H ₂ O (aw=1)	室温	晶型 I

其中 a_w: 理论水活度。

根据 XRPD 比对结果，在所有条件下晶型 I 和 IIIA 的物理混合物在混悬竞争后均转变为晶型 I，表明在室温至 50 °C 范围内无水条件下以及室温下水活度 0~1 条件下，无水晶型 I 比晶型 IIIA 热力学上更稳定。

实施例 9(晶型 I 的引湿性)

通过 25 °C 下的动态水分吸附(DVS)试验对实施例 2a 晶型 I、实施例 1a 无定形和实施例 4a 的晶型 IIIA 的引湿性进行了评估。

晶型 I 的 DVS 结果如 Fig. 33 所示, 在 25 °C/80%RH 时吸水增重 0.047%, 表明其几乎无引湿性。XRPD 对比结果(Fig. 34)显示, 晶型 I 在 DVS 测试后未发生晶型转变。

无定形的 DVS 结果如 Fig. 2 所示, 当湿度由 50%RH 增加至 95%RH 过程中, 吸水增重不断减小, 推测无定形样品在湿度升高过程中发生转晶, 原样品中吸附或包裹的水或有机溶剂在 N₂ 吹扫作用下而去除。XRPD 对比结果(Fig. 35)显示, 无定形样品在 DVS 测试后转变为晶型 I。

晶型 IIIA 的 DVS 结果如 Fig. 36 所示, 在 25 °C/80%RH 时吸水增重 0.060%, 表明其几乎无引湿性。XRPD 对比结果(Fig. 37)显示, 晶型 IIIA 在 DVS 测试后未发生晶型转变。

实施例 10(晶型 I 的固态稳定性)

为了评估晶型 I、晶型 IIIA 和无定形的固态稳定性, 分别称取适量实施例 2a 晶型 I、实施例 1a 的无定形样品和实施例 4a 的晶型 IIIA, 设置在 60 °C/闭口/1 天、25 °C/60%RH/敞口/1 周和 40 °C/75%RH/敞口/1 周条件下的稳定性实验。将不同条件下的稳定性样品, 通过 XRPD 测试晶型评估物理稳定性, 通过 HPLC 测试纯度评估化学稳定性。评估结果汇总于表 15 中, XRPD 结果见 Fig. 38、Fig. 39 和 Fig. 40(Fig. 40 中星标处观察到微弱的晶型 I 的衍射峰)。稳定性结果显示: 晶型 I 在三种评估条件下均未发生晶型转变或纯度降低, 表明晶型 I 在评估条件下具有较好的物理和化学稳定性; 无定形在三种评估条件下纯度均无明显变化, 但均转变为晶型 I; 晶型 IIIA 在 60 °C 下闭口放置 1 天后观察到微弱的晶型 I 的衍射峰, 在 25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 下敞口放置 1 周后晶型不变。

表 15 实施例 2a 晶型 I 的固态稳定性评估结果汇总

起始晶型	条件	纯度(面积%)	晶型变化
实施例 2a 的晶型 I	起始	100.00	--
	60 °C/闭口/1 天	100.00	否
	25 °C/60%RH/敞口/1 周	100.00	否
	40 °C/75%RH/敞口/1 周	100.00	否
实施例 1a 无定形	起始	100.00	--
	60 °C/闭口/1 天	100.00	是*
	25 °C/60%RH/敞口/1 周	100.00	是*
	40 °C/75%RH/敞口/1 周	100.00	是*
晶型 IIIA	起始	100.00	--
	60 °C/闭口/1 天	100.00	是#
	25 °C/60%RH/敞口/1 周	100.00	否
	40 °C/75%RH/敞口/1 周	100.00	否

*: 无定形样品在稳定性评估后均转变为晶型 I;

#: 观察到微弱的晶型 I 的衍射峰。

实施例 11(溶解度)

对实施例 2a 的晶型 I 和实施例 1a 的无定形在室温下不同 pH 条件下(1 M HCl 以及 pH

2.0/4.5/6.8/7.4 缓冲液)中的动态溶解度进行了测试。具体步骤如下:

(1)称取约 2.5 mg 晶型 I 或无定形样品于 20 mL 玻璃瓶中, 加入 10 mL 不同 pH 缓冲液, 或称取约 2.0 mg 晶型 I 或无定形样品于 20 mL 玻璃瓶中, 加入 8 mL 盐酸(1 M)。

(2)室温下震荡(~500 rpm)3min, 用注射器吸取 0.8~1 mL 样品, 过滤(0.45 μ m PTFE 滤膜)后进行 HPLC 测试。(3)对于以无定形为原料得到的溶液, 取出 100 μ L 并用对应缓冲液稀释 10 倍备用。若稀释前的溶液有固体析出的现象, 则对稀释后样品进行测试, 若无固体析出则对稀释前的样品进行测试; 对于以晶型 I 为原料得到的溶液, 因预估其溶解度较低, 因此未进行稀释, 直接对过滤后的澄清溶液进行 HPLC 测试。

晶型 I 和无定形在不同 PH 条件下的溶解度见表 16。结果表明, 晶型 I 的溶解度在不同的 pH 下几乎无变化, 而无定形随着 pH 变化, 呈现较大的变化(如 Fig. 41)。而晶型 I 在体内的溶出更稳定(如 Fig. 42), 更易得到血药浓度平稳的体内药代动力学结果, 有利于避免因血药浓度波动太大导致的用药安全性风险。当投料浓度为 0.05 mg/mL 时也观察到了类似结果(如 Fig. 43)。

表 16 晶型 I 和无定形在不同介质中的 3min 溶解度结果(投料浓度 0.25 mg/mL)

	溶解度(mg/mL)	
介质	无定形	晶型 I
1 M HCl	0.023	0.0025*
pH 1.0	0.0039	0.0006
pH 2.0	0.0039	0.0007
pH 4.5	0.015	0.0009
pH 7.4	0.013	0.0010

LOQ=0.28 μ g/mL。

实施例 12(粉末学性质)

对实施例 2a 的晶型 I 和实施例 1a 的无定形样品开展粉体学性质的评估, 包括休止角、松密度和振实密度, 以了解晶型 I 和无定形的粉体流动性能。

松密度与振实密度: 将一定质量的待评估样品加入一个 5-mL 量筒中, 记录此时体积。松密度由样品的质量除此时的体积计算得到; 将量筒轻叩 200 次, 记录最终体积, 振实密度由样品质量除以最终体积得到。每个参数平行测试三次。

休止角: 将漏斗与底面垂直固定, 将物料缓慢加入到漏斗中。底面形成一个匀称的物料的椎体。测量椎体的高度和底面直径。平行测定三次。

松密度/振实密度的结果汇总于表 17。结果显示, 晶型 I 的平均松密度和振实密度分别为 0.34 g/cm³ 和 0.46 g/cm³, 计算得到卡尔指数为 26%; 无定形的平均松密度和振实密度分别为 0.31 g/cm³ 和 0.46 g/cm³, 计算得到卡尔指数为 33%。

休止角的结果汇总于表 18。结果显示, 晶型 I 和无定形样品的休止角分别为 27.7° 和 26.7°。综合评估的结果, 晶型 I 和无定形样品具有较为接近的卡尔指数和休止角, 表明晶型 I 和无定形有相似的流动性。

表 17 松密度/振实密度测试结果

样品编号	测试次数	松密度 (g/cm ³)	平均松密度 (g/cm ³)	振实密度 (g/cm ³)	平均振实密度 (g/cm ³)	卡尔指数
实施例 2a 的晶型 I	1	0.34	0.34	0.48	0.46	26%
	2	0.35		0.44		
	3	0.34		0.47		
实施例 1a 的无定形	1	0.30	0.31	0.46	0.46	33%
	2	0.32		0.48		
	3	0.32		0.43		

卡尔指数=(振实密度-松密度)/振实密度。

表 18 休止角测试结果

样品编号	测试次数	椎体高度 (cm)	椎体直径 (cm)	休止角 (°)	平均休止角 (°)
晶型 I	1	1.1	4.4	26.6	27.7
	2	1.1	4.3	27.1	
	3	1.3	4.6	29.5	
无定形	1	1.1	4.1	28.2	26.7
	2	0.9	3.6	26.6	
	3	0.9	3.8	25.4	

