

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044284**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.11

(21) Номер заявки
202191620

(22) Дата подачи заявки
2020.01.08

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-3-ФТОРБЕНЗОНИТРИЛ И ЕГО СОЛИ, И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/790,342**

(32) **2019.01.09**

(33) **US**

(43) **2021.11.30**

(86) **PCT/US2020/012687**

(87) **WO 2020/146463 2020.07.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Артман III Джеральд Д., Ферретти
Антонио К., Хуан Ляньфэн, Джейн
Удайкумар, Мань Хон-Вах, Таварес-
Греко Пола Э., Ву Вэньцзю, Цу Нэнси
Няньхуа, Инь Чживэй (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2011100380
WO-A1-2019014100
WO-A1-2019226770
WO-A1-2019226761**

(57) В настоящем документе представлены составы, процессы, твердые формы и способы применения, относящиеся к солям и твердым формам, содержащим свободное основание или соли (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила.

B1

044284

044284

B1

Изобретение испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/790342, поданной 9 января 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

1. Область техники

В настоящем документе предусмотрены соли и твердые формы, содержащие свободное основание или соли (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила. В данном документе также представлены фармацевтические композиции, содержащие такие соли и твердые формы, и способы применения таких солей и твердых форм для лечения, профилактики и контроля различных расстройств.

2. Предпосылки создания изобретения

Множественная миелома (ММ) - это рак плазматических клеток костного мозга. Обычно плазматические клетки вырабатывают антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост этих клеток приводит к болям в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома - вторая по частоте гематологическая злокачественная опухоль, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома вызывает высокий уровень белков в крови, моче и органах, включая, помимо прочего, М-белок и другие иммуноглобулины (антитела), альбумин и бета-2-микроглобулин, за исключением некоторых пациентов (по оценкам, от 1 до 5%), миеломные клетки которых не секретируют эти белки (так называемая несекреторная миелома). М-белок, сокращенно от моноклонального белка, также известного как парапротеин, представляет собой особенно аномальный белок, продуцируемый плазматическими клетками миеломы, и его можно найти в крови или моче почти всех пациентов с множественной миеломой, за исключением пациентов с несекреторной миеломой или миеломные клетки которой продуцируют легкие цепи иммуноглобулина с тяжелой цепью.

Скелетные симптомы, включая боль в костях, являются одними из наиболее клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки выделяют факторы, стимулирующие остеокласты (включая IL-1, IL-6 и TNF), которые вызывают вымывание кальция из костей, вызывая литические поражения; гиперкальциемия - еще один симптом. Факторы, стимулирующие остеокласты, также называемые цитокинами, могут предотвращать апоптоз или гибель миеломных клеток. У пятидесяти процентов пациентов на момент постановки диагноза обнаруживаются радиологически определяемые поражения скелета, связанные с миеломой. Другие общие клинические симптомы множественной миеломы включают полинейропатию, анемию, повышенную вязкость, инфекции и почечную недостаточность.

Современная терапия множественной миеломы может включать одно или несколько из хирургических вмешательств, трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, иммунотерапии и/или лучевой терапии для уничтожения множественных миеломных клеток у пациента. Все современные терапевтические подходы создают для пациента значительные недостатки.

В последнее десятилетие новые терапевтические агенты, в частности иммуномодулирующие препараты, такие как леналидомид и помалидомид, значительно повысили частоту ответа и увеличили выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с множественной миеломой. Однако стойкие уровни остаточного заболевания, которые ниже чувствительности морфологии костного мозга (BM), электрофореза белков с иммунофиксацией и количественного определения легкой цепи, существуют у многих пациентов с множественной миеломой даже после того, как эти пациенты достигли полного ответа (CR), и со временем вызовет рецидив болезни. Минимальная остаточная болезнь (MRD) при миеломе является независимым предиктором выживаемости без прогрессирования (PFS) и рассматривается в качестве суррогатной конечной точки исследования для улучшения определения эффективных методов лечения, особенно для предварительных исследований, которые в настоящее время требуют от 5 до 10 лет наблюдения для выявления различий в выживаемости. Таким образом, мониторинг минимальной остаточной болезни (MRD) у пациентов с множественной миеломой обеспечивает прогностическую ценность для прогнозирования PFS и OS и принятия решений о лечении. Для обнаружения минимальной остаточной болезни (MRD) при миеломе можно использовать порог 0,01% (10^{-4}) после лечения, т.е. наличие 10^{-4} клеток или меньше клеток множественной миеломы в процентах от общего количества мононуклеарных клеток костного мозга считается MRD-отрицательным и имеющий 10^{-4} клеток или выше MRD-положительный. Порог 10^{-4} MRD изначально был основан на технических возможностях, но теперь возможно количественное определение MRD при 10^{-5} с помощью проточной цитометрии и 10^{-6} с помощью высокопроизводительного секвенирования. (Rawstron et al., Blood 2015;125(12):1932-1935). Методы измерения MRD включают секвенирование DNA VDJ, полимеразную цепную реакцию (PCR) (включая аллель-специфическую PCR, ASO-PCR) и многопараметрическую проточную цитометрию (MPF). Анализы MRD, например, основанные на измерении профиля клонотипов, также описаны в патенте США № 8628927, выданном Faham et al., который включен в настоящее описание в качестве ссылки.

Существует значительная потребность в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, профилактики и лечения множественной миеломы, в том числе для пациентов, у которых множественная миелома впервые диагностирована или которые не поддаются стандартному лечению, при одно-

временном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов, связанных с обычными методами лечения.

Альтернативные твердые формы фармацевтических соединений появились как возможный подход к модуляции или усилению физических и химических свойств лекарственных препаратов. Идентификация и выбор твердой формы фармацевтического соединения являются сложными, учитывая, что изменение твердой формы может повлиять на различные физические и химические свойства, что может обеспечить преимущества или недостатки в обработке, составлении, стабильности, биодоступности, хранении, обращении (например, пересылка), среди других важных фармацевтических характеристик. Подходящие фармацевтические твердые формы включают кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества, в зависимости от продукта и способа его введения. Аморфные твердые тела характеризуются отсутствием дальнего структурного порядка, тогда как кристаллические твердые тела характеризуются структурной периодичностью. Желаемый класс фармацевтического твердого вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, в то время как кристаллические твердые вещества могут быть желательными из-за таких свойств, как, например, физическая или химическая стабильность (см., например, S.R. Vippagunta et al., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).

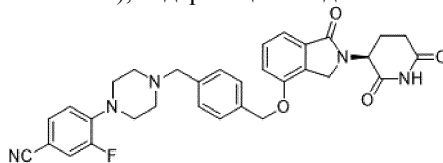
Примечательно, что невозможно а priori предсказать, существуют ли кристаллические формы соединения вообще, не говоря уже о том, как их успешно получить (см., например, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", *Chem. Commun.*: 3635-3645 (в отношении инженерии кристаллов, если инструкции не очень точны и/или если другие внешние факторы влияют на процесс, результат может быть непредсказуемым); Jones et al., 2006, *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*, "MRS Bulletin 31:875-879 (в настоящее время, как правило, невозможно с помощью вычислений предсказать количество наблюдаемых полиморфов даже простейших молекул); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319 ("Price"); and Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," *ACA Transactions* 39:14-23 (многое еще предстоит изучить и сделать, прежде чем можно будет с какой-либо степенью уверенности заявить о способности предсказывать кристаллическую структуру, не говоря уже о полиморфных формах)).

Тип солевой формы конкретного активного фармацевтического ингредиента может влиять на определенные свойства активного фармацевтического ингредиента. Эти свойства включают растворимость, стабильность и биодоступность.

Разнообразие возможных твердых форм, включая как формы свободного основания, так и формы солей, создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Открытие и выбор твердых форм имеют большое значение для разработки эффективного, стабильного и востребованного на рынке фармацевтического продукта.

3. Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем документе предусмотрены твердые формы (например, кристаллические формы, аморфные формы, полиморфы или их смеси), содержащие соединение 1:



1

имеющее химическое название (S)-4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. В настоящем документе также представлены способы получения, выделения и характеристики твердых форм.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, форму G, форму H, форму I, форму J, форму K, форму K', форму L, форму M, форму N, форму O, форму P, форму Q, форму R или форму S свободного основания соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает соль соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает гидрохлоридную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, форму G, форму H, форму I, форму J, форму K, форму L, форму M, форму N, форму O, форму P, форму Q, форму R, форму S, форму T, форму U, форму V, форму W, форму X, форму Y, форму Z, форму AA, форму АВ или форму АС гидрохлоридной соли соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает мезилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А или

форму В мезилатной соли соединения 1, как предусмотрено здесь.

В одном варианте осуществления твердая форма включает гидробромидную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, форму G, форму H, форму I, или форму J гидробромидной соли соединения 1, как предусмотрено в данном документе.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А или форму В безилатной соли соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает гликолятную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А гликолятной соли соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма включает L-малатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой форму А L-малатной соли соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

Также в настоящем документе представлены соли соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения соль представляет собой гидрохлоридную соль, мезилатную соль, гидробромидную соль, безилатную соль, гликолятную соль, L-малатную соль, нападисилатную соль, сульфатную соль, тозилатную соль, оксалатную соль, изетионатную соль, малеатную соль, фосфатную соль, малонатную соль, гентизатную соль, L-тарtratную соль, фумаратную соль, цитратную соль, R-миндальную соль, L-аскорбатную соль, сукцинатную соль, нитратную соль, салицилатную соль, эдисилатную соль, цикламатную соль, эзилатную соль, D-глюкуронатную соль, 4-аминосалицилатную соль, капроатную соль, коричную соль, каприлатную соль, камфорную соль, соль D-аспартата или соль D-глутамата.

Предлагаемые здесь твердые формы можно использовать в качестве активных фармацевтических ингредиентов для приготовления составов для применения у животных или людей. Таким образом, варианты осуществления изобретения в данном документе охватывают использование этих твердых форм в качестве конечного лекарственного продукта. В некоторых вариантах осуществления изобретения представлены твердые формы, полезные для изготовления конечных лекарственных форм с улучшенными свойствами, например, свойствами текучести порошка, свойствами уплотнения, свойствами таблетирования, свойствами стабильности и свойствами совместимости с наполнителями, среди прочего, которые необходимы для производства, обработки, составления и/или хранения готовых лекарственных препаратов. Определенные варианты осуществления изобретения в настоящем документе предоставляют фармацевтические композиции, содержащие однокомпонентную кристаллическую форму, многокомпонентную кристаллическую форму, однокомпонентную аморфную форму и/или многокомпонентную аморфную форму, содержащую соединение 1 и фармацевтически приемлемый разбавитель, наполнитель или носитель.

Также предусмотрены фармацевтические композиции, составленные для введения подходящим путем и средстами, содержащими эффективные концентрации твердой формы, содержащей соединение 1, представленное в настоящем документе, и необязательно содержащей по меньшей мере один фармацевтический носитель.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения множественной миеломы. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предотвращения множественной миеломы. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для улучшения множественной миеломы.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения множественной миеломы, включающие введение твердых форм, солей или фармацевтических композиций, предусмотренных в настоящем документе. В настоящем документе также предусмотрены комбинированные терапии с использованием твердых форм, солей или фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, в сочетании с терапией, например, другим фармацевтическим агентом, обладающим активностью против множественной миеломы или ее симптомов. Примеры терапий в рамках способов включают, но не ограничиваются, хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию и их комбинации.

Кроме того, предоставляется фармацевтическая упаковка или набор, включающий один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций. С таким контейнером(ами) необязательно может быть связано уведомление в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических или биологических продуктов, причем уведомление отражает одобрение агентства по производству, использованию для продажи для введения человеку. На упаковке или наборе может быть указана информация о способе введения, последовательности введения лекарственного средства (например, отдельно, последовательно или одновременно) или тому подобное.

Эти и другие аспекты предмета, описанного в данном документе, станут очевидными при обращении к нижеследующему подробному описанию.

соединения 1.

На фиг. 155 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы W гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 156 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы X гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 157 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы Y гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 158 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы Z гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 159 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы AA гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 160 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы AB гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 161 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы AC гидрохлоридной соли соединения 1.

На фиг. 162 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы E гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 163 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы F гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 164 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы G гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 165 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы H гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 166 представлен репрезентативный TGA образец формы H гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 167 представлен репрезентативный DSC образец формы H гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 168 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы I гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 169 представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы J гидробромидной соли соединения 1.

На фиг. 170 представлена схема преобразования форм для формы L, формы M, и формы N гидрохлоридной соли соединения 1.

5. Подробное описание

5.1 Определения.

Используемые в данном документе, а также в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, а также одиночные ссылки, если контекст явно не указывает иное.

Используемые здесь термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как указывающие на наличие указанных признаков или компонентов, но не исключают наличие или добавление одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что объект содержит не менее 90, 95, 97, 98 или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления изобретения термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие особенности или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

Используемый здесь термин "или" следует интерпретировать как включающий "или" означающий любую или каждую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, шагов или действий в некотором роде по своей сути взаимоисключающая.

Используемые здесь, и если не указано иное, термины "около" и "приблизительно", когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, что признано специалистом в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массовых процентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения термины "около" и "приблизительно" при использовании в этом контексте подразумевают дозу, количество или массовый процент в пределах 30, в пределах 20, в пределах 15, в пределах 10 или в

пределах 5%, указанной дозы, количества или массового процента.

Используемые здесь и если не указано иное, термины "около" и "приблизительно", когда они используются в связи с числовым значением или диапазоном значений, который предоставляется для характеристики конкретной твердой формы, например, конкретной температуры или диапазона температур, такой как, например, описывающий температуру плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменение массы, такое как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, например, по массе или процентному содержанию; или положение пика, такое как, например, при анализе с помощью ИК или Рамановской спектроскопии или XRPD; указывают, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая считается разумной для специалиста в данной области техники, при этом все еще описывая конкретную твердую форму. Например, в конкретных вариантах осуществления термины "около" и "приблизительно" при использовании в этом контексте указывают, что числовое значение или диапазон значений могут варьироваться в пределах 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1,5, 1, 0,5 или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения значение положения пика XRPD может варьироваться до $\pm 0,2$ градусов 2θ , при этом все еще описывая конкретный пик XRPD. В данном контексте тильда (т.е. "~") перед числовым значением или диапазоном значений указывает "около" или "приблизительно".

Если не указано иное, термины "рентгеновская порошковая дифрактометрия", "порошковая рентгеновская дифракция", "PXRD" и "XRPD" используются взаимозаменяемо в этом изобретении.

Используемые здесь и если не указано иное, термины "твердая форма" и связанные с ними термины относятся к физической форме, которая не находится преимущественно в жидком или газообразном состоянии. Используемые здесь термины "твердая форма" и "твердые формы" охватывают полутвердые вещества. Твердые формы могут быть кристаллическими, аморфными, частично кристаллическими, частично аморфными или смесями форм.

Предлагаемые здесь твердые формы могут иметь различную степень кристалличности или порядок решетки. Предлагаемые здесь твердые формы не ограничиваются какой-либо конкретной степенью кристалличности или порядком решетки и могут быть кристаллическими на 0-100%. Способы определения степени кристалличности известны квалифицированным специалистам в данной области техники, например, описанные в Suryanarayanan, R., X-Ray Power Diffractometry, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, HG Brittain, Editor, Mercel Dekker, Murray Hill, NJ, 1995, сс. 187-199, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные здесь твердые формы являются кристаллическими примерно на 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%.

Используемый здесь и если не указано иное, термин "кристаллический" и связанные с ним термины, используемые в данном документе, когда используются для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются существенным образом кристаллическими, например, как определено дифракцией рентгеновских лучей. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd edition, 1843-1844 (1995).

Используемые здесь и если не указано иное, термины "кристаллическая форма", "кристаллические формы" и родственные термины в данном документе относятся к твердым формам, которые являются кристаллическими. Кристаллические формы включают однокомпонентные кристаллические формы и многокомпонентные кристаллические формы и включают, но не ограничиваются, полиморфы, сольваты, гидраты и другие молекулярные комплексы, а также соли, сольваты солей, гидраты солей, сопутствующие вещества, кристаллы солей, другие молекулярные комплексы солей и их полиморфы. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма вещества может практически не содержать аморфных форм и/или других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма вещества может содержать менее около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% одной или более аморфной(ых) формы(форм) и/или другой кристаллической формы (форм) в расчете на массу. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой примерно на 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91 или 90%.

"Однокомпонентная" твердая форма, содержащая соединение, существенным образом состоит из соединения. "Многокомпонентная" твердая форма, содержащая соединение, включает значительное количество одного или нескольких дополнительных частиц, таких как ионы и/или молекулы, в твердой форме. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая многокомпонентная твердая форма, содержащая соединение, дополнительно включает один или несколько компонентов, нековалентно связанных в регулярных положениях в кристаллической решетке. В другом примере в определенных вариантах осуществления изобретения аморфная многокомпонентная твердая форма, содержащая соединение, дополнительно содержит один или несколько полимеров, и соединение диспергировано в твердой матрице, которая включает полимер(ы).

Кристаллические формы вещества можно получить несколькими способами. Такие методы включают, но не ограничиваются, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителя, перекристаллизацию в ограниченном пространстве, например, в нанопорах или капиллярах, перекристаллизацию на поверхностях или шаблонах, таких как, например, на полимерах, перекристаллизацию в присутствии добавок, таких как, например, сокристаллические противомолекулы, десольватация, дегидратация, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузия пара, сублимация, измельчение и измельчение в каплях растворителя.

Если не указано иное, термины "полиморф", "полиморфная форма", "полиморфы", "полиморфные формы" и родственные термины в данном документе относятся к двум или более кристаллическим формам, которые существенным образом состоят из одной и той же молекулы, молекул или ионов. Как и разные кристаллические формы, разные полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как, например, температуры плавления, теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры в результате разного расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах полиморфов могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (важные при производстве рецептур и продуктов) и скорость растворения (важный фактор биодоступности). Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической реакционной способности (например, дифференциального окисления, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда она состоит из одного полиморфа, чем когда состоит из другого полиморфа) или механических изменений (например, таблетки крошатся при хранении, поскольку кинетически предпочтительный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф) или оба варианта (например, таблетки одного полиморфа более подвержены разрушению при высокой влажности). В результате различий в растворимости/растворении, в крайнем случае, некоторые полиморфные переходы могут привести к потере активности или, в другом крайнем случае, к токсичности. Кроме того, физические свойства кристалла могут быть важны при обработке (например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или может быть трудно его отфильтровать и отмыть от примесей, а форма и распределение частиц по размерам могут отличаться между полиморфами).

Используемые здесь, и если не указано иное, термины "аморфный", "аморфная форма" и родственные термины, используемые в данном документе, означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является существенным образом кристаллическим, как определено с помощью рентгеновской дифракции. В частности, термин "аморфная форма" описывает неупорядоченную твердую форму, то есть твердую форму, лишенную дальнего кристаллического порядка. В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная форма вещества может существенным образом не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. В других вариантах осуществления изобретения аморфная форма вещества может содержать менее примерно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% одной или нескольких других аморфных форм и/или кристаллических форм в расчете на массу. В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой примерно на 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91 или 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная форма вещества может содержать дополнительные компоненты или ингредиенты (например, добавку, полимер или наполнитель, который может служить для дополнительной стабилизации аморфной формы). В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная форма может представлять собой твердый раствор.

Аморфные формы вещества можно получить несколькими способами. Такие методы включают, но не ограничиваются, нагревание, охлаждение расплава, быстрое охлаждение расплава, испарение растворителя, быстрое испарение растворителя, десольватацию, сублимацию, измельчение, шаровую мельницу, криоперемол, распылительную сушку и сублимационную сушку.

Если не указано иное, термины "сольват" и "сольватированный" в контексте настоящего описания означают твердую форму вещества, которое содержит растворитель. Термины "гидрат" и "гидратированный" означают сольват, в котором растворитель включает воду. Термин "полиморфы сольватов" означает существование более чем одной твердой формы для конкретной композиции сольватов. Точно так же термин "полиморфы гидратов" означает существование более чем одной твердой формы для конкретной гидратной композиции. Используемый здесь термин "десольватированный сольват" означает твердую форму вещества, которое может быть получено путем удаления растворителя из сольвата. Термины "сольват" и "сольватированный" в контексте настоящего описания также могут означать сольват соли, сокристалла или молекулярного комплекса. Термины "гидрат" и "гидратированный" в контексте настоящего описания также могут относиться к гидрату соли, сокристалла или молекулярного комплекса.

Методы определения кристаллических форм и аморфных форм включают, помимо прочего, термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), порошковую рентгеновскую дифрактометрию (XRPD), рентгеновскую дифрактометрию на монокристаллах, колебательную спектроскопию, например, инфракрасную (IR) и рамановскую спектроскопию, твердотельную и ядерно-магнитную резонансную (NMR) спектроскопию раствора, оптическую микроскопию, оптическую

микроскопию с горячим столиком, сканирующую электронную микроскопию (SEM), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, измерения растворимости, измерения растворения, элементный анализ и анализ Карла Фишера. Характерные параметры элементарной ячейки могут быть определены с использованием одного или нескольких методов, таких как, помимо прочего, дифракция рентгеновских лучей и дифракция нейтронов, включая дифракцию на монокристаллах и дифракцию на порошке. Методы, полезные для анализа данных порошковой дифракции, включают уточнение профиля, такое как уточнение Ритвелда, которое можно использовать, например, для анализа дифракционных пиков, связанных с одной фазой в образце, содержащем более одной твердой фазы. Другие методы, полезные для анализа данных порошковой дифракции, включают индексацию элементарной ячейки, которая позволяет квалифицированному специалисту в данной области техники определять параметры элементарной ячейки из образца, содержащего кристаллический порошок.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые формы, например кристаллические или аморфные формы, представленные в настоящем документе, являются существенным образом чистыми, то есть практически свободными от других твердых форм и/или других химических соединений, содержащих менее примерно 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25 или 0,1 мас.% одного или нескольких других твердых веществ формы и/или других химических соединений.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, химическое соединение, твердая форма или композиция, которые "существенным образом не содержат" другого химического соединения, твердой формы или композиции, означает, что соединение, твердая форма или композиция содержит в определенных вариантах осуществления изобретения, менее около 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01 мас.% другого соединения, твердой формы или композиции.

В данном контексте, если не указано иное, твердая форма, которая является "практически физически чистой", существенным образом не содержит других твердых форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма, которая является существенным образом физически чистой, содержит менее около 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01% одной или нескольких других твердых по массе.

Обнаружение других твердых форм может быть выполнено любым методом, очевидным для квалифицированного специалиста в данной области техники, включая, помимо прочего, дифракционный анализ, термический анализ, анализ элементарного горения и/или спектроскопический анализ.

В данном контексте, если не указано иное, твердая форма, которая является "существенным образом химически чистой", существенным образом не содержит других химических соединений (т.е. химических примесей). В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая форма, которая является существенным образом химически чистой, содержит менее около 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01% одного или нескольких других химических соединений по массе. Обнаружение других химических соединений может быть выполнено любым методом, очевидным для квалифицированного специалиста в данной области техники, включая, помимо прочего, методы химического анализа, такие как, например, масс-спектрометрический анализ, спектроскопический анализ, термический анализ и т.д. элементный анализ горения и/или хроматографический анализ.

Твердые формы могут демонстрировать различные данные физических характеристик, которые уникальны для конкретной твердой формы, такие как кристаллические формы, представленные здесь. Эти характеристические данные могут быть получены различными методами, известными квалифицированным специалистам в данной области техники, включая, например, порошковую дифракцию рентгеновских лучей, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и спектроскопию ядерного магнитного резонанса. Данные, полученные с помощью этих методов, могут использоваться для идентификации конкретной твердой формы. Квалифицированный специалист в данной области техники может определить, является ли твердая форма одной из форм, представленных в данном документе, выполнив один из этих методов определения характеристик и определив, "соответствуют ли полученные данные" справочным данным, предоставленным в данном документе, которые определены как характерные для конкретной твердой формы. Квалифицированные специалисты в данной области понимают, что характеристические данные, которые "совпадают" с таковыми для эталонной твердой формы, соответствуют той же твердой форме, что и эталонная твердая форма. При анализе того, "совпадают" ли данные, квалифицированный специалист в данной области понимает, что конкретные точки данных характеристики могут варьироваться в разумной степени, при этом все еще описывая данную твердую форму, из-за, например, экспериментальной ошибки и стандартных изменений анализа от образца к образцу.

Используемый здесь, если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых, относительно нетоксичных кислот, включая неорганические кислоты и органические кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящие кислоты включают, но не ограничиваются, уксусную, адипиновую, 4-аминосалициловую, аскорбиновую, аспарагиновую, бензолсульфоновую, бензойную, камфорную, камфорсульфоновую, каприновую, капроновую, каприловую, коричную, угольную, лимонную, цикламиновую, дигидрогенфос-

форную, 2,5-дигидроксibenзойную (гентизиновый), 1,2-этандисульфоновую, этансульфоновую, фумаровую, галактуоновую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, глутаровую, гликолевую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, йодистоводородную, изомасляную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, метансульфоновую, моногидрокарбоновую, моногидрофосфорную, моногидросерную, слизевую, 1,5-нафталиндисульфоновую, никотиновую, азотную, щавелевую, памоиновую, пантотеновую, фосфорную, фталевую, пропионовую, пироглутаминовую, салициловую, субериновую, янтарную, серную, винную, толуолсульфоновую кислоту и тому подобное (см., например, S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); and *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящие кислоты представляют собой сильные кислоты (например, с рКа менее около 1), включая, но не ограничиваясь, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, нафталинсульфоновую, нафталиндисульфоновую, пиридин-сульфоновую или другие замещенные сульфоновые кислоты. Также включены соли других относительно нетоксичных соединений, которые обладают кислотными свойствами, включая аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и тому подобное, и другие соединения, такие как аспирин, ибупрофен, сахарин и тому подобное. Кислотно-аддитивные соли могут быть получены контактированием нейтральной формы соединения с достаточным количеством желаемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем растворителе. В виде твердых веществ соли могут существовать в кристаллической или аморфной формах или в их смесях. Соли также могут существовать в полиморфных формах.

Используемый здесь термин "множественная миелома" означает гематологические состояния, характеризующиеся злокачественными плазматическими клетками, и включает следующие нарушения: моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS); множественная миелома низкого, среднего и высокого риска; впервые диагностированная множественная миелома (включая вновь диагностированную множественную миелому низкого, среднего и высокого риска); подходящая для трансплантации и недопустимая для трансплантации множественная миелома; тлеющая (вялотекущая) множественная миелома (включая тлеющую множественную миелому низкого, среднего и высокого риска); активная множественная миелома; солитарная плазмоцитома; экстрамедуллярная плазмоцитома; лейкоз плазматических клеток; множественная миелома центральной нервной системы; миелома легких цепей; несекреторная миелома; миелома иммуноглобулина D; и миелома с иммуноглобулином E; и множественная миелома, характеризующаяся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); или t(6;20)); транслокации MMSET (например, t(4;14)(p16;q32)); транслокации MAF (например, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); или t(14;20)(q32;q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del(17/17p), негипердиплоидия и мутация(1q)).

Используемые здесь и, если не указано иное, термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечат, например, множественной миеломой.

Термин "профилактика" включает подавление симптома конкретного заболевания или нарушения, например, множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты с семейной историей множественной миеломы являются кандидатами на профилактические схемы лечения. Обычно термин "предотвращение" относится к введению лекарственного средства до появления симптомов, особенно пациентам с риском множественной миеломы.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, термин "ведение" включает предотвращение рецидива конкретного заболевания или нарушения, такого как множественная миелома, у пациента, который им страдал, продление времени пациента, страдавшего этим заболеванием, или расстройство остается в стадии ремиссии, снижая уровень смертности пациентов и/или поддерживая снижение тяжести или избегание симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечится.

В контексте настоящего описания "субъект" или "пациент" означает животное, обычно млекопитающее, включая человека, такое как пациент-человек.

Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, когда у пациентов, у которых была ремиссия множественной миеломы после терапии, наблюдается возврат миеломных клеток и/или уменьшение нормальных клеток в костном мозге.

Термин "рефрактерный или устойчивый" относится к обстоятельствам, когда у пациентов, даже после интенсивного лечения, остаются остаточные клетки миеломы и/или уменьшенные нормальные клетки в костном мозге.

Используемый здесь термин "индукционная терапия" относится к первому лечению заболевания или первому лечению с целью вызвать полную ремиссию заболевания, такого как рак. Сама по себе индукционная терапия считается лучшим доступным лечением. Если обнаруживается остаточный рак, пациентов лечат другой терапией, называемой повторной индукцией. Если после индукционной терапии у пациента наблюдается полная ремиссия, проводится дополнительная консолидационная и/или поддерживающая терапия, чтобы продлить ремиссию или потенциально вылечить пациента.

Используемый здесь термин "консолидирующая терапия" относится к лечению заболевания после

того, как ремиссия впервые была достигнута. Например, консолидирующая терапия рака - это лечение, проводимое после того, как рак исчез после начальной терапии. Консолидационная терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или лечение лекарственными препаратами от рака. Консолидационную терапию также называют интенсифицирующей терапией и терапией после ремиссии.

Используемый здесь термин "поддерживающая терапия" относится к лечению заболевания после ремиссии или достижения наилучшего ответа, чтобы предотвратить или отсрочить рецидив. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или таргетную терапию.

"Ремиссия" в контексте настоящего описания означает уменьшение или исчезновение признаков и симптомов рака, например множественной миеломы. В период частичной ремиссии исчезли некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии все признаки и симптомы рака исчезли, хотя рак все еще может оставаться в организме.

Используемый здесь термин "трансплантат" относится к терапии высокими дозами с целью спасения стволовых клеток. Гемопозитические (кровь) или стволовые клетки костного мозга используются не для лечения, а для спасения пациента после терапии высокими дозами, например химиотерапии и/или облучения в высоких дозах. Трансплантат включает "аутологичный" трансплантат стволовых клеток (ASCT), который относится к использованию собственных стволовых клеток пациента, которые собираются и используются в качестве замещающих клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения трансплантат также включает тандемный трансплантат или множественные трансплантаты.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения относятся к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении, профилактике и/или ведении заболевания, например множественных миелом или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, которое необходимо лечить. Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" могут охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или расстройства или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Термины "совместное введение" и "в сочетании с" включают введение одного или нескольких терапевтических агентов (например, соединения, представленного в настоящем документе, и другого агента против множественной миеломы, противоракового агента или агента поддерживающего ухода) либо одновременно, либо последовательно без каких-либо конкретных сроков. В одном варианте осуществления изобретения агенты присутствуют в клетке или в теле пациента одновременно или оказывают свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. В одном варианте осуществления изобретения терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или стандартной лекарственной форме. В другом варианте осуществления изобретения терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или стандартных лекарственных формах.

Термин "средство поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое лечит, предотвращает или регулирует неблагоприятный эффект от лечения соединением 1, или энантиомером, или смесью энантиомеров, таутомеров, изотопологов или их фармацевтически приемлемой соли.

Термин "биологическая терапия" относится к введению биологических терапевтических средств, таких как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и тому подобное.

В контексте рака, такого как множественная миелома, ингибирование можно оценить по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедленного развития первичных или вторичных опухолей, снижения встречаемости первичных или вторичных опухолей, замедления или уменьшения тяжести вторичных эффектов заболевания, задержки роста и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования (TTP), увеличения выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличения общей выживаемости (OS), среди прочего. Используемый здесь термин OS означает время от начала лечения до смерти по любой причине. Используемый здесь термин TTP означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает смертельные случаи. В одном варианте осуществления изобретения PFS означает время от начала лечения до прогрессирования или смерти опухоли. В одном варианте осуществления изобретения PFS означает время от первой дозы соединения до первого появления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте осуществления изобретения показатели PFS будут вычисляться с использованием оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого неэффективного лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. В одном варианте осуществления изобретения общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте осуществления изобретения ORR означает сумму процента пациентов, у которых достигнут полный и частичный ответ. В одном варианте осуществления ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ \geq частичного ответа (PR), согласно критериям унифицированного ответа IMWG. В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) пред-

ставляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR - это время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В другом варианте осуществления DoR - это время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В третьем варианте осуществления DoR - это время от первого документального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В четвертом варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа. В пятом варианте осуществления TTR означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR). В крайнем случае полное ингибирование называется здесь профилактикой или химиопрофилактикой. В этом контексте термин "профилактика" включает либо полное предотвращение появления клинически очевидного рака, либо предотвращение появления доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обратное развитие предраковых клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение множественной миеломы можно оценивать с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. Международные единые критерии ответа на множественную миелому. *Leukemia*, 2006 г.; (10) 10: 1-7), используя определения ответа и конечной точки, показанные ниже:

Подкатегория ответа	Критерии ответ ^a
sCR	CR, как определено ниже, плюс Нормальный коэффициент FLC и Отсутствие клональных клеток в костном мозге ^b по данным иммуногистохимии и иммунофлуоресценции ^c
CR	Отрицательная иммунофиксация на сыворотку и мочу и Исчезновение любых плазмочитом мягких тканей и <5% плазматических клеток в костном мозге ^b
VGPR	М-белок в сыворотке и моче обнаруживается с помощью иммунофиксации, но не с помощью электрофореза, или на 90% или более снижение уровня М-белка в сыворотке плюс уровень М-белка в моче <100 мг за 24 ч
PR	Снижение уровня М-белка в сыворотке на $\geq 50\%$ и снижение уровня М-белка в суточной моче на $\geq 90\%$ или до <200 мг в 24 часа Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, ^d требуется уменьшение на $\geq 50\%$ разницы между уровнями

	<p>вовлеченного и не вовлеченного FLC вместо критериев М-белка</p> <p>Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, а анализ бессывороточного света также не поддается измерению, требуется снижение плазматических клеток на $\geq 50\%$ вместо М-белка при условии, что исходный процент плазматических клеток костного мозга был $\geq 30\%$.</p> <p>В дополнение к перечисленным выше критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмоцитом мягких тканей на $\geq 50\%$.</p>
SD (не рекомендуется для использования в качестве индикатора ответа; стабильность заболевания лучше всего описать, указав время для оценки прогрессирования)	Несоответствие критериям CR, VGPR, PR или прогрессирующего заболевания

Сокращения: CR: полный ответ; FLC: свободная легкая цепь; PR: частичный ответ; SD: стабильное заболевание; sCR: строгий полный ответ; VGPR: очень хороший частичный ответ.

^aВсе категории ответа требуют двух последовательных оценок, сделанных в любое время до начала любой новой терапии; для всех категорий также не требуется известных доказательств прогрессирующего или нового поражения костей, если выполнялись рентгенографические исследования. Радиографические исследования не требуются для удовлетворения этих требований к ответу.

^bПодтверждение повторной биопсией костного мозга не требуется.

Наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении κ/λ . Отклонение от нормы отношения κ/λ по данным иммуногистохимии и/или иммунофлуоресценции требует минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отражающее наличие аномального клона, составляет $\kappa/\lambda > 4:1$ или $< 1:2$.

^dПоддающееся измерению заболевание, определяемое по крайней мере одним из следующих показателей: плазматические клетки костного мозга $\geq 30\%$; сывороточный М-белок ≥ 1 г/дл (≥ 10 мг/л) [10 г/л]; М-белок в моче ≥ 200 мг/24 ч; анализ сывороточного FLC: уровень вовлеченных FLC ≥ 10 мг/дл (≥ 100 мг/л); при условии, что соотношение FLC в сыворотке ненормально.

В данном контексте статус ECOG относится к статусу эффективности Восточной совместной онкологической группы (ECOG) (Oken M, et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655), как показано ниже:

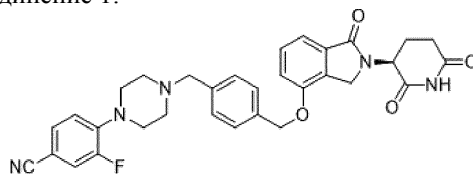
Счет	Описание
0	Полностью активен, способен без ограничений выполнять все действия, предшествующие заболеванию.
1	Ограничены в физически напряженной деятельности, но передвигаются амбулаторно и могут выполнять легкую или сидячую работу, <i>например</i> , легкую работу по дому, офисную работу.
2	Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какую-либо работу. Бодрствование и около 50% времени бодрствования.
3	Способен только к ограниченному уходу за собой, прикован к постели или стулу более 50% времени бодрствования.
4	Полностью отключен. Не может заниматься самообслуживанием. Полностью прикован к кровати или стулу
5	Мертвый

Если не указано иное, в той степени, в которой существует несоответствие между изображенной химической структурой соединения, представленного в данном документе, и химическим названием со-

единения, представленного в данном документе, химическая структура имеет преимущественную силу.

5.2. Соли и твердые формы, содержащие соединение 1.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая соединение 1:



1.

Соединение 1 имеет химическое название (S)-4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. Способы получения соединения 1 описаны в заявке США № 16/030,695, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В одном варианте твердая форма включает свободное основание соединения 1. В одном варианте твердая форма включает соль соединения 1. В одном варианте твердая форма включает гидрохлоридную соль соединения 1. В одном варианте твердое вещество форма включает мезилатную соль соединения 1. В одном варианте твердая форма включает гидробромидную соль соединения 1. В одном варианте твердая форма включает безилатную соль соединения 1. В одном варианте твердая форма включает гликолатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма включает L-малатную соль соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой гидрат. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма является безводной. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой сольват. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма не является сольватированной.

Предоставляемые твердые формы могут быть охарактеризованы с использованием ряда методов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники, включая, помимо прочего, дифракцию рентгеновских лучей на монокристаллах, дифракцию рентгеновских лучей на порошке (PXRD), микроскопию (например, оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM)), термический анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и микроскопию на горячем столике), динамическую сорбцию паров (DVS), спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую, и ядерный магнитный резонанс), высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC). Размер частиц и гранулометрический состав твердой формы, представленной в данном документе, можно определить обычными методами, такими как метод рассеяния лазерного света.

В настоящем документе также представлены соли соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой гидрохлоридную соль соединения 1. В одном из вариантов осуществления соль представляет собой мезилатную соль соединения 1. В одном из вариантов осуществления соль представляет собой гидробромидную соль соединения 1. В одном из вариантов осуществления соль представляет собой безилатную соль соединения 1. В одном из вариантов осуществления соль представляет собой гликолятную соль соединения 1. В одном из вариантов осуществления изобретения соль представляет собой L-малат соли соединения 1.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, кислоты связаны с одним или несколькими основными атомами азота соединения 1. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, кислоты связаны с атомом азота в пиперазиновом кольце соединения 1.

Чистота представленных здесь твердых форм и солей может быть определена стандартными аналитическими методами, такими как тонкослойная хроматография (TLC), гель-электрофорез, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) и масс-спектрометрия.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, определенные твердые формы и соли характеризуются физическими свойствами, например, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, определенные твердые формы и соли характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, сжимаемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, водопоглощением, электрическими свойствами, термическим поведением, твердостью - состояние реакционной способности, физической стабильности и химической стабильности), влияющих на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, сыпучесть, растворение, состав и лиофилизацию), которые делают определенные твердые формы и соли подходящими для изготовления твердой лекарственной формы. Такие свойства могут быть определены с использованием конкретных аналитических химических методов, включая твердотельные аналитические методы (например, дифракция рентгеновских лучей, микро-

скопия, спектроскопия и термический анализ), как описано здесь и известно в данной области техники. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, определенные твердые формы и соли, представленные в настоящем документе, демонстрируют подходящие фармацевтические свойства, например фармацевтическую кинетику, фармацевтическую динамику, период полужизни, C_{\max} и биодоступность. Такие свойства можно определить с помощью анализов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники.

Свободное основание соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предусмотрено свободное основание соединения 1. Предполагается, что свободное основание соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллического свободного основания соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления твердое вещество форма представляет собой безводную форму (ангидрат) свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму свободного основания соединения 1.

Форма А свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма А свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма А является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма А представляет собой безводную форму свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма А представляет собой десольватированную форму свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы А на фиг. 1.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,5, 7,0, 11,3, 13,1, 14,1, 16,8, 17,2, 17,4, 17,7, 18,0, 18,8, 19,7, 21,2, 21,4, 21,7, 22,2, 23,5, 23,9, 24,9, 25,8, 26,3, 27,2 и 27,5° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 11,3, 14,1 и 17,4° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 6,5, 19,7 и 25,8° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 13,1 и 17,2° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики примерно при 6,5, 11,3, 13,1, 14,1, 17,2, 17,4, 17,7, 18,8, 19,7, 22,2 и 25,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 1.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы А представлена на фиг. 2. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 0,3% при нагревании от примерно 25 до примерно 160°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере следовых количеств остаточного растворителя или воды. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 2.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А представлена на фиг. 3. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 138°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 183°C, и третье тепловое событие с начальной температурой около 217°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 146°C, второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 195°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 225°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует плавлению формы А. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 3.

График изотермы репрезентативной динамической сорбции пара (DVS) формы А представлен на фиг. 4. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое показывает увеличение массы примерно на 2,4% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся кривой изотермы DVS, которая соответствует кривой изотермы DVS, представленной на фиг. 4. В одном варианте осуществления изобретения форма А немного гигроскопична.

В одном варианте осуществления изобретения форма А остается как форма А после измельчения (например, ступкой и пестиком) в течение примерно двух минут.

В одном варианте осуществления форму А свободного основания соединения 1 получают сушкой формы Е свободного основания соединения 1 (например, примерно 40°C, вакуум, около 18 ч).

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму А свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму А свободного основания соединения 1 и одно или несколько других кристаллических соединений образует свободное основание соединения 1, представленное в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму А свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма В свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма В свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма В является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма В является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма В представляет собой канальный сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма В представляет собой канал гидрата свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы В на фиг. 5.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,5, 6,6, 9,8, 11,0, 12,8, 13,3, 14,2, 14,6, 15,9, 16,3, 17,1, 18,3, 18,6, 19,1, 19,5, 19,9, 20,6, 22,2, 23,6, 26,3, 26,9, 27,1, 28,1 и 28,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,6, 16,3 и 17,1° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 11,0 и 19,9° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 9,8 и 12,8° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,6, 9,8, 11,0, 12,8, 16,3, 17,1, 19,1, 19,9 и 26,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая со-

ответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 5.

В одном варианте осуществления изобретения диаграмма XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы В представлена на фиг. 6. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 1,7% при нагревании от примерно 25 до примерно 175°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере воды. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 6.