休止角 α 计算公式： $\alpha = \tan^{-1}(h/D)$ ，h 为椎体高度，D 为椎体直径。

实施例 13(机械力稳定性)

对实施例 2a 的晶型 I、实施例 4a 的晶型 IIIA 和实施例 1a 的无定形进行手动研磨和压片机压片(350 MPa 压力)，并对研磨及压片后的样品进行 XRPD 测试以评估其机械力稳定性。XRPD 结果如 Fig. 44、Fig. 45、Fig. 46、Fig. 47、Fig. 48 和 Fig. 49 所示。评估结果显示：在研磨及压片后，晶型 I 未发生晶型转变且结晶度无明显降低；晶型 III 在研磨后晶型不变但结晶度略有降低，在压片后晶型不变但观察到结晶度明显降低；无定形在研磨及压片后转变为晶型 I。

根据晶型表征及鉴定结果，选择晶型 I 开展引湿性、固态稳定性、溶解度、粉体学性质及机械力稳定性评估，同时对无定形开展相同的评估以与晶型 I 进行性质比较。DVS 结果显示晶型 I 几乎无引湿性，在 DVS 测试后未发生晶型转变；无定形在 DVS 测试后转变为晶型 I。固态稳定性结果显示，晶型 I 在 60 °C 下闭口放置 1 天、25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 下敞口放置 1 周后均未发生晶型转变或纯度降低，表明晶型 I 在评估条件下具有较好的物理和化学稳定性；无定形在三种评估条件下纯度均无明显变化，但均转变为晶型 I。晶型 I 粉体学性质测试结果表明，晶型 I 和无定形样品具有相似的流动性。机械力稳定性结果显示，在压片(350 MPa)及手动研磨(约 3 分钟)后，晶型 I 未发生晶型转变且结晶度无明显降低，无定形转变为晶型 I。

根据表征数据和评估结果，晶型 I 在所有评估条件下均未发生晶型转变，而无定形在 DVS、固态稳定性、溶解度、机械力稳定性测试后均转变为晶型 I，表明晶型 I 相比无定

形具有更好的物理稳定性。

实施例 14(光照稳定性)

对实施例 2a 的晶型 I、实施例 4a 晶型 IIIA、实施例 6a 晶型 V 和实施例 1a 的无定形分别在光照(白光 5800~5890 Lux + 紫外 7.9~8.7 W/m²)下, 分别在 6 小时和 24 小时时取出部分样品, 用于 XRPD 和 HPLC 纯度测试, 进行稳定性评估。XRPD 结果如 Fig. 50、Fig. 51、Fig. 52、Fig. 53 所示: 晶型 I、晶型 IIIA、晶型 V 和无定形在光照条件下放置 24 小时后均未发生晶型转变; 在避光参照条件下, 晶型 I、晶型 IIIA 和晶型 V 放置 24 小时后未发生转晶, 无定形放置 6 小时和 24 小时后观察到微弱的晶型 I 的衍射峰。HPLC 结果如 Fig. 54、Fig. 55、Fig. 56、Fig. 57 和表 19 所示: 光照 24h 后, 晶型 I 在光照条件下纯度由 100.00 面积%略降低至 99.14 面积% (杂质 A 含量 0.79%), 晶型 IIIA、晶型 V 和无定形在光照条件下纯度由 100.00 面积%分别降低至 98.46 面积% (杂质 A 含量 1.34%)、92.05 面积% (杂质 A 含量 7.95%) 和 90.42 面积% (杂质 A 含量 8.83%); 四种样品在避光参照条件下纯度均无明显变化(在 Fig. 54、Fig. 55 和 Fig. 56 中光照 6 小时的样品与光降解杂质的测试是在两个 HPLC 测试序列中分别进行, 因此杂质的保留时间可能略有偏移)。根据光照稳定性的结果, 晶型 I 相比于晶型 IIIA、晶型 V 和无定形表现出更好的光照稳定性。

表 19 晶型 I/IIIA/V 与无定形的光照稳定性结果

晶型(样品编号)	光照条件	取样点	晶型变化	纯度(面积%)
晶型 I	--	起始	--	100.00
	光照	6 小时	否	99.95
		24 小时	否	99.14
	避光	6 小时	否	100.00
		24 小时	否	100.00
晶型 IIIA	--	起始	--	100.00
	光照	6 小时	否	99.75
		24 小时	否	98.46
	避光	6 小时	否	100.00
		24 小时	否	100.00
无定形	--	起始	--	100.00
	光照	6 小时	否	95.90
		24 小时	否	90.42
	避光	6 小时	是	100.00
		24 小时	是	99.94
晶型 V	--	起始	--	100.00
	光照	24 小时	否	92.05
	避光	24 小时	否	100.00

实施例 15 (SD 大鼠药代动力学实验)

分别将 2.39 mg 实施例 2a 的晶型 I、2.38 mg 实施例 4a 的晶型 IIIA、2.46 mg 实施例 1 的无定形作为受试物，分别加入 7.967mL、7.906 mL、8.193 mL 的 0.5% CMC-Na 水溶液，配制成终浓度为 0.3 mg/mL 的灌胃给药制剂。3 只雄性 SD 大鼠，分别以 3 mg/kg 动物体重的剂量，灌胃给予上述三种受试物溶液。按时间点 0, 0.25h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 10h, 24h 由颈静脉窦采血 0.15mL。将采集的全血置于 EDTA-K2 的抗凝管中并充分混匀，离心(1500~1600 g)10 min，分离血浆，用于生物分析。采用 LC-MS/MS 分析方法(仪器型号：Triple Quad 5500；色谱柱：Agilent ZORBAX XDB-C18；流速：0.50 mL/min；进样量：2 μ L；流动相 A: 水 [0.1%甲酸+ 5mM 乙酸铵]，流动相 B:乙腈 [0.1%甲酸])，测定血浆样品中受试物的浓度。采用 Pharsight Phoenix 8.3 中的非房室模型计算相应的药代动力学参数(表 20)。由数据可知，晶型 I 和晶型 IIIA 的 AUC_{0-t} 分别 9820 ng·h/mL 和 8890 ng·h/mL，C_{max} 分别为 1160ng/mL 和 1030 ng/mL，表明在体内有充分的药物血浆暴露，具有较好的药代动力学性质，并且晶型 I 比晶型 IIIA 更高的暴露量和血药浓度，表现在有潜力降低给药剂量。

表 20 晶型 I、晶型 IIIA 及无定形的药代动力参数

		晶型 I	晶型 IIIA	无定形
T1/2	h	3.37	2.99	2.99
Tmax	h	4.00	2.00	4.00
Cmax	ng/mL	1160	1030	1800
AUC0-t	ng·h/mL	9730	8840	13800
AUC0-inf	ng·h/mL	9820	8890	13900
MRT0-t	h	5.93	5.42	5.67
MRT0-inf	h	6.16	5.54	5.80

实施例 16: 对 NRAS 突变的黑色素瘤细胞株增殖的抑制

所有细胞由北京肿瘤医院提供，人类黑色素瘤细胞株 SK-MEL-2(NRAS Q61R)用 MEM+10%FBS+1% 青链霉素培养于 37 摄氏度，5% 二氧化碳浓度培养箱中，人类黑色素瘤细胞株 HMVII(NRAS Q61K)用 F12K+10%FBS+1% 青链霉素培养于 37 摄氏度，5% 二氧化碳浓度培养箱中。

当培养的细胞汇合度达到 80%以上时，用胰酶消化贴壁细胞并且离心收集细胞沉淀，计数，按适当密度接种 90 μ L 细胞悬液于 96 孔板，24 小时后，每孔按照 10 μ l 的体积加入一系列梯度稀释的化合物(晶型 I) (浓度范围 0.15nM-10 μ M，4 倍梯度稀释)。每个浓度设三个复孔，一共 9 个浓度点，以加入同样体积的 5% DMSO 的孔作为对照，DMSO 终浓度为 0.5%。药物处理 3 天后，MTT 检测细胞活力，每孔加入 10 μ l MTT 放入培养箱继续培养 4 小时后，弃上清并加入 150 μ l DMSO 溶解结晶甲瓖，利用酶标仪检测 490 nM 吸光度。以上实验重复 3 次，GraphPad Prism 8 软件制作量效曲线并计算 IC₅₀。结果以三次实验的 IC₅₀ 平均值 $\pm$ SD 值进行表示(表 21 和表 22)。