Репрезентативная дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) термограмма формы В представлена на фиг. 7. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует, как характеризуемое DSC, первое (широкое) тепловое событие от примерно 20 до примерно 100°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 127°C, третье тепловое событие с начальной температурой около 180°C и четвертое тепловое событие с начальной температурой около 224°C. В одном варианте осуществления изобретения второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 138°C, третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 189°C, а четвертое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 227°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое (широкое) тепловое событие соответствует дегидратации, а второе тепловое событие соответствует плавлению дегидратированной формы В. В альтернативных вариантах осуществления изобретения форма В имеет точку плавления в диапазоне около 122-129°C (пиковая температура), по данным DSC. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 7.

Репрезентативный график изотермы динамической сорбции пара (DVS) формы В представлен на фиг. 8. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое показывает увеличение массы примерно на 3,1% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся кривой изотермы DVS, которая соответствует кривой изотермы DVS, представленной на фиг. 8. В одном варианте осуществления изобретения форма В немного гигроскопична.

В одном варианте осуществления изобретения форма В остается как форма В после измельчения (например, ступкой и пестиком) в течение примерно двух минут.

В одном варианте осуществления изобретения форму В свободного основания соединения 1 получают десольватацией сольвата формы свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения формы В свободного основания соединения 1 получают десольватацией формы Е свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения десольватация формы Е происходит самопроизвольно в условиях окружающей среды. В одном варианте осуществления изобретения форму В свободного основания соединения 1 получают сушкой формы Е свободного основания соединения 1 (например, приблизительно 40°C, вакуум, от около 19 до около 24 ч). В одном варианте осуществления изобретения форму В свободного основания соединения 1 получают сушкой формы F свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форму В свободного основания соединения 1 получают путем высушивания формы G свободного основания 1 (например, около 40°C, вакуум, около 31 ч). В одном варианте осуществления изобретения формы В свободного основания соединения 1 получают сушкой смеси формы Е и формы С свободного основания соединения 1 (например, примерно 40°C, вакуум, примерно 25 ч).

В одном варианте осуществления изобретения форму В свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из MeOAc с последующей сушкой (например, примерно при 80°C).

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму В свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму В свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму В свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма С свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма С

свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма С является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма С является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма С является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма С является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма С представляет собой десольватированную форму свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма С представляет собой безводную форму свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы С на фиг. 9.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 2,5, 9,9, 14,2, 14,6, 15,7, 15,9, 16,5, 17,2, 18,8, 19,7, 20,6, 21,5, 21,8, 22,4, 23,5, 24,5, 25,7, и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 14,2, 15,9 и 21,5° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 2,5, 20,6 и 23,5° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 15,7 и 21,8° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 2,5, 14,2, 15,7, 15,9, 16,5, 17,2, 20,6, 21,5, 21,8 и 23,5° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 9.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы С представлена на фиг. 10. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 0,6% при нагревании от примерно 25 до примерно 210°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере следовых количеств остаточного растворителя или воды. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 10.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы С представлена на фиг. 11. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 160°C и второе тепловое явление с начальной температурой около 224°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 172°C, а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 226°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует плавлению формы С. В альтернативных вариантах осуществления изобретения пик плавления формы С смещается к более низкой температуре (например, с начальной температурой около 113°C и пиковой температурой около 125°C). Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, смещение пика плавления вызвано пластифицирующим эффектом остаточного растворителя, и полный процесс десольватации в образце формы С может занять около двух месяцев. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 11.

Репрезентативный график изотермы динамической сорбции пара (DVS) формы С приведен на фиг. 12. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое показывает увеличение массы примерно на 8,3% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся кривой изотермы DVS, которая соответствует кривой изотермы DVS, представленной на фиг. 12. В одном варианте осуществления изобретения форма С гигроскопична при высокой относительной влажности.

В одном варианте осуществления изобретения форму С свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из смеси растворителей, содержащих воду. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь 2-PrOH и воды (например, 95:5 об./об. или 90:10 об./об.). В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь DMSO и воды (например, 1:3 об./об.). В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в растворителе при около 50°C в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает охлаждение растворителя, содержащего соединение 1, примерно от 60°C.

В одном варианте осуществления изобретения форму С свободного основания соединения 1 получают путем выпаривания раствора свободного основания соединения 1 в смеси растворителей ацетона и 2-PrOH в условиях окружающей среды.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму С свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму С свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму С свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма D свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма D свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма D является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма D является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма D является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма D является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма D представляет собой гидратный канал свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы D на фиг. 13.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,1, 9,6, 11,1, 11,6, 14,2, 14,4, 15,9, 16,4, 16,9, 17,5, 17,7, 17,9, 18,5, 19,4, 20,4, 23,3, 24,7, 24,8, 26,0, 27,2, 27,4 и 29,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, охарактеризованная дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,1, 11,1 и 18,5° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 11,6 и 17,7° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 15,9 и 23,3° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,1, 11,1, 11,6, 14,2, 14,4, 15,9, 17,7, 17,9, 18,5, 19,4, 23,3 и 26,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 13.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы D представлена на фиг. 14. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 2,0% при нагревании от около 25 до примерно 150°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере воды. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, молекулы воды слабо связаны (или остаточны), учитывая, что масса выделяется ниже точки кипения воды. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 14.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы D представлена на фиг. 15. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе пред-

ставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое (широкое) тепловое событие от около 30 до около 120°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 129°C, третье тепловое событие с начальной температурой около 171°C и четвертое тепловое событие с начальной температурой около 222°C. В одном варианте осуществления изобретения второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 136°C, третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 184°C, а четвертое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 226°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое (широкое) тепловое событие соответствует дегидратации, а второе тепловое событие соответствует плавлению дегидратированной формы D. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 15.

Репрезентативный график изотермы динамической сорбции пара (DVS) формы D представлен на фиг. 16. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 3,0% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся кривой изотермы DVS, которая соответствует кривой изотермы DVS, представленной на фиг. 16. В одном варианте осуществления изобретения форма D является слегка гигроскопичной. В одном варианте осуществления изобретения форма D превращается в смесь формы B и формы E после цикла влажности DVS.

В одном варианте осуществления изобретения форму D свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из этанола. В одном варианте осуществления изобретения препарат, включающий суспендирование соединения 1 в этаноле при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в этаноле при комнатной температуре в течение определенного периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения форму D свободного основания соединения 1 получают суспендированием Соединения 1 в диглиме при температуре около 40°C в течение периода времени (например, около 14 дней). В одном варианте осуществления изобретения форму D свободного основания соединения 1 получают суспендированием Соединения 1 в карбите при примерно 40°C в течение периода времени (например, примерно 14 дней).

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму D свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму D свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму D свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма E свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма E свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма E является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма E является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма E является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма E является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма E представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма E представляет собой изоморфный сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма E представляет собой гидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма E представляет собой сольват MEK свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма E представляет собой сольват свободного основания соединения 1 этилформиат.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы E на фиг. 17.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,2, 9,8, 11,3, 11,7, 12,5, 13,6, 14,2, 14,3, 16,5, 16,9, 17,2, 17,7, 17,8, 18,0, 18,8, 19,6, 20,5, 21,4, 23,6, 24,0, 25,7, 26,4 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характе-

ризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, охарактеризованная дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,2, 14,3 и 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 11,3 и 11,7° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 16,5, 17,2 и 26,4° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,2, 11,3, 11,7, 14,3, 16,5, 17,2, 17,8, 18,0, 18,8, 20,5 и 26,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 17.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы E представлена на фиг. 18. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 9,7% при нагревании от около 25 до примерно 180°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере MEK. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 18.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы E представлена на фиг. 19. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 118°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 147°C, и третье тепловое событие с начальной температурой около 224°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 132°C, второе тепловое событие также имеет максимальную температуру около 170°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 226°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое термическое событие соответствует плавлению (после частичной дегидратации/десольватации). В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 19.

Репрезентативный график изотермы динамической сорбции пара (DVS) формы E представлен на фиг. 20. В одном варианте осуществления форма E теряет массу как в течение периода начального уравновешивания при относительной влажности (RH) 50%, так и в последующем цикле влажности, даже когда влажность повышается. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, это соответствует замене многих более тяжелых молекул MEK более легкими молекулами H₂O. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся кривой изотермы DVS, которая соответствует кривой изотермы DVS, представленной на фиг. 20. В одном варианте осуществления изобретения форма E превращается в преимущественно аморфный материал после цикла влажности DVS.

В одном варианте осуществления изобретения форму E свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из растворителя. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой этилформиат, толуол, MEK, смесь iPrOAc и DMA, смесь IPE и DMF и смесь IPE и NMP. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой MEK. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает охлаждение раствора соединения 1 в MEK. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой этилформиат. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в этилформиате при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму E свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму E свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму E свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма F свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма F свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма F является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма F является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма F является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма F является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой изоморфный сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват анизолы свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват с толуолом свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват этилформиата свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват метилацетата свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой этилацетатный сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват изопропилацетата свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват свободного основания соединения 1 с ацетоном. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват свободного основания соединения 1 с диоксаном. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват кумола свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват трифтортолуола свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват п-ксилена свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы F на фиг. 21.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,0, 5,5, 7,8, 10,1, 13,1, 14,1, 14,3, 15,6, 16,5, 16,9, 17,3, 18,0, 18,6, 21,3, 21,7, 21,8, 22,2, 23,9, 25,8, 26,3, 26,4, 27,0 и 28,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 5,0, 14,3 и 26,3° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 18,0 и 26,4° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 7,8 и 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,0, 7,8, 14,1, 14,3, 18,0, 18,6, 21,7, 21,8, 26,3 и 26,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 21.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы F представлена на фиг. 22. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 21,5% при нагревании от около 25 до примерно 200°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере анизолы и некоторого количества воды. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 22.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы F представлена на фиг. 23. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 113°C и второе тепловое явление с начальной температурой около 223°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 121°C, а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 225°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, нерегулярная базовая линия на термограмме DSC, вероятно, связана с

некоторым высвобождением растворителя при температуре ниже 100°C, а первое термическое событие соответствует плавлению самого сольвата, в то время как высвобождение растворителя продолжается. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 23.

В одном варианте осуществления изобретения форму F свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из растворителя. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой анизол, толуол, смесь ацетона и воды, этилформиат, EtOAc, смесь iPrOAc и ТГФ, MeOAc, смесь 2-пропанола и воды и смесь диоксана и толуола. В одном из вариантов осуществления изобретения растворитель представляет собой анизол. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает охлаждение анизольного раствора соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в анизоле при комнатной температуре в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления изобретения препарат, содержащий суспендирование соединения 1 в анизоле при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени. В одном варианте осуществления изобретения растворителем является толуол. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в толуоле при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму F свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму F свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму F свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма G свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма G свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма G является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма G является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма G является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма G является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма G представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма G представляет собой сольват свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы G на фиг. 24.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,6, 6,4, 6,9, 9,8, 10,9, 11,2, 12,1, 13,9, 14,4, 16,0, 16,4, 16,7, 18,0, 18,7, 19,1, 19,6, 23,6, 24,3, 26,0, 26,3, 26,9 и 28,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,4, 19,1 и 19,6° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 12,1 и 13,9° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 14,4, 16,7 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,6, 6,4, 11,2, 12,1, 13,9, 14,4, 16,7, 19,1, 19,6 и 26,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 24.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы G представлена на фиг. 25. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 6,1% при

нагревании от около 25 до примерно 170°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере ацетонитрила. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 25.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы G представлена на фиг. 26. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 132°C и второе тепловое явление с начальной температурой около 225°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 140°C, а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 226°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует плавлению (после десольватации). В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 26.

В одном варианте осуществления изобретения форму G свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из растворителя, содержащего ацетонитрил. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды (например, 95:5 об./об.). В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в ацетонитриле при комнатной температуре в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления изобретения препарат включает суспендирование соединения 1 в ацетонитриле при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму G свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму G свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму G свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма H свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма H свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма H является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма H является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма H является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма H является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма H представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма H представляет собой изоморфный сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма H представляет собой ТГФ сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма H представляет собой сольват ТВМЕ свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы H на фиг. 27.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,4, 5,7, 7,5, 10,7, 13,3, 14,2, 14,5, 15,1, 15,4, 16,7, 17,2, 17,6, 18,4, 19,2, 19,6, 20,6, 26,1, 26,6, 26,8 и 27,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, охарактеризованная дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 5,4, 7,5 и 10,7° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 14,2 и 14,5° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 17,2, 17,6 и 26,1° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,4, 7,5, 10,7, 14,2, 14,5, 17,2, 17,6, 26,1, 26,6 и 26,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 27.

В одном варианте осуществления изобретения диаграмма XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы Н представлена на фиг. 28. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 11,8% при нагревании от около 25 до примерно 220°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере ТВМЕ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 28.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы Н представлена на фиг. 29. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 140°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 177°C, и третье тепловое событие с начальной температурой около 221°C. В одном варианте осуществления изобретения второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 193°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 224°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое (широкое) тепловое событие соответствует сопутствующей десольватации и плавлению. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 29.

В одном варианте осуществления изобретения форму Н свободного основания соединения 1 получают путем выпаривания раствора соединения 1 в ТГФ при комнатной температуре. В одном варианте осуществления изобретения форму Н свободного основания соединения 1 получают суспендированием соединения 1 в ТВМЕ при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени. В одном варианте осуществления изобретения форму Н свободного основания соединения 1 получают суспендированием соединения 1 в ТВМЕ при температуре около 50°C в течение периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму Н свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Н свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму Н свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма I свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма I свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма I является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма I является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма I является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма I является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма I представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма I представляет собой сольват DMSO свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы I на фиг. 30.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,7, 6,2, 9,9, 11,3, 11,5, 14,9, 15,1, 15,6, 16,3, 16,6, 16,7, 17,0, 18,0, 18,4, 19,6, 21,1, 21,3, 21,6, 23,2, 26,1, 26,4 и 26,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, охарактеризованная дифрактограммой XRPD, содержа-

шей пики приблизительно при 14,9, 15,6 и 21,3° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 6,2, 16,7 и 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 9,9 и 16,3° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики примерно при 6,2, 9,9, 14,9, 15,6, 16,3, 16,7, 17,0, 18,0, 19,6, 21,1, 21,3 и 26,1° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 30.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы I представлена на фиг. 31. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 42,2% при нагревании от около 25 до примерно 300°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере DMSO (и некоторого количества воды). В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 31.

В одном варианте осуществления изобретения форму I свободного основания соединения 1 получают суспендированием соединения 1 в смеси DMSO и 2-PrOH (например, 1:3 об./об.) при около 50°C в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления изобретения форму I свободного основания соединения 1 получают суспендированием соединения 1 в смеси DMSO и воды (например, 95:5 об./об.) при комнатной температуре в течение определенного периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму I свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму I свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму I свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма J свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма J свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма J является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма J является существенным образом кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма J является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма J является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма J представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма J представляет собой сольват уксусной кислоты свободного основания соединения 1.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы J на фиг. 32.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенные примерно в следующих положениях: 5,9, 11,1, 11,8, 12,3, 13,5, 13,8, 14,1, 15,2, 17,0, 17,9, 20,3, 20,5, 22,0, 22,3, 23,3, 23,7, 24,3, 24,7, 25,7, 26,2, 26,4, 26,7 и 28,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 13,8, 15,2 и 22,0° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 23,3 и 23,7° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 5,9 и 25,7° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики примерно при 5,9, 11,8, 13,8, 14,1, 15,2, 20,3, 22,0, 23,3, 23,7, 24,3, 25,7 и 26,7° 2 θ .

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на фиг. 32.

В одном варианте осуществления изобретения диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы J представлена на фиг. 33. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса около 3,9% при нагревании от около 25 до около 110°C и потерю веса около 15,3% при нагревании от около 110°C до около 250°C. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря веса соответствует потере уксусной кислоты (и следовых количеств воды), а вторая потеря веса соответствует потере уксусной кислоты. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 33.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы J представлена на фиг. 34. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с максимальной температурой около 70°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 138°C, и третье тепловое событие с начальной температурой около 219°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 80°C, второе тепловое событие также имеет максимальную температуру около 155°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 225°C. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризуемая термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 34.

В одном варианте осуществления изобретения форму J свободного основания соединения 1 получают суспендированием соединения 1 в смеси уксусной кислоты и изопропилового эфира (например, 1:9 об./об.) при температуре от около 25 до около 35°C в течение периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму J свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму J свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму J свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Формы K и K' свободного основания соединения 1.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предусмотрена форма K свободного основания соединения 1, форма K' свободного основания соединения 1, промежуточная форма между формой K и формой K' или их смесь.

В одном варианте осуществления изобретения форма K является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K является существенным образом кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K является частично кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K' является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K' является существенным образом кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K' является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма K' является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления изобретения форма K представляет собой гидратный канал свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма K представляет собой моногидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма K' представляет собой дегидратированный гидрат формы K. В одном варианте осуществления изобретения, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, форма K' превращается в форму K с повышением влажности, а форма K преобразуется в форму K' при понижении влажности. Соответственно, промежуточные формы между формой K и формой K' существуют в зависимости от степени влажности. Примеры превращения между формой K и формой K', включая возможные промежуточные формы, представлены на фиг. 132 и 133. В одном варианте осуществления изобретения форма K превращается в форму K', когда активность воды не превышает примерно 0,11. В одном варианте реализации форма K' превращается в форму K, когда активность воды составляет не менее около 0,17.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма K, форма K' или промежуточная форма между формой K и формой K', или их смесь, свободного основания соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики примерно при 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 22,3 и 23,1° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма

XRPD дополнительно содержит пики примерно при $20,5$ и $20,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD содержит пики примерно при $8,6$, $14,3$, $14,6$, $16,6$, $18,2$, $18,3$, $20,5$, $20,9$, $22,3$ и $23,1^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления изобретения здесь представлена форма К свободного основания соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, дополнительно содержащей по меньшей мере пик при около $14,2$, $18,6$ или $20,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления изобретения здесь представлена форма К' свободного основания соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, дополнительно содержащей по меньшей мере пик при около $18,0$ или $18,8^\circ 2\theta$.

Представлена репрезентативная XRPD дифрактограмма формы К на фиг. 35.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24$ или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: $8,6, 10,8, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 17,3, 17,5, 18,2, 18,3, 18,6, 20,3, 20,5, 20,9, 21,8, 22,3, 22,5, 23,1, 24,5, 25,1, 25,7, 26,0, 27,4, 27,9$ и $31,4^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24$ или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: $8,59, 10,78, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 17,26, 17,45, 18,21, 18,34, 18,62, 20,25, 20,47, 20,87, 21,79, 22,28, 22,45, 23,05, 24,54, 25,05, 25,67, 26,01, 27,43, 27,89$ и $31,44^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при $14,2, 14,6, 18,2$ и $18,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при $22,3, 23,1$ и $24,5^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при $20,5$ и $20,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при $8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5$ и $26,0^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при $18,0^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при $18,8^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики при $14,2, 14,6, 18,2$ и $18,3^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $22,3, 23,1$ и $24,5^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,5$ и $20,9^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при $8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5$ и $26,0^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,0^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,8^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики при $14,21, 14,60, 18,21$ и $18,34^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $22,28, 23,05$ и $24,54^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,47$ и $20,87^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при $8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54$ и $26,01^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,02^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,75^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики при $14,2, 14,6, 18,2$ и $18,3^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $22,3, 23,1$ и $24,5^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,5$ и $20,9^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при $8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5$ и $26,0^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,0^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,8^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики при $14,21, 14,60, 18,21$ и $18,34^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $22,28, 23,05$ и $24,54^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно

14,6, 18,2, 18,3 и 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 20,25° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 35.

Типичная диаграмма XRPD формы К' представлена на фиг. 36.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 8,7, 10,8, 14,4, 14,6, 16,6, 17,4, 17,5, 18,0, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 21,8, 22,4, 22,6, 23,2, 24,7, 25,2, 25,8, 26,2, 26,4, 27,5, 28,1, 31,7 и 38,4° 2 θ . В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 8,65, 10,79, 14,36, 14,63, 16,55, 17,35, 17,53, 18,02, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 21,81, 22,36, 22,64, 23,19, 24,68, 25,20, 25,82, 26,17, 26,39, 27,54, 28,08, 31,69 и 38,41° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 14,6, 18,0, 18,3 и 18,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,6 и 20,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,0, 18,3, 18,4, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 14,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 20,3° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,0, 18,3 и 18,4° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,6 и 20,5° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,0, 18,3, 18,4, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 14,2° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,6° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 20,3° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 14,63, 18,02, 18,25 и 18,40° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и 23,19° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,55 и 20,52° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,02, 18,25, 18,40, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и 24,68° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 14,21° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,62° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 20,25° 2 θ \pm 0,04° 2 θ .

8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и $24,68^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,21^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,62^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,25^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики при 14,6, 18,3, 18,4 и $18,8^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,9, 22,4 и $23,2^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,6 и $20,5^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и $24,7^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,2^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,6^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,3^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики при 14,63, 18,25, 18,40 и $18,75^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и $23,19^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,55 и $20,52^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и $24,68^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,21^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,62^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,25^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,3, 18,4 и $18,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,9, 22,4 и $23,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,6 и $20,5^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и $24,7^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 14,63, 18,25, 18,40 и $18,75^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и $23,19^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,55 и $20,52^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и $24,68^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,21^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,62^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,25^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 36.

В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, по сравнению с формой К, пики XRPD в форме К' слегка сдвигаются в сторону более высоких значений $^\circ 2\theta$, предполагая, что форма К' имеет слегка сжатую решетку.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) формы К представлена на фиг. 37. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует первую потерю веса примерно 1,7% при нагревании от примерно 25 до примерно 75°C , а вторую потерю веса примерно 0,6% при нагревании от примерно 120 до примерно 160°C . В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря массы соответствует потере воды в канале, а вторая потеря массы соответствует потере связанного растворителя перекристаллизации, который считается частью кристаллической структуры и высвобождается только при расплаве энантиомера. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 37.

Типичная термограмма формы К, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), представлена на фиг. 38. В одном варианте осуществления в настоящем документе пре-

доставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 60°C, второе тепловое событие с началом температура около 148°C, третье (широкое) тепловое событие с начальной температурой около 190°C и четвертое тепловое событие с начальной температурой около 224°C. В одном варианте осуществления изобретения второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 153°C, третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 197°C, а четвертое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 227°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое (широкое) тепловое событие соответствует потере воды в канале, второе тепловое событие соответствует плавлению обезвоженной формы К (т.е. формы К'), третье тепловое событие соответствует к одновременной рацемизации и кристаллизации соединения, а четвертое термическое событие соответствует расплаву рацематного соединения. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 38.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы К представлен на фиг. 39. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 3,2% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся кривой изотермы DVS, которая соответствует кривой изотермы DVS, представленной на фиг. 39. В одном варианте осуществления форма К немного гигроскопична.

В одном варианте осуществления форму К свободного основания соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания соединения 1 из смеси растворителей, содержащей воду. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 2-PrOH и воды. В одном варианте соотношения 2-PrOH к воде составляет от примерно 85:15 до примерно 95:5 (об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 2-PrOH и воды в соотношении примерно 85/15 (об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 2-PrOH и воды в соотношении примерно 90/10 (об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 2-PrOH и воды в соотношении примерно 95/5 (об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь ацетона и воды (например, 95:5, 90:10, 80:20 об./об.). В одном варианте осуществления препарат включает суспендирование соединения 1 в растворителе при примерно 60°C в течение периода времени (например, от 1 до 14 дней, например, 5 дней). В одном варианте осуществления препарат включает суспендирование соединения 1 в растворителе при комнатной температуре в течение периода времени (например, от 1 до 14 дней, например, 1 день или 4 дня). В одном варианте осуществления получение происходит при высокой активности воды (H₂O). В одном варианте активность воды составляет не менее 0,2. В одном из воплощений активность воды составляет не менее 0,3. В одном из воплощений активность воды составляет не менее 0,5. В одном из воплощений активность воды составляет не менее 0,7. В одном воплощении активность воды составляет около 0,7. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, кристаллизация свободного основания соединения 1 из смеси растворителей, содержащей воду, сначала приводит к форме В или форме С, которая превращается в форму К.

В одном варианте осуществления форму К' свободного основания соединения 1 получают дегидратацией формы К. В одном варианте осуществления форма К превращается в форму К', когда активность воды не превышает примерно 0,11. В одном варианте реализации форма К' превращается в форму К, когда активность воды составляет не менее около 0,17.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму К свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму К' свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К' свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К' свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма L свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма L свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма L является кристаллической. В одном варианте осуществления форма L является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма L является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма L является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма L представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма L представляет собой сольват свободного основания соединения 1 с тетрагидрофуруриловым спиртом.

Типичная картина XRPD формы L представлена на фиг. 40.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или все пики, расположенные примерно в следующих положениях: 6,5, 11,8, 14,3, 14,7, 15,9, 16,1, 17,2, 17,9, 18,4, 19,3, 19,8, 20,0, 20,3, 21,7, 24,9, 25,7, 26,2, 26,3, 26,7, и 27,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 15,9, 17,9 и 26,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 19,8 и 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,3, 14,7 и 25,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,5, 14,3, 14,7, 15,9, 17,9, 18,4, 19,8, 20,3, 25,7, 26,2 и 26,3° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 40.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму L свободного основания соединения 1 получают путем суспендирования соединения 1 в тетрагидрофуруриловом спирте при примерно 40°C в течение периода времени (например, примерно 14 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму L свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму L свободного основания

Соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму L свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма M свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма M свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма M является кристаллической. В одном варианте осуществления форма M является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма M является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма M является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма M представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма M представляет собой сольват 2-пентилацетата свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма M представляет собой гемисольват 2-пентилацетата свободного основания соединения 1.

Типичный образец XRPD формы M представлен на фиг. 41.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или все пики, расположенные примерно в следующих положениях: 5,1, 5,4, 5,8, 12,0, 13,3, 14,1, 15,3, 15,6, 16,4, 17,0, 18,4, 18,9, 19,3, 22,6, 24,2, 25,6, 26,1, 26,2, 26,6, и 27,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками.

ми. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при $14,1$, $17,0$ и $18,4^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при $5,8$ и $15,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при $5,4$ и $24,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при $5,1$, $5,4$, $5,8$, $12,0$, $14,1$, $15,3$, $16,4$, $17,0$, $18,4$, $18,9$, $24,2$ и $26,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 41.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы М представлена на фиг. 42. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно $10,9\%$ при нагревании от примерно 25 до примерно 200°C . В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере 2-пентилацетата (и следовых количеств воды). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 42.

Типичная термограмма формы М, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), представлена на фиг. 43. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DSC, термическое явление с начальной температурой около 141°C . В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 155°C . В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует плавлению. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 43.

В одном варианте осуществления форму М свободного основания соединения 1 получают путем суспендирования соединения 1 в 2-пентилацетате при примерно 40°C в течение периода времени (например, примерно 14 дней). В одном варианте осуществления форму М свободного основания соединения 1 получают путем суспендирования соединения 1 в 2-пентилацетате при примерно 60°C в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму М свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму М свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму М свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма N свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма N свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма N является кристаллической. В одном варианте осуществления форма N является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма N является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма N является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма N представляет собой сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма N представляет собой сольват гексаметилфосфорида свободного основания соединения 1.

Типичный образец XRPD формы N представлен на фиг. 44.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: $3,7$, $5,5$, $10,5$, $12,6$, $12,8$, $13,0$, $13,7$, $13,9$, $14,1$, $14,5$, $14,7$, $15,0$, $15,3$, $15,5$, $16,4$, $16,6$, $16,8$, $17,3$, $18,8$, $25,0$, $25,7$ и $26,1^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками.

ма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 13,0, 25,0 и 25,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 13,9, 15,0 и 26,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 3,7 и 10,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 3,7, 10,5, 13,0, 13,9, 14,5, 15,0, 18,8, 25,0, 25,7 и 26,1° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 44.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму N свободного основания соединения 1 получают путем суспендирования соединения 1 в гексаметилфосфорамиде при примерно 40°C в течение периода времени (например, примерно 14 дней) с последующим выпариванием растворителя.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму N свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма O свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма O свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма O является кристаллической. В одном варианте осуществления форма O является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма O является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма O является частично кристаллической.

Типичная картина XRPD формы O представлена на фиг. 45.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,5, 7,2, 10,7, 13,5, 14,0, 14,3, 16,5, 17,7, 18,1, 18,8, 19,0, 19,9, 20,3, 20,6, 21,5, 21,7, 22,9, 23,3, 25,8, 28,7 и 29,2° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,5, 16,5 и 20,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,0 и 17,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,3, 19,9 и 21,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,5, 7,2, 10,7, 14,0, 14,3, 16,5, 17,7, 19,9, 20,6, 21,7, 22,9 и 25,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 45.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы O представлены на фиг. 46. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 1,5% при нагревании от примерно 25 до примерно 75°C и потерю веса примерно 3,0% при нагревании от примерно 75 до примерно 150°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря массы соответствует потере несвязанного растворителя, а вторая потеря массы соответствует дегидратации (около 1 эквивалента воды). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая

соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 46.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DTA, термическое явление с начальной температурой около 113°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 117°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует обезвоживанию. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 46.

В одном варианте осуществления форму O свободного основания соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и L-яблочную кислоту в IPA, температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C около 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму O свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму O свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму O свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма P свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма P свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма P является кристаллической. В одном варианте осуществления форма P является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма P является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма P является частично кристаллической.

Типичная картина XRPD формы P представлена на фиг. 47.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 7,1, 10,5, 11,6, 12,8, 13,7, 14,3, 15,5, 16,3, 16,6, 17,0, 17,8, 19,9, 21,0, 21,5, 21,7, 23,2, 27,4, 28,6, 28,9, 29,5 и 32,0° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 14,3, 16,3 и 21,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,6, 17,0 и 17,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,1 и 13,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,1, 13,7, 14,3, 16,3, 16,6, 17,0, 17,8, 19,9, 21,0, 23,2 и 28,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 47.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы P представлены на фиг. 48. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 2,6% при нагревании от примерно 25°C до примерно 60°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере несвязанного растворителя. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 48.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DTA, термическое явление с начальной температурой около 132°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 141°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует плавлению/разложению. В одном варианте осуществе-

ствления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 48.

В одном варианте осуществления форму Р свободного основания соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и D-глюконовую кислоту, в этаноле температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C около 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму Р свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Р свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Р свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма Q свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма Q свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Q является кристаллической. В одном варианте осуществления форма Q является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма Q является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма Q является частично кристаллической.

Типичная картина XRPD формы Q представлена на фиг. 49.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,7, 12,5, 13,1, 15,2, 15,5, 15,7, 16,0, 16,8, 17,1, 17,3, 18,1, 18,4, 20,7, 22,1, 25,3, 27,0 и 31,0° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 5,7, 15,5 и 20,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 13,1 и 16,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 12,5 и 18,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,7, 12,5, 13,1, 15,5, 16,0, 17,1, 18,1, 20,7, 22,1, 25,3 и 27,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 49.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы Q представлены на фиг. 50. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса около 0,4% при нагревании от около 25 до около 125°C и демонстрирует потерю веса около 10,6% при нагревании от примерно 125 до примерно 200°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, вторая потеря веса соответствует потере воды. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 50.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DTA, термическое явление с начальной температурой около 126°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 132°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует обезвоживанию. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 50.

В одном варианте осуществления форму Q свободного основания соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и L-глутаминовую кислоту в смеси ТГФ/вода (50:50 об./об.),

температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение примерно 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму Q свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Q свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Q свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма R свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма R свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма R является кристаллической. В одном варианте осуществления форма R является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма R является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма R является частично кристаллической.

Типичная диаграмма XRPD формы R представлена на фиг. 51.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 3,7, 8,0, 13,9, 14,9, 25,4 и 26,7° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 14,9, 25,4 и 26,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 3,7 и 13,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик приблизительно при 8,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 3,7, 8,0, 13,9, 14,9, 25,4 и 26,7° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 51.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы R представлены на фиг. 52. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 2,1% при нагревании от примерно 25°C до примерно 60°C, потерю веса примерно 1,6% при нагревании от примерно 60 до примерно 110°C и потерю веса примерно 18,9% при нагревании от примерно 110°C до примерно 200°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первые две потери веса соответствуют потере несвязанного растворителя, а третья потеря веса соответствует потере воды. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 52.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DTA, первое тепловое событие с начальной температурой около 100°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 140°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 106°C, а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 142°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует потере несвязанного растворителя, а второе тепловое событие соответствует потере воды. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 52.

В одном варианте осуществления форму R свободного основания соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и малоновую кислоту в DCM, температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение примерно 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму R свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая

форму R свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму R свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма S свободного основания соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма S свободного основания соединения 1.

В одном варианте осуществления форма S является кристаллической. В одном варианте осуществления форма S является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма S является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма S является частично кристаллической.

Репрезентативная диаграмма XRPD формы S представлена на фиг. 53.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,6, 7,1, 9,8, 10,9, 13,5, 14,0, 14,3, 16,5, 17,7, 20,2, 20,8, 21,7, 23,3, 26,1, 28,2, 29,0, 29,3, и 31,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующееся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,6, 16,5 и 20,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,0 и 17,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,3, 21,7 и 23,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,6, 7,1, 10,9, 14,0, 14,3, 16,5, 17,7, 20,8, 21,7 и 23,3° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 53.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы S представлены на фиг. 54. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое демонстрирует потерю веса примерно 1,5% при нагревании от примерно 25 до примерно 60°C (с последующей устойчивой потерей веса). В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере несвязанного растворителя. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 54.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое проявляет, как охарактеризовано DTA, термическое явление с начальной температурой около 128°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 136°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 54.

В одном варианте осуществления форму S свободного основания соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и R-миндальную кислоту, в этаноле температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C около 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму S свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму S свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму S свободного основания соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Гидрохлоридная соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрена гидрохлоридная

соль соединения 1. Предполагается, что гидрохлоридная соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической гидрохлоридной соли соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1. В одном варианте твердая форма представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте твердая форма представляет собой несольватированную форму гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте твердая форма представляет собой десольватированную форму гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте твердая форма представляет собой дегидратированную форму гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 1 к соляной кислоте в твердой форме находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис-гидрохлоридная соль). В другом варианте молярное соотношение составляет примерно 1:1 (т.е. моногидрохлоридная соль).

Форма А гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма А гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления молярное отношение соединения 1 к соляной кислоте в форме А составляет примерно 1:1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой моногидрохлоридную соль соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой изоморфный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват ТВМЕ гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой анизольный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват этилформиата гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой изопропилацетатный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват МЕК гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват с толуолом гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1 в DMF. В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват DMA гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная рентгенограмма XRPD формы А гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 55.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,6, 7,4, 7,7, 9,5, 14,1, 15,0, 15,5, 15,7, 16,6, 17,3, 17,5, 17,9, 19,2, 19,4, 19,8, 20,9, 23,8, 24,0, 26,0, 26,6, 27,7 и 28,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 14,1, 16,6 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,6, 7,4 и 15,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 7,7 и 17,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,6, 7,4, 7,7, 14,1, 15,5, 16,6, 17,9, 26,0, 26,6 и 27,7° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 55.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы А гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 56. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 2,9% при нагревании от примерно 25 до примерно 110°C и потерю веса примерно 8,0% при нагревании от примерно 110 до примерно 230°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря веса соответствует потере воды (и некоторого количества ТВМЕ), а потеря веса соответствует потере ТВМЕ. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 56.

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 57. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая проявляется, как охарактеризовано DSC, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 83°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 189°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 202°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует потере воды (и некоторого количества ТВМЕ), а второе тепловое событие соответствует десольватации ТВМЕ, возможно, в сочетании с одновременным плавлением. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 57.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы А гидрохлоридной соли соединения 1 представлен на фиг. 58. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 11,7% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5% до примерно 95%. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующаяся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на фиг. 58. В одном варианте осуществления форма А гигроскопична. В одном варианте осуществления форма А остается как форма А после цикла DVS.

В одном варианте осуществления форму А гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и соляной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, между примерно 25°C и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетон, анизол, этилформиат, iPrOAc, MEK, ТВМЕ, толуол, смесь DMA и iPrOAc (например, 1:9 об./об.) или смесь DMF и толуола (например, 1:9 об./об.). В одном из вариантов осуществления растворитель представляет собой ТВМЕ.

В одном варианте осуществления форму А гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем охлаждения раствора или суспензии соединения 1 и соляной кислоты (например, при молярном соотношении примерно 1:1) в смеси толуола и DMF (например, примерно 9:1 об./об.) от примерно 60°C до комнатной температуры (например, в течение ночи).

В одном варианте осуществления полученный продукт необязательно сушат (например, в вакууме при 40°C) в течение определенного периода времени (например, около 4 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфную гидрохлоридную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 1 и один или больше других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма В гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма В гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма В представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой изоморфный сольват гидро-

хлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления Форма В представляет собой этанольный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой сольват 2-пропанола гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой этилацетатный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой гидрат гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы В гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 59.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,1, 7,7, 10,9, 12,2, 13,4, 13,6, 15,6, 16,3, 16,6, 19,7, 22,1, 23,3, 23,4, 24,6, 24,8, 25,2, 25,7, 26,0, 27,4 и 27,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 6,1, 13,4 и 24,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 12,2 и 16,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 10,9 и 25,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,1, 10,9, 12,2, 13,4, 13,6, 15,6, 16,6, 24,6, 25,2, 25,7 и 27,6° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 59.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы В гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 60. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 3,8% при нагревании от примерно 25 до примерно 120°C и потерю веса примерно 2,8% при нагревании от примерно 120 до примерно 220°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря веса соответствует потере воды (и некоторого количества этанола), а вторая потеря веса соответствует потере этанола и воды. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 60.

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы В гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 61. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая проявляется, как охарактеризовано DSC, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 80°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 200°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 210°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует потере воды, а второе тепловое событие соответствует плавлению десольватированной формы В. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, охарактеризованного термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 61.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы В гидрохлоридной соли соединения 1 представлен на фиг. 62. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 15,7% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5% до примерно 95%. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующаяся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на фиг. 62. В одном варианте осуществления форма В гигроскопична.

В одном варианте осуществления форму В гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и соляной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой протонный растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол, смесь 2-PrOH и воды (например, 95:5 об./об.) или воду. В од-

ном из вариантов осуществления растворитель представляет собой этанол.

В одном варианте осуществления форму В гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и соляной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в этилацетате температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней). Хотя этилацетат не является протонным растворителем, можно ожидать гидролиза этилацетата до этанола и уксусной кислоты в кислых условиях.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма С гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма С гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма С является кристаллической. В одном варианте осуществления форма С является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма С является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма С является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма С представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма С представляет собой ацетоновый сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма С представляет собой моноацетоновый сольват гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы С гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 63.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 2,8, 5,4, 5,7, 6,3, 7,2, 8,2, 11,4, 13,7, 14,1, 14,3, 15,0, 15,3, 15,7, 17,0, 17,2, 18,0, 20,8, 21,6, 22,0, 25,4, 25,6, 26,1, 26,2 и 26,7° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,2, 8,2 и 15,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 2,8, 17,2 и 26,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 21,6 и 26,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 2,8, 7,2, 8,2, 14,1, 15,0, 17,2, 18,0, 21,6, 25,6, 26,2 и 26,7° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 63.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму С гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и соляной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в смеси ацетона и гептана (например, примерно 1:1 об./об.) температурному циклу (например, от примерно 25 до примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 3 дня). В другом варианте осуществления форму С получают из смеси ацетона и воды (например, примерно 95:5 об./об.).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоя-

шем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма D гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма D гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма D является кристаллической. В одном варианте осуществления форма D является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма D является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма D является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма D представляет собой гидрат гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы D гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 64.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 3,4, 5,1, 6,8, 7,8, 8,2, 12,7, 13,2, 13,7, 14,6, 15,3, 15,7, 16,4, 17,9, 20,0, 21,7, 22,8, 24,1, 25,1, 25,6, 26,4 и 27,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 14,6, 25,1 и 25,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 6,8, 13,7 и 26,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 8,2 и 12,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 3,4, 6,8, 7,8, 8,2, 12,7, 13,7, 14,6, 16,4, 25,1, 25,6 и 26,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 64.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму D гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем выпаривания раствора соединения 1 и соляной кислоты (например, при молярном соотношении примерно 1:1) в смеси DCM и воды (например, примерно 55:45 об./об.) в условиях окружающей среды при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму D гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма E гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма E гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма E является кристаллической. В одном варианте осуществления форма E является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма E является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма E является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма E представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма E представляет собой изоморфный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма E представляет собой 2-

пропанольный сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном из воплощений форма E представляет собой ацетонитрильный сольват гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная рентгенограмма XRPD формы E гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 65.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 4,8, 5,5, 9,1, 9,7, 13,3, 14,0, 14,6, 17,0, 17,6, 19,4, 22,5, 23,3, 24,1, 25,7, 26,3, 26,8, 27,5, 28,1, 28,5, 29,0 и 29,7° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 5,5, 19,4 и 25,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 4,8 и 9,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 17,0 и 26,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 4,8, 5,5, 9,7, 14,0, 17,0, 17,6, 19,4, 22,5, 25,7, 26,3 и 27,5° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 65.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму E гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и соляной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:10) в 2-PrOH температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 5 дней).

В одном варианте осуществления форму E гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием формы C гидрохлоридной соли соединения 1 в ацетонитриле.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму E гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму E гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму E гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму E гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма F гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма F гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма F является кристаллической. В одном варианте осуществления форма F является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма F является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма F является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1 с ацетонитрилом.