表 21. 化合物 1 在 SK-MEL-2 肿瘤细胞上的 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (nM)	平均值(nM)	标准差(SD)
-----	-----------------------	---------	---------

	第一次	第二次	第三次		
化合物 1	2.76	4.26	4.01	3.68	0.66
MEK162	74.79	68.27	221.99	121.68	70.98

表 22. 化合物 1 在 HMVII 肿瘤细胞上的 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (nM)			平均值(nM)	标准差(SD)
	第一次	第二次	第三次		
化合物 1	4.81	7.45	3.19	5.15	2.15

实施例 17：对 RAS 或 RAF 突变的抑制

采用四唑盐(MTS)方法检测化合物 1 对 RAS 突变或 RAF 突变的肿瘤细胞株和 RAS/RAF 野生型肿瘤细胞株，以及正常人源细胞株的体外抗增殖活性。

胰酶消化对数生长期的贴壁细胞或者离心收集悬浮细胞，计数，将细胞接种于150 μL 于96 孔板，24小时后加入培养基稀释的4倍终浓度化合物(晶型I)50 μL/孔(浓度范围 0.15nM-1000nM，3倍梯度稀释)。以加入同样体积的2% DMSO 的孔作为对照，DMSO 终浓度为0.5%。细胞继续培养72 小时后，MTS 检测细胞活力。具体方法如下：贴壁细胞，弃去培养基，每孔加入20 μL MTS 和100 μL 细胞培养基，悬浮细胞直接加入20 μL MTS。放入培养箱继续培养1-4 小时后检测OD490，以OD650 值作为参考。GraphPad Prism软件制作量效曲线并计算IC₅₀。结果见表 23。

表 23. 化合物1对RAS和RAF突变的肿瘤细胞和人胚肺细胞MRC-5的体外抗增殖IC₅₀ 值

#	细胞	细胞背景	IC ₅₀ (nM)
1	A375	Raf 突变	0.86±0.07
2	COLO-205	Raf 突变	0.94±0.26
3	LOX	Raf 突变	1067.99±324.79
4	COLO-829	Raf 突变	3.46±0.27
5	HT-29	Raf 突变	2.35±0.03
6	Calu-6	Ras 突变	10.07±1.18
7	A549	Ras 突变	59.89±11.06
8	PANC-1	Ras 突变	>1000
9	HL-60	Ras 突变	0.67±0.28
10	H1975	Ras/Raf 野生株	>1000
11	BxPC-3	Ras/Raf 野生株	252.04±81.39
12	MRC-5	正常细胞株	>1000

实施例 18：

一项在 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者中开展的多中心、单臂II期研究，评价化合物 1 晶型 I 的有效性和安全性。患者接受本品每次 12mg，每日口服 2 次，直至出现不可耐受的毒性、疾病进展(研究者根据 RECIST 1.1 进行评估)、撤回知情、死亡或经研究者判

断风险大于获益时终止。截止 2023 年 2 月 19 日，共入组 100 例受试者，其中 95.0%(95/100 例)受试者纳入全分析集(FAS)。

主要疗效指标：

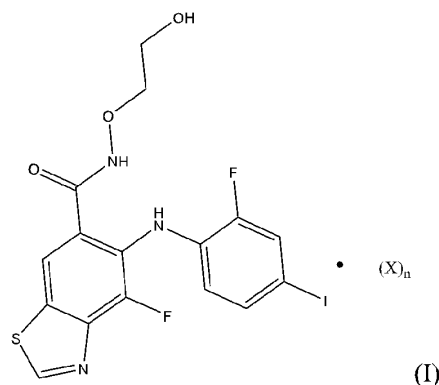
FAS 人群中：IRRC(独立影像评审委员会)评估的 ORR(客观缓解率)为 35.8%(34/95 例)(95%CI: 26.2%，46.3%)。

FAS 人群中，IRRC 评估结果：中位 PFS(无进展生存期)为 4.2 个月(95%CI: 3.5, 5.6)，DCR 为 72.6%(69/95 例)(95%CI: 62.5%，81.3%)，中位 DoR 为 6.1 个月(95%CI: 3.9, 8.9)；

化合物 1 对 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者具有良好的抗肿瘤治疗效果，IRRC 评估的 ORR 为 35.8%，疗效数据显著优于同类药物临床研究数据。

权 利 要 求 书

1. 式(I)的多晶型物



其中 n 为 0 或 1, X 为乙腈、水、1,4-二氧六环(1,4-Dioxane)、乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺、丙酮或其混合物。

2. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 0。
3. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 1; X 为乙腈、水、1,4-二氧六环或乙醇。
4. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 0, 所述多晶型物为晶型 I, 其特征在于所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $16.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.82^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $23.75^\circ \pm 0.2^\circ$, 采用 Cu-K α 辐射。
5. 权利要求 4 的多晶型物, 其中所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $7.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $22.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
6. 权利要求 5 的多晶型物, 其中所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $27.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
7. 权利要求 6 的多晶型物, 其中所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $11.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.95^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $19.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
8. 权利要求 4 的多晶型物, 其中所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $5.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.95^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.14^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.82^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.88^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.20^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $33.91^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $39.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
9. 权利要求 4 的多晶型物, 其中所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 3 所示。
10. 权利要求 4 的多晶型物, 其中所述晶型 I 具有如 Fig. 4 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。
11. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 1, X 为乙腈, 所述多晶型物为晶型 II, 其特征在于所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: 6.35°

- $\pm 0.2^\circ$ 、 $20.34^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.99^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.71^\circ \pm 0.2^\circ$ ，采用 Cu-K α 辐射。
12. 权利要求 11 的多晶型物，其中所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $9.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.03^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $33.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
13. 权利要求 12 的多晶型物，其中所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $14.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.27^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.68^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $39.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
14. 权利要求 11 的多晶型物，其中所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $6.35^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.91^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.03^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.77^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.34^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.99^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.16^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.27^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.68^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $33.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $39.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
15. 权利要求 11 的多晶型物，其中所述晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 6 所示。
16. 权利要求 11 的多晶型物，其中所述晶型 II 具有如 Fig. 7 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。
17. 权利要求 1 的多晶型物，其中 n 为 0，所述多晶型物为晶型 IIIA，其特征在于所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $6.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.62^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.91^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.15^\circ \pm 0.2^\circ$ ，采用 Cu-K α 辐射。
18. 权利要求 17 的多晶型物，其中所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.14^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $26.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
19. 权利要求 18 的多晶型物，其中所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $18.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $30.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
20. 权利要求 17 的多晶型物，其中所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2 θ 位置的特征衍射峰： $6.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.14^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.87^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.62^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.91^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.24^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.79^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $33.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.14^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.67^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
21. 权利要求 17 的多晶型物，其中所述晶型 IIIA 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 9 所示。

22. 权利要求 17 的多晶型物, 其中所述晶型 IIIA 具有如 Fig. 10 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。
23. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 0, 所述多晶型物为晶型 IIIB, 其特征在于所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $6.53^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$, 采用 Cu-K α 辐射。
24. 权利要求 23 的多晶型物, 其中所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $10.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $30.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
25. 权利要求 24 的多晶型物, 其中所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $13.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.82^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.55^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.79^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
26. 权利要求 23 的多晶型物, 其中所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $6.53^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.62^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.82^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.55^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.79^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $33.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.06^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $34.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
27. 权利要求 23 的多晶型物, 其中所述晶型 IIIB 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 13 所示。
28. 权利要求 23 的多晶型物, 其中所述晶型 IIIB 具有如 Fig. 14 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。
29. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 1, X 为 1,4-二氧六环, 所述多晶型物为晶型 IV, 其特征在于所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $8.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$, 采用 Cu-K α 辐射。
30. 权利要求 29 的多晶型物, 其中所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $5.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.68^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $23.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
31. 权利要求 30 的多晶型物, 其中所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $126.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.35^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $31.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
32. 权利要求 29 的多晶型物, 其中所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $5.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.35^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.68^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.72^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