Типичная диаграмма XRPD формы F гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 66.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,0, 5,4, 5,7, 7,4, 9,6, 10,0, 10,4, 10,6, 11,4, 11,9, 14,4, 14,8, 15,0, 17,1, 21,8, 22,9, 24,0, 24,9, 25,5, 26,0, 26,2, 28,4 и 30,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,4, 9,6 и 24,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,0 и 10,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,7, 11,4 и 11,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,0, 5,7, 7,4, 9,6, 10,0, 11,4, 11,9, 14,4, 24,0, 24,9 и 26,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 66.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму F гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и соляной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в смеси ацетонитрила и воды (например, 95:5 об./об.) температурному циклу (например, от примерно 25 до примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления форму F гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем охлаждения раствора или суспензии соединения 1 и соляной кислоты (например, при молярном соотношении примерно 1:1) в смеси ацетонитрила и воды (например, 95:5 об./об.) от примерно 60°C до комнатной температуры (например, в течение ночи).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма G гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма G гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма G является кристаллической. В одном варианте осуществления форма G является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма G является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма G является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма G представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма G представляет собой сольват NMP гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы G гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 67.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 7,3, 9,5, 11,0, 12,7, 13,1, 13,9, 14,3, 14,5, 14,8, 16,6, 16,7, 18,4, 18,7, 19,8, 21,5, 24,0, 25,1, 25,5, 25,8 и 26,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 9,5, 13,9 и 25,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 7,3 и 25,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 12,7 и 13,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики примерно при 7,3, 9,5, 12,7, 13,1, 13,9, 16,6, 16,7, 21,5, 25,1, 25,5 и 25,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 67.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

В одном варианте осуществления форму G гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем суспендирования смеси соединения 1 и соляной кислоты (например, при молярном соотношении примерно 1:1) в смеси IPE и NMP (например, 9:1 об./об.) при комнатной температуре в течение определенного периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму G гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму G гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму G гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму G гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма H гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма H гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма H является кристаллической. В одном варианте осуществления форма H является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма H является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма H является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма H представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма H представляет собой сольват NMP гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы H гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 68.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 4,8, 6,2, 7,3, 11,4, 13,7, 14,3, 14,8, 15,9, 16,0, 16,3, 17,3, 18,0, 19,1, 19,6, 20,8, 22,1, 22,3, 23,3, 25,9, 26,7, 27,0 и 27,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,3, 16,3 и 26,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,8, 19,1 и 25,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,3 и 16,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,3, 14,3, 14,8, 16,0, 16,3, 17,3, 19,1, 22,3, 25,9, 26,7 и 27,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 68.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

В одном варианте осуществления форму H гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем выпаривания раствора соединения 1 и соляной кислоты (например, при молярном соотношении примерно 1:1) в смеси циклогексана и NMP (например, примерно 1:1 об./об.) в потоке N_2 .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму H гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму H гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму H гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму H гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма I гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма I гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма I является кристаллической. В одном варианте осуществления форма I является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма I является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма I является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма I представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма I представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO.

Типичная рентгенограмма XRPD формы I гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 69.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 4,9, 6,3, 8,0, 9,8, 13,4, 14,4, 15,1, 16,1, 18,4, 18,7, 19,6, 19,8, 20,5, 21,5, 21,8, 23,5, 25,6, 26,5, 26,8 и 27,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 4,9, 16,1 и 21,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 14,4 и 25,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 19,8, 21,8 и 26,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 4,9, 6,3, 14,4, 16,1, 19,8, 21,5, 21,8, 25,6, 26,5 и 27,5° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 69.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму I гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем выпаривания раствора соединения 1 и соляной кислоты (например, при молярном соотношении примерно 1:1) в смеси IPE и DMSO (например, примерно 89:11 об./об.) в потоке N₂.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму I гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму I гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму I гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму I гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма J гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма J гидрохлоридной соли соединения 1. Типичная диаграмма XRPD формы J гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 136. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 136.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму J гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма К гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма К гидрохлоридной соли соединения 1. Типичная диаграмма XRPD формы К гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 137. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 137.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму К гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма Л гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма Л гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Л является кристаллической. В одном варианте осуществления форма Л является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма Л является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма Л является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма Л представляет собой безводную форму гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы Л гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 138.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 8,4, 10,1, 12,2, 12,7, 13,1, 15,7, 16,1, 17,2, 17,9, 19,1, 19,4, 20,5, 22,6, 23,3, 23,6, 24,6, 25,7, 26,5, 26,9, 28,2, 28,6 и 29,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 10,1, 19,1 и 24,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 8,4, 15,7 и 16,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 19,4 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 8,4, 10,1, 12,2, 13,1, 15,7, 16,1, 17,2, 19,1, 19,4, 20,5, 24,6 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 4,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 14,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 15,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 16,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика приблизительно при 20,3° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при 10,1, 19,1 и 24,6 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 8,4, 15,7 и 16,1 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 19,4 и 26,9 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,4, 10,1, 12,2, 13,1, 15,7, 16,1, 17,2, 19,1, 19,4, 20,5, 24,6 и 26,9 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 4,2 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 14,7 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 15,1 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 16,9 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 18,8 ± 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при 20,3 ± 0,04° 2 θ .

2θ.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при 10,1, 19,1 и $24,6 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 8,4, 15,7 и $16,1 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 19,4 и $26,9 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,4, 10,1, 12,2, 13,1, 15,7, 16,1, 17,2, 19,1, 19,4, 20,5, 24,6 и $26,9 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $4,2 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,7 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $15,1 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $16,9 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,8 \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,3 \pm 0,02^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при 10,1, 19,1 и $24,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 8,4, 15,7 и $16,1^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 19,4 и $26,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 8,4, 10,1, 12,2, 13,1, 15,7, 16,1, 17,2, 19,1, 19,4, 20,5, 24,6 и $26,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $4,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $14,7^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $15,1^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $16,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $18,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD не содержит пика при $20,3^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 138.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu Kα.

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) формы L гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 139. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая почти не теряет веса при нагревании от примерно 30 до примерно 200°C . В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 139.

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы L гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 140. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 124°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 262°C . В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 132°C , а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 269°C . В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует фазовому переходу твердое тело - твердое тело, а второе тепловое событие соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 140.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы L гидрохлоридной соли соединения 1 представлен на фиг. 141. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 0,6% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 0% до примерно 95%. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующаяся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на фиг. 141. В одном варианте осуществления форма L немного гигроскопична. В одном варианте осуществления форма L остается как форма L после цикла DVS.

В одном варианте осуществления форму L гидрохлоридной соли соединения 1 получают способом реакционной кристаллизации. В одном варианте осуществления форму L гидрохлоридной соли соединения 1 получают способом, включающим добавление источника соляной кислоты к смеси (например, суспензии или раствору) свободного основания соединения 1 в растворителе. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 представляет собой форму K свободного основания соединения

1. В одном варианте источником соляной кислоты является соляная кислота в органическом растворителе. В одном варианте осуществления источник соляной кислоты представляет собой водный раствор соляной кислоты. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь СРМЕ и воды. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь DMSO и воды. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой изопропилацетат. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь NMP и воды. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь DMF и воды. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь DMAc и воды. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой *n*-пропанол. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой *n*-бутанол. В одном варианте количество соляной кислоты (относительно количества свободного основания соединения 1) составляет от примерно 1 до примерно 5 молярных эквивалентов. В одном варианте количество соляной кислоты составляет от примерно 1,1 до примерно 4 молярных эквивалентов. В одном варианте количество соляной кислоты составляет около 1,1 молярных эквивалентов. В одном варианте количество соляной кислоты составляет около 1,2 молярных эквивалентов. В одном варианте количество соляной кислоты составляет примерно 2 молярных эквивалента. В одном варианте количество соляной кислоты составляет около 2,5 молярных эквивалентов. В одном варианте количество соляной кислоты составляет примерно 4 молярных эквивалента. В одном варианте соляную кислоту добавляют при температуре от примерно 0 до примерно 80°C. В одном варианте температура составляет около 0°C. В одном варианте осуществления температура является примерно комнатной температуры. В одном варианте температура составляет около 40°C. В одном варианте температура составляет около 80°C. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает подвергание смеси (после добавления соляной кислоты) одному или нескольким температурным циклам (например, от комнатной температуры до примерно 40°C).

В одном варианте осуществления форму L гидрохлоридной соли соединения 1 получают способом, включающим добавление водного раствора соляной кислоты (например, 1 н. раствора HCl; например, примерно 4 молярных эквивалента) к суспензии формы K свободного основания соединения 1 в смеси ацетона и воды (например, 20% ацетон/вода об./об.). В одном варианте осуществления способ дополнительно включает подвергание смеси (после добавления соляной кислоты) одному или нескольким температурным циклам (например, от комнатной температуры до примерно 40°C).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму L гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму L гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму L гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму L гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма М гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма М гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма М является кристаллической. В одном варианте осуществления форма М является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма М является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма М является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма М представляет собой безводную форму гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы М гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 142.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенные примерно в следующих положениях: 4,2, 8,5, 10,3, 12,3, 12,7, 13,1, 14,7, 15,1, 15,9, 16,1, 16,9, 17,4, 17,8, 18,8, 19,3, 19,8, 20,3, 20,6, 21,2, 22,7, 23,2, 23,9, 24,6, 25,5, 26,1 и 26,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содер-

жащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 10,3, 19,3 и 24,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит один или несколько пиков приблизительно при 4,2, 14,7, 15,1 и 16,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик приблизительно при 4,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик приблизительно при 14,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик приблизительно при 15,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик приблизительно при 16,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 15,9 и 16,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 17,4, 22,7 и 26,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 4,2, 10,3, 12,3, 12,7, 14,7, 15,1, 15,9, 16,1, 16,9, 17,4, 17,8, 19,3, 22,7, 23,2, 24,6 и 26,6° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при 10,3, 19,3 и 24,6 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит один или несколько пиков при 4,2, 14,7, 15,1 и 16,9 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 4,2 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 14,7 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 15,1 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 16,9 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 15,9 и 16,1 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 17,4, 22,7 и 26,6 $\pm 0,04$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 4,2, 10,3, 12,3, 12,7, 14,7, 15,1, 15,9, 16,1, 16,9, 17,4, 17,8, 19,3, 22,7, 23,2, 24,6 и 26,6 $\pm 0,04$ ° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при 10,3, 19,3 и 24,6 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит один или несколько пиков при 4,2, 14,7, 15,1 и 16,9 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 4,2 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 14,7 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 15,1 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 16,9 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 15,9 и 16,1 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 17,4, 22,7 и 26,6 $\pm 0,02$ ° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 4,2, 10,3, 12,3, 12,7, 14,7, 15,1, 15,9, 16,1, 16,9, 17,4, 17,8, 19,3, 22,7, 23,2, 24,6 и 26,6 $\pm 0,02$ ° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при 10,3, 19,3 и 24,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит один или несколько пиков при 4,2, 14,7, 15,1 и 16,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 4,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 14,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 15,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пик при 16,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 15,9 и 16,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 17,4, 22,7 и 26,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики при 4,2, 10,3, 12,3, 12,7, 14,7, 15,1, 15,9, 16,1, 16,9, 17,4, 17,8, 19,3, 22,7, 23,2, 24,6 и 26,6° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 142.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы М гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 143. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая проявляется, как охарактеризовано DSC, термическое явление с начальной температурой около 259°С. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 265°С. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое явление соответствует плавлению формы М. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, охарактеризованную термограммой

DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 143.

В одном варианте осуществления форму М гидрохлоридной соли соединения 1 получают способом, включающим нагревание формы L гидрохлоридной соли соединения 1 до примерно 160°C. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает выдержку гидрохлоридной соли соединения 1 при примерно 160°C в течение примерно 10 мин и охлаждение ее до примерно комнатной температуры.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму М гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму М гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму М гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму М гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма N гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма N гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма N является кристаллической. В одном варианте осуществления форма N является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма N является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма N является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма N представляет собой гидрат гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы N гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 144.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 9,9, 11,8, 15,4, 17,2, 17,8, 18,3, 19,6, 19,9, 21,9, 22,2, 23,2, 23,8, 24,2, 25,4, 25,8, 27,2, 27,8, 28,2, 28,7 и 29,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 9,9, 15,4 и 18,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 17,2, 25,8 и 27,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 17,8, 19,9 и 23,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 9,9, 11,8, 15,4, 17,2, 17,8, 18,3, 19,9, 22,2, 23,2, 23,8, 25,4, 25,8 и 27,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 144.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичная термограмма TG-MS формы N гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 145. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 2,8% при нагревании от примерно 25 до примерно 100°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере воды. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 145.

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы N гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 146. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 44°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 128°C, третье тепловое событие с начальной температурой около 256°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 66°C, второе тепловое событие также имеет максимальную темпера-

туру около 133°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 263°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует дегидратации, второе тепловое событие соответствует переходу от твердого состояния к твердому, а третье тепловое событие соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризуемая термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 146.

В одном варианте осуществления форму N гидрохлоридной соли соединения 1 получают нагреванием формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в смеси растворителей ацетона и воды (например, 20% ацетон/вода об./об.) примерно при 60°C в течение определенного периода времени (например, на ночь).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму N гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма O гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма O гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма O является кристаллической. В одном варианте осуществления форма O является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма O является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма O является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма O представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма O представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1 в ТГФ.

Типичная диаграмма XRPD формы O гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 147.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всеми пиками, расположенными приблизительно на следующие положения: 5,8, 7,6, 9,6, 14,2, 15,6, 16,9, 18,1, 19,4, 20,0, 23,3, 24,2 и 25,3° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,6, 16,9 и 18,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 9,6 и 15,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,8, 19,4 и 20,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,8, 7,6, 9,6, 14,2, 15,6, 16,9, 18,1, 19,4, 20,0, 23,3, 24,2 и 25,3° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 147.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму O гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в ТГФ при комнатной температуре в течение периода времени (например, около 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму O гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму O гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму O гидрохлоридной соли соединения

1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму O гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма P гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма P гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма P является кристаллической. В одном варианте осуществления форма P является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма P является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма P является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма P представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма P представляет собой сольват DMAc гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы P гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 148.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 4,8, 9,5, 14,1, 16,6, 18,9, 22,3 и 23,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 9,5, 16,6 и 18,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,1 и 23,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 9,5, 14,1, 16,6, 18,9, 22,3 и 23,6° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 148.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму P гидрохлоридной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в DMAc температурному циклу (например, от приблизительно 4 до приблизительно 80°C) в течение период времени (например, около 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму P гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму P гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму P гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму P гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма Q гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма Q гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Q является кристаллической. В одном варианте осуществления форма Q является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма Q является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма Q является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма Q представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма Q представляет собой смешанный DMSO и этилацетатный сольват гидрохлоридной соли соединения 1.

Репрезентативная диаграмма XRPD формы Q гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 149.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,6, 7,6, 14,1, 15,5, 16,8, 17,7, 20,0, 23,1, 24,0 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте

осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,6, 15,5 и 17,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,8 и 20,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,6 и 14,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,6, 7,6, 14,1, 15,5, 16,8, 17,7, 20,0, 24,0 и 26,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 149.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму Q гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем добавления раствора гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO в этилацетат и выдерживания полученной суспензии примерно при комнатной температуре в течение периода времени (например, в течение ночи). В одном варианте осуществления раствор гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO получают растворением формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Q гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму Q гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Q гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Q гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма R гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма R гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма R является кристаллической. В одном варианте осуществления форма R является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма R является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма R является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма R представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма R представляет собой смешанный сольват DMSO и МТВЕ гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы R гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 150.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,4, 16,2, 17,7, 18,8, 20,1, 21,6, 22,1, 23,8 и 25,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 17,7, 20,1 и 21,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,4 и 22,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,2 и 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,4, 16,2, 17,7, 18,8, 20,1, 21,6, 22,1 и 23,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 150.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму R гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем добавления раствора гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO в МТВЕ и выдерживания полученной суспензии примерно при комнатной температуре в течение определенного периода времени (например, в течение ночи). В одном варианте осуществления раствор гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO

получают растворением формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму R гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму R гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму R гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму R гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма S гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма S гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма S является кристаллической. В одном варианте осуществления форма S является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма S является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма S является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма S представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма S представляет собой смешанный сольват DMSO и толуола гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы S гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 151.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,6, 9,9, 16,6, 18,6 и 22,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 16,6, 18,6 и 22,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,6, 9,9, 16,6, 18,6 и 22,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 151.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму S гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем добавления раствора гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO в толуол и выдерживания полученной суспензии примерно при комнатной температуре в течение определенного периода времени (например, в течение ночи). В одном варианте осуществления раствор гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO получают растворением формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в DMSO.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму S гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму S гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму S гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму S гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма T гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма T гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма T является кристаллической. В одном варианте осуществления форма T является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма T является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма T является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма T представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма T представляет собой изопропилацетатный сольват

гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы Т гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 152.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих позициях: 5,8, 7,7, 9,7, 14,1, 15,6, 16,9, 17,8, 19,4, 23,4, 24,3, 25,3 и 28,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,7, 16,9 и 17,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 5,8 и 15,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 9,7 и 19,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,8, 7,7, 9,7, 14,1, 15,6, 16,9, 17,8, 19,4, 23,4 и 24,3° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 152.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном из воплощений форму Т гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в изопропилацетате примерно при комнатной температуре в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Т гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Т гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Т гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Т гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма У гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма У гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма У является кристаллической. В одном варианте осуществления форма У является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма У является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма У является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма У представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма У представляет собой сольват уксусной кислоты гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная рентгенограмма формы У гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 153.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих позициях: 7,2, 9,1, 9,6, 13,7, 16,8, 19,2, 20,2, 23,0, 24,4, 25,9 и 28,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 9,1, 19,2 и 24,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 9,6 и 23,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,2 и 20,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,2, 9,1, 9,6, 13,7, 16,8, 19,2, 20,2, 23,0 и 24,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответст-

вует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 153.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

В одном варианте осуществления форму U гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в уксусной кислоте примерно при комнатной температуре в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму U гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму U гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму U гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму U гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма V гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма V гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма V является кристаллической. В одном варианте осуществления форма V является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма V является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма V является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма V представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма V представляет собой сольват NMP гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы V гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 154.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих позициях: 7,2, 9,5, 14,3, 16,7, 18,0, 19,3, 21,5, 22,1, 24,0, 25,2 и 26,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 7,2, 9,5 и 14,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 19,3 и 25,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,7 и 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,2, 9,5, 14,3, 16,7, 18,0, 19,3, 21,5, 22,1, 24,0 и 25,2° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 154.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$.

В одном варианте осуществления форму V гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в NMP примерно при комнатной температуре в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму V гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму V гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму V гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму V гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма W гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма W гидрохлорид-

ной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма W является кристаллической. В одном варианте осуществления форма W является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма W является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма W является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма W представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма W представляет собой анизольный сольват гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы W гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 155.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,7, 7,5, 9,6, 14,1, 15,4, 16,8, 17,6, 18,9, 19,6, 19,9, 23,5, 24,2, 25,0, 25,9 и 28,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 9,6, 16,8 и 17,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,5 и 15,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,7, 19,6 и 19,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,7, 7,5, 9,6, 14,1, 15,4, 16,8, 17,6, 18,9, 19,6, 19,9 и 24,2° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 155.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму W гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем суспендирования аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в анизоле при примерно 50°C в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму W гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму W гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму W гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму W гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма X гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма X гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма X является кристаллической. В одном варианте осуществления форма X является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма X является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма X является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма X представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма X представляет собой сольват CPME гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма X и форма Y гидрохлоридной соли соединения 1 - изоморфные сольватные формы. В одном варианте осуществления форма X и форма O также являются изоморфными сольватными формами.

Типичная картина XRPD формы X гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 156.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,7, 7,6, 9,5, 12,7, 14,1, 15,4, 16,8, 17,6, 18,0, 19,5, 19,9, 23,2, 24,1, 25,1, 26,0, 26,6 и 28,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте

осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 9,5, 16,8 и 17,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 7,6, 15,4 и 19,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,7 и 19,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,7, 7,6, 9,5, 14,1, 15,4, 16,8, 17,6, 18,0, 19,5, 19,9, 23,2, 24,1 и 26,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 156.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму X гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем суспендирования аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в CPME при примерно 50°C в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму X гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму X гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму X гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму X гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма Y гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма Y гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Y является кристаллической. В одном варианте осуществления форма Y является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма Y является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма Y является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма Y представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма Y представляет собой сольват МТВЕ гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма Y и форма X гидрохлоридной соли соединения 1 являются изоморфными сольватными формами. В одном варианте осуществления форма Y и форма O также являются изоморфными сольватными формами.

Типичная рентгенограмма формы Y гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 157.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или всеми пиками расположенными примерно в следующих положениях: 5,8, 7,6, 9,6, 14,3, 15,6, 16,7, 18,2, 19,5, 23,2, 24,1, 25,1, 26,1, 26,7 и 28,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,6, 16,7 и 18,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,8 и 19,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 15,6 и 26,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,8, 7,6, 9,6, 14,3, 15,6, 16,7, 18,2, 19,5, 24,1 и 26,1° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 157.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму Y гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в МТВЕ при примерно 50°C в течение периода

времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Y гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму Y гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Y гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Y гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма Z гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма Z гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Z является кристаллической. В одном варианте осуществления форма Z является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма Z является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма Z является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма Z представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма Z представляет собой сольват гидрохлорида соединения 1 с n-бутанолом.

Типичная диаграмма XRPD формы Z гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 158.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 5,9, 7,5, 8,0, 9,7, 11,3, 12,4, 14,1, 16,4, 17,3, 18,8, 20,4, 21,9, 23,2, 24,0, 25,4 и 25,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 17,3, 18,8 и 20,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,5 и 24,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,9, 8,0 и 9,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,9, 7,5, 8,0, 9,7, 11,3, 12,4, 14,1, 16,4, 17,3, 18,8, 20,4 и 24,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 158.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму Z гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в n-бутаноле при примерно 50°C в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Z гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму Z гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Z гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму Z гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма AA гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма AA гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма AA является кристаллической. В одном варианте осуществ-

вления форма АА является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма АА является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма АА является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма АА представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма АА представляет собой смешанный ацетон и водный сольват гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы АА гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 159.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,5, 7,2, 8,3, 11,3, 14,5, 15,5, 17,2, 18,2, 19,2, 21,7, 22,2, 23,3 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 8,3, 15,5 и 18,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,2 и 22,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,5 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,5, 7,2, 8,3, 11,3, 14,5, 15,5, 17,2, 18,2, 19,2, 22,2 и 26,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 159.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму АА гидрохлоридной соли соединения 1 получают путем суспендирования формы L гидрохлоридной соли соединения 1 в смешанном растворителе из ацетона и воды (например, примерно 97:3 об./об.) примерно при комнатной температуре в течение период времени (например, около 14 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АА гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АА гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АА гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АА гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма АВ гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма АВ гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма АВ является кристаллической. В одном варианте осуществления форма АВ является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма АВ является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма АВ является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма АВ представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма АВ представляет собой этилацетатный сольват гидрохлоридной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы АВ гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 160.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,9, 7,7, 10,4, 14,2, 18,2, 20,9, 24,5 и 25,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики прибли-

зительно при 7,7, 18,2 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,9 и 14,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,9, 7,7, 10,4, 14,2, 18,2, 20,9 и 25,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 160.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму АВ гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в этилацетате при примерно 50°C в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АВ гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму АВ гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АВ гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АВ гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма АС гидрохлоридной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма АС гидрохлоридной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма АС является кристаллической. В одном варианте осуществления форма АС является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма АС является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма АС является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма АС представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма АС представляет собой сольват гидрохлорида соединения 1 с толуолом.

Типичная диаграмма XRPD формы АС гидрохлоридной соли соединения 1 представлена на фиг. 161.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всеми пиками, расположенных примерно в следующих положениях: 5,8, 7,8, 9,9, 14,1, 15,6, 17,0, 18,2, 20,0, 23,4, 24,2, 25,8, 26,5, 27,0, 27,7 и 28,3° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 14,1, 18,2 и 25,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 7,8 и 15,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,8 и 20,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики примерно при 5,8, 7,8, 9,9, 14,1, 15,6, 17,0, 18,2, 20,0, 23,4, 24,2 и 25,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 161.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму АВ гидрохлоридной соли соединения 1 получают суспендированием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 в толуоле при примерно 50°C в течение периода времени (например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АС гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АС гидрохлоридной соли соединения 1 и аморфной гидрохлоридной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АС гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 1, пред-

ставленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму АС гидрохлоридной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Мезилатная соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрена мезилатная соль соединения 1. Предполагается, что мезилатная соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают твердые кристаллические вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической мезилатной соли соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму мезилатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 1 к метансульфоновой кислоте в твердой форме находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис-мезилатная соль). В другом варианте молярное соотношение составляет примерно 1:1 (т.е. мономезилатная соль).

Форма А мезилатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма А мезилатной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления молярное отношение соединения 1 к метансульфоновой кислоте в форме А составляет примерно 1:1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой моно-мезилатную соль соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А представляет собой сольват мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой этилацетатный сольват мезилатной соли соединения 1.

Типичная рентгенограмма формы А мезилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 70.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,5, 9,1, 12,1, 12,7, 13,2, 14,3, 15,2, 15,9, 16,6, 16,9, 17,7, 18,3, 19,0, 21,4, 21,7, 22,2, 22,7, 23,3, 23,9, 24,6, 25,6, 27,1, и 28,0° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 16,9, 17,7 и 22,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 15,2 и 23,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 9,1 и 16,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 9,1, 13,2, 14,3, 15,2, 16,6, 16,9, 17,7, 21,4, 22,7, 23,3 и 23,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 70.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы А мезилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 71. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 9,6% при нагревании от примерно 25 до примерно 180°C. В одном варианте осуществления, не огра-

ничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере этилацетата (и следовых количеств воды). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 71.

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А мезилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 72. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, которая демонстрирует, как характеризует DSC, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 69°C, второе тепловое событие с началом температуры около 132°C, и третье тепловое событие с начальной температурой около 228°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 155°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 264°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует частичной десольватации, а второе тепловое событие соответствует плавлению и десольватации. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 72.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы А мезилатной соли соединения 1 представлен на фиг. 73. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 20,8% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на фиг. 73. В одном варианте осуществления форма А гигроскопична.

В одном варианте осуществления форму А мезилатной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и метансульфоновой кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в этилацетате температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 5 дней). В одном варианте осуществления полученный продукт необязательно сушат (например, в вакууме при 40°C) в течение определенного периода времени (например, около 4,5 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А мезилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А мезилатной соли соединения 1 и аморфную мезилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая форму А мезилатной соли соединения 1 и одно или более кристаллических форм мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А мезилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1 предоставленной здесь.

Форма В мезилатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предусмотрена форма В мезилатной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма В представляет собой сольват мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой 1,4-диоксанный сольват мезилатной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы В мезилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 134.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,7, 7,8, 9,1, 10,1, 11,7, 14,2, 14,5, 15,5, 16,1, 17,1, 17,7, 19,3, 22,6, 23,5, 26,1, 26,7 и 28,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизи-

тельно при 5,7, 9,1 и 26,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,2, 19,3 и 26,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,5 и 16,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,7, 7,8, 9,1, 11,7, 14,2, 14,5, 16,1, 19,3, 26,1 и 26,7° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 134.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы В мезилатной соли соединения 1 представлены на фиг. 135. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, которая демонстрирует первую потерю веса примерно 1,5% при нагревании от примерно 25 до примерно 80°C, а вторую потерю веса примерно 1,4% при нагревании от примерно 80 до примерно 160°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря массы соответствует потере несвязанного растворителя, а вторая потеря массы соответствует возможной дегидратации. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 135.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, которая проявляет, как характеризует DTA, тепловое событие (или серию небольших тепловых явлений) при температуре от примерно 222 до примерно 249°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, тепловое явление соответствует разложению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая мезилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 135.

В одном варианте осуществления форму В мезилатной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и метансульфоновую кислоту в 1,4-диоксане, температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение примерно 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В мезилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму В мезилатной соли соединения 1 и аморфной мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму В мезилатной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм мезилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В мезилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Гидробромидная соль соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена гидробромидная соль соединения 1. Предполагается, что гидробромидная соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической гидробромидной соли соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение соединения 1 к бромистоводородной кислоте в твердой форме находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис-гидробромидная соль). В другом варианте молярное соотношение составляет примерно 1:1 (т.е. моногидробромидная соль).

Форма В гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма В гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма В представляет собой гидрат гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы В гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 74.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 3,8, 5,8, 7,6, 9,9, 10,5, 11,7, 13,9, 14,8, 15,5, 17,1, 18,0, 19,9, 20,6, 25,3, 26,0, 26,6, 27,3, 27,9, и 29,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 5,8, 13,9 и 25,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 3,8 и 7,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,8, 19,9 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 3,8, 5,8, 7,6, 10,5, 13,9, 14,8, 19,9, 20,6, 25,3, 26,0 и 27,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 74.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы В гидробромидной соли соединения 1 представлены на фиг. 75. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 12,7% при нагревании от примерно 25 до примерно 190°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере воды (например, около 5 эквивалентов воды). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 75.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая проявляет, как характеризует DTA, термическое явление с начальной температурой около 169°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 193°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, тепловое явление соответствует разложению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 75.

В одном варианте осуществления форму В гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и бромистоводородной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетон, анизол, этилформиат, iPrOAc, MEK, TBME, толуол, смесь DMA и iPrOAc (например, 1:9 об./об.) или смесь DMF и толуола (например, 1:9 об./об.). В одном из вариантов осуществления растворитель представляет собой TBME.

В одном варианте осуществления форму В гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и бромистоводородную кислоту, в растворителе температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение около 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1,4-диоксан, ацетон, этилацетат, MEK, ТГФ, смесь ТГФ и воды (например, примерно 1:1 об./об.), толуол или воду. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой MEK.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидробромидной соли со-

единения 1 и аморфную гидробромидную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидробромидной соли соединения 1 и одну или более других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма А гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма А гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

В одном варианте молярное отношение соединения 1 к бромистоводородной кислоте в форме А составляет примерно 1:1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой моногидробромидную соль соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А представляет собой несольватированную форму гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой ангидрат гидробромидной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы А гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 76.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 4,3, 10,3, 11,9, 12,8, 14,4, 15,6, 15,9, 17,1, 17,6, 18,8, 19,3, 20,2, 20,7, 22,4, 22,8, 23,3, 24,0, 26,0, 26,4, 26,9, 27,7, 28,5, 29,6 и 31,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 4,3, 10,3, 11,9, 12,8, 15,7, 15,9, 17,1, 17,2, 17,7, 18,8, 19,3, 19,5, 19,6, 20,2, 20,3, 20,7, 22,5, 22,8, 23,3, 23,9, 24,1, 26,0, 26,3, 26,8, 27,7 и 31,2° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 10,3, 19,3 и 24,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 17,1 и 20,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 12,8 и 15,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 10,3, 12,8, 15,6, 15,9, 17,1, 17,6, 19,3, 20,7, 24,0 и 26,0° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 76.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DSC формы А гидробромидной соли соединения 1 представлены на фиг. 77. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 0,1% при нагревании от примерно 25 до примерно 150°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 77.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DSC, термическое явление с начальной температурой около 283°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 285°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует плавлению. В одном варианте осуще-

ствления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, охарактеризованную термограммой DSC, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 77.

В одном альтернативном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая показывает потерю веса примерно 1,8% при нагревании от примерно 25 до примерно 270°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере несвязанного растворителя.

В одном альтернативном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая проявляет, как характеризует DTA, термическое явление с начальной температурой около 277°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 282°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует плавлению.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы А гидробромидной соли соединения 1 представлен на фиг. 78. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 0,7% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 0% до примерно 95%. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на фиг. 78. В одном варианте осуществления форма А немного гигроскопична. В одном варианте осуществления форма А остается как форма А после цикла DVS.

В одном альтернативном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 0,7% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 90%. В одном варианте осуществления форма А немного гигроскопична. В одном варианте осуществления форма А остается как форма А после цикла DVS.

В одном варианте осуществления форму А гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и бромистоводородную кислоту, в растворителе температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение около 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой IPA, смесь ацетона и воды (например, примерно 1:1 об./об.), смесь ацетонитрила и воды (например, примерно 1:1 об./об.), этанол или смесь этанола и воды (например, примерно 1:1 об./об.).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма С гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма С гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма С является кристаллической. В одном варианте осуществления форма С является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма С является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма С является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма С представляет собой безводную форму гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы С гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 79.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,7, 7,5, 9,6, 9,7, 10,1, 10,9, 11,5, 12,1, 13,5, 15,0, 16,5, 17,2, 18,7, 20,4, 22,0, 23,1, 24,6, 25,8, и 28,2° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма

характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 9,7, 10,1 и 12,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 5,7, 7,5 и 24,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 15,0 и 25,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,7, 7,5, 9,7, 10,1, 11,5, 12,1, 15,0, 17,2, 24,6 и 25,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 79.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы С гидробромидной соли соединения 1 представлены на фиг. 80. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 1,1% при нагревании от примерно 25 до примерно 250°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере несвязанного растворителя. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 80.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая проявляет, как характеризует DTA, термическое явление с начальной температурой около 275°C. В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет пиковую температуру около 279°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 80.

В одном варианте осуществления форму С гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и бромистоводородную кислоту в ацетонитриле, температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение примерно 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму С гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму С гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма D гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма D гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма D является кристаллической. В одном варианте осуществления форма D является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма D является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма D является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма D представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма D представляет собой метанольный сольват гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы D гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 81.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,2, 7,8, 11,1, 12,2, 12,4, 13,3, 13,8, 14,5, 15,5, 15,7, 17,0, 17,2, 17,6, 19,8, 20,0, 22,5, 23,4, 24,5, 25,7, и 27,5° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном ва-

рианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 12,2, 12,4 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 11,1 и 15,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 6,2, 17,0 и 25,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,2, 11,1, 12,2, 12,4, 13,3, 13,8, 15,5, 15,7, 17,0, 24,5, 25,7 и 27,5° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 81.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы D гидробромидной соли соединения 1 представлены на фиг. 82. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса около 0,95% при нагревании от около 25 до около 60°C, потерю массы около 2,2% при нагревании от около 60°C до около 140°C и потерю веса около 7,8% при нагревании от около 140 до около 220°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря массы соответствует потере несвязанного растворителя, вторая потеря массы соответствует десольватации или дегидратации, а третья потеря массы соответствует разложению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 82.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DTA, первое (широкое) тепловое событие (или два перекрывающихся тепловых события) с пиковой температурой от примерно 192 до около 210°C, второе тепловое событие с начальной температурой около 216°C и третье тепловое событие с начальной температурой около 268°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 221°C, а третье тепловое событие также имеет пиковую температуру около 274°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, термическое событие соответствует рекристаллизации, а третье термическое событие соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 82.

В одном варианте осуществления форму D гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и бромистоводородную кислоту, в метаноле температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение примерно 4 ч, а затем примерно при 40°C в течение примерно 4 ч) в течение определенного периода времени (например, 72 ч).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму D гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма E гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма E гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма E является кристаллической. В одном варианте осуществления форма E является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма E является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма E является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма E представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма E представляет собой изоморфный сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма E представляет собой сольват DMAc гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма E представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1 в DMF.

Типичная картина XRPD формы E гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 162.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,5, 6,7, 8,1, 9,8, 10,9, 12,1, 13,5, 14,4, 15,2, 16,4, 16,7, 17,4, 18,5, 18,8, 19,2, 20,0, 20,5, 21,9, 22,5, 23,1, 23,9, 24,4, 25,1, 25,8, 26,6, 28,1 и 28,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 8,1, 13,5 и 24,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 21,9 и 25,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,4 и 18,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,5, 6,7, 8,1, 13,5, 16,4, 17,4, 18,5, 19,2, 21,9, 23,9, 24,4 и 25,8° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 162.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму E гидробромидной соли соединения 1 получают путем медленного (например, в течение периода времени в течение ночи или дольше) выпаривания раствора гидробромидной соли соединения 1 в DMAc или DMF.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму E гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму E гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму E гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму E гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма F гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма F гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма F является кристаллической. В одном варианте осуществления форма F является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма F является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма F является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма F представляет собой сольват NMP гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы F гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 163.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 7,3, 9,4, 10,0, 11,3, 11,8, 12,9, 13,7, 14,6, 15,3, 16,5, 17,9, 18,4, 19,4, 20,0, 20,6, 22,1, 22,8, 23,6, 24,1, 24,5, 24,9, 25,3, 25,9, 26,7 и 27,2° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 18,4, 23,6 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,6 и 24,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 10,0 и 20,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 10,0, 11,3, 14,6, 15,3, 18,4, 20,0, 23,6, 24,5,

24,9, 25,3, 25,9, 26,7 и 27,2° 2θ.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 163.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu Kα.

В одном варианте осуществления форму F гидробромидной соли соединения 1 получают путем медленного (например, в течение периода времени в течение ночи или дольше) выпаривания раствора гидробромидной соли соединения 1 в NMP.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму F гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма G гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма G гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма G является кристаллической. В одном варианте осуществления форма G является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма G является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма G является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма G представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма G представляет собой толуольный сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма G представляет собой гидрат сольвата толуола гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы G гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 164.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,0, 7,7, 8,8, 9,1, 10,6, 11,8, 12,7, 13,9, 14,7, 16,4, 18,1, 20,1, 21,5, 25,1, 25,8 и 27,9° 2θ. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 10,6, 18,1 и 25,1° 2θ. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,7 и 13,9° 2θ. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 6,0 и 11,8° 2θ. В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,0, 7,7, 8,8, 10,6, 11,8, 13,9, 14,7, 16,4, 18,1 и 25,1° 2θ.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 164.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu Kα.

В одном варианте осуществления форму G гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию аморфной гидробромидной соли соединения 1 в толуоле одному или нескольким температурным циклам (например, от примерно комнатной температуры до примерно 50°C) в течение периода времени (например, около 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму G гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая форму G гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму G гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных

в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму G гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма H гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма H гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма H является кристаллической. В одном варианте осуществления форма H является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма H является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма H является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма H представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма H представляет собой гидрат гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма H представляет собой тетрагидрат гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы H гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 165.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 7,5, 8,1, 11,7, 13,4, 15,1, 15,6, 16,9, 18,0, 19,3, 20,6, 22,6, 24,4, 25,0, 25,8, 26,5, 27,5 и 28,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 7,5, 15,1 и 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 20,6 и 24,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 22,6 и 27,5° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,5, 8,1, 11,7, 15,1, 15,6, 16,9, 18,0, 20,6, 22,6, 24,4 и 27,5° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 165.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Репрезентативная термогравиметрическая (TGA) термограмма формы H представлена на фиг. 166. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 10,5% при нагревании от примерно 25 до примерно 100°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере воды (около 4 эквивалентов). В одном варианте осуществления твердая форма дополнительно демонстрирует потерю веса примерно 0,5% при нагревании от примерно 100 до примерно 210°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере остаточного растворителя хлороформа. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 166.

Репрезентативная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы H представлена на фиг. 167. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с пиковой температурой около 70°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 171°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 178°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 167.

В одном варианте осуществления форму H гидробромидной соли соединения 1 получают сушкой (например, сушкой при комнатной температуре в течение ночи) формы I гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму H гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму H гидробромидной соли со-

единения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму N гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма I гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма I гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма I является кристаллической. В одном варианте осуществления форма I является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма I является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма I является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма I представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма I представляет собой сольват хлороформа гидробромидной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы I гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 168.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 7,2, 14,4, 15,0, 17,2, 18,0, 18,8, 19,8, 20,6, 21,4, 22,1, 23,7, 25,4, 25,8, 26,2, 27,7, 28,5, 29,5, и 30,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 18,8, 21,4 и 25,4° 2 θ . В одном варианте осуществления изобретения дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики примерно при 15,0 и 17,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,4 и 19,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,2, 14,4, 15,0, 17,2, 18,0, 18,8, 19,8, 20,6, 21,4, 22,1, 23,7 и 25,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 168.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму I гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию аморфной гидробромидной соли соединения 1 в хлороформе одному или нескольким температурным циклам (например, от примерно комнатной температуры до примерно 50°C) в течение периода времени (например, около 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму I гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму I гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму I гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму I гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма J гидробромидной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма J гидробромидной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения форма J является кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма J является существенным образом кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма J является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления изобретения форма J является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления форма J представляет собой сольват гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма J представляет собой сольват 1,4-диоксана гидробро-

мидной соли соединения 1.

Типичная диаграмма XRPD формы J гидробромидной соли соединения 1 представлена на фиг. 169.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,9, 7,8, 8,1, 11,6, 13,6, 14,9, 16,9, 17,2, 17,8, 18,4, 19,4, 21,1, 22,2, 25,2, 25,9, 26,4, 27,4, и 28,7° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 19,4, 25,2 и 25,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 17,8 и 21,1° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 16,9 и 18,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,9, 7,8, 8,1, 13,6, 14,9, 16,9, 17,2, 17,8, 18,4, 19,4, 21,1, 25,2 и 25,9° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гидробромидную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 169.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

В одном варианте осуществления форму J гидробромидной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию аморфной гидробромидной соли соединения 1 в 1,4-диоксане одному или нескольким температурным циклам (например, от примерно комнатной температуры до примерно 50°C) на период времени (например, около 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидробромидной соли соединения 1 и аморфной гидробромидной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм гидробромидной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму J гидробромидной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Безилатная соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрена безилатная соль соединения 1. Предполагается, что безилатная соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают твердые кристаллические вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической соли безилата соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму безилатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 1 к бензолсульфоновой кислоте в твердой форме находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис-безилатная соль). В другом варианте молярное соотношение составляет примерно 1:1 (т.е. монобезилатная соль).

Форма А безилатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма А безилатной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма А явля-

ется умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

Типичная рентгенограмма XRPD формы А безилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 83.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 8,8, 8,9, 13,0, 13,2, 13,7, 13,9, 14,9, 15,1, 15,6, 16,5, 16,9, 18,9, 20,8, 21,1, 24,3, 24,5, 25,0, 25,3, 27,6 и 30,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 13,2, 21,1 и 24,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 15,1 и 27,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 14,9, 16,5 и 20,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 8,9, 13,2, 14,9, 15,1, 15,6, 16,5, 20,8, 21,1, 24,3, 24,5 и 27,6° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 83.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы А безилатной соли соединения 1 представлены на фиг. 84. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 5,8% при нагревании от примерно 25 до примерно 80°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере 1,4-диоксана (например, около 0,5 эквивалента). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 84.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DTA, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 50°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 272°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 306°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первое тепловое событие соответствует десольватации, а второе тепловое событие соответствует разложению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 84.