33. 权利要求 29 的多晶型物, 其中所述晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 17 所示。
34. 权利要求 29 的多晶型物, 其中所述晶型 IV 具有如 Fig. 18 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。
35. 权利要求 1 的多晶型物, 其中 n 为 1, X 为乙醇, 所述多晶型物为晶型 V, 其特征在于所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $6.21^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.62^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.73^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.53^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.94^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.05^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 采用 Cu-K α 辐射。
36. 权利要求 35 的多晶型物, 其中所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $9.61^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.55^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.12^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.92^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $34.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。
37. 权利要求 36 的多晶型物, 其中所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱还包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $9.06^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.49^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.21^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $38.94^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。
38. 权利要求 35 的多晶型物, 其中所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱包括以下 2θ 位置的特征衍射峰: $6.21^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.94^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.62^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.53^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.05^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.73^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.55^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.92^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.12^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $34.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.61^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.06^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.94^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.49^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.21^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.26^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.95^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.33^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.43^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.94^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.42^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $37.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。
39. 权利要求 35 的多晶型物, 其中所述晶型 V 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如 Fig. 20 所示。
40. 权利要求 35 的多晶型物, 其中所述晶型 V 具有如 Fig. 21 所示的 TGA 图和/或 DSC 图。
41. 权利要求 1-40 中任一项的多晶型物, 其中所述多晶型物基本上不含有杂质(A)。
42. 权利要求 40 的多晶型物, 其中化合物 1 的多晶型物含有相对于多晶型物少于 0.15 重量%杂质(A)。
43. 权利要求 4 的多晶型物, 其中所述晶型 I 基本上不含有杂质(A)。
44. 权利要求 43 的多晶型物, 其中晶型 I 含有相对于晶型 I 少于 0.15 重量%杂质(A)。
45. 一种药物组合物, 其含有权利要求 1-44 中任一项的多晶型物, 以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。
46. 权利要求 45 的药物组合物, 其中所属多晶型物为晶型 I。
47. 一种治疗哺乳动物的肿瘤、慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病和其它由 Mek 级联调制的疾病的方法, 所述方法包括对所述哺乳动物给药权利要求 1-44 中任一项的多晶型物。

48. 权利要求 1-44 中任一项的多晶型物，其用于治疗哺乳动物的肿瘤、慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病和其它由 Mek 级联调制的疾病。
49. 权利要求 1-44 中任一项的多晶型物在制备用于治疗哺乳动物的肿瘤、慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病和其它由 Mek 级联调制的疾病中的用途。
50. 一种制备权利要求 4 晶型 I 的方法，所述方法包括以下任一种：
- a) 将化合物 1 无定形样品加至溶剂中，然后在约 70°C 以上的温度加热，所得清液降温至室温，室温保温继续搅拌，固体析出，过滤，干燥；或
 - b) 将化合物 1 无定形样品溶于良溶剂中，过滤得到澄清溶液，边搅拌该澄清溶液边加入反溶剂至有固体析出；或
 - c) 将化合物 1 无定形样品溶于溶剂中，在约 50 °C 搅拌，然后过滤取滤液，将所得滤液降温至约 5 °C，收集析出的固体。
51. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中加热温度为约 75°C 至约 100°C；约 80°C 至约 90°C；或约 75°C 或约 85°C。
52. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中室温为约 20-约 25°C。
53. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中继续搅拌的时间为约 1-约 12 小时、约 1-约 8 小时、约 1-约 5 小时或更长，或者约 24-约 96 小时或更长。
54. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中清液在约 2 至约 5 小时内或约 2.5-约 3 小时内降温至室温。
55. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中室温保温继续搅拌后可任选地将温度进一步降低至约 0-约 10°C，保温搅拌。
56. 权利要求 50 的方法，其中在约 0-约 10°C 保温搅拌约 1-约 12 小时、约 1-约 8 小时、约 1-约 5 小时或更长。
57. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲基异丁基酮、2-丁酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、苯甲醚、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、甲苯、间二甲苯、正庚烷、正己烷、正戊烷、二甲亚砜、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或其混合物。
58. 权利要求 50 的方法，其中方法 1) 中所述溶剂为乙醇。
59. 权利要求 50 的方法，其中方法 2) 中的良溶剂为化合物 1 能溶于其中的溶剂，方法 2) 中的反溶剂为化合物 1 不能溶于其中的溶剂。
60. 权利要求 50 的方法，其中方法 2) 中的良溶剂为 MEK、1,4-二氧六环或 DMSO；方法 2) 中的反溶剂为 MTBE、EtOAc、CHCl₃、正庚烷、Anisole、EtOAc、H₂O、IPAc、CPME、DCM 或甲苯。
61. 权利要求 50 的方法，其中方法 3) 所述降温速度为 0.1 °C/分钟。
62. 权利要求 50 的方法，其中方法 3) 的溶剂为 MIBK、Methyl acetate、2-MeTHF 或