В одном варианте осуществления форму А безилатной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и бензолсульфоновой кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь ацетона и воды (например, примерно 1:1 об./об.), смесь ТГФ и воды (например, примерно 1:1 об./об.) или 1,4-диоксан.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и аморфную безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и одну или более другие кристаллические формы безилатной соли соединения 1, представленные в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Форма В безилатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлена форма В безилатной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма В явля-

ется умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является частично кристаллической.

В одном варианте осуществления молярное отношение соединения 1 к бензолсульфоновой кислоте в форме В составляет примерно 1:1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой монобезилатную соль соединения 1.

В одном варианте осуществления Форма В представляет собой несольватированную форму безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма В представляет собой ангидрат безилатной соли соединения 1.

Типичная картина XRPD формы В безилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 85.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 7,3, 10,3, 10,9, 11,2, 13,9, 14,3, 14,7, 16,2, 16,6, 16,9, 17,2, 17,6, 17,7, 18,5, 19,5, 19,7, 20,1, 20,8, 21,7, 21,9, 22,5, 23,0, 23,3, 23,5, 24,6, 25,4, 26,6 и 28,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 16,9, 17,7 и 21,9° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 11,2, 17,6 и 23,0° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,3 и 25,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 7,3, 11,2, 16,2, 16,9, 17,6, 17,7, 20,8, 21,9, 23,0, 23,3, 24,6 и 25,4° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 85.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы В безилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 86A. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DSC, первое тепловое событие с начальной температурой около 255°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 265°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 261°C, а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 268°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на фиг. 86A.

Типичная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы В безилатной соли соединения 1 представлена на фиг. 86B. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 0,37% при нагревании от примерно 25 до примерно 150°C или потерю веса примерно 0,84% при нагревании от примерно 25 до примерно 200°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 86B.

Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы В безилатной соли соединения 1 представлен на фиг. 87. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая показывает увеличение массы примерно на 1,75% при повышении относительной влажности (RH) от примерно 5 до примерно 95%. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на фиг. 87. В одном варианте осуществления изобретения форма В не много гигроскопична. В одном варианте осуществления форма В остается как форма В после цикла DVS.

В одном варианте осуществления форму В безилатной соли соединения 1 получают кристаллизацией из ацетонитрила. В одном варианте осуществления форму В безилатной соли соединения 1 получают путем суспендирования смеси соединения 1 и бензолсульфоновой кислоты в ацетонитриле при комнатной температуре в течение определенного периода времени (например, в течение ночи). В одном варианте осуществления форму В безилатной соли соединения 1 получают путем добавления бензолсульфоновой кислоты к суспензии соединения 1 в ацетонитриле с образованием раствора, необязательно затравки формы В и перемешивания смеси при комнатной температуре в течение определенного периода времени

(например, на ночь).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и аморфной безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм безилатной соли соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленной в настоящем документе.

Гликолятная соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрена гликолятная соль соединения 1. Предполагается, что гликолятная соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической гликолятной соли соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват гликолятной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат гликолятной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму гликолятной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму гликолятной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) гликолятной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму гликолятной соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 1 к гликолевой кислоте в твердой форме находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис-гликолятная соль). В другом варианте молярное соотношение составляет примерно 1:1 (т.е. моногликолятная соль).

Форма А гликолятной соли соединения 1.

В определенных вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма А гликолятной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

Типичная диаграмма XRPD формы А гликолятной соли соединения 1 представлена на фиг. 88.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 6,2, 6,6, 7,1, 7,3, 13,6, 14,0, 14,3, 14,8, 15,2, 15,3, 16,4, 17,6, 18,1, 18,9, 19,7, 20,8, 21,0, 21,7, 22,2, 22,6, 24,2, 27,0, 27,3 и 28,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики приблизительно при 13,6, 17,6 и 22,2° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 6,6, 14,8 и 20,8° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,3 и 21,7° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 6,2, 6,6, 7,1, 7,3, 13,6, 14,8, 16,4, 17,6, 20,8, 21,7, 22,2 и 24,2° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 88.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы А гликолятной соли соединения 1 представлены на фиг. 89. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 2,4% при нагревании от

примерно 25 до примерно 60°C и потерю веса примерно 1,0% при нагревании от примерно 60°C до примерно 140°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, первая потеря веса соответствует потере несвязанного растворителя, а вторая потеря веса соответствует потере этанола и воды. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, характеризуемую термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 89.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DTA, первое (широкое) тепловое событие с пиковой температурой около 52°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 140°C. В одном варианте осуществления второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 144°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая гликолятную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 89.

В одном варианте осуществления форму А гликолятной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и гликолевой кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней). В одном из вариантов осуществления растворитель представляет собой IPA. В одном из вариантов осуществления растворитель представляет собой этанол.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А гликолятной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А гликолятной соли соединения 1 и аморфную гликолятную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставлена твердая форма, содержащая форму А гликолятной соли соединения 1 и одно или больше других кристаллических форм гликолятной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А гликолятной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1 представленной здесь.

L-малат (L-яблочная кислота) соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена L-малатная соль соединения 1. Предполагается, что L-малатная соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической L-малатной соли соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват L-малатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат L-малатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму L-малатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму L-малатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) L-малатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму L-малатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 1 к L-яблочной кислоте в твердой форме находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис-L-малатная соль). В другом варианте молярное соотношение составляет примерно 1:1 (т.е. МОНО-L-малатная соль).

Форма А L-малатной соли соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставлена форма А L-малатной соли соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

Типичная картина XRPD формы А L-малатной соли соединения 1 представлена на фиг. 90.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными примерно в следующих положениях: 5,1, 5,7, 7,2, 8,1, 11,4, 13,0, 13,8, 14,4, 14,7, 15,3, 15,5, 16,4, 17,9, 18,1, 18,6, 19,5, 20,6, 21,9, 22,9, 23,6, 25,3, 25,8 и 26,6° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма

ма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики приблизительно при 8,1, 14,7 и 25,3° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 17,9, 20,6 и 26,6° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD дополнительно содержит пики приблизительно при 7,2 и 14,4° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма XRPD содержит пики приблизительно при 5,7, 7,2, 8,1, 14,4, 14,7, 15,3, 16,4, 17,9, 18,1, 19,5, 20,6, 25,3 и 26,6° 2 θ .

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 90.

В одном варианте осуществления диаграммы XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

Типичные термограммы TG/DTA формы A L-малатной соли соединения 1 представлены на фиг. 91. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 2,1% при нагревании от примерно 25 до примерно 75°C. В одном варианте осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, потеря веса соответствует потере несвязанного растворителя. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на фиг. 91.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, которая проявляет, как охарактеризовано DTA, первое тепловое событие с начальной температурой около 105°C и второе тепловое событие с начальной температурой около 185°C. В одном варианте осуществления изобретения первое тепловое событие также имеет пиковую температуру около 111°C, а второе тепловое событие также имеет пиковую температуру около 206°C. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая L-малатную соль соединения 1, охарактеризованную термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, представленной на фиг. 91.

В одном варианте осуществления форму A L-малатной соли соединения 1 получают, подвергая смесь соединения 1 и L-яблочной кислоты (например, молярное соотношение примерно 1:1) в DCM температурному циклу (например, между примерно 25 и примерно 35°C) в течение периода времени (например, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, например, примерно 7 дней).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предоставляется твердая форма, содержащая форму A L-малатной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму A L-малатной соли соединения 1 и аморфную L-малатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму A L-малатной соли соединения 1 и одна или несколько других кристаллических форм L-малатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая форму A L-малатной соли соединения 1 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, представленных в настоящем документе.

Другие соли соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена нападизилатная соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена форма A нападизилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложена твердая форма, содержащая нападизилатную соль соединения 1, охарактеризованную диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 92. В одном варианте осуществления изобретения форму A нападизилатной соли соединения 1 получают, подвергая суспензию, содержащую соединение 1 и 1,5-нафталиндисульфоновую кислоту в растворителе, температурному циклу (например, при комнатной температуре в течение около 4 ч, а затем в течение около 4 ч при около 40°C) в течение определенного периода времени (например, 72 ч). В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой 1,4-диоксан, 2-пропанол, ацетон, смесь ацетона и воды (например, около 50:50 об./об.), ацетонитрил, смесь ацетонитрила и воды (например, около 50:50 об./об.), дихлорметан, диизопропиловый эфир, этанол, смесь этанола и воды (например, около 50:50 об./об.), этилацетат, гептан, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, трет-бутилметил эфир, тетрагидрофуран, смесь тетрагидрофурана и воды (например, около 50:50 об./об.), толуол или воду.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена сульфатная соль соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена

твердой формы, содержащей соединение 1, представленное в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту соли соединения 1, представленной в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлена твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение указанного соединения пациенту.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе также представлены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого с помощью Международных унифицированных критериев ответа для множественной миеломы (IURC) у пациента (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al., Международные единые критерии ответа на множественную миелому. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), включающий введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы достижения строгого полного ответа, полного ответа или очень хорошего частичного ответа, как определено Международными унифицированными критериями ответа для множественной миеломы (IURC) у пациента, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, выживаемости без событий, времени до прогрессирования или выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости пациента, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования у пациента, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы повышения выживаемости пациента без болезней, включающие введение эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту, страдающему множественной миеломой.

В настоящем документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от множественной миеломы, но не реагируют на стандартные методы лечения, а также пациентов, которые ранее не лечились. Кроме того, охватываются способы лечения пациентов, перенесших операцию при попытке лечения множественной миеломы, а также тех, кто этого не сделал. В настоящем документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее подвергались трансплантационной терапии, а также тех, кто еще ее не прошел.

Предлагаемые здесь способы включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Предлагаемые здесь способы включают профилактику множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Предлагаемые здесь способы включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения миелома представляет собой первичную, вторичную, третичную, четырех- или пятикратную множественную миелому. В одном варианте осуществления изобретения способы, представленные в настоящем документе, уменьшают, поддерживают или устраняют минимальную остаточную болезнь (MRD). В одном варианте осуществления изобретения способы, представленные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или ведение различных типов множественной миеломы, таких как моноклональная гаммопатия неопределенного значения (MGUS), множественная миелома низкого, среднего и высокого риска, впервые диагностированная множественная миелома (включая множественную миелому низкого, среднего и высокого риска), подходящая для трансплантации и неподходящая для трансплантации множественная миелома, тлеющая (вялотекущая) множественная миелома (включая тлеющую множественную миелому низкого, среднего и высокого риска), активная множественная миелома, солитарная плазмоцитомы, экстрамедуллярная плазмоцитомы, лейкоз плазматических клеток, множественная миелома центральной нервной системы, миелома легких цепей, несекреторная миелома, миелома иммуноглобулина D и миелома иммуноглобулина E путем введения терапевтически эффективного количества твер-

дой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе. В другом варианте осуществления изобретения способы, представленные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или ведение множественной миеломы, характеризующейся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, $t(11;14)(q13;q32)$; $t(6;14)(p21;32)$; $t(12;14)(p13;q32)$; или $t(6;20)$); транслокации MMSET (например, $t(4;14)(p16;q32)$); транслокации MAF (например, $t(14;16)(q32;q32)$; $t(20;22)$; $t(16;22)(q11;q13)$; или $t(14;20)(q32;q11)$); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; $del(17/17p)$, негипердиплоидия и усиление (1q)) путем введения терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, в качестве индукционной терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, в качестве консолидирующей терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, в качестве поддерживающей терапии.

В одном конкретном варианте осуществления описанных здесь способов множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток.

В одном варианте осуществления описанных здесь способов множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая рецидивирует в течение 12 месяцев после первого лечения. В еще одном варианте осуществления изобретения множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая характеризуется генетическими аномалиями, например одним или несколькими из $del(17/17p)$ и $t(14;16)(q32;q32)$. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения множественная миелома высокого риска рецидивирует или является резистентной к одному, двум или трем предыдущим курсам лечения.

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию Q331. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R273H. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию K132. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию K132N. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R337. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R337L. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию W146. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию S261. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию S261T. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E286. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E286K. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R175. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R175H. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E258. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E258K. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию A161. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию A161T.

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53 дикого типа.

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется p53 дикого типа.

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией одного или нескольких онкогенных факторов. В одном варианте осуществления изобретения один или несколько онкогенных драйверов выбраны из группы, состоящей из C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, Cyclin D1 и Cyclin D. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией C-MAF. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией MAFB. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией FGFR3 и MMset. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией C-MAF, FGFR3 и MMset. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией циклина D1. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией MAFB и циклина D1. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется активацией циклина D.

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется одной или

несколькими хромосомными транслокациями. В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(14;16). В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(14;20). В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(4;14). В одном варианте осуществления изобретения хромосомные транслокации представляют собой t(4;14) и t(14;16). В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(11;14). В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(6;20). В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(20;22). В одном варианте осуществления изобретения хромосомные транслокации представляют собой t(6;20) и t(20;22). В одном варианте осуществления изобретения хромосомная транслокация представляет собой t(16;22). В одном варианте осуществления изобретения хромосомные транслокации представляют собой t(14;16) и t(16;22). В одном варианте осуществления изобретения хромосомные транслокации представляют собой t(14;20) и t(11;14).

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией Q331 p53, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в t(14;16). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в t(14;16). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 K132N, активацией MAFB и хромосомной транслокацией в t(14;20). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в t(14;16). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией FGFR3, MMset и C-MAF и хромосомными транслокациями в t(4;14) и t(14;16). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в t(11;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 R337L, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в t(11;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 W146, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией S261T p53, активацией MAFB и хромосомными транслокациями в t(6;20) и t(20;22). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 E286K, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 R175H, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 E258K, активацией C-MAF и хромосомными транслокациями в t(14;16) и t(16;22). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией MAFB и циклина D1 и хромосомными транслокациями в t(14;20) и t(11;14). В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома характеризуется мутацией p53 A161T, активацией циклина D и хромосомной транслокацией в t(11;14).

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, множественная миелома представляет собой подходящую для трансплантации вновь диагностированную множественную миелому. В другом варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой неприемлемую для трансплантации недавно диагностированную множественную миелому.

В других вариантах осуществления изобретения множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, менее 12 месяцев) после первоначального лечения. В других вариантах осуществления изобретения множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, менее 12 месяцев) после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В другом варианте осуществления изобретения множественная миелома резистентна к леналидомиду. В другом варианте осуществления изобретения множественная миелома невосприимчива к помалидомиду. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения предполагается, что множественная миелома резистентна к помалидомиду (например, по молекулярным характеристикам). В другом варианте осуществления изобретения множественная миелома рецидивирует или резистентна к 3 или более лечениям и подвергалась воздействию ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомеиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомеида), или проявляет двойную резистентность к ингибитору протеасом и иммуномодулирующему соединению. В других вариантах осуществления изобретения множественная миелома является рецидивирующей или резистентной к 3 или более предшествующим видам лечения, включая, например, моноклональное антитело CD38 (mAb CD38, например, даратумумаб или изатуксимаб), ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или маризомиб) и иммуномодулирующее соединение (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид или авадомид) или проявляет двойную резистентность к ингибитору протеасом или иммуномодулирующему соединению и mAb CD38. В других вариантах осуществления изобретения множественная миелома явля-

ется тройной рефрактерной, например множественная миелома резистентна к ингибитору протеасом (например, бортезомибу, карфилзомибу, иксазомибу, опрозомибу или маризомибу), иммуномодулирующему соединению (например, талидомиду, леналидомиду, помалидомиду, ибердомиде или авадомиде) и еще один активный агент, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики и/или ведения множественной миеломы, включая рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому у пациентов с нарушением функции почек или ее симптомов, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1 предоставленного здесь пациенту с рецидивирующей/резистентной множественной миеломой с нарушенной функцией почек.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики и/или ведения множественной миеломы, включая рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому у ослабленных пациентов или ее симптом, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1 предоставленного в настоящем документе ослабленному пациенту с множественной миеломой. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения ослабленный пациент характеризуется неприемлемостью к индукционной терапии или непереносимостью лечения дексаметазоном. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения слабый пациент является пожилым, например старше 65 лет.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, предотвращения или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, предоставленного в настоящем документе, где множественная миелома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому четвертой линии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, предоставленных в настоящем документе, в качестве индукционной терапии, при этом множественная миелома впервые диагностирована, подходящая для трансплантации множественная миелома.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, предоставленных в настоящем документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантата, при этом множественная миелома - впервые диагностированная множественная миелома, подходящая для трансплантации, до проведения другой терапии или трансплантации.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, предоставленной в настоящем документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации. В некоторых вариантах осуществления изобретения множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, подходящую для трансплантации, до другой терапии и/или трансплантации. В некоторых вариантах осуществления изобретения другая терапия перед трансплантацией представляет собой лечение химиотерапией или соединением 1.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, предоставленного в настоящем документе, при этом множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска, то есть рецидивирующая или невосприимчивая к одному, двум или трем предыдущим курсам лечения.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли соединения 1, предоставленного в настоящем документе, при этом множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому не подходящую для трансплантации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество соединения составляет от около 0,01 до около 25, от около 0,01 до около 10, от около 0,01 до около 5, от около 0,01 до около 2, от около 0,01 до около 1, от около 0,01 до около 0,5, от около 0,01 до около 0,25, от около 0,1 до около 25, от около 0,1 до около 10, от около 0,1 до около 5, от около 0,1 до около 2, от около 0,1 до около 1, от около 0,1 до около 0,5, от около 0,1 до около 0,25, от около 0,5 до около 25, от около 0,5 до около 10, от около 0,5 до около 5, от около 0,5 до около 2, от около 0,5 до около 1, от около 1 до около 25, от около 1 до около 10, от около 1 до около 5, от около 1 до около 2,5 или от около 1 до около 2 мг в день. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,1 до около 0,4 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20 или около 25 мг в день. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6 или около 0,7 мг в день.

В одном варианте осуществления изобретения рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения 1 для состояний, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 25 мг в день, предпочтительно вводится в виде однократной дозы один раз в день или в виде разделенных доз на протяжении дня. В других вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 0,1 до около 10 мг в день. Конкретные дневные дозы включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг в день. Более конкретные дневные дозы включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в день.

В конкретном варианте осуществления изобретения рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 или 25 мг в день. В другом варианте осуществления изобретения рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в день. Дозу можно увеличить до 1, 2, 3, 4 или 5 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 5, от около 0,001 до около 4, от около 0,001 до около 3, от около 0,001 до около 2, от около 0,001 до около 1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,04, от около 0,001 до около 0,03, от около 0,001 до около 0,02, от около 0,001 до около 0,01 или от около 0,001 до около 0,005 мг/кг/день.

Введенная доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/день. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м /день. Квалифицированный специалист в данной области техники легко узнает, как преобразовать дозы из мг/кг/день в мг/м /день, учитывая рост или вес субъекта, или и то, и другое (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/день для человека 65 кг равна около 38 мг/м /день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, который должен лечиться одним из способов, представленных в настоящем документе, не подвергался лечению терапией множественной миеломы до введения твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, который должен лечиться одним из способов, представленных в настоящем документе, был пролечен терапией множественной миеломы до введения твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента, которого лечат одним из способов, представленных в настоящем документе, развилась лекарственная устойчивость к терапии против множественной миеломы. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения у пациента развилась устойчивость к одному, двум или трем препаратам против множественной миеломы, при этом методы лечения выбираются из моноклонального антитела CD38 (mAb CD38, например, даратумумаб или изатуксимаб), ингибитора протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или маризомиб) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид или авадомид).

Представленные здесь способы охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту 18 лет или больше. В других вариантах осуществления изобретения субъект старше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления изобретения субъекту меньше 65 лет. В других вариантах осуществления изобретения субъекту больше 65 лет. В одном варианте реализации субъектом является пожилой субъект с множественной миеломой, например субъект старше 65 лет. В одном варианте реализации субъектом является пожилой субъект с множественной миеломой, например субъект старше 75 лет.

В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, может вводиться перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, CIV, внутрисистемальной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантом), ингаляционно, назально, вагинально, ректально, сублингвально или местным (например, трансдермальным или местным) путем введения. Твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть приготовлена отдельно или вместе в подходящей дозированной единицей с фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями, адьювантами и носителями, подходящими для каждого пути введения.

В одном варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится перорально. В другом варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится парентерально. В еще одном варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится внутривенно.

Твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть доставлена в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или перораль-

ные таблетки или пилюли; или с течением времени, например, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. Соединения, описанные в данном документе, при необходимости можно вводить повторно, например, до тех пор, пока у пациента не появится стабильное заболевание или регресс, или пока у пациента не начнется прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют методами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, визуализированной с помощью рентгеновского излучения, CAT, PET или MRI, и других общепринятых методов оценки.

Твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, может вводиться один раз в день (QD или qd) или разделена на несколько дневных доз, таких как два раза в день (BID или bid), три раза в день (TID или tid) и четыре раза в день (QID или qid). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклическим (т.е. включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Используемый здесь термин "ежедневно" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят один или более одного раза каждый день, например, в течение определенного периода времени. Термин "непрерывный" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят ежедневно в течение непрерывного периода от по меньшей мере 7 дней до 52 недель. Термин "прерывистый" или "время от времени", используемый в данном документе, предназначен для обозначения остановки и запуска либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение твердой формы или соли соединения 1, представленной в настоящем документе, представляет собой введение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение через день. Термин "циклический", используемый здесь, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения введение осуществляется один раз в день в течение двух-шести дней, затем период отдыха без введения в течение пяти-семи дней.

В некоторых вариантах осуществления изобретения частота введения находится в диапазоне от примерно суточной дозы до примерно ежемесячной дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляется один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в каждые четыре недели. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится один раз в день. В другом варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится два раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится три раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится четыре раза в день.

В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 20 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 15 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 10 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 7 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 4 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 3 дней с последующим периодом отдыха.

В одном варианте осуществления изобретения цикл лечения включает период введения до 14 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения цикл лечения включает период введения до 10 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения цикл лечения включает период введения до 7 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения цикл лечения включает период введения до 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления изобретения цикл лечения включает период введения до 3 дней с последующим периодом отдыха.

(только утром) 28-дневного цикла, например, в цикле 1.

Для ясности следует отметить, что, если не указано иное, дозы соединения 1, упомянутые в данном документе, относятся к количеству соединения 1 в его форме свободного основания. В случае, когда используется, например, фармацевтически приемлемая соль соединения 1, приведенные выше количества необходимо будет соответствующим образом адаптировать.

5.4. Комбинированная терапия со вторым активным агентом.

Твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, также может быть объединена или использована в сочетании с (например, до, во время или после) традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь, хирургию, биологическую терапию (включая иммунотерапию, например, с ингибиторами контрольных точек), лучевую терапию, химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию или другую немедикаментозную терапию, которая в настоящее время используется для лечения, профилактики или лечения множественной миеломы. Комбинированное применение соединения, представленного в данном документе, и традиционной терапии может обеспечить уникальный режим лечения, который неожиданно эффективен для некоторых пациентов. Не ограничиваясь теорией, считается, что твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, может обеспечивать аддитивные или синергетические эффекты при одновременном применении с традиционной терапией.

Как обсуждается в другом месте в данном документе, в контексте настоящего описания включен способ уменьшения, лечения и/или предотвращения неблагоприятных или нежелательных эффектов, связанных с традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь, хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, и другой активный ингредиент могут быть введены пациенту до, во время или после возникновения неблагоприятного эффекта, связанного с традиционной терапией.

Твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, также может быть объединена или использована в сочетании с другими терапевтическими агентами, полезными для лечения и/или предотвращения множественной миеломы, описанной в данном документе.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлен способ лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающий введение пациенту твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами и, необязательно, в сочетании с терапией облучением, переливанием крови или хирургическим вмешательством.

Используемый здесь термин "в комбинации" включает использование более чем одной терапии (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако использование термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводятся пациенту с заболеванием или нарушением. Первая терапия (например, профилактический или терапевтический агент, такой как твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, может быть введена до (например, за 5 мин, 15, 30, 45 мин, 1 ч, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1 неделя, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель до), одновременно с, или после (например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1 ч, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1 неделю, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель) введения субъекту второй терапии (например, профилактического или терапевтического агента). Здесь также рассматривается тройная терапия, как и четверная терапия. В одном варианте осуществления изобретения второй терапией является дексаметазон.

Введение твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, и одного или нескольких вторых активных агентов пациенту может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток).

Путь введения твердой формы или соли соединения 1, представленного в настоящем документе, не зависит от пути введения второй терапии. В одном варианте осуществления твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится перорально. В другом варианте осуществления твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления изобретения, твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится перорально или внутривенно, и вторая терапия может вводиться перорально, парентерально, внутривенно, внутривенно, внутриапикально, трансдермально, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, путем ингаляции, вагинально, внутриглазным путем, путем местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, внутривенное введение, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с медленным высвобождением. В одном варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, и вторая терапия вводятся одним и тем же способом введения, перорально или внутривенно. В другом варианте осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится одним способом введения, например, внутривенно, тогда как второй агент (агент против множественной миеломы)

вводится другим способом введения, например перорально.

В одном варианте осуществления изобретения второй активный агент вводится внутривенно или подкожно и один или два раза в день в количестве от около 1 до около 1000, от около 5 до около 500, от около 10 до около 350 или от около 50 до 200 мг. Конкретное количество второго активного агента будет зависеть от конкретного используемого агента, типа множественной миеломы, которую лечат или контролируют, тяжести и стадии заболевания, а также количества твердой формы или соли соединения 1, представленной здесь, и любых необязательных дополнительных активных агентов, одновременно вводимых пациенту.

Один или несколько вторых активных ингредиентов или агентов можно использовать вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленного в настоящем документе, в способах и композициях, представленных в настоящем документе. Вторые активные агенты могут быть большими молекулами (например, белками), небольшими молекулами (например, синтетическими неорганическими, металлоорганическими или органическими молекулами) или клеточными терапевтическими агентами (например, клетками CAR).

Примеры вторых активных агентов, которые можно использовать в способах и композициях, описанных в данном документе, включают один или несколько из следующих компонентов: мелфалан, винкристин, циклофосамид, этопозид, доксорубин, бендамустин, обинутузумаб, ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опростомиб или маризомиб), ингибитор гистондеацетилазы (например, панобиностат, ACY241), ингибитор BET (например, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он, EP11313 и EP11336), ингибитор BCL2 (например, венетоклакс или навитоклакс), ингибитор MCL-1 (например, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 или S63845), ингибитор LSD-1 (например, ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или его соль), кортикостероид (например, преднизон), дексаметазон; антитело (например, антитело CS1, такое как элутузумаб; антитело к CD38, такое как даратумумаб или изатуксимаб; или антитело BCMA, или конъюгат антитела, такой как GSK2857916 или BI 836909), ингибитор контрольной точки (как описано в настоящем документе), или клетки CAR (как описано здесь).

В одном варианте осуществления вторым активным агентом, используемым вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленного здесь в способах и композициях, описанных в данном документе, является дексаметазон.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения дексаметазон вводят в дозе 10 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения дексаметазон

тельно включают введение дексаметазона.

В другом варианте осуществления изобретения вторым активным агентом, используемым вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленного здесь в способах и композициях, описанных здесь, является MIK665. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте осуществления изобретения вторым активным агентом, используемым вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленного здесь в способах и композициях, описанных здесь, является GSK525762A. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте осуществления изобретения вторым активным агентом, используемым вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленного здесь в способах и композициях, описанных здесь, является OTX015. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте осуществления изобретения второй активный агент, используемый вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленного в настоящем документе в способах и композициях, описанных в настоящем документе, представляет собой 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте осуществления изобретения второй активный агент, используемый вместе с твердой формой или солью соединения 1, представленный в описанных здесь способах и композициях, представляет собой 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или его соль (например, безилатная соль). В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек. В одном варианте осуществления изобретения один ингибитор иммунных контрольных точек используется в комбинации с твердой формой или солью соединения 1, предоставленной здесь в связи со способами, представленными в данном документе. В другом варианте осуществления изобретения два ингибитора иммунных контрольных точек используются в комбинации с твердой формой или солью соединения 1, предоставленной здесь в связи со способами, представленными в данном документе. В еще одном варианте осуществления изобретения три или более ингибиторов иммунных контрольных точек используются в комбинации с твердой формой или солью соединения 1, предоставленного здесь, в связи со способами, представленными в данном документе.

Используемый здесь термин "ингибитор иммунных контрольных точек" или "ингибитор контрольных точек" относится к молекулам, которые полностью или частично снижают, ингибируют, препятствуют или модулируют один или несколько белков иммунных контрольных точек. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, белки иммунных контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки иммунных контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264). Эти белки, по-видимому, ответственны за костимуляторные или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самотолерантность, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или происходят из антител.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4. Примеры антител против CTLA-4 включают, но не ограничиваются, антитела, описанные в патентах США №№ 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6 682 736; 6,984,720; и 7,605,238, все из которых полностью включены в настоящий документ. В одном варианте осуществления изобретения антитело против CTLA-4 представляет собой тремелимуаб (также известный, как тицилимуаб или CP-675,206). В другом варианте осуществления изобретения антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимуаб (также известный, как MDX-010 или MDX-101). Ипилимуаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимуаб продается под торговым наименованием Yervoy™.

В одном варианте осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются, ингибиторы, описанные в патентах США № 7 488 802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149 и публикации заявок на патент PCT WO 2003042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 и WO 2011161699, все из которых полностью включены в настоящий документ.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В одном из вариантов осуществления изобретения антитело против PD-1

представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный, как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления изобретения антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело человека IgG4 к PD-1 и продается под торговым наименованием Opdivo™. В другом варианте осуществления изобретения антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте осуществления изобретения антитело против PD-1 представляет собой гуманизированное антитело CT-011. CT-011, вводимый отдельно, не показал ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (AML) при рецидиве. В еще одном варианте осуществления изобретения антитело против PD-1 представляет собой слитый белок AMP-224. В другом варианте осуществления антитело PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, способность которого связывать Fc-гамма-рецептор I специально разработана, и которое имеет уникальную сигнатуру связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной целевой специфичностью.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1. В одном из вариантов осуществления изобретения антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления изобретения антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления изобретения ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®).

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор PD-L2 представляет собой антитело против PD-L2. В одном варианте осуществления изобретения антитело против PD-L2 представляет собой gHIgM12B7A.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). В одном варианте осуществления изобретения ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211). В другом варианте осуществления изобретения ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

В одном варианте осуществления изобретения ингибиторы иммунных контрольных точек представляют собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело против B7-H3 (Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834).

В одном варианте осуществления изобретения ингибиторы иммунных контрольных точек представляют собой ингибитор TIM3 (Т-клеточного домена иммуноглобулина и домена 3 муцина) Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94).

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело против OX40. В одном из вариантов осуществления изобретения антитело против OX40 представляет собой антитело против OX-40. В другом варианте осуществления изобретения антитело против OX40 представляет собой MEDI6469.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело против GITR. В одном варианте осуществления изобретения антитело против GITR представляет собой TRX518.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело против CD137. В одном из вариантов осуществления изобретения антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления изобретения антитело против CD137 представляет собой PF-05082566.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело против CD40. В одном из вариантов осуществления изобретения антитело к CD40 представляет собой CF-870,893.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15(rhIL-15).

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор IDO. В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор IDO представляет

собой индоксимод.

В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинированные терапии, представленные в настоящем документе, включают два или более ингибиторов иммунных контрольных точек, описанных в настоящем документе (включая ингибиторы иммунных контрольных точек того же или другого класса). Более того, описанные здесь комбинированные терапии могут использоваться в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами, как описано в данном документе, где это целесообразно для лечения заболеваний, описанных в данном документе и понятных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленного в настоящем документе, может использоваться в комбинации с одной или несколькими иммунными клетками, экспрессирующими один или несколько рецепторов химерного антигена (CAR) на своей поверхности (например, модифицированная иммунная клетка). Обычно CAR включают внеклеточный домен из первого белка (например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления изобретения, как только внеклеточный домен связывается с целевым белком, таким как опухоль-ассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA), через внутриклеточный сигнальный домен генерируется сигнал, который активирует иммунную клетку, например, для того, чтобы нацелить и убить клетку, экспрессирующую целевой белок.

Внеклеточные домены: Внеклеточные домены CAR связываются с интересующим антигеном. В некоторых вариантах осуществления изобретения внеклеточный домен CAR включает рецептор или часть рецептора, которая связывается с указанным антигеном. В некоторых вариантах осуществления изобретения внеклеточный домен включает или представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть. В конкретных вариантах осуществления изобретения внеклеточный домен содержит или представляет собой одноцепочечный домен Fv(scFv). Одноцепочечный домен Fv может включать, например, V_L , связанный с V_H гибким линкером, где указанные V_L и V_H происходят от антитела, которое связывает указанный антиген.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанного в данном документе, представляет собой опухоль-ассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA). В различных конкретных вариантах осуществления изобретения опухоль-ассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой, без ограничения, Her2, антиген стволовых клеток простаты (PSCA), альфа-фетопротейн (AFP), карциноэмбриональный антиген (CEA), раковый антиген-125 (CA-125), CA19-9, кальретицин, MUC-1, антиген созревания В-клеток (BCMA), белок эпителиальной мембраны (EMA), эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназа, антиген, связанный с меланомой-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (вариант эпидермального фактора роста III), мезотелин, PAP (кислотная фосфатаза простаты), простейин, TARP (белок альтернативной рамки считывания гамма-рецептора Т-клеток), Trp-p8, STEAPI (шеститрансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), жидкий белок макрогенной кистозной болезни (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-А (антиген меланомы распознается Т-лимфоцитами; MART-1), мио-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическая энолаза (NSE), плацентарная щелочная фосфатаза, синаптофиз, тиреоглобулин, фактор транскрипции щитовидной железы-1, димерная форма изофермента пируваткиназы типа M2 (опухоль M2-ПК), аномальный gas белок или аномальный белок p53. В некоторых других вариантах осуществления изобретения ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой интегрин $\alpha v \beta 3$ (CD61), галактин или Ral-B.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой антиген рака/яичка (CT), например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCP1 или TPTE.

В некоторых других вариантах осуществления изобретения ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой углевод или ганглиозид, например, fuc-GMI, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т.п.

В некоторых других вариантах осуществления изобретения ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой альфа-актинин-4, Vage-1, BCR-ABL, слитый белок Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29YBCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, слитый белок dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна-Барра, ETV6-AML1 слитый белок, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, нео-PAP, миозин класса I, OS-9, слитый белок pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфатизомераза, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-M2, gp100 (Pmel17), тирозиназа, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15 (58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены E6 и E7 вируса папилломы человека (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-

4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-рас, 13-Катенин, Мама-1, p16, TAGE, P SMA, CT7, теломераза, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68/KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

В различных конкретных вариантах осуществления изобретения опухоль-ассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой опухолевые антигены, связанные с AML, как описано в S. Anguille et al., *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196.

Другие опухоль-ассоциированные и опухолеспецифические антигены известны квалифицированным специалистам в данной области техники.

Рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с TSA и TAA, полезные для конструирования рецепторов химерного антигена, известны в данной области техники как нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения антиген, распознаваемый внеклеточным доменом рецептора химерного антигена, представляет собой антиген, который обычно не считается TSA или TAA, но который, тем не менее, связан с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В некоторых вариантах осуществления изобретения, например, антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, связанные с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста, цитокины или интерлейкины могут включать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) или интерлейкин-8(IL-8). Опухоли также могут создавать локальную гипоксическую среду. Таким образом, в других конкретных вариантах осуществления изобретения антиген представляет собой фактор, связанный с гипоксией, например, HTF-1 α , HTF-1 β , HTF-2 α , HIF-2 β , HTF-3 α или HTF-3 β . Опухоли также могут вызывать локальное повреждение нормальной ткани, вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы молекулярного паттерна, связанные с повреждением (DAMPs; также известные как алармины). Следовательно, в некоторых других конкретных вариантах осуществления изобретения антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, связанный с хроматином белок с высокой подвижностью, блок 1 группы (FDVIGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин A), S100A9 (MRP14, калгранулин B), сывороточный амилоид A(SAA), или может быть дезоксирибонуклеиновой кислотой, аденозинтрифосфатом, мочевой кислотой или сульфатом гепарина.

Трансмембранный домен: в некоторых вариантах осуществления изобретения внеклеточный домен CAR присоединен к трансмембранному домену полипептида посредством линкерной, спейсерной или шарнирной полипептидной последовательности, например, последовательности CD28 или последовательности CTLA4. Трансмембранный домен может быть получен или производным от трансмембранного домена любого трансмембранного белка и может включать весь такой трансмембранный домен или его часть. В конкретных вариантах осуществления изобретения трансмембранный домен может быть получен или производным, например, из CD8, CD16, рецептора цитокина и рецептора интерлейкина, или рецептора фактора роста или тому подобного.

Внутриклеточные сигнальные домены: в некоторых вариантах реализации внутриклеточный домен CAR представляет собой или включает внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Т-клеток и запускает активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный антигенсвязывающий сигнал, который необходим для активации Т-лимфоцита в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью CAR. Обычно этот домен или мотив включает или является ITAM (мотив активации иммунорецепторного тирозина). ITAM-содержащие полипептиды, подходящие для CAR, включают, например, дзета-цепь CD3 (CD3 ζ или ее части, содержащие ITAM. В конкретном варианте осуществления изобретения внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ . В других конкретных вариантах осуществления изобретения внутриклеточный домен происходит из рецепторной цепи лимфоцитов, комплексного белка TCR/CD3, субъединицы рецептора Fe или субъединицы рецептора IL-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR дополнительно содержит один или несколько костимулирующих доменов или мотивов, например, как часть внутриклеточного домена полипептида. Один или несколько костимулирующих доменов или мотивов могут содержать или могут быть одной или несколькими последовательностями костимулирующего полипептида CD27, костимулирующими полипептидными последовательностями CD28, костимулирующей полипептидной последовательностью OX40 (CD134), совместной -стимулирующей полипептидной последовательностью 4-1BB (CD137) или костимулирующей индуцибельной костимулирующей Т-клеточной (ICOS) полипептидной последовательностью, или другим костимулирующим доменом или мотивом, или любой их комбинацией.

CAR может также содержать мотив выживания Т-клеток. Мотив выживания Т-клеток может быть любой полипептидной последовательностью или мотивом, который способствует выживанию Т-лимфоцита после стимуляции антигеном. В некоторых вариантах осуществления изобретения мотив выживания Т-клеток представляет собой или происходит из CD3, CD28, внутриклеточного сигнального

домена рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-12, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-15, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-21 или внутриклеточного сигнального домена рецептора трансформирующего фактора роста β (TGFP).

Модифицированные иммунные клетки, экспрессирующие CAR, могут представлять собой, например, Т-лимфоциты (Т-клетки, например, CD4+Т-клетки или CD8+Т-клетки), цитотоксические лимфоциты (CTL) или естественные киллеры (NK). Т-лимфоциты, используемые в композициях и способах, представленных в настоящем документе, могут быть интактными Т-лимфоцитами или Т-лимфоцитами, ограниченными МНС. В некоторых вариантах осуществления изобретения Т-лимфоциты представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL). В некоторых вариантах осуществления изобретения Т-лимфоциты были выделены из биопсии опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биопсии опухоли. В некоторых других вариантах осуществления изобретения Т-клетки были выделены или размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, которые будут использоваться для создания модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, могут быть выделены с применением общепринятых в данной области техники обычных методов, например сбора крови с последующим аферезом и, необязательно, опосредованного выделения или сортировки клеток.

Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. В некоторых других вариантах осуществления модифицированные иммунные клетки являются аллогенными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. Если для получения модифицированных Т-лимфоцитов используются аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки, предпочтительно отбирать Т-лимфоциты или NK-клетки, которые снизят вероятность реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD) у индивидуума. Например, в некоторых вариантах реализации вирус-специфические Т-лимфоциты выбирают для получения модифицированных Т-лимфоцитов; ожидается, что такие лимфоциты будут иметь значительно сниженную природную способность связываться с любыми реципиентными антигенами и, таким образом, активироваться ими. В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное реципиентом отторжение аллогенных Т-лимфоцитов может быть уменьшено путем совместного введения хозяину одного или нескольких иммунодепрессантов, например циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосамида или тому подобного.

Т-лимфоциты, например немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3 ζ , и костимулирующий домен CD28, могут быть размножены с использованием антител к CD3 и CD28, например, антител, прикрепленных к шарикам; см., например, патенты США №№ 5,948,893; 6,534,055; 6,352,694; 6,692,964; 6,887,466; и 6 905 681.

Модифицированные иммунные клетки, например модифицированные Т-лимфоциты, могут необязательно содержать "суицидный ген" или "предохранительный переключатель", который позволяет при желании убить практически все модифицированные иммунные клетки. Например, модифицированные Т-лимфоциты в некоторых вариантах осуществления изобретения могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-ТК), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте осуществления изобретения модифицированные Т-лимфоциты содержат индуцибельную каспазу, например, индуцибельную каспазу 9 (icaspase9), например, гибридный белок между каспазой 9 и человеческим связывающим белком FK506, позволяющий димеризацию с использованием специфического низкомолекулярного фармацевтического препарата. См. Straathof et al., Blood 105(11):4247-4254 (2005).

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая форма или соль соединения 1, представленная в настоящем документе, вводится пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы в сочетании с Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR). В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR Т-клетка в комбинации нацелена на антиген созревания В-клеток (BCMA), а в более конкретных вариантах осуществления изобретения CAR Т-клетка представляет собой bb2121 или bb21217. В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR Т-клетка представляет собой JCARH125.

5.5. Фармацевтические композиции.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективные количества одного или нескольких соединений, представленных в настоящем документе, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Соединения могут быть составлены в виде подходящих фармацевтических препаратов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения или в виде стерильных растворов или суспензий для офтальмологического или парентерального введения, а также трансдермальные пластыри и ингаляторы сухого порошка. Обычно описанные выше соединения вводят в фармацевтические композиции с применением методик и процедур, хорошо известных в данной области техники (см., на-

пример, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемых солей смешиваются с подходящим фармацевтическим носителем или наполнителем. В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрации соединений в композициях эффективны для доставки количества при введении, которое лечит, предотвращает или облегчает один или несколько симптомов и/или прогрессирование множественной миеломы.

Обычно композиции составлены для введения разовой дозы. Для составления композиции массовая доля соединения растворяется, суспендируется, диспергируется или иным образом смешивается в выбранном носителе в эффективной концентрации, так что состояние, которое лечат, облегчается или улучшается. Фармацевтические носители или носители, подходящие для введения представленных здесь соединений, включают любые такие носители, известные квалифицированным специалистам в данной области техники как подходящие для конкретного способа введения.

Кроме того, соединения могут быть составлены в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомальные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткань, такие как липосомы, нацеленные на опухоль, также могут быть подходящими в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно приготовить способами, известными квалифицированным специалистам в данной области техники. Например, липосомные композиции могут быть приготовлены методами, известными в данной области техники. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина мозга (молярное соотношение 7:3) внутри колбы. Добавляют раствор соединения, представленного в настоящем документе, в забуференном фосфатом физиологическом растворе, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), и встряхивают колбу до диспергирования липидной пленки. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

Активное соединение включается в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта при отсутствии нежелательных побочных эффектов у пациента, которого лечат. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, описанных в настоящем документе, и затем экстраполирована оттуда на дозировки для людей.

Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от абсорбции, распределения в тканях, инактивации, метаболизма и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, режима дозирования и вводимого количества, а также других факторов, известных квалифицированным специалистам в данной области техники. Например, доставляемого количества достаточно для облегчения одного или нескольких симптомов рака, включая солидные опухоли и опухоли, передающиеся через кровь.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирное масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные агенты, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и агенты для регулирования тонуса, такие как хлорид натрия или декстроза. Препараты для парентерального введения могут быть заключены в ампулы, ручки, одноразовые шприцы или флаконы для однократной или многократной дозы, изготовленные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

В случаях, когда соединения проявляют недостаточную растворимость, можно использовать способы солюбилизации соединений. Такие методы известны квалифицированным специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются, использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), с использованием поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

При смешивании или добавлении соединения(й) полученная смесь может быть раствором, суспензией, эмульсией и т.п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или основе. Эффективная концентрация достаточна для облегчения симптомов заболевания, расстройства или состояния, из которого проводится лечение, и может быть определена эмпирически.

Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, а также пероральные растворы или суспензии, а также масляные водные эмульсии, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли составляют и вводятся в виде единичных дозированных форм или множественных дозированных форм. Используемые здесь формы единичных доз относятся к физически дискретным единицам, подходящим для людей и животных и упа-

кованным индивидуально, как известно в данной области. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество терапевтически активного соединения, достаточного для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, носителем или разбавителем. Примеры стандартных дозированных форм включают ампулы и шприцы, а также индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Формы единичных доз можно вводить дробно или кратно. Форма с множественными дозами представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в отдельных стандартных дозированных формах. Примеры форм с множественными дозами включают флаконы, флаконы с таблетками или капсулами или флаконы с пинтами или галлонами. Следовательно, форма множественной дозы представляет собой множество единичных доз, которые не разделены в упаковке.

Могут быть приготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005 до 100%, а остальное составляет нетоксичный носитель. Для перорального введения фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию получают путем включения любого из обычно используемых вспомогательных веществ, таких как, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмалы, стеарат магния, тальк, производные целлюлозы, кросскармеллозы натрия, глюкозы, сахарозы, карбонат магния или сахарин натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и препараты с замедленным высвобождением, такие как, помимо прочего, имплантаты и микрокапсулированные системы доставки, а также биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфиры, полимолочная кислота и другие. Способы приготовления этих композиций известны квалифицированным специалистам в данной области техники.

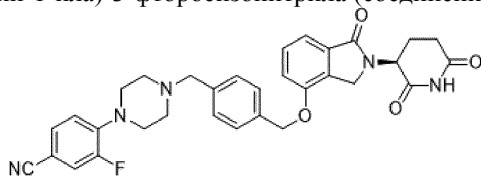
Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы с замедленным высвобождением или покрытия.

Композиции могут включать другие активные соединения для получения желаемых комбинаций свойств. Предлагаемые здесь соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, также можно с успехом вводить в терапевтических или профилактических целях вместе с другим фармакологическим агентом, известным в общей области техники, ценным при лечении одного или нескольких заболеваний или медицинских состояний, о которых идет речь, как указано выше, такие как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в данном документе.

6. Примеры

Некоторые варианты осуществления изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

6.1. Синтез (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ила)-3-фторбензонитрила (соединение 1).



трет-Бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноат. К раствору (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5-трет-бутокси-5-оксопентановой кислоты (150 г, 445 ммоль) в 1,4-диоксане (1,50 л) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (155 г, 711 ммоль), пиридин (70,3 г, 889 ммоль) и бикарбонат аммония (105 г, 1,33 моль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (5,0 л) и воде (5,0 л), органический слой отделяли и промывали HCl (3,0 мл, 1 н.), насыщенным бикарбонатом натрия (3,0 л), рассолом (3,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (450 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР 400 МГц DMSO-d₆ δ: 7,35-7,30 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,01 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 2,20 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

трет-Бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (112 г, 333 ммоль) в метаноле (1,0 л) добавляли 10% палладий на угле (15 г) под азотом. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (40 psi) при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая неочищенный трет-бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР 400 МГц DMSO-d₆ δ: 7,30 (c, 1H), 6,95 (c, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,38 (c, 9H).

Метил-3-гидрокси-2-метилбензоат. Четыре партии (по 200 г каждая) обрабатывали параллельно. К раствору 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (200 г, 1,31 моль) в метаноле (4,0 л) добавляли концентрированную серную кислоту (47,7 г, 486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали до 800 мл. Полученную смесь охлаждали до 20°C и медленно выливали в воду (400 мл) в течение 30 мин. Добавляли воду (1200 мл) при 20°C в течение 3 ч и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией (четыре партии объединены) и трижды промывали водой/метанолом (1000 мл, 9:1) или до тех пор, пока фильтрат не достигнет pH>3. Твердое вещество сушили в вакууме при 45°C до получения метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (700 г, выход 80,4%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР: 400 МГц DMSO-d₆ δ: 9,70 (s, 1H), 7,18 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,09 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Метил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилбензоат. Две партии (по 240 г каждая) обрабатывали параллельно. К раствору метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (240 г, 1,44 моль) в N,N-диметилформамиде (1,40 л) добавляли имидазол (246 г, 3,61 моль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (238 г, 1,58 моль) при 5°C. После добавления смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 6 ч. Добавляли изопропилацетат (1700 мл), а затем медленно добавляли воду (2000 мл), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученную смесь перемешивали с последующим отделением органической фазы. Объединенные органические слои (две партии объединенных) промывали водой (1700 мл×3) и концентрировали до ~1500 мл (KF<0,05%). Продукт хранили в виде раствора изопропилацетата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил 2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксибензоат. Две партии (~375 г каждая) обрабатывали параллельно. К изопропилацетатному раствору метил 3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилбензоата (~375 г, 1,34 моль) добавляли N-бромсукцинимид (274 г, 1,54 моль) и азобисизобутиронитрил (4,40 г, 26,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение не менее 1 ч и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и выдерживали при 20°C не менее 1 ч. Две партии твердого вещества (сукцинимид) удаляли фильтрованием и промывали изопропилацетатом (700 мл). Фильтрат промывают насыщенным раствором сульфата натрия (700 г) в воде (6000 мл), затем водой (1500 мл). Органический слой перегоняли в вакууме при 45°C досуха, получая метил 2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксибензоат (920 г, выход 95,5%) в виде темно-оранжевого масла. ¹H ЯМР: 400 МГц DMSO-d₆ δ: 7,45 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,29 (s, 6H).

трет-Бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата (130 г, 643 ммоль) в ацетонитриле (4,0 л) добавляли метил 2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксибензоат (210 г, 584 ммоль) и диизопропилэтиламин (113 г, 877 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части ацетонитрила, остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (2,0 л) и воде (1,5 л), органический слой промывали насыщенным монофосфатом калия (1,0 л×2), рассолом (1,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный трет-бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат (524 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил (4S)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата (275 г, 613 ммоль) в метаноле (2,0 л) добавляли тригидрат фторида тетрабутиламония (38,7 г, 123 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части метанола, и остаток растворяли в дихлорметане/воде (3 л/2 л). Органический слой отделяли и промывали рассолом (1,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали на колонке с силикагелем, получая продукт (260 г). Продукт добавляли в ацетонитрил (750 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до 18°C и перемешивали еще 2 ч. Твердое вещество фильтровали и осадок сушили, получая трет-бутил (4S)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (248 г, 60,5% выхода) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР 400 МГц DMSO-d₆ δ: 10,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,49-4,28 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).

4-(4-(4-Хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. 1,4-бис(хлорметил)бензол (51,2 г, 292 ммоль) помещали в колбу с ацетонитрилом (195 мл) и N,N-диметилформамид (195 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до растворения всех твердых веществ. Затем добавляли диизопропиламин (51,1 мл, 292 ммоль) вместе с 3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрилом (20 г, 97 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся смесь распределяли между этилацетатом (1,0 л), водой (700 мл) и рассолом (300 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Летучие органические вещества объединяли и удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли

в минимальном количестве дихлорметана и очищали на колонке с силикагелем (0-100% этилацетата в гексане, более 3 л). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана и очищали второй раз на колонке с силикагелем (10% изократический этилацетат в гексане более 800 мл, затем 20-80% этилацетат в гексане более 4 л). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (22,7 г, 66,0 ммоль, выход 67,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,33-7,39 (m, 5H) 7,29 (d, $J=1,96$ Гц, 1H) 7,25 (d, $J=1,96$ Гц, 1H) 6,91 (t, $J=8,56$ Гц, 1H) 4,60 (s, 2H) 3,58 (s, 2H) 3,19-3,27 (m, 4H) 2,58-2,66 (m, 4H). MS (ESI) m/z 344.2 $[\text{M}+1]^+$.

(S)-трет-бутил-5-амино-4-(4-((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. (S)-трет-бутил-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (22,05 г, 65,9 ммоль) помещали в колбу с 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрилом (22,67 г, 65,9 ммоль), карбонатом калия (18,23 г, 132 ммоль) и N, N-диметилформамидом (330 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли между этилацетатом (900 мл), водой (600 мл) и рассолом (200 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (600 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 20% этилацетатом в гексане и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (S)-трет-бутил-5-амино-4-(4-((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноатом (44,02 г, 68,6 ммоль, выход 104%) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход был немного выше количественного, поскольку оставалось некоторое количество DMF. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,43-7,49 (m, 2H) 7,40 (s, 4H) 7,36 (dd, $J=8,38, 1,28$ Гц, 1H) 7,29 (d, $J=1,96$ Гц, 1H) 7,26 (d, $J=1,83$ Гц, 1H) 7,11 (dd, $J=7,64, 1,16$ Гц, 1H) 6,92 (t, $J=8,50$ Гц, 1H) 6,23 (br s, 1H) 5,24-5,32 (m, 1H) 5,15 (s, 2H) 4,86-4,94 (m, 1H) 4,38-4,55 (m, 2H) 3,61 (s, 2H) 3,18-3,32 (m, 4H) 2,58-2,70 (m, 4H) 2,09-2,47 (m, 4H) 1,43 (s, 8H). MS (ESI) m/z 642,4 $[\text{M}+1]^+$.

(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (соединение 1). (S)-трет-бутил-5-амино-4-(4-((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (12,1 г, 18,86 ммоль) помещали во флакон с ацетонитрилом (189 мл) и бензолсульфоновой кислотой (3,96 г, 24,51 ммоль). Реакционную смесь помещали под вакуум и продували азотом. Это повторяли еще раз, а затем смесь нагревали до 85°C в течение ночи в атмосфере азота. Теплую реакционную смесь выливали непосредственно в 2 делительные воронки, содержащие дихлорметан (1000 мл) и этилацетат (300 мл). К этой смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (900 мл), воду (100 мл) и рассол (450 мл). Органический слой выделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (800 мл) и этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Очистка стандартными методами дала указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,96 (s, 1H) 7,68 (dd, $J=13,45, 1,83$ Гц, 1H) 7,56 (dd, $J=8,44, 1,83$ Гц, 1H) 7,43-7,52 (m, 3H) 7,29-7,39 (m, 4H) 7,11 (t, $J=8,80$ Гц, 1H) 5,24 (s, 2H) 5,11 (dd, $J=13,20, 5,14$ Гц, 1H) 4,22-4,46 (m, 2H) 3,54 (s, 2H) 3,12-3,22 (m, 4H) 2,85-2,97 (m, 1H) 2,53-2,62 (m, 2H) 2,38-2,48 (m, 2H) 1,93-2,03 (m, 1H). MS (ESI) m/z 568,2 $[\text{M}+1]^+$.

Перекристаллизация для получения формы К соединения 1. (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил растворяли в ацетоне (35 л/кг) и фильтровали для повышения хиральной чистоты. Фильтрат пропускали через фильтр 0,45 мкм в чистый реактор. После перегонки (целевой объем 15 л/кг) добавляли воду (2 л/кг) для создания перенасыщения. Партию засеивали формой К и выдерживали при постоянной температуре с мокрым помолом через контур рециркуляции при 40°C. Воду (6 л/кг) загружали с постоянной скоростью 1 (л/кг)/ч при мокром помолу при пониженной скорости наконечника. Партию охлаждали до 25°C и затем выдерживали в течение 3 ч. Партию фильтровали, промывали и сушили. Выполняли влажное старение с последующим измельчением с образованием (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил в виде формы К. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,96 (s, 1H) 7,68 (dd, $J=13,45, 1,83$ Гц, 1H) 7,56 (dd, $J=8,44, 1,83$ Гц, 1H) 7,43-7,52 (m, 3H) 7,29-7,39 (m, 4H) 7,11 (t, $J=8,80$ Гц, 1H) 5,24 (s, 2H) 5,11 (dd, $J=13,20, 5,14$ Гц, 1H) 4,22-4,46 (m, 2H) 3,54 (s, 2H) 3,12-3,22 (m, 4H) 2,85-2,97 (m, 1H) 2,53-2,62 (m, 2H) 2,38-2,48 (m, 2H) 1,93-2,03 (m, 1H). MS (ESI) m/z 568,2 $[\text{M}+1]^+$.

6.2. Антипролиферативные эффекты при множественной миеломе.

Материалы для клеточных культур: клеточные линии множественной миеломы человека были приобретены у поставщиков и культивированы при 37°C с 5% CO_2 в среде, как указано в табл. 1. Линии клеток, устойчивых к леналидомиду и помалидомиду, были получены способами, как в общем описано ранее (Lopez-Girona et al., *Leukemia* 2012; 26(11): 2335). Все клеточные линии сохраняли в логарифмической фазе, а плотность и жизнеспособность клеток контролировали по исключению трипанового синего

с использованием анализатора жизнеспособности клеток Vicell XR (Beckman Coulter, Brea, CA).

Таблица 1

Протестированные клеточные линии множественной миеломы

Клеточная линия ММ	Поставщик/Источник	Номер каталога	Условия культивирова ния
NCI-H929	ATCC (Manassas, VA)	CRL-9068	RPMI-1640, 10% FBS
NCI-H929-1051	разработан собственными силами, устойчив к леналидомиду	НД	RPMI-1640, 10% FBS
OPM2	DSMZ (Braunschweig, Germany)	ACC-50	RPMI-1640, 10% FBS
OPM2-P10	разработан собственными силами, устойчивость к помалидомиду 10 мкМ	НД	RPMI-1640, 10% FBS

Приготовление растворов исследуемого препарата: соединение 1 помещали в черные 384-луночные планшеты (Corning Inc.) до конечного объема DMSO 0,1%, предполагая максимальный объем 50 мкл. 10-точечная доза-реакция, начинающаяся с 10 мкМ с разведением 1:3, была напечатана в двух экземплярах с помощью акустического дозирования с использованием платформы EDC ATS-100. В качестве альтернативы использовали 10-точечный ответ на дозу, начиная с 10 мкМ при разведении 1:10 или начиная со 100 нМ при разведении 1:3.

Анализ пролиферации клеток: влияние соединения 1 на пролиферацию/жизнеспособность линий гематологических клеток (табл. 1) оценивали после 120 ч инкубации с использованием CTG (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Линии гематологических клеток распределяли в планшеты с соединениями с помощью дозатора Multidrop Combi Reagent Dispenser (Thermo Scientific, Waltham, MA) в концентрации $0,1 \times 10^6$ клеток на мл в общем объеме 50 мкл. Через 120 ч 25 мкл CTG на лунку распределяли с помощью Multidrop Combi Reagent Dispenser, и высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ) жизнеспособными клетками измеряли в виде относительных единиц люминесценции через 30 мин с использованием платформы Envision.

Результаты.

Соединение 1 демонстрирует антипролиферативную активность в отношении клеточных линий ММ. Линии клеток ММ, выбранные для этого исследования, были линиями, чувствительными и устойчивыми к леналидомиду и/или помалидомиду (табл. 1), два агента, одобренные для лечения пациентов с миеломой. Пролиферацию оценивали с помощью теста CellTiter-Glo®. Результаты для культур, инкубированных с соединением 1, нормализовали к результатам для контрольных культур для каждой клеточной линии. IC₅₀ для ингибирования роста клеток соединением 1 определяли для каждой клеточной линии с использованием программного обеспечения ActivityBase. Соединение 1 сильно ингибировало пролиферацию клеток в четырехклеточных линиях, что было определено количественной оценкой уровней АТФ, присутствующих в среде, через 120 ч. Значения антипролиферативной IC₅₀ соединения 1 находились в диапазоне от 0,07 до 4,3 нМ (табл. 2). Соединение 1 показало очень сильную антипролиферативную активность против множественной миеломы даже в отношении клеточных линий, устойчивых к леналидомиду и/или помалидомиду.

Таблица 2

Ингибирование роста клеток соединением 1 в клеточных линиях ММ в жидкой культуре

Соед. №	NCI-H929	NCI-H929.1051	OPM-2	OPM-2.P10
	120ч	120ч	120ч	120ч
	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀
1	0,07 нМ	1,0 нМ	0,07 нМ	4,3 нМ

6.3. Нецелевые эффекты соединения 1.

α 1-Адренорецепторы и дофаминовые D2-рецепторы.

Методы.

Связывание и функциональные анализы для α 1-адренергических и дофаминовых D2 рецепторов были выполнены Eurofins Ceter в соответствии с их методами.

α 1-Адренергический рецептор. Связывание при 10 мкМ. В анализе связывания оценивали сродство испытуемого препарата к неселективному α 1-адренергическому рецептору в коре головного мозга крысы. Мембранные гомогенаты коры головного мозга инкубировали в двух экземплярах в течение 60 мин

при комнатной температуре с 0,25 нМ [^3H] празозином в отсутствие или в присутствии исследуемых образцов при 10 мкМ. После периода инкубации образцы фильтровали через фильтры из стекловолокна, фильтры сушили и затем подсчитывали радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика. Результаты выражены как средний процент ингибирования связывания контрольного радиолиганда.

Связывание IC_{50} . Для определения IC_{50} связывания неселективного $\alpha 1$ -адренергического рецептора различные концентрации тестируемого вещества инкубировали в двух экземплярах с 0,25 нМ [^3H] празозином. Ранее сообщалось о соединении 3-(4-((4-(4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (пример 5,285 в патенте США № 8,518,972) (соединение А) испытывали при 0,01-30 мкМ. Соединение В, S-энантиомер соединения А, тестировали при 0,0003-10 мкМ. Соединение 1 анализировали при 0,03-100 мкМ. Радиоактивность измеряли, как описано выше. IC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинное ингибирование контрольного специфического связывания.

Антагонистическая активность. Антагонистические эффекты тестируемых соединений на адренергические рецепторы α_{1A} и α_{1B} измеряли с использованием трансфицированных человеческими рецепторами клеток яичника китайского хомячка (СНО). Активность антагониста определяли путем измерения эффекта соединения на индуцированную агонистом (адреналином) мобилизацию кальция в анализе рецептора α_{1A} или уровни сАМР в анализе рецептора α_{1B} . В этих экспериментах клетки СНО инкубировали в двух экземплярах при комнатной температуре с испытуемым веществом и адреналином при 3 нМ в анализах рецептора α_{1A} или при 3000 нМ в анализе рецептора α_{1B} . Соединение А тестировали в анализе рецептора α_{1A} при 0,01-30 мкМ. Соединение В тестировали в анализах рецепторов α_{1A} и α_{1B} при 0,0003-30 мкМ. Соединение 1 анализировали в концентрации от 0,03 до 30 мкМ в анализе рецептора α_{1A} и от 0,03 до 100 мкМ в анализе рецептора α_{1B} . В анализе рецептора α_{1A} уровни цитозольного кальция измеряли флуорометрически с использованием флуоресцентного зонда Fluo4 Direct. Уровни внутриклеточного сАМР в анализе с адренергическим рецептором α_{1B} измеряли с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC_{50} антагониста определяли как концентрацию, вызывающую половинное подавление ответа контрольного агониста.

Рецептор дофамина D2. Связывание при 10 мкМ. В анализе связывания оценивали сродство испытуемых образцов к рецептору дофамина D2 в трансфицированных клетках эмбриональной почки человека (НЕК)-293. Для определения связывания в анализе рецептора D_{2S} тестируемый продукт инкубировали с 0,3 нМ [^3H] метилспипероном или 1 нМ [^3H]7-гидрокси-2-N,N-дипропиламинотетралином (7-OH-DPAT). [^3H] метилспиперон в концентрации 0,3 нМ также использовали в качестве контрольного лиганда в анализе связывания D_{2L} . Гомогенаты клеточных мембран инкубировали в двух экземплярах при комнатной температуре в течение 60 мин с лигандом в отсутствие или в присутствии тестируемых образцов при 10 мкМ. После периода инкубации образцы фильтровали через фильтры из стекловолокна, фильтры сушили и затем подсчитывали радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика. Результаты выражены как средний процент ингибирования связывания контрольного радиолиганда.

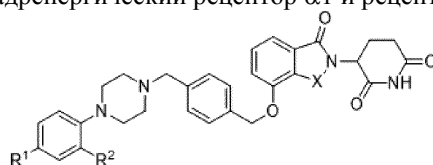
Связывание IC_{50} . Для определения IC_{50} связывания в анализах рецептора D2 тестировали НЕК-293, как описано выше, но с различными концентрациями тестируемого вещества. Соединение А тестировали при 0,01-30 мкМ в анализе связывания радиолиганда D_{2S} . Соединение В тестировали при 0,0003-10 мкМ в анализах связывания D_{2S} и D_{2L} . Соединение 1 тестировали при 0,03-100 мкМ в анализе D_{2S} и 0,01-100 мкМ в анализах D_{2L} . IC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинное ингибирование контрольного специфического связывания.

Агонистическая активность. Агонизм тестируемых соединений в отношении рецептора дофамина D_{2S} оценивали с использованием клеток НЕК-293, трансфицированных человеческим рецептором. Активность агонистов определяли путем измерения влияния соединения на модуляцию импеданса. В этих экспериментах клетки НЕК-293 инкубировали в двух экземплярах при 28°C с тестируемым изделием. Соединение А тестировали при 0,01-30 мкМ. Соединение В тестировали при 0,0003-10 мкМ, в то время как соединение 1 тестировали при 0,01-10 мкМ. Допамин (3 мкМ) использовали в качестве контрольного агониста. Измерения импеданса контролировали в течение 10 мин после добавления лиганда с помощью клеточной диэлектрической спектроскопии. EC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половину максимального ответа по сравнению с ответом на контрольный агонист (допамин).

Результаты. Связывание при 10 мкМ на $\alpha 1$ адренергических рецепторах и дофаминовых D_{2S} -рецепторах оценивали для соединения 1, соединения А, соединения В и ряда соединений, примеры которых приведены в патенте США No. 8 518 972 (как указано их номером примера пр.) (табл. 3). В то время как ранее раскрытые соединения полностью ингибировали связывание лиганда на обоих рецепторах, неожиданно соединение 1 показало значительно уменьшенную способность ингибировать связывание лиганда, показывая только 67/62% ($\alpha 1$ -адренергический рецептор) и 55/52% (допамин D_{2S}) ингибирования связывания лиганда, соответственно.

Таблица 3

Влияние соединения А, соединения В, соединения 1 и ранее описанных соединений на адренергический рецептор $\alpha 1$ и рецептор дофамина D_{2s}



Соед. №	R ¹	R ²	X	Стерео	Адренергический	Дофамин D _{2s}
					$\alpha 1$	
					% Инг. (@10 мкМ)	% Инг. (@10 мкМ)
1	CN	F	CH ₂	S	62	52
A	F	F	CH ₂	рац	102	99
B	F	F	CH ₂	S	98	99
Эксп. 5.229	H	H	CH ₂	рац	98,3	98,7
Эксп. 5.273	F	H	CH ₂	рац	100,3	94,7
Эксп. 5.289	F	H	CO	рац	97,9	92,4

6.4. Аналитические методы.

Ниже представлены типичные условия измерения.

Дифференциальная сканирующая калориметрия.

Термический анализ Q2000. Закрытые (герметично закрытые) золотые тигли или алюминиевые тигли с точечным отверстием; образец заполнен в условиях окружающей среды; скорость нагрева 5 или 10 К мин⁻¹; диапазон от -50 до 300°C (иногда прекращается раньше).

Динамическая сорбция пара.

Проект измерительной техники (ныне ProUmid) SPS11-100n. Образец помещали на алюминиевый держатель поверх микровесов и давали ему уравновеситься при относительной влажности 50% перед запуском одной из следующих предварительно определенных программ влажности (1 цикл):

- выдержать 2 ч при 50% относительной влажности,
- понизить влажность -5% отн. вл. ч⁻¹ в течение 10 ч (т.е. от 50 до 0%),
- выдержать 5 ч при 0% относительной влажности,
- увеличить влажность +5% отн. влажность ч⁻¹ в течение 19 ч (т.е. от 0 до 95%),
- выдержать 5 ч при 95% относительной влажности,
- понизить влажность -5% отн. вл. ч⁻¹ в течение 9 ч (т.е. от 95 до 50%),
- выдержать 2 ч при относительной влажности 50% или
- выдержать 2 ч при 50% относительной влажности,
- увеличить влажность +5% отн. влажность ч⁻¹ в течение 9 ч (т.е. от 50 до 95%),
- выдержать 5 ч при 95% относительной влажности,
- понизить влажность -5% отн. вл. ч⁻¹ в течение 19 ч (т.е. от 95 до 0%),
- выдержать 5 ч при 0% относительной влажности,
- увеличить влажность +5% отн. влажн. ч⁻¹ в течение 10 ч (т.е. от 0 до 50% отн. влажн.),
- выдержать 2 ч при относительной влажности 50%.

Классификация гигроскопичности основана на приросте массы при относительной влажности 85% по отношению к исходной массе следующим образом: расплывающийся (количество адсорбированной воды, достаточное для образования жидкости), очень гигроскопичный (увеличение массы $\geq 15\%$), гигроскопичный (увеличение массы $< 15\%$, но $\geq 2\%$), слегка гигроскопичен (увеличение массы $< 2\%$, но $\geq 0,2\%$) или негигроскопичен (увеличение массы $< 0,2\%$).

Фурье-рамановская спектроскопия.

Bruker MultiRAM (с программным обеспечением OPUS 7.0). Nd: YAG, возбуждение 1064 нм, номинальная мощность лазера 300 мВт, Ge детектор, 64 сканирования, спектральный диапазон 3500-100 см⁻¹, используемый для анализа, разрешение 2 см⁻¹. Образцы измеряли через усеченные стеклянные ЯМР-

трубки.

¹H ЯМР.

Bruker DPX300. Спектры ЯМР ¹H регистрировали с использованием частоты протонов 300,13 МГц, импульс возбуждения 30° и задержка рецикла 1 с. Было собрано шестнадцать сканированных изображений, и в качестве растворителя использовали дейтерированный DMSO.

HPLC.

Прибор для ВЭЖХ Agilent Series 1100 с дегазатором Agilent 1260 Infinity и программным обеспечением Chromeleon версии 6.8.

Порошковая дифракция рентгеновских лучей.

Stoe Stadi P. Медное излучение K α 1, 40 кВ/40 мА. Детектор Mythen1K, режим пропускания, изогнутый монохроматор Ge, величина шага 0.02° 2 θ , время шага 12 с, диапазон сканирования 1,5-50,5°2 θ с шагом детектора 1°2 θ в режиме пошагового сканирования.

Каждый образец (25-40 мг порошка) помещали между двумя листами фольги из ацетата целлюлозы, которые были разделены металлической шайбой (толщиной 0,4 мм, внутренним диаметром 12 мм). Этот сэндвич-элемент был перенесен в специальный держатель образцов для сильнодействующих веществ (SCell), который снова был запечатан ацетатной фольгой. При приготовлении образцов не применялась специальная обработка. Для всех измерений использовалась атмосфера окружающего воздуха, и каждый образец вращался во время измерения.

Индексацию дифрактограмм проводили с помощью пакета X'Pert HighScore Plus от PANalytical. Таблицы пиков для дифрактограмм были созданы с использованием программного обеспечения Bruker EVA (версия 14, 0, 0, 0) и выполнения вычитания фона с последующим поиском пика. Сообщаются только пики со значениями θ ниже 40° 2 θ , которые имеют значительную интенсивность.

Определение растворимости.

1 мл буфера или сверхчистой (удельное сопротивление $\geq 18,2$ М Ω см) воды добавляли к предварительно взвешенной аликвоте примерно в двадцать миллиграммов измеряемого вещества. Полученные суспензии перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре с помощью магнитной мешалки. Суспензии центрифугировали и фильтровали через фильтры PVDF Millipore 0,2 мкм и концентрацию каждого фильтрата (т.е. насыщенного раствора) определяли с использованием обычного метода HPLC. pH каждого насыщенного раствора измеряли с помощью pH-метра Metrohm 713.

TG-FTIR.

Термомикровесы Netzsch TG 209 с ИК-Фурье-спектрометром Bruker IFS28 или Vector 22. Алюминиевый тигель (с микроотверстием), атмосфера N₂, скорость нагрева 10 К мин⁻¹, диапазон от 25°C до 350°C.

TG/DTA.

Приблизительно 5 мг материала отвешивали в открытую алюминиевую чашу и загружали в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 20 до 300°C, в течение этого времени регистрировали изменение веса образца вместе с любыми дифференциальными тепловыми событиями (DTA). В качестве продувочного газа использовался азот с расходом 300 см³/мин.

6.5. Скрининг полиморфизма свободных оснований № 1.

Поиск полиморфных форм свободного основания соединения 1 был проведен из пятнадцати растворителей и двадцати одной смеси растворителей с использованием таких методов, как уравнивание суспензии (при различных температурах), испарение, кристаллизация при охлаждении, осаждение, диффузия пара и диффузия пара. Кроме того, было предпринято множество экспериментов по сушке/десольватации, а также применялась механическая и термическая обработка.

Эксперименты по уравниванию суспензии проводились с использованием различных растворителей, температур и продолжительности. Эксперименты при более низких температурах способствуют образованию сольватов, в то время как эксперименты при более высоких температурах могут помочь преодолеть кинетические барьеры для взаимного превращения. После завершения экспериментов только что отфильтрованные образцы обычно характеризовали с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния, а выбранные образцы впоследствии характеризовали с помощью PXRD, TG-FTIR, ¹H-ЯМР-спектроскопии и/или DSC.

Эксперименты по испарению проводились из пяти растворителей и одной смеси в лабораторных условиях. Хотя использовались очень низкие скорости испарения, четыре продукта были аморфными.

Эксперименты по кристаллизации с охлаждением: горячие насыщенные растворы соединения 1 были приготовлены в семи различных растворителях/смесях. При неконтролируемом охлаждении в большинстве экспериментов наблюдалось относительно быстрое осаждение (менее чем за сутки).

Эксперименты по осаждению были предприняты как путем добавления антирастворителя к концентрированным растворам соединения 1, так и путем добавления концентрированного раствора соединения 1 в ванну с антирастворителем. Немедленного выпадения осадков не наблюдалось ни в одном из случаев. В одном эксперименте (МЕК в качестве растворителя и ТВМЕ в качестве антирастворителя) в конечном

итоге наблюдалось осаждение (форма Н) после одиннадцати дней последующего перемешивания при комнатной температуре. В остальных экспериментах прозрачные растворы использовали в качестве исходных материалов для экспериментов по удалению диффузии пара.

Эксперименты по диффузии пара проводили путем растворения соединения 1 в растворителе в открытом флаконе и помещения этого флакона в ванну с более летучим антирастворителем, который смешивается с растворителем. Затем всю систему закрывали для создания атмосферы, насыщенной антирастворителем при комнатной температуре. Диффузия летучего антирастворителя в раствор должна снизить растворимость соединения и потенциально привести к медленному осаждению.

Эксперимент по удаленной диффузии пара (обратная диффузия пара) проводили путем растворения соединения 1 в смеси растворитель/антирастворитель, в которой растворитель был более летучим компонентом. Образец оставляли открытым в условиях окружающей среды, чтобы обеспечить частичное испарение, и, поскольку более летучий растворитель испаряется быстрее, растворимость со временем должна уменьшаться, что приводит к осаждению.

Эксперименты по сушке/десольватации: из-за сольвофильной природы соединения 1 большинство продуктов содержало остаточный растворитель, что затрудняло различие сольватов (стабильных или лабильных) от потенциальных несольватированных форм, которые были не полностью высушены. В попытке идентифицировать истинные безводные формы, отдельные классы были воспроизведены и впоследствии высушены при 40°C в вакууме в течение ночи. Образцы сушили отдельно, чтобы избежать перекрестного загрязнения. Полученные продукты анализировали с помощью PXRD и TG-FTIR. Процедура сушки во многих случаях была успешной, но часто приводила к потере кристалличности и/или изменению твердой формы, указывая на то, что большинство исходных образцов действительно были сольватами, которые не были стабильными в условиях сушки. Однако было обнаружено, что сольваты формы Н достаточно стабильны и не меняют форму при сушке, а гидрат формы К показывает только небольшие сдвиги в положениях отражений, соответствующие дегидратации до формы К'.

Хранение при контролируемой относительной влажности: в следующей таблице описаны результаты хранения формы К и формы К' соединения 1 при относительной влажности 17%, чтобы помочь сузить критический диапазон активности воды для взаимного превращения гидратированной и дегидратированной форм. Позднее диапазон был сужен до $a_{H_2O}=0,11-0,22$, при этом форма К' была более стабильной при более низкой активности воды ($a_{H_2O}\leq 0,11$), а форма К - при более высокой ($a_{H_2O}\geq 0,22$).

Таблица 4

Эксперименты по хранению при контролируемой влажности для соединения 1			
Исходный материал	Условия хранения		Результат PXRD
Форма К'	хранится	при относительной влажности 17% и к.т. 2,5 дня	форма К
Форма К	хранится	при относительной влажности 17% и к.т. 5,5 дня	форма К

Термическая обработка твердых форм: в следующей таблице суммированы два эксперимента, проведенных с использованием термической обработки без растворителя форм соединения 1. Целью этих экспериментов было определить, соответствует ли эндотерма при 225°C, наблюдаемая во многих экспериментах DSC, плавлению рацемата соединения 1 или было ли это полиморфной формой соединения 1. Два эксперимента включали получение различных твердых форм соединения 1, аморфной формы и формы Е. Полученные продукты впоследствии нагревали до температур, при которых наблюдались экзотермические явления в термограммах DSC. Оба эксперимента подтвердили, что рацемат образуется при нагревании.

Таблица 5

Термическая обработка твердого соединения 1		
Исходный материал	Термическая обработка	Результат PXRD
аморфный	нагревают в потоке N ₂ до 180°C и	рацематная

	выдерживают 10 мин; быстро охлаждают до комнатной температуры; нагревают до 200 °C и выдерживают 10 мин; быстро охлаждают до комнатной температуры.	форма
Форма Е	нагревают в потоке N ₂ до 200°C и выдерживают несколько минут; быстро охлаждают до комнатной температуры.	рацематная форма
	рацематная форма	

Рацемизация соединения 1 во время анализа DSC была подтверждена нагреванием образцов до различных температур и анализом этих образцов методом хиральной ВЭЖХ, а также сравнением точки плавления с чистым образцом рацемата соединения 1. При нагревании образца до 160°C хиральная чистота практически не изменилась (96,1% площади при 160°C по сравнению с исходным 97,1%). Это подтверждает интерпретацию резкого эндотерма, наблюдаемого на термограмме DSC при температуре около 152,6°C, как расплава энантиомера. Между 160-218°C происходит постепенное превращение энантиомера в рацемат вместе с перекристаллизацией рацемата. Это объясняет неустойчивую базовую линию в этом диапазоне температур и небольшую широкую эндотерму, наблюдаемую при температуре около 197,1°C. Рацемизация почти завершается при 218°C, после чего следует плавление рацемата, соответствующее второй острой эндотерме, наблюдаемой на термограмме DSC при примерно 226,7°C. Эта точка плавления соответствует максимальной температуре плавления (около 225,6°C) чистого рацемата соединения 1.

Рацемизация соединения 1 во время анализа DSC была также подтверждена микроскопией на горячем столике. Микроскопические изображения при нагревании образца соединения 1 на горячем столике показали следующее: Отдельные частицы соединения 1 в сухом состоянии было трудно разделить по отдельности и визуализировались как темные комки. Никаких заметных изменений не было замечено при нагревании образца до 151°C, когда некоторые из более мелких комков начали плавиться. Соединение полностью расплавилось при повышении температуры до 153°C. Это соответствует расплаву энантиомера. Между 170 и 212°C произошла рацемизация и перекристаллизация лекарства, как указано в эксперименте DSC. При дальнейшем нагревании до 220°C наблюдалось полное плавление рацемата. Результаты микроскопии с горячим столиком достаточно хорошо согласуются с тепловыми явлениями, наблюдаемыми с помощью DSC и подтвержденными хиральной хроматографией, описанной выше.

Эксперимент по механическому напряжению: в следующей таблице описаны три эксперимента, включающих механическое напряжение формы А и/или формы В соединения 1 в виде свободного основания путем измельчения в ступке и пестике. При измельчении одного полиморфа в течение двух минут изменений полиморфной формы не наблюдалось. Когда оба полиморфа измельчали вместе в течение десяти минут, кристалличность значительно уменьшалась, но кристаллическая часть образца оставалась смесью двух форм.

Таблица 6

Механическая обработка соединения 1		
Исходный материал	Механическая обработка	Результат PXRD
Форма А	измельчить пестиком в ступке в течение 2 мин	без изменения полиморфной формы; возможно небольшое снижение кристалличности
Форма В	измельчить пестиком в ступке в течение 2 мин	без изменений полиморфной формы
Форма А и форма В	измельчить пестиком в ступке 10 мин	потеря кристалличности; осталась смесь двух полиморфов

Обобщение результатов скрининга полиморфизма свободного основания № 1.

Эндотерма около 225°C, которая наблюдалась на многих термограммах DSC, приписывается плавлению рацемата соединения 1. Такой эндотерме обычно предшествует экзотермическое событие, которое предположительно связано с кристаллизацией рацемата и, возможно, включает саму рацемизацию.

Форма А свободного основания соединения 1, вероятно, представляет собой безводный и слегка гигроскопичный полиморф с температурой плавления приблизительно 146,4°C (начало при 137,7°C, $\Delta H \approx 49,7 \text{ J g}^{-1}$). Он превращается в другие формы при суспендировании во всех испытанных системах растворителей и был получен только десольватацией сольвата/гидрата формы Е (хотя другие твердые формы также могут быть получены десольватацией образцов формы Е). Измельчение формы А пестиком в ступке в течение двух минут не приводит к полиморфному превращению.

Форма В свободного основания соединения 1, вероятно, представляет собой гидрат каналов, который является слегка гигроскопичным. Иногда его получают в экспериментах по кристаллизации, но, вероятно, только путем десольватации промежуточного сольвата, такого как форма Е, форма F или форма G. Анализы DSC образцов формы В дали точки плавления (дегидратированной формы) обычно в диапазоне 122-129°C, но самый сухой образец формы В, наблюдаемый в этом проекте, имеет точку плавления 138,0°C (начало при 127,3°C, $\Delta H \approx 23,1 \text{ J g}^{-1}$). Измельчение формы В пестиком в ступке в течение двух минут не приводит к полиморфному превращению.

Форма С свободного основания соединения связана с высокой температурой плавления 171,9°C (начало при 160,4°C, $\Delta H \approx 41,1 \text{ J g}^{-1}$), но гигроскопична при высокой относительной влажности. Хотя это часто коррелирует с термограммами TG-FTIR с низким содержанием растворителя (всего 0,5 мас.%), сушка образца формы С (полученного в эксперименте с использованием 2PrOH/H₂O) показала потерю кристалличности. Это предполагает, что форма С, вероятно, возникает в результате десольватации сольватированных форм, даже если эти сольваты не всегда явно наблюдались.

Форма D свободного основания соединения 1 представляет собой гидратированную форму, которая относительно лабильна и превращается в направлении формы В при сушке. Первоначально он был получен только в результате экспериментов по уравниванию суспензии с использованием этанола и может включать переходное сольватированное состояние. Форма D имеет температуру плавления (после обезвоживания) 136,1°C (начало при 129,3°C, $\Delta H \approx 17,7 \text{ J g}^{-1}$). Хотя его изотерма DVS напоминала изотерму канального сольвата, образец превращался в смесь форм В и Е во время цикла влажности.

Форма Е свободного основания соединения 1 также, вероятно, является гидратированной формой, хотя, по-видимому, изоморфна с сольватами МЕК и этилформиата. Типичный образец формы Е имеет температуру плавления (после частичной дегидратации/десольватации) 132,0°C (начало при 117,6°C, $\Delta H \approx 64,1 \text{ J g}^{-1}$).

Форма F свободного основания соединения 1 состоит из почти изоморфных сольватов многих растворителей, включая анизол, толуол, этилформиат, этилацетат, метилацетат, изопропилацетат и, возможно, ацетон и диоксан. Сушка образцов формы F либо приводит к потере кристалличности и сдвигу отражений на рентгенограммах PXRD (например, для сольватов анизол и толуола), либо, в таких случаях, как сольвата MeOAc, к превращению в форму В. Таким образом, несмотря на изоморфность различных сольватных структур формы F, они подвергаются различным механизмам десольватации в одних и тех же условиях, предположительно из-за различий в силе взаимодействий хозяин-гость.

Форма G свободного основания соединения 1, по-видимому, представляет собой моносольват ацетонитрила с температурой плавления 139,5°C (начало при 131,7°C, $\Delta H \approx 19,2 \text{ J g}^{-1}$). Десольватация этой формы сушкой в вакууме при 40°C в течение ночи привела к превращению в высококристаллический образец формы В.