丙酮/EtOH (1:1)。

63. 一种制备权利要求 35 晶型 V 的方法，所述方法包括：将化合物 1 无定形样品加至溶剂中，然后在约 70°C 以下的温度加热，所得清液降温至约 0-约 10°C，在该温度静置直至固体析出，干燥。
64. 权利要求 63 的方法，其中所述方法在约 70°C、约 60°C 或约 50°C 加热。
65. 权利要求 63 的方法，其中所述降温速度为约 0.1-约 0.5 °C/分。
66. 权利要求 63 的方法，其中所述降温速度为约 0.1 °C/分。
67. 权利要求 63 的方法，其中所得清液降温至约 5°C。
68. 一种治疗哺乳动物 RAS 或 RAF 突变型癌症的方法，所述方法包括对所述哺乳动物给药 4-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-1H-苯并[d]噻唑-6-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺(化合物 1)或其可药用盐。
69. 权利要求 68 的方法，其中所述 RAS 或 RAF 突变型癌症为例如 KRAS 突变型癌症、NRAS 突变型癌症、HRAS 突变型癌症或 BRAF 突变癌症。
70. 权利要求 68 或 69 的方法，其中所述 RAS 突变型癌症是胰腺癌、结直肠癌、肺癌、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、膀胱癌或头颈癌等。
71. 权利要求 68 至 70 的方法，其中所述癌症是 NRAS 突变型癌症。
72. 权利要求 71 的方法，其中所述 NRAS 突变型癌症是 NRAS 突变的黑色素瘤。
73. 权利要求 72 的方法，其中 KRAS 包括在选自密码子 12、13、59 和 61 的一个或多个位置处的突变。
74. 权利要求 68 至 70 的方法，其中 NRAS 包括在选自密码子 12、13、59、61 和 146 的一个或多个位置处的突变。
75. 权利要求 68 至 70 的方法，其中所述 NRAS 突变形式在选自 G12、G13、A59、Q61、K117 和 A146 的一个或多个氨基酸位置处具有突变。
76. 权利要求 75 的方法，其中所述 NRAS 突变形式具有选自以下的一个或多个氨基酸取代：G12C、G12R、G12S、G12A、G12D、G12V、G13C、G13R、G13S、G13A、G13D、G13V、A59D、A59T、Q61K、Q61L、Q61R、Q61H、K117N、K117R、K117E、A146P、A146T 和 A146V。
77. 权利要求 68 至 70 的方法，其中所述癌症为早期、中期或晚期阶段癌症。癌症可以是局部晚期的或转移性的。
78. 权利要求 68 至 70 的方法，其中所述哺乳动物之前接受过免疫治疗。
79. 权利要求 78 的方法，其中所述哺乳动物之前接受过免疫治疗且患有 NRAS 突变的晚期黑色素瘤。
80. 权利要求 68 至 70 的方法，其中所述黑色素瘤选自：晚期黑色素瘤、不可切除的黑色素瘤、转移性黑色素瘤、具有 BRAF 突变的黑色素瘤、具有 NRAS 突变的黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、或眼内黑色素瘤。
81. 权利要求 68 至 80 的方法，其中化合物 1 为胶囊剂的形式。
82. 权利要求 81 的方法，其中化合物 1 以每次 5-50mg，每日一次或两次的剂量给药。

- 83. 权利要求 82 的方法，其中化合物 1 以每次 12mg，每日两次的剂量给药。
- 84. 权利要求 68 至 83 的方法，其中所述化合物 1 为晶型 I 至晶型 VI 中的任一种多晶型物。
- 85. 权利要求 68 至 83 的方法，其中所述化合物 1 为晶型 I。