Форма H свободного основания соединения 1 соответствует почти изоморфным сольватам ТВМЕ и ТГФ с температурой десольватации/плавления около 140°C. Оба сольвата относительно стабильны и не десольватируются даже после сушки в вакууме при 40°C в течение ночи. Сольваты ТГФ обычно проявляют более высокую кристалличность, чем сольваты ТВМЕ.

Форма I свободного основания соединения 1 представляет собой сольват DMSO.

Форма J свободного основания соединения 1 представляет собой сольват уксусной кислоты, которая десольватируется в две стадии при повышении температуры.

Форма K свободного основания соединения 1, вероятно, представляет собой гидрат каналов, который является слегка гигроскопичным. Соответствующая дегидратированная/десольватированная форма была обозначена как форма K'. При обезвоживании его температура плавления составляет приблизительно 157,0°C (начало при 152,9°C $\Delta H \approx 73,4 \text{ J g}^{-1}$). Форма K является наиболее стабильной формой в смесях воды и органических растворителей (таких как ацетон и 2PrOH) с водной активностью $a_{\text{H}_2\text{O}} \geq 0,17$. Форма K также устойчива по отношению к применению цикла DVS. Его порошковая дифрактограмма рентгеновских лучей, по-видимому, является индексированной, что означает, что форма K соответствует чистой фазе, а не смеси нескольких твердых форм. Индексирование дифрактограммы формы K' подтверждает, что это слегка сжатая версия той же решетки. Растворимость формы K и формы K' через пятнадцать минут при pH 2,0 по существу идентичны, что позволяет предположить, что две формы должны иметь одинаковую биодоступность.

Процессы десольватации не всегда были предсказуемыми, а изоморфные сольваты не всегда давали один и тот же продукт при сушке, возможно, из-за различий в силе взаимодействия между различными типами молекул растворителя и соединения и деталей процесса сушки, которые были не всегда легко контролированы. Десольватация образцов формы Е обычно приводила к форме В, форме А или смеси форм А и В, но форма В также могла быть получена десольватацией формы G. Большинство образцов формы F просто теряли кристалличность при сушке, но один (полученный из MeOAc) превратился в форму В, а другой (полученный из 2PrOH) - в форму С.

Нагревание как аморфных образцов, так и образцов формы Е до 180-200°C и выдержка в течение нескольких минут приводили к образованию рацемата соединения 1, подтверждая отнесение пика плавления

ления около 225°C в эндотермах DSC к этому рацемату.

Обе формы А и В являются механически стабильными по отношению к двум минутам измельчения с помощью ступки и пестика. Измельчение смеси форм А и В в течение десяти минут привело к частичной аморфизации, но не привело к четкому превращению в любом направлении.

6.6. Скрининг полиморфизма свободных оснований № 2.

Второй поиск полиморфных форм свободного основания соединения 1 был проведен с использованием двадцати высокомолекулярных и/или стерически затрудненных растворителей. Целью этих экспериментов было выяснить, приведет ли использование растворителей, которые, вероятно, не будут так легко включены в структуру хозяин-гость, как ранее проверенные растворители, к образованию истинно безводной формы (в отличие от десольватированного сольвата). Большинство высокомолекулярных и стерически затрудненных растворителей, использованных в этом проекте, привело к формам, идентифицированным при первом скрининге, но были выделены три новые твердые формы.

Эксперименты по уравниванию суспензии (суспензии) проводили с использованием двадцати высокомолекулярных и/или стерически затрудненных растворителей. Эксперименты проводили путем приготовления суспензий приблизительно 55-68 мг Соединения 1 в 0,8-1,0 мл выбранного растворителя с использованием стеклянных флаконов Supelco на 4 мл. Суспензии перемешивали магнитной мешалкой в течение четырнадцати дней при 40°C. Была выбрана температура выше комнатной, чтобы снизить склонность к образованию сольватов. Твердые образцы извлекали центрифугированием на фильтре (20 мин, 40°C, 5000 об/мин, мембрана из PTFE 0,45 мкм) и характеризовали с помощью PXRD без дальнейшей сушки. Эта процедура должна дать указание на наиболее стабильную форму в данном растворителе. Однако в случае образования сольвата или гидрата твердая форма может измениться по мере высыхания образца, а метастабильные формы могут со временем превратиться в более стабильные формы в лабораторных условиях окружающей среды. В двух случаях твердый продукт не был получен, поэтому растворители впоследствии выпаривали.

Для многих продуктов были получены дифрактограммы, аналогичные нескольким формам из предыдущего скрининга, что позволяет предположить, что использование высокомолекулярных и/или стерически затрудненных растворителей не ингибирует образование сольвата. Кроме того, были идентифицированы три новые твердые формы (обозначенные как форма L, форма M и форма N).

Из-за сольвофильной природы соединения 1 большинство продуктов содержало остаточный растворитель, что затрудняло различение сольватов (стабильных или лабильных) от потенциальных несольватированных форм, которые были не полностью высушены. В попытках либо идентифицировать истинные безводные формы, либо посмотреть, сохраняются ли ранее наблюдаемые тенденции десольватации для образцов из текущего скрининга, которые имели аналогичные структуры решетки, выбранные твердые формы сушили при повышенной температуре в вакууме в течение ночи. Образцы сушили отдельно, чтобы избежать перекрестного загрязнения. Полученные продукты анализировали с помощью PXRD и TG-FTIR. Форма N была стабильной по отношению к сушке, но три других образца теряли некоторую кристалличность, а иногда также претерпевали превращение в твердую форму.

Обобщение результатов скрининга полиморфизма свободного основания № 2.

Образцы формы В, формы С, формы D, формы Е и формы F были получены из нескольких высокомолекулярных и/или стерически затрудненных растворителей. Небольшие сдвиги в положениях PXRD-отражений этих продуктов позволяют предположить, что кристаллическая решетка часто расширялась, чтобы приспособиться к более крупным молекулам.

Образец формы В был получен в результате эксперимента с глицерином.

Форму С, безводную или десольватированную форму, получали в экспериментах с участием 50 мас./об.% дигидрофосфата холина в воде, 50 мас./об.% ацетата холина в воде и Tween 20.

Формы D и E ранее были связаны с гидратированными формами. Форма D была получена только из этанола при предыдущем скрининге и содержала только воду, что позволяет предположить, что это был гидрат, который образовывался в промежуточном сольватированном состоянии. Ранее было показано, что форма E представляет собой гидрат, который, вероятно, изоморфен сольватам этилформиата, DMA, NMP и MEK. В текущем скрининге образцы, подобные форме D или промежуточное соединение между формами D и E, были получены из карбитола, диглима, додекана, изопропилмиристата, 1-октанола и, возможно, пропиленкарбоната. Ни в одном из этих образцов не было обнаружено воды, хотя многие из них содержали большие количества остаточного растворителя, поэтому было бы невозможно обнаружить воду из-за ограничений динамического диапазона прибора TG-FTIR.

Форма F ранее была связана с почти изоморфными сольватами анизол, толуола и ацетатов (EtOAc, iPrOAc и MeOAc), а также, возможно, с сольватами диоксана, DMF и 2-пропанола. В текущем скрининге было обнаружено, что он также связан с кумолом, 1,3-диметил-2-имидазолидиноном, триацетином, трифтортолуолом и n-ксилолом. Растворитель 2-пентилацетат также может образовывать сольват с этой структурой.

Форма K не была получена ни в одном из экспериментов в этом скрининге. Также не было доказательств истинной безводной твердой формы свободного основания соединения 1, которая не была получена десольватацией или дегидратацией сольватированной формы.

Форму L получали в единственном эксперименте с тетрагидрофуруриловым спиртом. Тетрагидрофуруриловый спирт также связан с формой H, которая, как ранее было известно, соответствует почти изоморфным сольватам ТГФ и ТВМЕ.

Форма M была получена в результате экспериментов с 2-пентилацетатом. Эта форма, вероятно, представляет собой гемисольват.

Форму N получали в единственном эксперименте с гексаметилфосфорамидом.

Дополнительные формы свободного основания.

На протяжении солевого экрана, описанного в разделе 6.9 ниже, было получено 5 новых диаграмм из нескольких различных комбинаций образующих свободное основание/кислотная соль и в ряде растворителей. Таким образом, эти 5 новых диаграмм, вероятно, были новыми полиморфами свободного основания. Эти 5 новых диаграмм были классифицированы как форма O, форма P, форма Q, форма R и форма S свободного основания соединения 1.

Свойства твердых форм свободного основания соединения 1 суммированы в следующей таблице.

Таблица 7

Обобщение твердых форм свободного основания соединения 1			
Форма	Состояние сольватации	Температура	Прочие аспекты
		плавления (прибл.)	
A	безводный (десольватированный)	146,4 °C	безводный исходный материал, который легко превращается в сольваты;

	сольват)		полученный десольватацией выбранных сольватов формы E
B	гидрат канала	138,0 °C	полученный десольватацией формы G (сольват MeCN) и выбранных сольватов формы E и формы F (например, MeOAc, <i>n</i> -ксилол)
C	безводный (десольватированный сольват)	171,9 °C	сольвофильный; полученный из 2-пропанола/воды и этилформиата, возможно, путем десольватации лабильных сольватов
D	гидрат или гигроскопичная безводная форма, которая является изоморфной с сольватами	136,1 °C	полученные в результате экспериментов с карбитолом, диглимом, додеканом, EtOH, изопропилмирикатом, 1-октанолом и, возможно, пропиленкарбонатом; превращается в направлении формы B после сушки в вакууме при 40°C в течение ночи.
E	гидрат, изоморфный с сольватами (например, MEK)	132,0°C ^{a)}	полученные в результате экспериментов с этилформиатом, DMA, NMP и MEK; предположительно изоморфен с сольватами некоторых из этих растворителей, но также существует в виде гидрата; превращается в форму A или форму B при сушке в вакууме при 40°C в течение ночи
F	почти изоморфные сольваты ацетатов (iPrOAc, EtOAc, MeOAc), ацетона, анизола, кумола, 1,3-диметил-2-имидазолидинона, толуола, триацетина, трифтортолуола и <i>n</i> -ксилола	121,2°C ^{b)}	умеренно стабильные сольваты, которые теряют некоторую кристалличность при сушке в вакууме при 40°C в течение ночи; возможно также образует сольваты с диоксаном, DMF, 2-пропанолом и 2-пентилацетатом.

G	ацетонитрил (моно)сольват	129,0 °С	превращается в форму В при сушке в вакууме при 40°С в течение ночи
H	почти изоморфные сольваты ТВМЕ и ТГФ (и, возможно, МВК и тетрагидрофурфуриловы й спирт)	141,4°С ^{с)}	относительно стабильные сольваты, которые не десольватируются сушкой в вакууме при 40°С в течение ночи
I	DMSO сольват	-- ^{д)}	
J	сольват АсОН	79,6 °С	теряет некоторую кристалличность при сушке в вакууме при 40°С в течение ночи
K	гидрат канала	157,0 °С	стабилен при сушке в течение ночи; более стабильны, чем формы В и С, в смесях 2PrOH/H ₂ O с a _{H₂O} ≥ 0,3 и в смесях ацетон/H ₂ O с a _{H₂O} ≥ 0,5
L	сольват тетрагидрофурфурилово го спирта	--	возможна сольватированная форма, но TG-FTIR не проводился
M	сольват 2-пентилацетата	154,9°С ^{с)}	вероятная гемисольватированная форма
N	гексаметилфосфор- амидный сольват	--	возможный сольват гексаметилфосфорамида
O	возможный гидрат	--	полученный из солевого экрана, высококристаллический
P		132 °С	полученный из солевого экрана, высококристаллический
Q	возможный гидрат	--	полученный из солевого экрана, высококристаллический
R	возможный гидрат	--	полученный из солевого экрана, возможно, сильно гидратированный и гигроскопичный материал
S		--	полученный из солевого экрана, высококристаллический

Было обнаружено, что образец, на котором измеряли DSC, является сольватом МЕК.

Температуру плавления измеряли на сольвате анизол.

Эта температура, вероятно, соответствует сочетанию процессов плавления и обезвоживания.

Сольват DMSO далее не характеризовали из-за низкого давления пара и высокой температуры кипения DMSO.

Точка плавления не была определена в результате десольватации.

6.7. Солевой отсев № 1.

Поиск возможных сокристаллов и солей соединения 1 был проведен из четырех растворителей (ацетон, ТГФ, MeCN, и DCM) и двадцати двух потенциальных солей/сокристаллообразователей (L-аскорбиновая кислота, L-аспарагиновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, D-глюконовая кислота, D-глюкуроновая кислота, L-глутаминовая кислота, глутаровая кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, соляная кислота, DL-молочная кислота, L-яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, фосфорная кислота, янтарная кислота, серная кислота, L-винная кислота и толуолсульфоновая кислота) в 96-луночном микротитровальном планшете. Во всех случаях использовали соотношение 1:1 свободного лекарственного средства к образующей соли/сокристалла, а затем растворители выпаривали. После завершения рамановских измерений продуктов экспериментов по выпариванию каждый твердый остаток суспендировали в одном из четырех растворителей/смесей (EtOAc, анизол, 95:5 (об./об.) 2PrOH/H₂O или ТВМЕ) и меняли температуру между 25 и 35°С в течение тридцати часов. Затем растворители выпаривали и твердые остатки повторно иссле-

довали с помощью рамановской микроскопии. Кроме того, бензолсульфоновая кислота и α -глицерофосфорная кислота были проверены в параллельных лабораторных экспериментах.

На основе этих экспериментов было идентифицировано несколько потенциальных выводов, включая мезилат, D-глюконат, безилат и гидрохлорид. L-аскорбат, эзилат, фумарат, глутарат, сульфат и тозилат были возможными аморфными формами, которые демонстрировали спектральные изменения, которые могли быть приписаны комплексообразованию.

Были предприняты попытки увеличить количество гидрохлоридной соли. Всего было получено пять новых дифрактограмм. Форма А гидрохлоридной соли соединения 1 оказалась сольватом ТВМЕ и, вероятно, имела температуру плавления (после десольватации in-situ) 202,2°C (начало при 189,1°C, $\Delta H \approx 54,6 \text{ J g}^{-1}$). И элементный анализ, и ^1H -ЯМР-спектроскопия соответствовали ожидаемой структуре. Было обнаружено, что форма А гигроскопична, но она не изменила свою твердую форму во время цикла DVS. Его растворимость в воде составляла 4,1 мг/мл (7,2 мМ) для компонента свободного основания. Поскольку образец претерпел преобразование в твердую форму во время измерения растворимости, это значение растворимости может не отражать форму А самой гидрохлоридной соли.

Форму В гидрохлоридной соли соединения 1 обычно получали из протонных растворителей, включая смеси спирт/вода. При сушке в течение ночи образец потерял лишь часть своей кристалличности, и его предполагаемая температура плавления после (частичной) десольватации составила 209,8°C (начало при 200,4°C, $\Delta H = 48,8 \text{ J g}^{-1}$). DVS показывает, что форма В гигроскопична. ^1H ЯМР соответствует ожидаемой структуре.

Форма С гидрохлоридной соли соединения 1, по-видимому, представляет собой сольват моноацетона. ^1H -ЯМР-спектроскопия подтвердила отсутствие разложения.

Форму D гидрохлоридной соли соединения 1 получали в одном эксперименте по испарению с участием несмешивающихся растворителей DCM и воды.

Образец формы E гидрохлоридной соли соединения 1, полученной из 1-пропанола, содержал значительный вклад 2-пропанола, что позволяет предположить, что это, вероятно, сольватированная форма. Другой образец формы E был получен при уравнивании суспензии образца формы С в ацетонитриле. Форма E, вероятно, соответствует изоморфным сольватам.

Были предприняты попытки увеличить количество мезилатной соли. Аморфные продукты были получены в нескольких экспериментах. Также часто получали анизольный сольват формы F свободного основания. Продукт разложения также наблюдался в нескольких экспериментах. Два эксперимента с этилацетатом привели к образованию этилацетатного сольвата мезилатной соли. Как элементный анализ, так и ^1H -ЯМР-спектроскопия этилацетатного сольвата подтвердили ожидаемую стехиометрию 1:1 мезилатной соли. Этилацетатный сольват мезилатной соли показал широкую эндотерму десольватации при 69°C, за которой следовала вторая широкая эндотерма (предположительно соответствующая плавлению десольватированного сольвата) около 154,9°C, но образец был гигроскопичным во время измерения DVS. Хотя было получено относительно высокое значение растворимости 14,9 мг/мл (26,2 мМ) для компонента свободного основания, продукт образовывал гель. Таким образом, это измеренное значение может не отражать исходную форму.

6.8. Скрининг полиморфизма № 1 гидрохлоридной соли соединения 1.

Поиск полиморфных форм гидрохлоридной соли соединения 1 был проведен из шестнадцати растворителей и десяти смесей растворителей. Было обнаружено, что вещество имеет тенденцию к полиморфизму, при этом было идентифицировано по крайней мере одиннадцать кристаллических форм соли. Большинство этих форм соответствуют сольватам, а в случае нескольких растворителей (ацетон, MeCN и NMP), вероятно, существуют множественные сольватированные формы.

Эксперименты по уравниванию суспензии (суспензии) проводили с использованием тринадцати растворителей и семи смесей растворителей. Все смеси указаны в объемном соотношении (об./об.), и органический компонент каждой смеси с водой был предварительно высушен над молекулярными ситами для получения определенной активности воды для смеси. Эксперименты проводили путем приготовления суспензий приблизительно 60-65 мг партии исходного материала гидрохлорида соединения 1 (определено как смесь формы А и формы В) в 0,6-2,0 мл выбранного растворителя с использованием 4-мл стеклянных флаконов Supelco. Суспензии перемешивали магнитной мешалкой в течение семи дней при комнатной температуре. Твердые образцы извлекали центрифугированием на фильтре (5 мин, 5000 об/мин, мембрана из PTFE 0,22 мкм) и характеризовали с помощью PXRD без дальнейшей сушки. Эта процедура должна дать указание на наиболее стабильную форму в данном растворителе. Однако в случае образования сольвата или гидрата твердая форма может измениться по мере высыхания образца, а метастабильные формы могут со временем превратиться в более стабильные формы в лабораторных условиях окружающей среды. Форму А, форму В, форму F и форму G гидрохлоридной соли получали из суспензий.

Эксперименты по испарению проводились из трех растворителей и трех смесей растворителей в лабораторных условиях окружающей среды. В то время как четыре эксперимента по испарению привели в основном к аморфному материалу, новые твердые формы (форма I и форма H) были получены в двух

случаях.

Эксперименты по нагреванию/охлаждению: горячие, почти насыщенные растворы гидрохлорида соединения 1 были приготовлены в одном растворителе и трех смесях растворителей. После по крайней мере тридцати минут уравнивания при 60°C образцы охлаждали до комнатной температуры с неконтролируемой скоростью.

Обобщение результатов скрининга полиморфизма гидрохлоридной соли.

Наиболее часто полученной твердой формой из экспериментов по уравниванию суспензии была форма А гидрохлоридной соли соединения 1, которая, по-видимому, соответствует изоморфным сольватам с несколькими растворителями, включая ацетон, анизол, этилформиат, изопропилацетат, МЕК, ТВМЕ, толуол и, вероятно, DMA и DMF.

Форму F гидрохлоридной соли соединения 1 получали в двух экспериментах со смесями ацетонитрил/вода. Образец соответствует сольвату ацетонитрила.

Форма G гидрохлоридной соли соединения 1 была получена в эксперименте с использованием смеси IPE/NMP. Вероятно, это сольват NMP.

Форма H гидрохлоридной соли соединения 1 была получена в эксперименте с циклогексаном и NMP и, по-видимому, представляет собой другой сольват NMP со структурой, отличной от структуры формы G.

Форму I гидрохлоридной соли соединения 1 получали в единственном эксперименте с использованием смеси IPE/DMSO. Скорее всего, это сольват DMSO.

Ни форма J, ни форма K гидрохлоридной соли соединения 1 не были получены в этом исследовании. В других исследованиях форма J гидрохлоридной соли соединения 1 была получена из ацетонитрила, дихлорметана, 95:5 (об./об.) EtOAc/H₂O и гептана; в то время как форма K гидрохлоридной соли соединения 1 была получена из гексана и ТВМЕ.

В этом исследовании не было обнаружено безводной формы гидрохлоридной соли соединения 1. В этом исследовании не была выделена гидратная форма гидрохлоридной соли соединения 1, и уравнивание суспензии в чистой воде привело к значительной аморфизации.

В следующей таблице приведены твердые формы гидрохлоридной соли соединения 1 (от формы А до формы К).

Таблица 8

Обобщение твердых форм гидрохлоридной соли соединения 1	
Название	Описание
Форма А	изоморфные сольваты с ацетоном, анизолом, этилформиатом, iPrOAc, МЕК, ТВМЕ, толуолом и, возможно, DMA и DMF
Форма В	изоморфные сольваты, полученные из протонных растворителей (например, водно-спиртовых смесей)
Форма С	вероятный сольват ацетона
Форма D	получен из смеси DCM/H ₂ O; возможна гидратированная форма
Форма E	полученный из 2PrOH и из суспензии формы С в MeCN; вероятные изоморфные сольваты
Форма F	вероятный сольват MeCN
Форма G	вероятный сольват NMP
Форма H	вероятный сольват NMP
Форма I	вероятный сольват DMSO
Форма J	полученный из MeCN, DCM, 95:5 EtOAc/H ₂ O и гептана
Форма K	полученный из гексана и ТВМЕ

6.9. Солевой отсев № 2.

Солевой фильтр был выполнен для соединения 1 с использованием 48 различных кислотных противоионов (1 эквив.) и 20 различных систем растворителей в следующих таблицах.

Таблица 9

Кислотные противоионы, используемые в солевом фильтре

Противоион	Противоион
Бромистоводородная кислота	DL-молочная кислота
Соляная кислота	L-аскорбиновая кислота
1,5-нафталиндисульфоновая кислота	Бензойная кислота
Серная кислота	Янтарная кислота
Толуолсульфоновая кислота	Глутаровая кислота
Метансульфоновая кислота	Адипиновая кислота
Бензолсульфоновая кислота	Уксусная кислота
Щавелевая кислота	Никотиновая кислота
Изетионовая кислота	Пропионовая кислота
L-аспарагиновая кислота	Азотная кислота
Малеиновая кислота	Салициловая кислота
Фосфорная кислота	1,2-Этандисульфоновая кислота
L-Глутаминовая кислота	Цикламинная кислота
Малоновая кислота	Этансульфоновая кислота
2,5-Дигидроксibenзойная кислота (гентиизиновая)	Слизевая кислота
L-Винная кислота	D-Глюкуроновая кислота
Фумаровая кислота	4-Аминсалициловая кислота
Лимонная кислота	Капроновая (Гексановая) кислота
L-Пироглутаминовая кислота	Коричная кислота
R-миндальная кислота	Каприновая (Декановая) кислота
L-яблочная кислота	Каприловая (Октановая) кислота
Гиппуровая кислота	Камфорная кислота
D-Глюконовая кислота	D-Аспарагиновая кислота
Гликолевая кислота	D-Глутаминовая кислота

Таблица 10

Выбранные растворители, использованные в солевом фильтре

	Растворитель	ICH Класс	Добавленный объем (мкл)
1	1,4-Диоксан	2	1000
2	2-Пропанол	3	1000
3	Ацетон	3	1000
4	Ацетон/вода (50:50 об./об.)	3	1000
5	Ацетонитрил	2	1000
6	Ацетонитрил/вода (50:50 об/об)	2	700
7	Дихлорметан	2	1000
8	Диизопропиловый эфир	н/д	1000
9	Этанол	3	1000
10	Этанол/вода (50:50 об/об)	3	1000
11	Этилацетат	3	1000
12	Гептан	3	1000
13	Изопропилацетат	3	1000
14	Метанол	2	800
15	Метилэтилкетон	3	1000
16	трет-Бутилметилловый эфир	3	1000
17	Тетрагидрофуран	2	1000
18	Тетрагидрофуран/вода (50:50 об/об)	2	800
19	Толуол	2	1000
20	Вода	н/д	1000

Для первичного солевого экрана использовали 40 мг свободного основания на образец и 20 растворителей использовали для каждой комбинации свободного основания/противоион. 21 образец был лиофилизирован, и один образец хранился при 40°C/75% относительной влажности в течение 72 ч после извле-

чения из сублимационной сушилки перед анализом с помощью XRPD. Остальные 20 образцов (на одну соль) подвергали термическому циклу (с перемешиванием) в течение 72 ч после добавления выбранных растворителей для приготовления суспензий/растворов. Термический цикл составлял 4 ч при комнатной температуре, а затем 40°C в течение 4 ч.

После удаления из цикла температурного цикла любой присутствующий твердый материал выделяли фильтрованием на центрифуге (0,2 мкм) и оставляли для анализа. Все твердые вещества анализировали с помощью XRPD. Любые кристаллические соли анализировали с помощью TG/DTA.

Если после удаления из термического цикла твердый материал не присутствовал, маточный раствор разделяли на 3 равные части и хранили в следующих условиях: морозильная камера (-18°C), выпаривание и добавление антирастворителя (для всех образцов использовали изопропилацетат, если не указано иное). Любые извлеченные твердые частицы анализировали с помощью XRPD, и если кристаллические структуры были идентифицированы, твердые частицы также анализировали с помощью TG/DTA.

Из 48 кислотных противоионов, протестированных на экране, соли были получены из 34 кислотных противоионов, как показано в следующей таблице.

Таблица 11

Краткое изложение солевого скрининга

Противоин	Вывод
НВг	4 соли форма В была наиболее распространенной формой форма А и форма С оказались несольватированными формами.
НСl	2 соли
Нападизилат	1 соль, полученная из всех протестированных систем растворителей
Сульфат	Производятся только аморфные твердые тела
Тозилат	1 соль, полученная только из 1,4-диоксана
Мезилат	1 соль, полученная только из 1,4-диоксана
Безилат	1 соль, образовавшаяся при добавлении изопропилацетата в качестве антирастворителя к ацетону/воде (50:50 об./об.) и ТГФ/воде (50:50 об./об.)
Оксалат	1 соль
Изетионат	2 соли форма А, возможно, является несольватированной формой
Малеат	2 соли форма А, возможно, является несольватированной формой
Фосфат:	Только 1 соль из ацетона/воды (50:50 об./об.) форма А, возможно, является несольватированной формой

Малонат	1 соль только из воды
Гентизат	3 соли большинство произведенных твердых веществ было либо формой В, либо формой С
Тартрат	1 соль
Фумарат	Только 1 соль из DCM
Цитрат	Производятся только аморфные твердые тела
Миндально-кислый	1 соль только из воды
Малат	Только 1 соль из DCM форма А оказалась несольватированной формой
Гликолят	Только 1 соль из IPA
Аскорбат (из L-аскорбиновой кислоты)	1 соль от испарения только 1,4-диоксана форма А, возможно, является несольватированной формой
Сукцинат	1 соль от испарения только 1,4-диоксана форма А, возможно, является несольватированной формой
Нитрат	1 соль из всех испытанных систем растворителей, кроме 1,4-диоксана и MeCN/вода (50:50 об./об.)
Салицилат	3 соли форма А производилась чаще всего форма В, возможно, является несольватированной формой
Эдисилат	2 соли форма В производилась чаще всего
Цикламат	5 соли
Эзилат	2 соли форма В производилась чаще всего форма В оказалась несольватированной формой
Глюкуронат (из D-глюкуроновой кислоты)	1 соли форма А оказалась несольватированной формой
4-амино салицилат	1 соль только из воды
Капронат	Только 1 соль из ТГФ/воды (50:50 об./об.)
Циннамат	2 соли
Каприлат	Только 1 соль из ТГФ/воды (50:50 об./об.)
Камфорат	1 соль из MeCN и MeOH
Аспаргат (из D-аспарагиновой кислоты)	2 соли
Глутамат (из D-глутаминовой кислоты)	1 соль

6.10. Оценка форм.

Оценка формы А свободного основания соединения 1.

Форму А не выделяли непосредственно в виде влажного осадка, а образовывали только после сушки формы Е в исследованиях полиморфизма. Более того, похоже, что форма Е может образовывать во время сушки либо форму А, либо форму В, или их смесь, что позволяет предположить, что полученная

форма зависит от кинетики сушки. Небольшие количества формы А получали растворением неочищенного соединения 1 в МЕК при высокой температуре с последующим быстрым охлаждением до комнатной температуры, фильтрацией и сушкой. Данные DSC и TGA были получены для образцов формы А и после хранения в течение 1 недели при 60°C и 60°C/75% относительной влажности. Кривая DSC для образца, хранящегося при 60°C, была очень похожа на исходное состояние, однако изменения физической формы наблюдались в образце, хранящемся при 60°C/75% относительной влажности. Эндотерма плавления в этом образце была шире и имела пиковую температуру, которая была сдвинута на ~ 3,7°C до 140,7°C по сравнению со 144,4°C в исходном образце. Кроме того, в этом образце наблюдалась еще одна широкая эндотерма в диапазоне температур 50-75°C, которая отсутствовала в исходном образце. Анализ TGA подтвердил, что такая широкая эндотерма, скорее всего, была вызвана поглощением влаги в условиях ускоренного хранения. Большая часть потери веса 0,82% в этом образце произошла за один этап при температуре менее 75°C. В отличие от этого, в начальный момент потеря веса представляла собой двухэтапный процесс. Потеря веса ~ 0,26% наблюдалась между 25 и 75% относительной влажности на первом этапе и приблизительно 0,36% дополнительной потери веса наблюдалась на втором этапе в начальный момент времени. Остаточный растворитель, изначально присутствующий в образце, терялся при хранении образца при 60°C (потеря веса 0,13% при температуре от 25 до 150°C).

Оценка формы В свободного основания соединения 1.

Форма В может быть получена способом с использованием метилацетата. В образце, хранящемся при 60°C, наблюдали изменение цвета от первоначально белого образца до светло-коричневого. Следы HPLC были взяты для образцов формы В и после хранения в течение 2 недель при 60°C и 60°C/75% относительной влажности. Химическая чистота образца по площади первоначально составляла 98,4%, которая снизилась до 97,71 и 97,92% после хранения в течение 2 недель при 60°C и 60°C/75% относительной влажности соответственно. Было замечено рост нескольких небольших продуктов разложения, особенно в образце, хранящемся при 60°C. Хиральная нестабильность также наблюдалась в образце, хранящемся при 60°C/75% относительной влажности. Хиральная чистота изменилась с исходного значения 97,96% по площади до 96,54% по площади в образце, хранящемся при 60°C/75% относительной влажности, но осталась неизменной в образце, хранящемся при 60°C после 2 недель хранения в ускоренных условиях.

Оценка формы С свободного основания соединения 1.

Форму С можно выделить из ограниченного числа растворителей. В частности, она может быть получена путем повторного суспендирования в IPA или путем горячего растворения в ацетоне. Было обнаружено, что форма С является физически и химически стабильной в условиях повышенной стабильности. Во время масштабирования этой формы была получена новая форма (форма К). Сравнение значений теплоты плавления по DSC и резкости данных пика PXRD для формы С и К показало, что последняя была относительно более кристаллической.

Конкурентные эксперименты с суспензией между формой С, формой В и формой А показали, что как в бинарных, так и в тройных смесях, содержащих форму С, форма В и форма А быстро превращаются в форму С в течение 24 ч в водной суспензии при комнатной температуре. В отсутствие формы С смесь форм А и В оставалась неизменной в водной суспензии в течение 24 ч. Эти данные ясно показывают, что из трех форм форма С является относительно более термодинамически стабильной формой.

Как и форма С, форма К также показала химическую и физическую стабильность в ускоренных исследованиях стабильности. Конкурентные эксперименты с суспензией в воде проводили со смесями обеих форм, и постепенное превращение формы С в форму К происходило при длительном перемешивании, что позволяет предположить, что форма К была более термодинамически стабильной формой.

Оценка формы К свободного основания соединения 1

Форма К была впервые обнаружена в смесях IPA-вода. Превращения затравочной суспензии в суспензию, опосредованную растворителем, превращения IPA-вода (90:10), начиная с формы С, последовательно генерировали форму К. Последующие предварительные протоколы включали растворение в ацетоне с последующим добавлением воды, затравкой и загрузкой дополнительной воды для снижения концентрации. Этот процесс также постоянно производил форму К.

Для изучения пространства, в котором форма К является наиболее стабильной формой в смеси ацетон/вода, были проведены конкурентные исследования суспензий, начиная со смеси формы В, формы С и формы К в смеси ацетон/вода при различных условиях. Было обнаружено, что форма К является наиболее стабильной формой при содержании воды (об.%) 5% и выше как при комнатной температуре, так и при 45°C. Форму В получали при комнатной температуре, а форму С получали при 45°C только в ацетоне.

На основании результатов разработан следующий процесс получения формы К: загрузка соединения 1 в реактор R-1; загрузка ацетона (15×об.) и начало перемешивания при комнатной температуре; нагревание замеса до 40°C; выдержка шихты не менее 1 ч при 40°C; охлаждение шихты до 22,5°C в течение не менее 50 мин; загрузка ацетона (15×об.); выдержка замеса 2 ч; передача партии из R-1 в R-2 через полировальный фильтр; концентрирование шихты в R-2 до общего объема ~ 15×об. при частичном ва-

кууме; нагревание партии до 42,5°C; загрузка воды (2×об.) в замес; засев 5% формой К соединения 1; выполнение измельчения ПСА через контур рециркуляции со скоростью 23 м/с в течение 8 ч; охлаждение до 22,5°C не менее 4 ч; выдержка в течение 3 ч; зарядка воды (6×об.) в течение 8 ч; выдержка в течение 4 ч; передача партии на фильтр F-1; промывка осадка на фильтре трижды смесью ацетон:вода (66:34 об./об.); сухой осадок на фильтре с продувкой азотом при температуре не выше 45°C; проведение влажной выдержки жмыха не менее 12 ч при влажности 70%; и анализ и упаковка продукта.

Было замечено, что после того, как форма К была высушена, пики XRD формы К сдвинулись к более высокому значению, и полученная картина XRD была названа формой К'. Чтобы лучше понять взаимосвязь между двумя формами, форму К и форму К' свободного основания помещали на держатели образцов XRPD и хранили в закрытых сосудах с насыщенными растворами солей для контроля относительной влажности при температуре окружающей среды соответственно. Образцы анализировали после 2-дневного и 6-дневного хранения, для следующей относительной влажности при температуре окружающей среды. Используемые соли: хлорид лития для относительной влажности 11%, ацетат калия для относительной влажности 22%, хлорид магния для относительной влажности 33% и карбонат калия для относительной влажности 43%. Дифрактограммы XRPD образцов после 2-дневного хранения представлены на фиг. 132 и 133 соответственно. Результаты показывают, что форма К превращается в К' при относительной влажности менее 11%, а форма К' превращается в К при относительной влажности 22% или выше. Поскольку пики формы К смещаются к более высокому значению 2-тета, поскольку форма К теряет молекулы воды до формы К', форма К и форма К' находятся в непрерывном состоянии.

Чтобы оценить, вероятно ли, что форма К и форма К' имеют разную биодоступность, были проведены сравнительные измерения растворимости в физиологически релевантных средах. Образцы формы К и формы К' по отдельности уравнивали чистой водой, буфером с pH 2,0 и буфером с pH 6,8 в течение пятнадцати минут, а затем твердые вещества отделяли от растворителей. Концентрация соединения в фильтрате (т.е. растворимость) оценивалась в каждом случае, а твердые остатки также контролировались порошковой дифракцией рентгеновских лучей. Все шесть твердых остатков соответствуют форме К, подтверждая, что форма К' быстро включает воду в свою решетку при суспендировании в водной среде, даже когда растворимость низкая. Хотя растворимость в чистой воде и при pH 6,8 была ниже предела количественного определения 0,0001 мг/мл, растворимость при pH 2,0 могла быть измерена. Было обнаружено, что оба они по существу одинаковы: а именно 0,93 мг/мл для формы К' и 0,96 мг/мл для формы К, и не было обнаружено никаких доказательств увеличения растворимости для формы К'. Таким образом, ожидается, что биодоступность двух форм будет схожей, и точный контроль содержания воды (и, следовательно, твердой формы), по-видимому, не является необходимым с научной точки зрения. Учитывая, что критическая активность воды находится в диапазоне $a_{H_2O}=0,11-0,17$, гидратированная форма К, вероятно, будет более легко стабилизироваться из двух форм в лабораторных условиях окружающей среды.

Гигроскопичность: форма К впитывает воду при очень низкой влажности. Сорбция воды продолжает происходить при любой влажности, постепенно достигая плато поглощения ~ 3,2% по весу, что соответствует ~ 1 моль воды. Адсорбированная вода высвобождалась в фазе десорбции без гистерезиса в фазе сушки.

Физическая стабильность: Визуально все образцы формы К представляли собой порошок белого цвета без видимого изменения цвета в образцах, хранящихся в ускоренных условиях (40°C, 40°C/75% относительной влажности, 60°C, 60°C/75%). RH и образец хранят в световой камере в прозрачных флаконах, выставленных на свет и покрытых алюминиевой фольгой, в течение 14 дней относительно образца, хранящегося в холодильнике и в условиях окружающей среды. Никакого визуального изменения цвета не наблюдалось ни в одном из образцов, хранящихся в условиях повышенной стабильности. Основываясь на данных DSC, PXRD и TGA, не наблюдается каких-либо серьезных изменений в форме кристаллов и содержании воды для формы К в условиях повышенной температуры, влажности и воздействия света.

Химическая стабильность в твердом состоянии: анализ HPLC проводили на образцах формы К, хранящихся в условиях повышенной стабильности. В целом, не наблюдалось значительной деградации чистого лекарственного средства в условиях ускоренного хранения. Незначительная деградация была замечена в образце, подвергнутом воздействию света (1,2 миллиона люкс). На основании данных анализа HPLC имеется измеримое, но небольшое изменение химической стабильности формы К в условиях повышенной температуры, влажности и воздействия света в течение 14-дневного периода. Форма К считается физически и химически стабильной.

Хиральная стабильность в твердом состоянии: тестировали хиральную стабильность образцов формы К, хранящихся в условиях ускоренной стабильности. В исходном образце содержалось ~ 2,9% R-энантиомера (97,1% площади активного S-изомера). После хранения в ускоренных условиях не было изменений хиральной стабильности соединения в ускоренных условиях, и результаты находятся в пределах аналитической вариабельности.

Чувствительность к сдвигу: форма К была сжата под давлением 2000 psi в течение 1 мин и проана-

лизирована с помощью XRPD. Твердая форма осталась как форма К.

Оценка формы А гидробромидной соли соединения 1.

Форму С гидробромидной соли соединения 1 получали на солевом экране только из MeCN. Поскольку форма С имела благоприятные термические свойства, она была выбрана для увеличения масштаба. Соль NBг была приготовлена с использованием того же метода, что и для солевого экрана, но со всеми масштабами, увеличенными для получения соли из 500 мг свободного основания: 500 мг свободного основания соединения 1 растворяли в 60 мл 1,4-диоксана перед добавлением 1,05 эквивалента 1 М бромистоводородной кислоты в воде. Еще 5 мл воды добавляли для облегчения растворения для сублимационной сушки. Затем материал сушили вымораживанием. После извлечения из сублимационной сушки добавляли 12,5 мл ацетонитрила для приготовления суспензии. Затем суспензию подвергали термоциклированию в течение ~ 72 ч (при перемешивании). Термический цикл составлял 4 ч при комнатной температуре, а затем 40°C в течение 4 ч. Форма С не была успешно произведена в масштабе 500 мг. Вместо этого была произведена форма А.

В попытке воспроизвести форму С материал повторно лиофилизировали для получения аморфной исходной точки, а затем добавляли 12,5 мл ацетонитрила для образования суспензии, и полученную суспензию снова подвергали термическому циклу в течение ~ 72 ч. Форма А была произведена снова. Вероятно, что форма А является более стабильной формой соли NBг, чем форма С. Форму А использовали в следующем анализе.

Материал не имел четкой морфологии, состоял из агрегатов разного размера и имел двойное лучепреломление (PLM). Материал имел чистоту в среднем 98,8%. Химическая структура подтверждена методом ¹H ЯМР - несольватированная соль.

Термический анализ показал начальную потерю массы (TGA) ~ 1,8%, вероятно, из-за потери несвязанного растворителя, и как TG/DTA, так и DSC показали начало плавления при ~ 277 и 280°C, соответственно. DVS обнаружил, что материал немного гигроскопичен, при этом наблюдается увеличение массы на ~ 0,69 до 90% относительной влажности - наблюдается минимальный гистерезис. Никаких объемных изменений кристаллической формы не наблюдалось с помощью XRPD после DVS. Было обнаружено, что материал является как физически, так и химически стабильным при хранении при 40°C/75% относительной влажности, 80°C и при окружающем свете/температуре в течение 1 недели - без изменения объема дифракционной картины (XRPD) или химической чистоты (HPLC).

Соль NBг была в значительной степени нерастворимой в различных буферах, когда были приготовлены суспензии 1 мг/мл и концентрация маточного раствора, определенная (с помощью ВЭЖХ): <0,05 мг/мл во всех тестируемых буферах. При суспендировании в смесях ацетон/вода с различной активностью воды соль NBг не показывала объемных изменений в дифракционной картине, полученной от изолированных твердых веществ - образование гидратов не наблюдалось. Соль NBг, по-видимому, не диспропорционировала обратно по отношению к свободному основанию при суспендировании в воде в течение ~ 24 ч.

Оценка формы В безилатной соли соединения 1.

Солевой фильтр давал только одну безилатную соль соединения 1 (форма А), когда изопропилацетат был добавлен в качестве антирастворителя к ацетону/воде (50:50 об./об.) и ТГФ/воде (50:50 об./об.).

Форму В безилатной соли соединения 1 (форма, не полученная на солевом экране) увеличивали для партии 10 г свободного основания, соединения 1, в соответствии со следующей процедурой: 10 г свободного основания соединения 1 отвешивали в бутылку для образцов и добавляли 220 мл ацетонитрила для образования суспензии. Суспензию перемешивали с умеренной скоростью при комнатной температуре. К суспензии добавляли бензолсульфоновую кислоту (6,14 г) с образованием гомогенного раствора. Добавляли от ~ 20 до 30 мг семян (при перемешивании), и через ~ 30 мин было видно большое количество осадка. Суспензию оставляли перемешиваться в течение ночи, прежде чем твердое вещество было выделено фильтрацией Бюхнера. XRPD собирали отфильтрованного твердого вещества и оставшихся затравок, чтобы проверить, была ли получена желаемая форма соли. Затем материал сушили в вакуумной печи при 40°C в течение ~ 72 ч перед тем, как проводить любой другой анализ.

Форма В безилатной соли была успешно получена в количестве 10 г. Материал не имел четкой морфологии, состоял из агрегатов разного размера и имел двойное лучепреломление (PLM). Выход полученной соли составил ~ 82,4%. Материал имел чистоту в среднем 99,2%. Химическая структура подтверждена методом ¹H ЯМР - несольватированная соль (соединение 1: безилат - моносоль, 1:1).

Термический анализ показал устойчивую потерю массы ~ 1,5% при температуре выше ~ 120°C (TGA), вероятно, из-за потери связанного растворителя или, возможно, медленной деградации, и как TG/DTA, так и DSC показали начало плавления/разложения при ~ 251 и 252°C, соответственно.

Было обнаружено, что материал физически стабилен в условиях ускоренной стабильности (40°C, 40°C/75% относительной влажности, 60°C, 60°C/75% относительной влажности и на свету в течение 14 дней) - без изменения объема в дифракционной картине (XRPD). Химическая чистота (HPLC) показала пик разложения (вероятно, гидролиз группы -CN) с тенденцией к росту с температурой и влажностью. Хиральная чистота (% площади S-изомера) оставалась выше 99% в условиях повышенной стабильности.

Данные растворимости нескольких полиморфных форм соединения 1 в физиологически релевант-

ных средах и конечный рН этих растворов суммированы в следующих таблицах.

Таблица 12

Растворимость различных форм при разных рН

Среда	Растворимость (мг/мл)						
	Близко к Форме А	Форма С	Форма А	Форма В	Форма К	НСI соль	НВr соль
буфер рН 1 НСI/NaCl)	0,107	0,108	0,088	0,085	0,133	0,071	0,018
буфер рН 3 (фосфат)	0,212	0,277	0,280	0,125	0,090	0,149	0,032
буфер рН 4 (ацетат)	0,120	0,065	0,159	0,115	0,011	0,124	0,038
буфер рН 5 (ацетат)	0,004	0,003	0,008	0,007	0,001	0,017	0,004
SGF с пепсином	0,391	0,427	0,429	0,406	0,420	0,295	0,077
FaSSiF	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	<LOQ
FeSSiF	0,064	0,031	0,086	0,077	0,005	0,094	0,111
Вода	--	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	--	0,301(t0), 0,212(t24)

Таблица 13

рНs для соответствующих образцов в приведенной выше таблице

Среда	Конечный рН						
	Близко к Форме А	Форма С	Форма А	Форма В	Форма К	НСI соль	НВr соль
буфер рН 1 НСI/NaCl)	1,29	1,07	1,14	1,09	1,20	1,05	0,95
буфер рН 3 (фосфат)	3,96	3,31	3,70	4,05	3,09	3,05	3,11
буфер рН 4 (ацетат)	4,13	4,14	4,11	4,11	3,98	4,00	4,18
буфер рН 5 (ацетат)	5,04	5,11	5,03	5,05	5,01	4,83	5,08
SGF с пепсином	1,49	1,29	1,34	1,29	1,47	1,28	1,15
FaSSiF	6,40	6,44	6,44	6,43	6,33	5,96	6,40
FeSSiF	5,05	5,05	5,05	5,03	5,02	4,99	5,16
Вода	--	6,86	6,77	6,46	6,71	--	4,53

6.11. Скрининг полиморфизма № 2 гидрохлоридной соли соединения 1.

Дополнительные исследования полиморфных форм гидрохлоридной соли соединения 1 были проведены, учитывая, что безводная форма или гидратная форма гидрохлоридной соли соединения 1 не была обнаружена при скрининге полиморфизма № 1 гидрохлоридной соли соединения 1. В конечном итоге безводная форма L была идентифицирована в результате множества экспериментов по реактивной кристаллизации. Был изучен широкий спектр факторов, в том числе 1) растворители, 2) источники HCl (органические и водные), 3) температура (0°C, комнатная температура и 80°C) и 4) стехиометрия HCl, и результаты перечислены в следующей таблице.

Таблица 14

Скрининг полиморфа для формы L гидрохлоридной соли соединения 1

Эксперименты с добавкой 1,1 экв. HCl в органическом растворителе. Вода не добавлена.

Растворители	HCl (моль экв.)	Растворитель	Твердое состояние	KF (%)	XRPD
CPME	НО	>>2	Кристаллический	x	Форма А вариант
MeOH	Соль не образовалась			x	
1,4-Диоксан	0,64	0,27	Низкая кристалличность	3	
CPME после цикла нагрева/охлаждения	1	0,59	Низкая кристалличность	2,5	
Гептан	0,89	0,02	Частично кристаллический	4	

Толуол	0,9	0,49	Частично кристаллический	1,7	
Ацетон	НО	0,03	Частично кристаллический	1,1	
Ацетонитрил	0,91	0,08	Кристаллический	0,2	Форма L
2,2-Диметоксипропан	НО	0,01	Частично кристаллический	1,5	
МТВЕ	0,6	0,84	Кристаллический	1	Форма А вариант

Вторичные растворы, содержащие воду

Твердые частицы СРМЕ повторно суспендированные в воде	1	НО	Кристаллический	x	Форма L
Твердые частицы СРМЕ повторно суспендированные в смеси 20% ацетон/вода	НО	0,01	Кристаллический	0,4	Форма L

Опыты с добавкой 1,2 экв. HCl 1 н. водн. HCl

DMCO: вода (1: 7,5-34X)	0,93	0,04	Кристаллический	0,4	Форма L
2-МеТНФ	НО	0,69	Частично кристаллический	1,8	
ТГФ	0,88	0,47	Частично кристаллический	1,6	
Ацетон	раствор		НД		
EtOH	НО	0,01	Кристаллический	3,2	Форма B

MeCN	раствор		НД		
IPAc	0,85	<0.01	Кристаллический	0,4	Форма L
DMAc	раствор		НД		
EtOAc	НО	0,01	Кристаллический	0,1	Форма L
NMP/вода (3 : 7)	0,89	0,03	Кристаллический	0,3	Форма L
DMF /вода (3 : 7)	0,93	0,04	Кристаллический	0,4	Форма L
DMAc/вода (3 : 6)	0,93	0,03	Кристаллический	0,2	Форма L
Эксперименты с 2 экв. и 4 экв. Водн. HCl					
20% ацетон в воде+2 экв. HCl	0,94	0,01	Кристаллический	0,3	Форма L
20% ацетон в воде+4 экв. HCl	0,87	0,01	Кристаллический	0,2	Форма L
CPME+2 или 4 экв. HCl	Образовалась смола		НД		
Эксперимент с 2,5 экв. HCl. Вода не добавлена.					
CPME	0,85	0,44	Частично кристаллический	1,4	
Эксперименты при 0 °C					
CPME			Слабокристаллический		Форма L+другое
DMSO: вода (1 : 4)			Слабокристаллический		Форма L
Эксперименты при 80 °C					
CPME	0,81	Н.О.	Кристаллический		Форма L
DMSO: вода (1 : 4)			Кристаллический		Форма L
Спиртовые растворители+2 экв. водн. HCl					
IPA			Кристаллический		Форма В в виде изоморфного сольвата
1-пропанол			Кристаллический		Форма L
1-бутанол			Кристаллический		Форма L
2-метил-2-бутанол			Кристаллический		Форма В в виде изоморфного сольвата

Скрининг стресс-полиморфа с использованием формы L в качестве исходной формы: форму L сус-

пендировали в различных растворителях при разной температуре в течение недели. Диаграммы XRPD были собраны как для влажных, так и для высушенных при комнатной температуре лепешек. Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 15

Сито для суспензии полиморфа напряжения - форма L HCl соединения 1 в качестве исходной формы

Растворитель	Температура (°C)	XRPD влажный	XRPD сухой
EtOAc	50 °C	Форма L	Форма L
IPA	50 °C	Форма L	НД
Ацетон	КТ	Форма L	Форма L
DCM	4 °C	слабокристаллический	слабокристаллический
MeCN	50 °C	Форма L	НД
ТГФ	КТ	Форма O	Форма O*
Вода	50 °C	Форма N	НД
H ₂ O/MeOH 1:3 об/об (Aw=0.5)	КТ	Форма B	Форма B*
H ₂ O/MeCN 1:3 об/об (Aw=0.9)	4 °C	Форма N	Форма N
Этанол	50 °C	Форма L	НД
MTBE	КТ	слабокристаллический	слабокристаллический
анизол	50 °C	Форма L+другое	Форма L+другое
Толуол	50 °C	Форма L	НД
DMAc	От комнатной температуры до 80°C до 4 °C	Форма P	Форма P*
DMSO к воде (измельчение осадков)	КТ	Форма N	Форма N

*сдвиги и различия пиков наблюдались во время сушки.

Скрининг полиморфа путем осаждения раздавливанием: 200 мг формы L гидрохлоридной соли соединения 1 растворяли в 1 мл DMSO. 200 мкл раствора DMSO добавляли к каждому антирастворителю (EtOAc, MTBE, толуол, MeCN и ацетон). Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 16

Полиморфная сетка соединения 1 HCl путем осаждения дроблением

Растворитель	Температура (°C)	XRPD влажный	XRPD сухой
DMSO/EtOAc (1:5 об./об.)	КТ	Форма Q	Форма Q
DMSO/MTBE (1:5 об./об.)	КТ	Форма R	Форма R
DMSO/толуол (1:5 об./об.)	КТ	Форма S	Форма S
DMSO/MeCN (1:5 об./об.)	КТ	Форма S	Форма S
DMSO/ацетон (1:5 об./об.)	КТ	Форма N+другое	Форма N

Скрининг полиморфа с использованием аморфной гидрохлоридной соли соединения 1: примерно 50-100 мг аморфной гидрохлоридной соли соединения 1 суспендировали в 15 различных органических растворителях в течение 1 недели. В пять из них засеяли 5 мг формы L, выдержали при 50°C в течение недели и проверили с помощью XRPD. Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 17

Полиморфная сетка соединения 1 HCl с аморфным материалом

Растворитель	Температура (°C)	XRPD влажный	XRPD сухой	XRPD влажный (засеянный формой L)
iPAc	КТ	Форма T	Форма T*	НД
AcOH	КТ	Форма U	Форма U*	НД
NMP	КТ	Форма H	Форма V	Форма H
анизол	50 °C	Форма W	Форма W*	Форма W
CPME	50 °C	Форма X	Форма X*	Форма L
MTBE	50 °C	Форма Y	Форма Y	НД
nBuOH	50 °C	Форма Z	Форма Z	Форма L
ацетон	50 °C	Низкокристаллический	Низкокристаллический	Форма L
MeCN	50 °C	Форма L	Форма L	НД
EtOAc	50 °C	Форма АВ	Форма АВ*	НД
EtOH	50 °C	Форма L	Форма L	НД
Толуол	50 °C	Форма AC	Форма AC	НД
Нитрометан	50 °C	Форма L	Форма L	НД
MeOH	50 °C	Форма L	Форма L	НД
вода	50 °C	Форма N	Форма N	НД

*сухая XRPD диаграмма немного отличается от влажной XRPD диаграммы.

Масштабирование формы M: 150 мг формы L нагревали до 160°C, выдерживали при этой температуре в течение 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. XRPD и DSC подтвердили, что термически отожженный материал преобразован в форму M.

Определение температуры фазового перехода для формы L и формы M: 4 суспензии смеси 1:1 формы M/L в различных растворителях перемешивали при разной температуре (60, 80, 100 и 120°C). Результаты (как показано в следующей таблице) показывают, что температура перехода между формой M/L составляет 60-100°C и, вероятно, находится в диапазоне 60-80°C. Форма L и форма M энантиотропно связаны (форма L более стабильна при комнатной температуре, а форма M более устойчива при высокой температуре).

Таблица 18

Исследование фазового перехода для формы L и формы M

Растворитель	Температура (°C)	Результат XRPD
MeCN	60 °C	L
MeCN	80 °C	M/L *
Толуол	100 °C	Форма M
<i>n</i> -ксилол	120 °C	Форма M

*суспензия оставалась смесью формы M/L через 2 недели. Пик формы M увеличился сверхурочно.

Определение критической активности воды для формы L и формы N: 50 мг формы L суспендировали в 0,5-1 мл раствора вода/ацетон с удельной активностью воды. Растворы перемешивали при комнатной температуре или 60°C. Конверсию формы контролировали с помощью XRPD в течение 2 недель. Результаты (как показано в следующей таблице) показывают, что 1) критическая активность воды при комнатной температуре составляет 0,2-0,4; и 2) критическое значение воды при 60°C составляет 0,4-0,5. В условиях высокой активности воды форма L превращается в форму N. Форма N стабильна в условиях окружающей среды, тогда как после сушки в вакуумной печи при 40°C форма N легко превращается в форму L.

Таблица 19

Исследование фазового перехода для формы L и формы M

		Aw				
		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Темп	КТ	Форма L	Форма L	Форма AA	Форма N	Форма N
	60 °C	--	Форма L	Форма L	Форма L	Форма N

Схема преобразования формы для формы L, формы M и формы N показана на фиг. 170. Условия обнаружения для формы L в форму AC обобщены в следующей таблице.

Таблица 20

Условия обнаружения для формы L в форму AC гидрохлоридной соли соединения 1

Полиморф	Условия обнаружения
Форма L	суспендирование свободного основания формы K в смеси 20% ацетон/вода, затем загрузка 4 экв. 1 н. водного раствора HCl и выполнение нескольких циклов нагрева (40 °C) и охлаждения (RT)
Форма M	150 мг формы L нагревали до 160 °C, изотермически в течение 10 мин и охлаждали до комнатной температуры.

Форма N	форму L суспендировали в 20% ацетоне в воде (об./об.) при 60°C в течение ночи.
Форма O	50 мг формы L суспендировали в 1 мл ТГФ при комнатной температуре в течение недели.
Форма P	50 мг формы L суспендировали в 1 мл DMAc в течение недели с циклическим изменением температуры от КТ до 80°C до 4 °C.
Форма Q	50 мг формы L растворяли в 200 мкл DMSO, который добавляли по каплям в раствор 1 мл EtOAc и суспендировали при комнатной температуре в течение ночи.
Форма R	50 мг формы L растворяли в 200 мкл DMSO, который добавляли по каплям в раствор 1 мл МТВЕ и суспендировали при комнатной температуре в течение ночи.
Форма S	50 мг формы L растворяли в 200 мкл DMSO, который добавляли по каплям в раствор 1 мл толуола и суспендировали при комнатной температуре в течение ночи.
Форма T	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в iPAc при комнатной температуре в течение недели.
Форма U	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в AcOH при комнатной температуре в течение недели.
Форма V	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в NMP при комнатной температуре в течение недели.
Форма W	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в анизоле при 50°C в течение недели.
Форма X	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в CPME при 50°C в течение недели.
Форма Y	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в МТВЕ при 50°C в течение недели.
Форма Z	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в nBuOH при 50°C в течение недели.
Форма AA	50 мг формы L суспендировали в 1 мл раствора ацетон/вода (97:3 об./об.) при комнатной температуре в течение 2 недель.
Форма AB	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в EtOAc при 50°C в течение недели.
Форма AC	50-100 мг аморфной соли HCl суспендировали в толуоле при 50°C в течение недели.

В следующей таблице приведены твердые формы гидрохлоридной соли соединения 1 (от формы L к форме AC).

Таблица 21

Обобщение твердых форм гидрохлоридной соли соединения 1	
Название	Описание
Форма L	безводная форма. DSC: 1-й эндо при 124°C для перехода в твердое состояние и 2-й эндо при 262°C для плавления.
Форма M	безводная форма. Форма M и форма L энантиотропны. Форма M более устойчива при высокой температуре, а форма L более устойчива при низкой температуре. DSC: форма M плавится при ~ 259 °C.
Форма N	вероятная гидратная форма. DSC: 1-й эндо при 44°C для дегидратации, 2-й эндо при 127°C для перехода в твердое состояние и 3-й эндо при 256°C для плавления.
Форма O	вероятный сольват ТГФ
Форма P	вероятный сольват DMAc
Форма Q	получен из суспензии DMSO/EtOAc (1:5); возможно смешанный сольват
Форма R	получен из суспензии DMSO/MTBE (1:5); возможно смешанный сольват
Форма S	получен из суспензии DMSO/толуол (1:5); возможно смешанный сольват
Форма T	вероятный сольват IPAc
Форма U	вероятный сольват AcOH
Форма V	вероятный сольват NMP
Форма W	вероятный сольват анизола
Форма X	вероятный сольват CPME
Форма Y	вероятный сольват MTBE
Форма Z	вероятный сольват nBuOH
Форма AA	получено из 97:3 суспензии ацетон:вода; возможно, ацетон/водный сольват
Форма AB	вероятный сольват EtOAc
Форма AC	вероятный сольват толуола

6.12. Получение формы А гидробромидной соли соединения 1.

(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (соединение 1) свободное основание (2 г) загружали в ацетон (70 мл) при 25°C и раствор нагревали до 40°C. Гидробромидную соль соединения 1 (0,1 г) загружали в качестве затравки. Раствор бромистоводородной кислоты получали смешиванием 48 мас.% бромистоводородной кислоты (0,440 мл) и воды (7,6 мл). Раствор бромистоводородной кислоты загружали в смесь ацетона в течение 9 ч, поддерживая 40°C, для кристаллизации соли НВг соединения 1. Суспензию охлаждали до 20°C. Суспензию фильтровали и промывали тремя промывками ацетоном (по 6 мл каждая). Влажные твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением гидробромидной соли соединения 1, твердого вещества от белого до грязно-белого цвета (2 г, выход 88%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,93-2,06 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,93 (ddd, J=17,51, 13,62, 5,49 Гц, 1H), 3,14-3,29 (m, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,73 (br d, J=12,05 Гц, 2 H), 4,19-4,54 (m, 4H), 5,13 (dd, J=13,28, 5,19 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,23 (t, J=8,77 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=7,86, 5,11 Гц, 2H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 5H), 7,79 (dd, J=13,12, 1,68 Гц, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), точка плавления 283°C.

6.13. Скрининг полиморфизма гидробромидной соли соединения 1.

Скрининг стресс-полиморфа с использованием формы А в качестве исходной формы: от 50 до 60 мг формы А соли НВг соединения 1 суспендировали в растворителе при комнатной температуре или при 50°C в течение нескольких дней, и результаты приведены в следующей таблице.

Таблица 22

Сито для суспензии полиморфа напряжения - форма А НВг соединения 1
в качестве исходной формы

Растворитель	Температура	Время	Эксперимент	Результат XRPD
Этилацетат	50 °С	10 дней	Суспензия	Форм А ^a
Изопропанол	50 °С	10 дней	Суспензия	Форма А
Ацетон	Комната	10 дней	Суспензия	Форма А
Дихлорметан	4 °С	10 дней	Суспензия	Форма А
Ацетонитрил	50 °С	10 дней	Суспензия	Форма А
Тetraгидрофуран	Комната	10 дней	Суспензия	Форма А
Вода	50 °С	10 дней	Суспензия	Форм А ^a
Н ₂ О/Метанол (1/3 по объему)	Комната	10 дней	Суспензия	Форма А
Н ₂ О/Ацетонитрил (1/3 по объему)	4 °С	10 дней	Суспензия	Форма А
Этанол	50 °С	10 дней	Суспензия	Форм А ^a
МТВЕ	Комната	10 дней	Суспензия	Форм А ^a
Анизол	50 °С	10 дней	Суспензия	Форма А
Толуол	50 °С	10 дней	Суспензия	Форма А
DMAc	Комната	10 дней	Суспензия	Форма А
DMSO	Комната	10 дней	Каплями в воду	Форма А
1,4-Диоксан	50 °С	2 дней	Суспензия	Форма А
MeOH	50 °С	2 дней	Суспензия	Форма А
DMF	50 °С	2 дней	Суспензия	Форма А
NMP	50 °С	2 дней	Суспензия	Форма А

^aс очень маленьким пиком при 18°.

Дополнительные исследования подтвердили, что небольшой пик приписывается свободному основанию соединения 1.

Медленное испарение с использованием центрифуги в течение ночи: результаты приведены в следующей таблице.

Медленное испарение

Растворитель для кристаллизации	Результаты
1,4 диоксан	твердых частиц не наблюдается
DMAc	форма E в виде сольвата DMAc; превратился в форму A после высыхания
1:2 MeCN:H ₂ O	Высококристаллическая форма A
MeOH	Слабокристаллическая форма A
DMF	форма E в виде сольвата DMF - изоморфная сольвату DMAc; превратился в форму A после высыхания
DMSO	Только пленка
NMP	форма F в виде сольвата NMP; 3-дневная сушка при комнатной температуре с сохранением того же рисунка
Анизол	Только пленка

Аморфная форма: три партии аморфной соли НВг соединения 1 получали лиофилизацией (аппарат: DSD Labconco FreeZone 2,5 л -84°C) и подтверждали с помощью XRPD. DSC материала показала температуру аморфного стеклования с началом ~ 162°C (температура перегиба 165,9°C с $\Delta C_p=0,39$ Дж/(г°C)). Никакой новой формы не наблюдалось в эксперименте с температурным циклом DSC, начиная с аморфного материала.

Скрининг полиморфа с использованием аморфной соли НВг в качестве исходной формы: около 50 мг аморфной соли НВг соединения 1 добавляли во флакон с ~ 1,0-2,0 мл каждого растворителя для сохранения в виде суспензии. Смесь суспендировали при комнатной температуре в течение 2 ч, при 50°C в течение 0,5 ч, при комнатной температуре в течение 6 дней и затем при 50°C в течение 4 ч. Твердые вещества выделяли и анализировали с помощью XRPD. Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 24

Фильтр полиморфной суспензии с использованием аморфного НВг соединения 1 в качестве исходной формы

Растворитель	Эксперимент	Результат XRPD
Этилацетат	Суспензия	Форма А
Толуол	Суспензия	Форма G - вероятно, гидратированный сольват толуола
CHCl ₃	Суспензия	Влажная (форма I) отличается от сухой; сухая фаза в виде гидрата форма H - гидрат со следами CHCl ₃
Метанол	Суспензия	Форма А
Ацетонитрил	Суспензия	Форма А
Тetraгидрофуран	Суспензия	Форма А
Вода	Суспензия	Форма А
нитрометан	Суспензия	Форма А
1,4-диоксан	Суспензия	Форма J в виде сольвата 1,4-диоксана (влажная); потеря кристалличности при сушке
МЕК	Суспензия	Форма А
CPME	Суспензия	Форма А
Ацетон/H ₂ O (96,2/3,8 об/об)	Суспензия	Форма А
DMSO:H ₂ O (2:9)		Форма А

Исследование гидратной формы Н и безводной формы А: проводили эксперимент с суспензией в воде при комнатной температуре в течение ночи (20 мг формы Н в 0,5 мл воды). Безводная форма А была окончательной формой, наблюдаемой с помощью XRPD.

В другом эксперименте в 25 мг аморфной соли НВг вносили затравку 5 мг формы Н гидрата в 1,0 мл воды, и смесь суспендировали при 4 и 50°C соответственно. Безводная форма А была конечной формой, наблюдаемой с помощью XRPD, что позволяет предположить, что форма А является наиболее стабильной формой в воде при изученных условиях.

В следующей таблице приведены твердые формы гидробромидной соли соединения 1.

Сводка твердых форм гидробромидной соли соединения 1

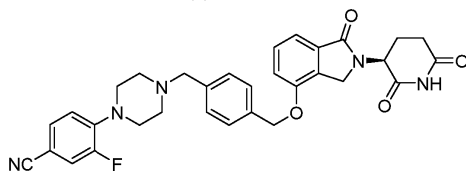
Название	Описание
Форма А	Самая устойчивая форма среди выявленных форм; безводная с началом плавления примерно при 283 °С
Форма В	изоморфные сольваты с ацетоном, EtOAc, MEK, ТГФ, ТГФ/Н ₂ О, толуолом, водой, 1,4-диоксаном
Форма С	вероятная безводная фаза
Форма D	получена из MeOH; возможно сольват метанола
Форма E	получена из DMAc и DMF; сушка при комнатной температуре в течение ночи превратилась в форму А; изоморфные сольваты
Форма F	получена из NMP; вероятный сольват NMP
Форма G	получена из толуола; вероятно, сольват гидратированного толуола
Форма H	получена десольватацией формы I; вероятно гидрат; превращается в форму А при растворении в воде
Форма I	получен из CHCl ₃ ; вероятно, сольват CHCl ₃
Форма J	получают из 1,4-диоксана; вероятно, сольват 1,4-диоксана; превратилась в аморфную при высыхании

Представленные здесь варианты осуществления не должны быть ограничены в объеме конкретными вариантами осуществления, представленными в примерах, которые предназначены для иллюстрации нескольких аспектов предоставленных вариантов осуществления, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, охватываются настоящим описанием. Действительно, различные модификации представленных здесь вариантов осуществления в дополнение к тем, которые показаны и описаны здесь, станут очевидными для специалистов в данной области техники и предназначены для того, чтобы подпадать под объем прилагаемой формулы изобретения.

Был процитирован ряд ссылок, описания которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма свободного основания соединения 1:



1,

характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2 и 18,3°±0,2° 2θ.

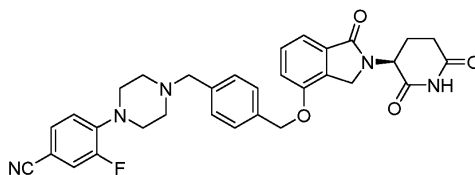
2. Твердая форма по п.1, в которой диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3 и 23,1°±0,2° 2θ.

3. Твердая форма по п.2, в которой диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9°±0,2° 2θ.

4. Твердая форма по п.1, в которой диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3 и 23,1°±0,2° 2θ.

5. Твердая форма по п.1, которая характеризуется диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 35 или 36.

6. Твердая форма гидробромидной соли соединения 1:



1,

характеризующаяся диаграммой XRPD, содержащей пики при 10,3, 19,3 и 24,0° 2θ ±0,2° 2θ.

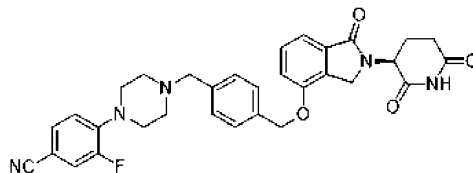
7. Твердая форма по п.6, в которой диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при 17,1 и 20,7°

$2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

8. Твердая форма по п.7, в которой диаграмма XRPD дополнительно содержит пики при $12,8$ и $15,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

9. Твердая форма по п.6, которая характеризуется диаграммой XRPD, которая соответствует диаграмме XRPD, представленной на фиг. 76.

10. Твердая форма свободного основания соединения 1:



1.

которая представляет собой:

форму А свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $11,3$, $14,1$ и $17,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму В свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,6$, $16,3$ и $17,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму С свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $14,2$, $15,9$ и $21,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму D свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,1$, $11,1$ и $18,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму Е свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,2$, $14,3$ и $18,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму F свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $5,0$, $14,3$ и $26,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму G свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,4$, $19,1$ и $19,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму H свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $5,4$, $7,5$ и $10,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму I свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $14,9$, $15,6$ и $21,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму J свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $13,8$, $15,2$ и $22,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму L свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $15,9$, $17,9$ и $26,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму M свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $14,1$, $17,0$ и $18,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму N свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $13,0$, $25,0$ и $25,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму O свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,5$, $16,5$ и $20,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму P свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $14,3$, $16,3$ и $21,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму Q свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $5,7$, $15,5$ и $20,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$;

форму R свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $14,9$, $25,4$ и $26,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; или

форму S свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,6$, $16,5$ и $20,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

11. Твердая форма по п.10, которая представляет собой форму А свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $11,3$, $14,1$ и $17,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

12. Твердая форма по п.10, которая представляет собой форму В свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,6$, $16,3$ и $17,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

13. Твердая форма по п.10, которая представляет собой форму С свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $14,2$, $15,9$ и $21,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

14. Твердая форма по п.10, которая представляет собой форму D свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,1$, $11,1$ и $18,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

15. Твердая форма по п.10, которая представляет собой форму Е свободного основания соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $6,2$, $14,3$ и $18,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

форму А гликолятной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $13,6$, $17,6$ и $22,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; или

форму А L-малатной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $8,1$, $14,7$ и $25,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

58. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму А мезилатной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $16,9$, $17,7$ и $22,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

59. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму В мезилатной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $5,7$, $9,1$ и $26,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

60. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму В гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $5,8$, $13,9$ и $25,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

61. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму С гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $9,7$, $10,1$ и $12,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

62. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму D гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $12,2$, $12,4$ и $24,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

63. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму Е гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $8,1$, $13,5$ и $24,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

64. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму F гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $18,4$, $23,6$ и $24,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

65. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму G гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $10,6$, $18,1$ и $25,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

66. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму H гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $7,5$, $15,1$ и $18,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

67. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму I гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $18,8$, $21,4$ и $25,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

68. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму J гидробромидной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $19,4$, $25,2$ и $25,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

69. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму А безилатной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, включающей пики при $13,2$, $21,1$ и $24,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

70. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму В безилатной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $16,9$, $17,7$ и $21,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

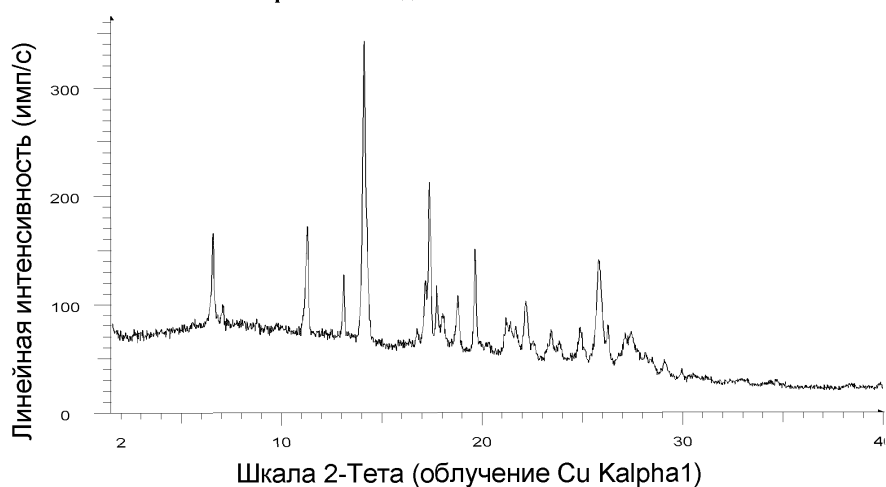
71. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму А гликолятной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $13,6$, $17,6$ и $22,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

72. Твердая форма по п.57, которая представляет собой форму А L-малатной соли соединения 1, характеризующуюся диаграммой XRPD, содержащей пики при $8,1$, $14,7$ и $25,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп.1-72, и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.

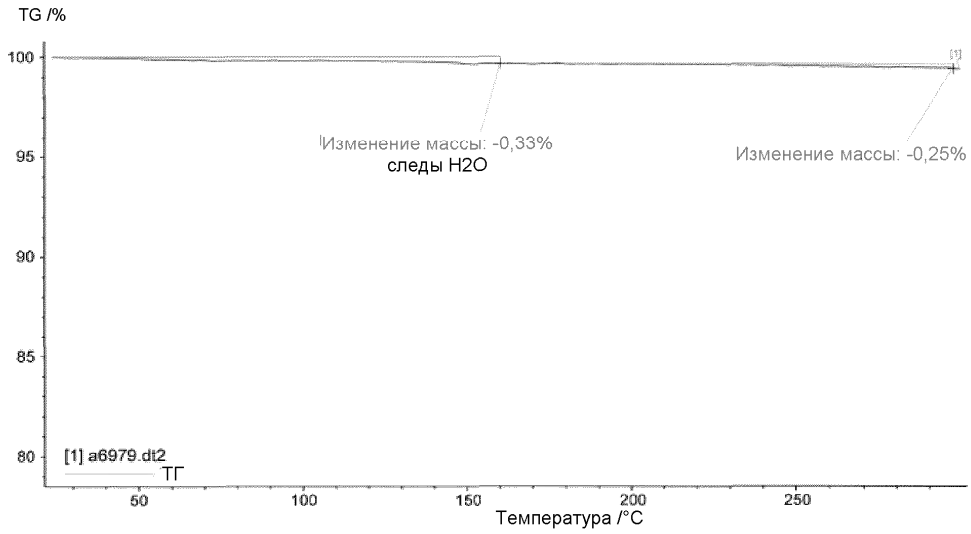
74. Способ лечения множественной миеломы, включающий введение терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-72 пациенту, нуждающемуся в этом.

XRPD Формы А свободного основания Соединения 1



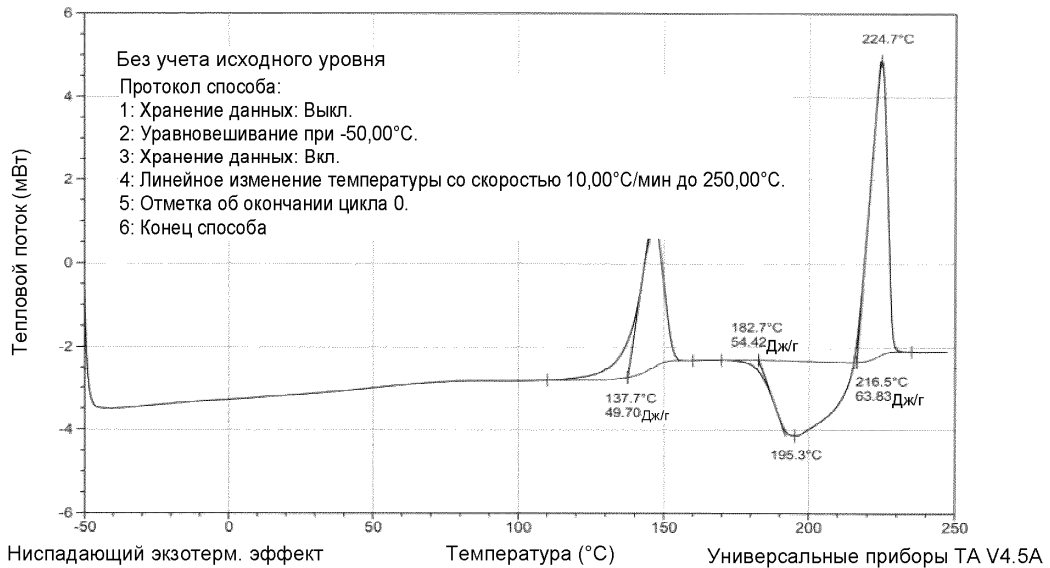
Фиг. 1

TGA Формы А свободного основания Соединения 1



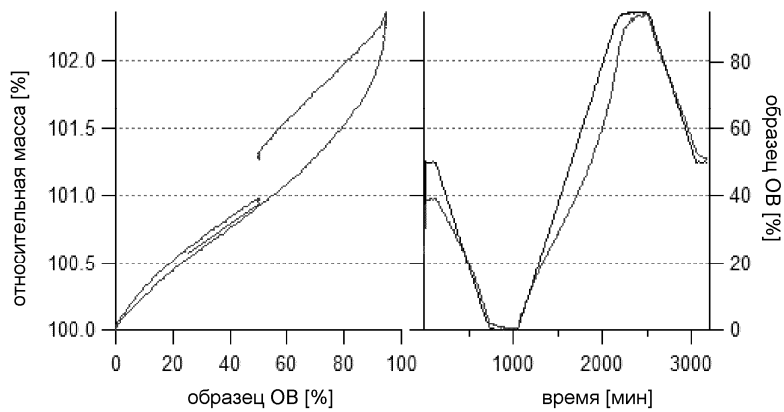
Фиг. 2

DSC Формы А свободного основания Соединения 1



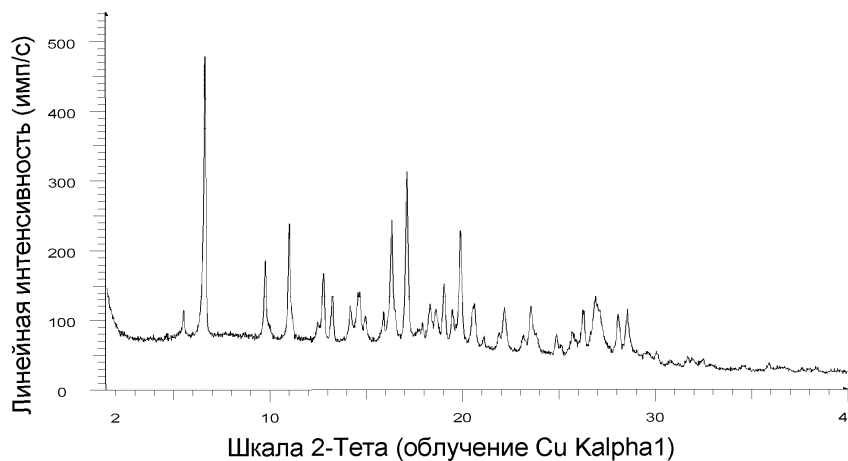
Фиг. 3

DVS Формы А свободного основания Соединения 1



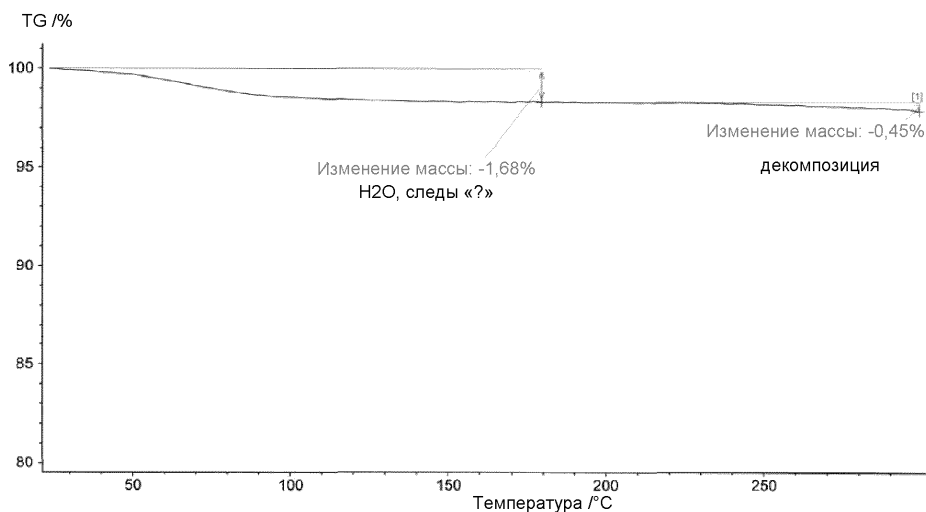
Фиг. 4

XRPD Формы В свободного основания Соединения 1



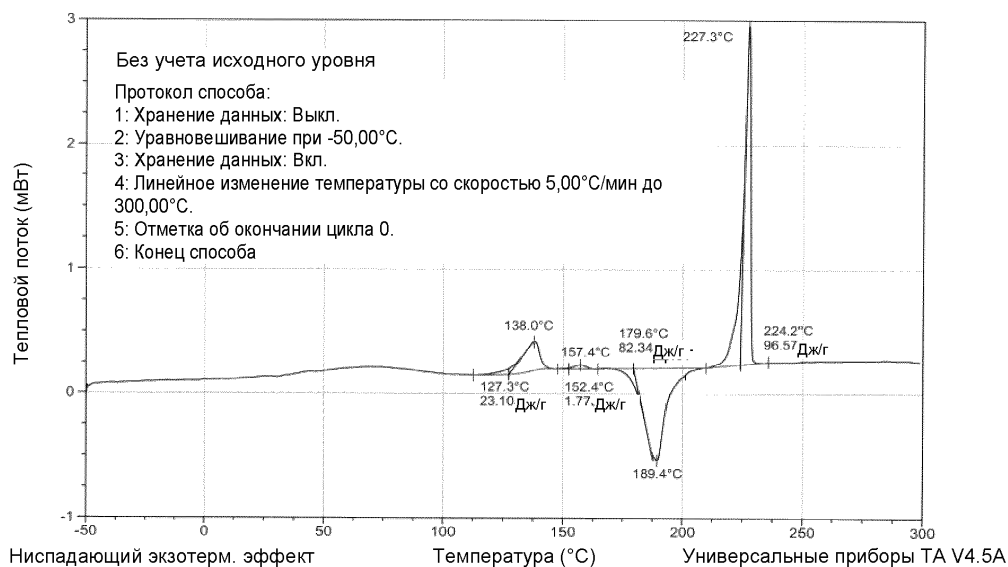
Фиг. 5

TGA Формы В свободного основания Соединения 1



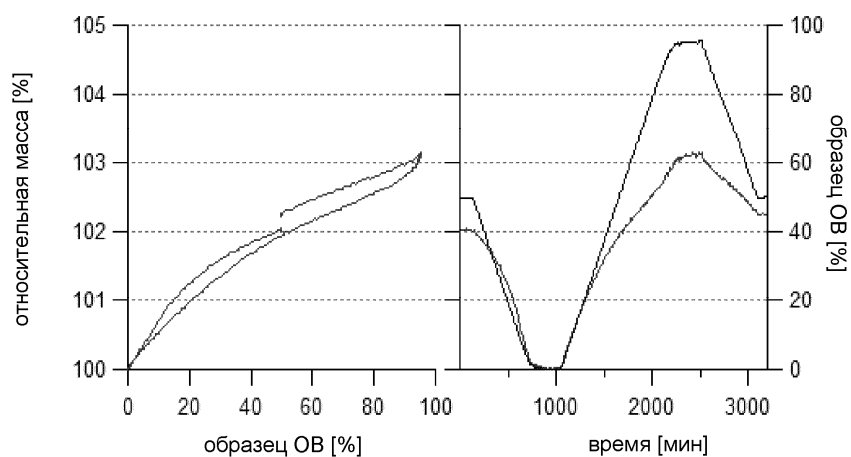
Фиг. 6

DSC Формы В свободного основания Соединения 1



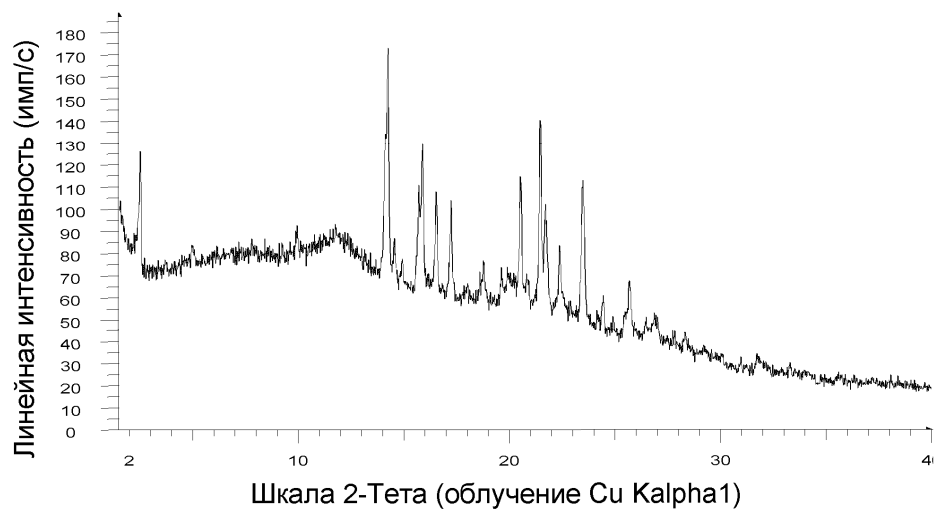
Фиг. 7

DVS Формы В свободного основания Соединения 1



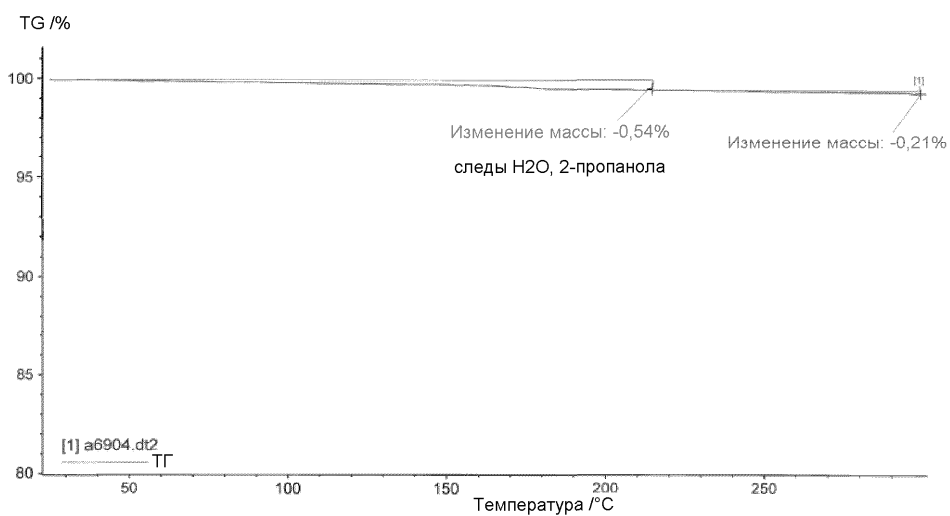
Фиг. 8

XRPD Формы С свободного основания Соединения 1



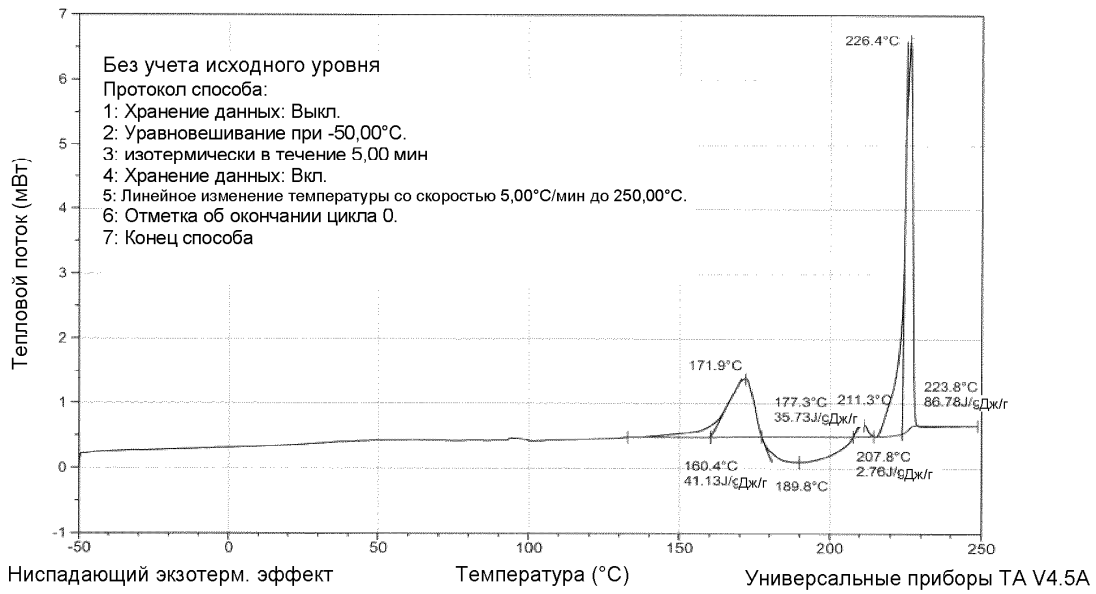
Фиг. 9

TGA Формы С свободного основания Соединения 1



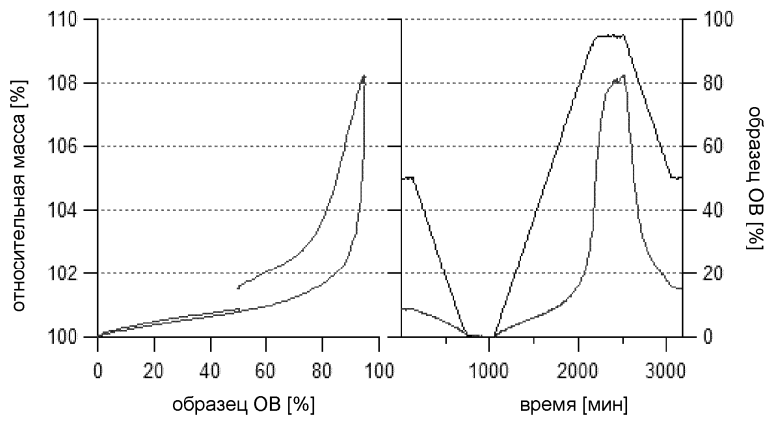
Фиг. 10

DSC Формы С свободного основания Соединения 1



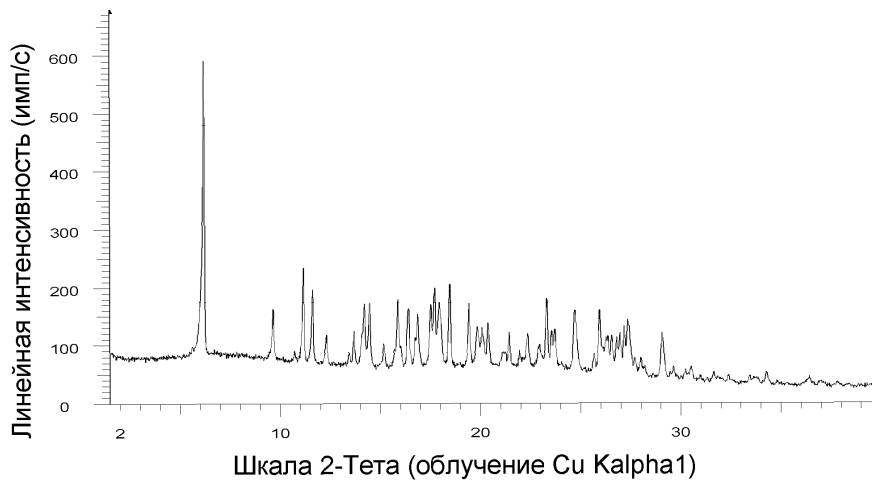
Фиг. 11

DVS Формы С свободного основания Соединения 1



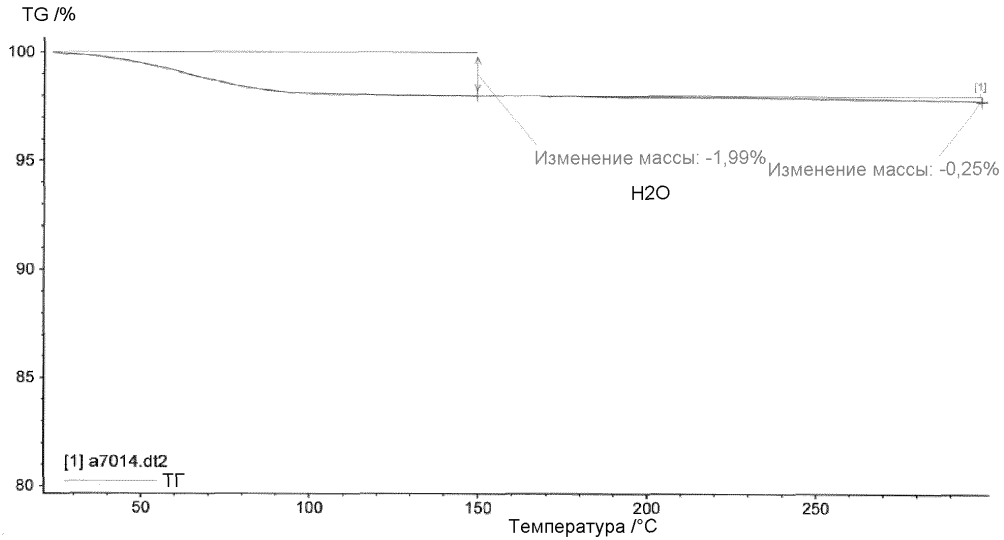
Фиг. 12

XRPD Формы D свободного основания Соединения 1



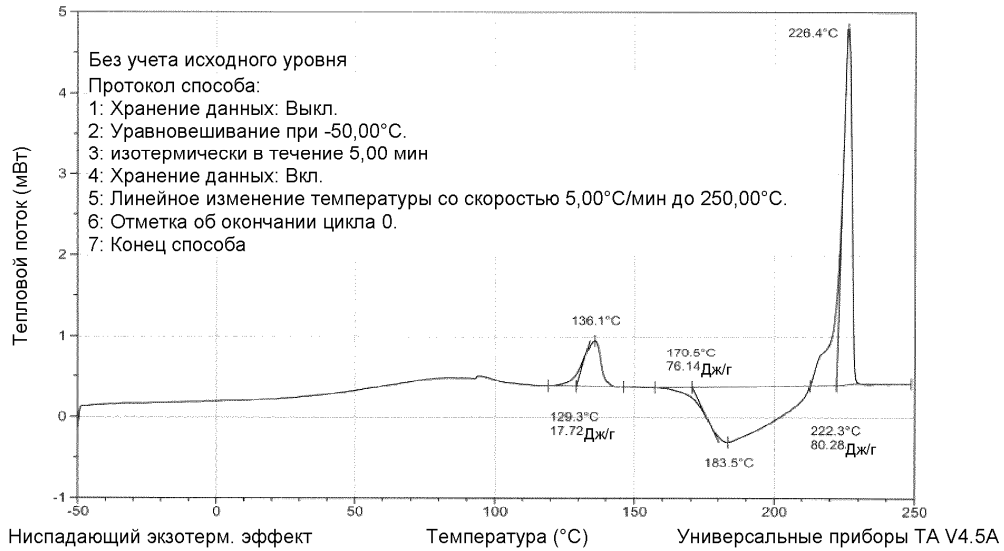
Фиг. 13

TGA Формы D свободного основания Соединения 1



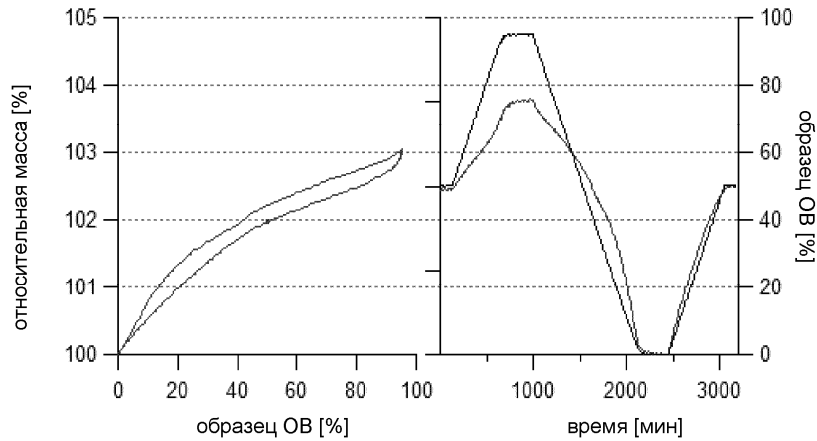
Фиг. 14

DSC Формы D свободного основания Соединения 1



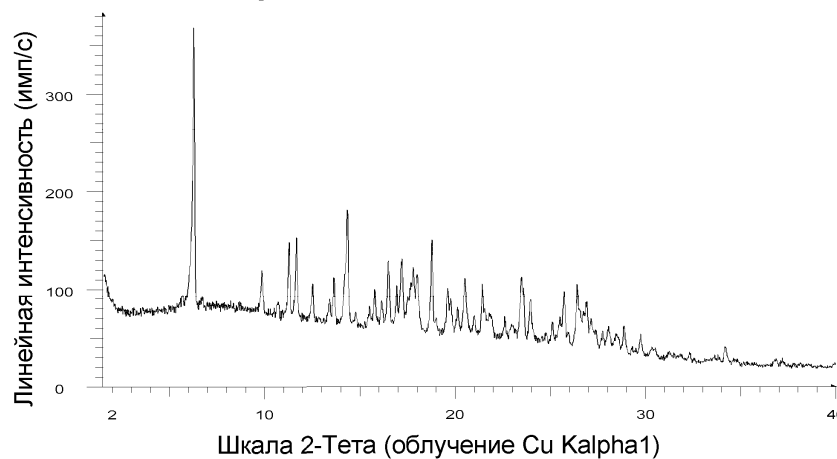
Фиг. 15

DVS Формы D свободного основания Соединения 1



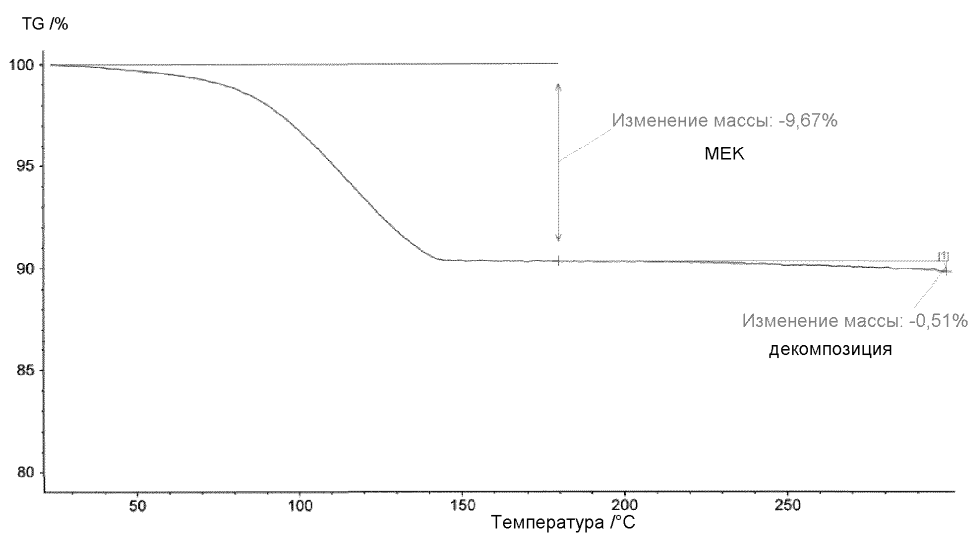
Фиг. 16

XRPD Формы Е свободного основания Соединения 1



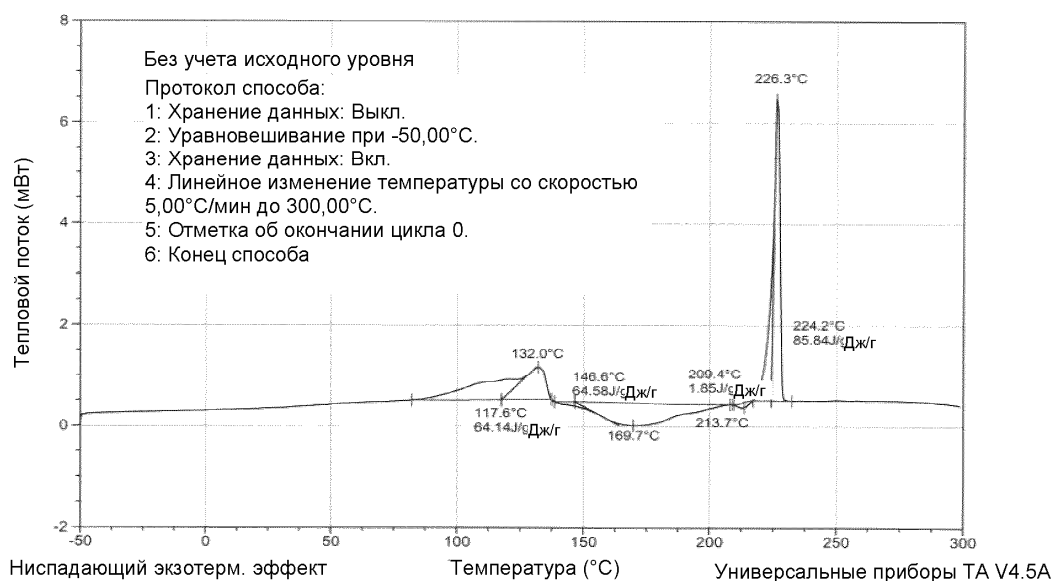
Фиг. 17

TGA Формы Е свободного основания Соединения 1



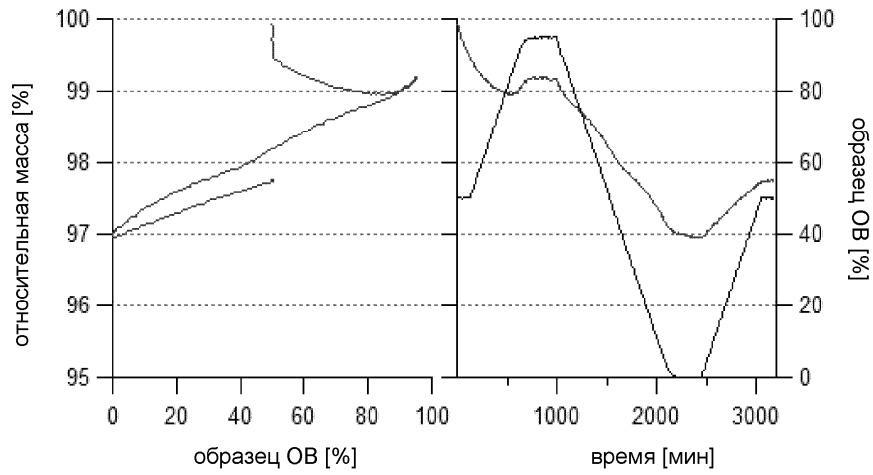
Фиг. 18

DSC Формы Е свободного основания Соединения 1



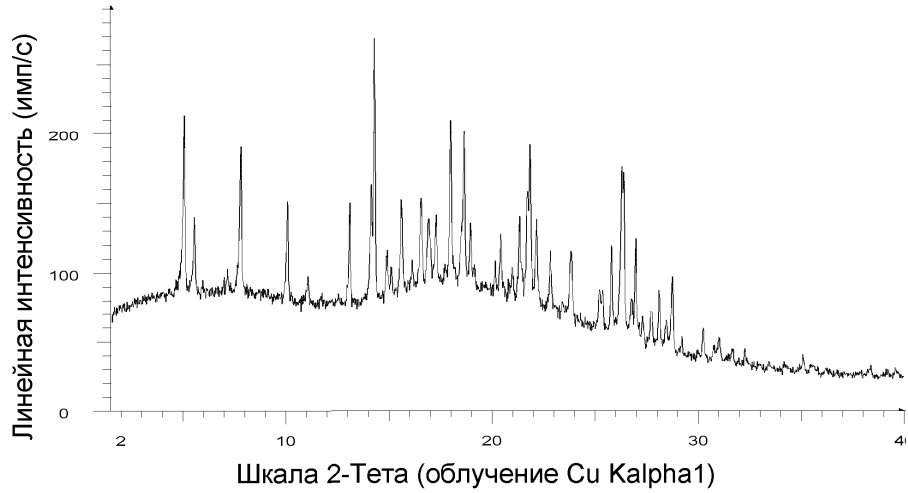
Фиг. 19

DVS Формы E свободного основания Соединения 1



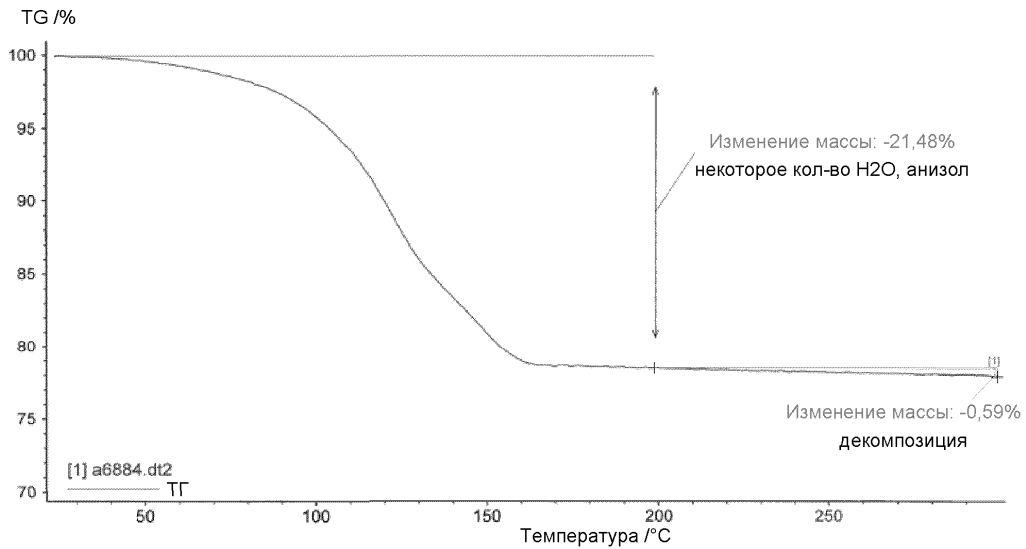
Фиг. 20

XRPD Формы F свободного основания Соединения 1



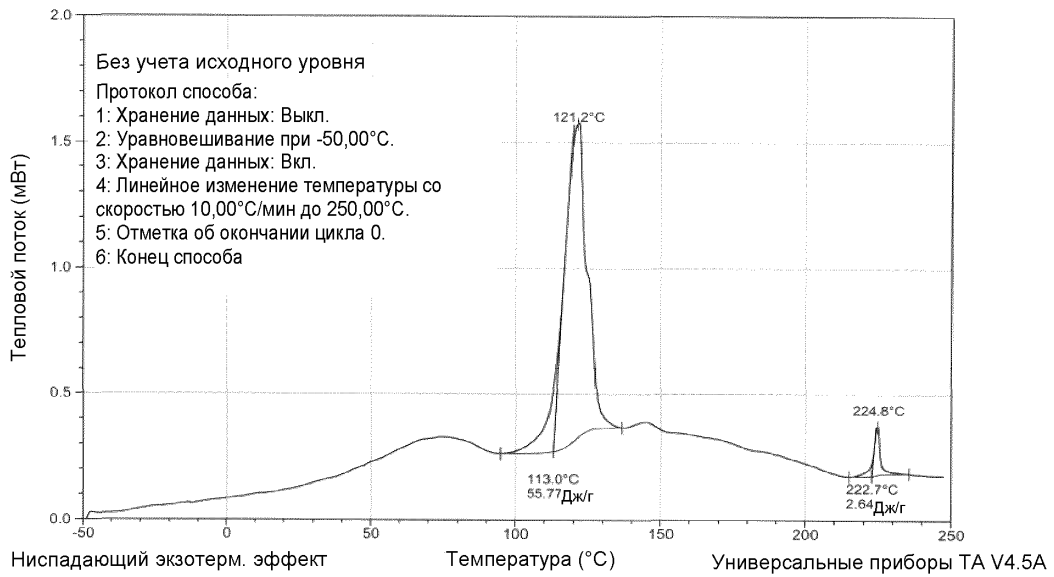
Фиг. 21

TGA Формы F свободного основания Соединения 1



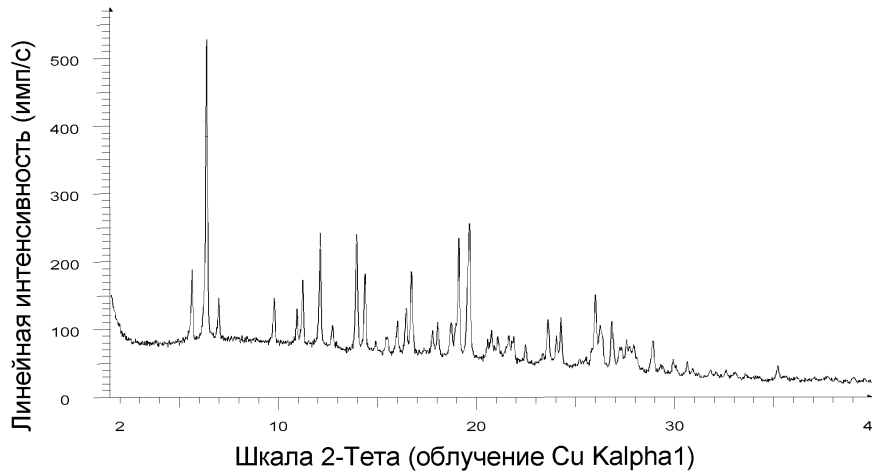
Фиг. 22

DSC Формы F свободного основания Соединения 1



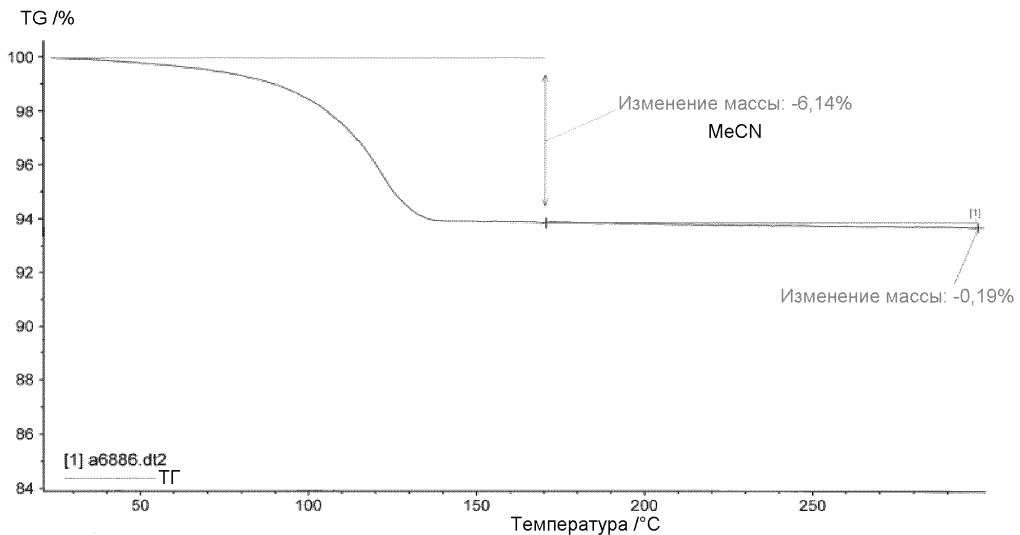
Фиг. 23

XRPD Формы G свободного основания Соединения 1



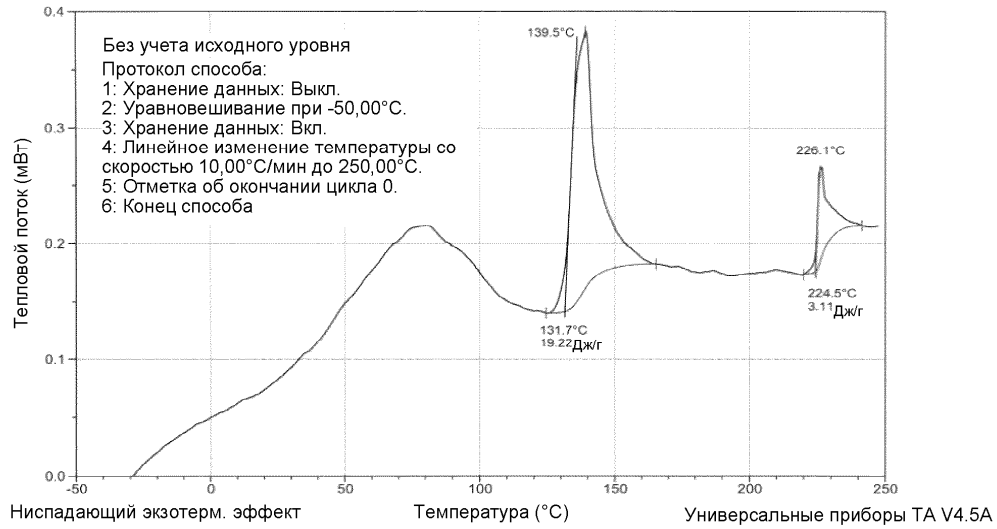
Фиг. 24

TGA Формы G свободного основания Соединения 1



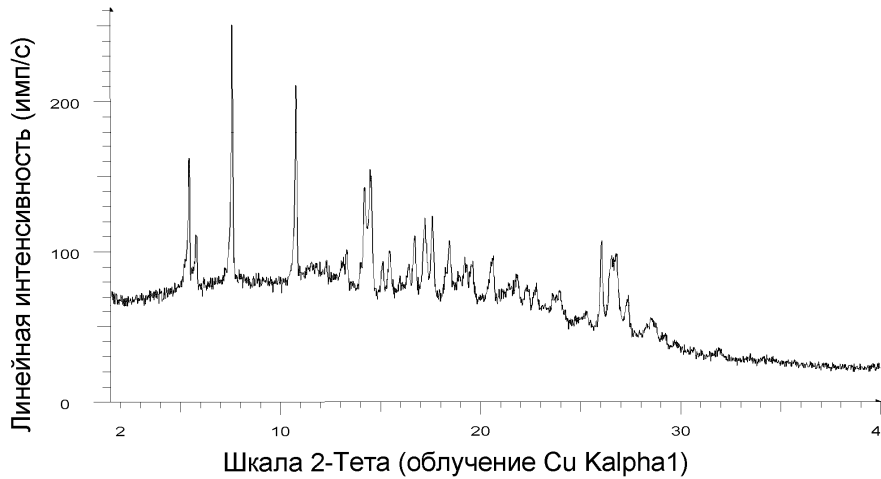
Фиг. 25

DSC Формы G свободного основания Соединения 1



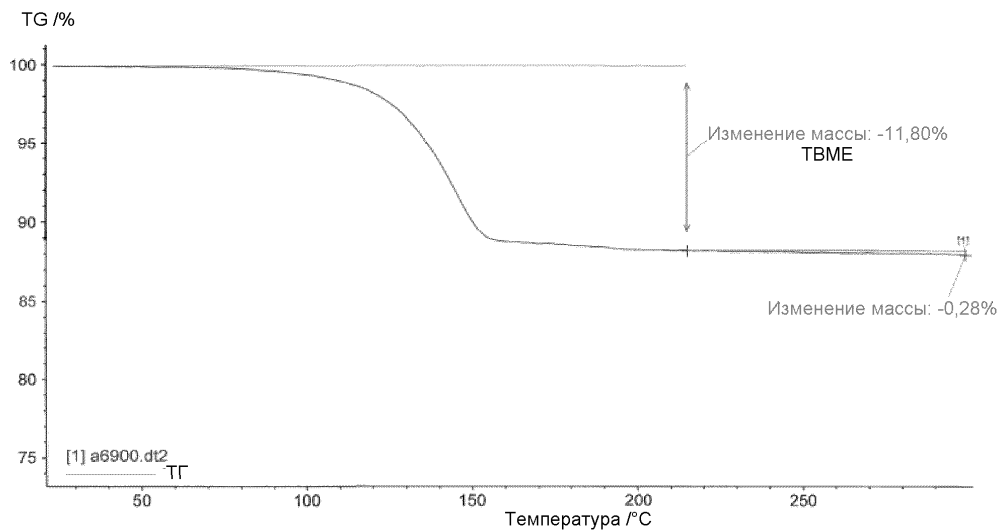
Фиг. 26

XRPD Формы H свободного основания Соединения 1



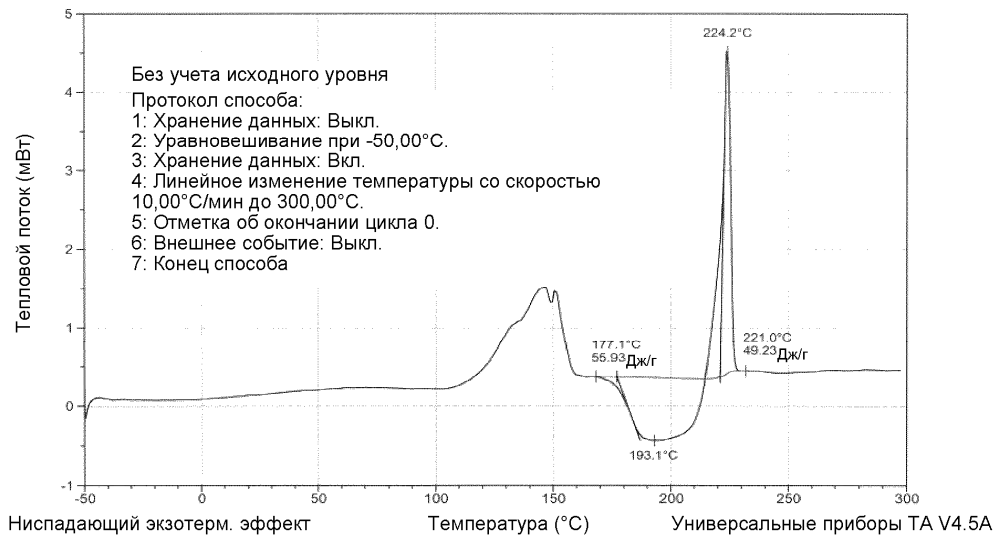
Фиг. 27

TGA Формы H свободного основания Соединения 1



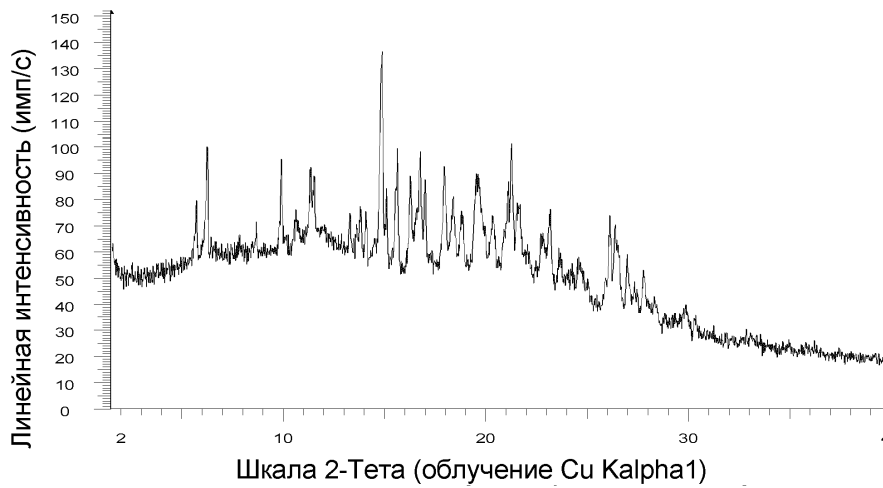
Фиг. 28

DSC Формы Н свободного основания Соединения 1



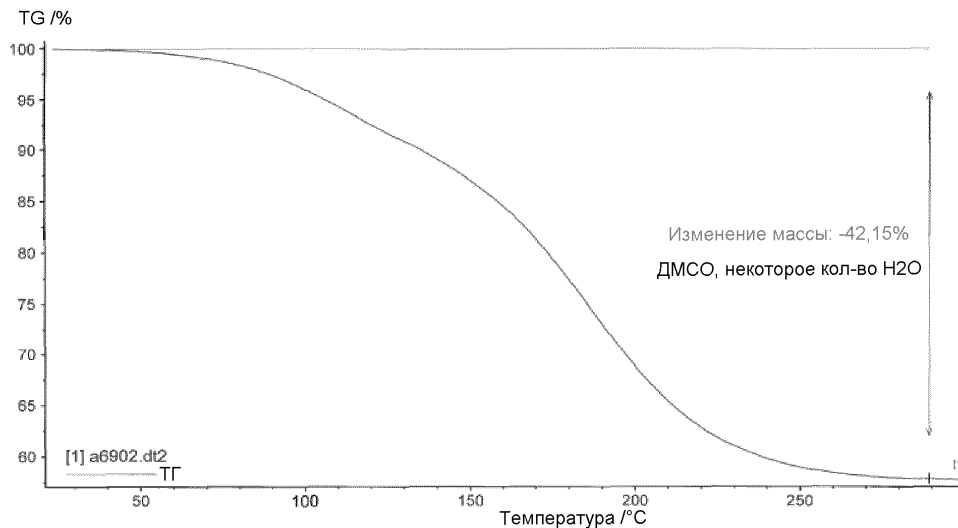
Фиг. 29

XRPD Формы I свободного основания Соединения 1



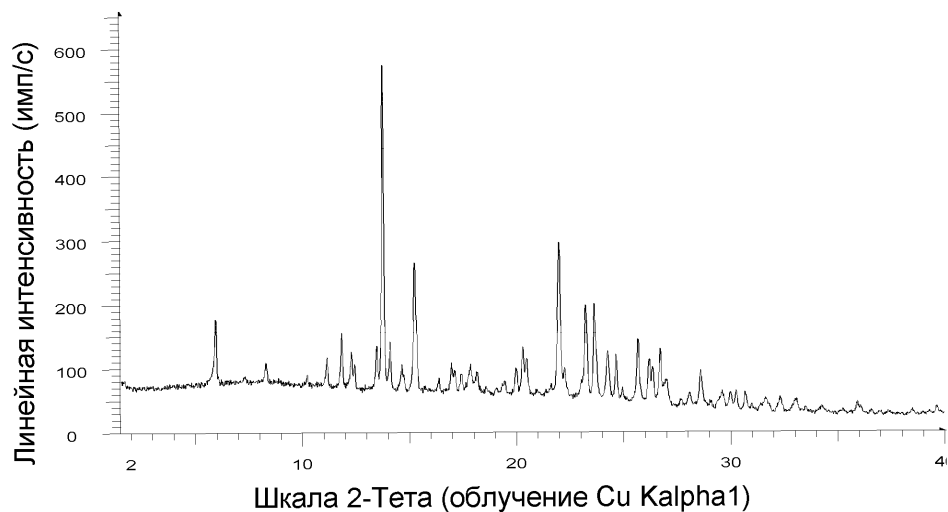
Фиг. 30

TGA Формы I свободного основания Соединения 1



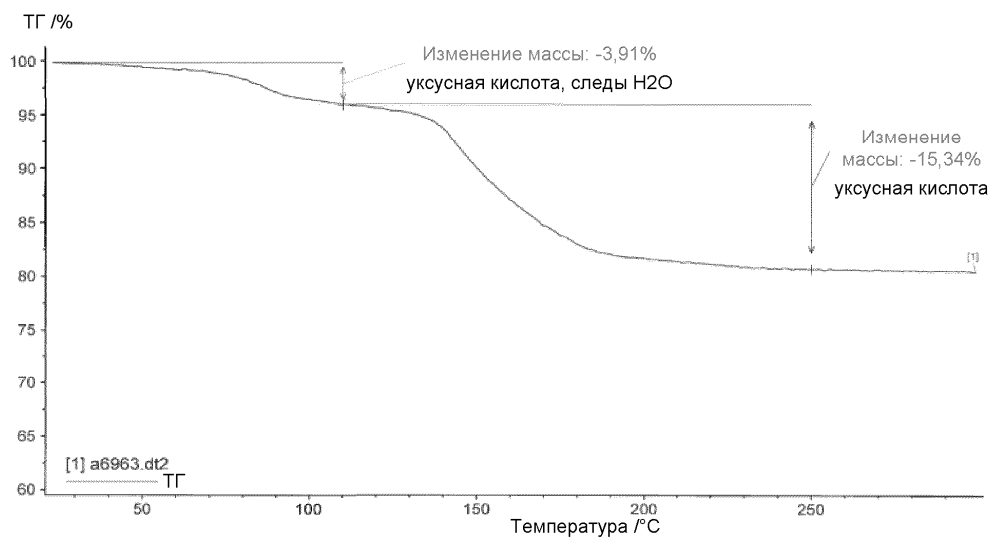
Фиг. 31

XRPD Формы J свободного основания Соединения 1



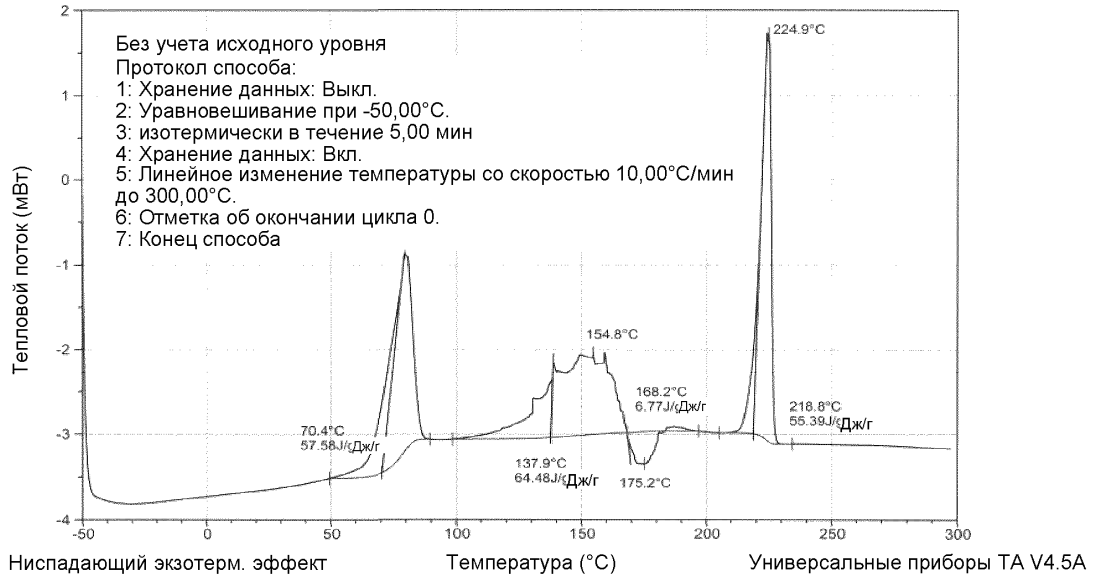
Фиг. 32

TGA Формы J свободного основания Соединения 1



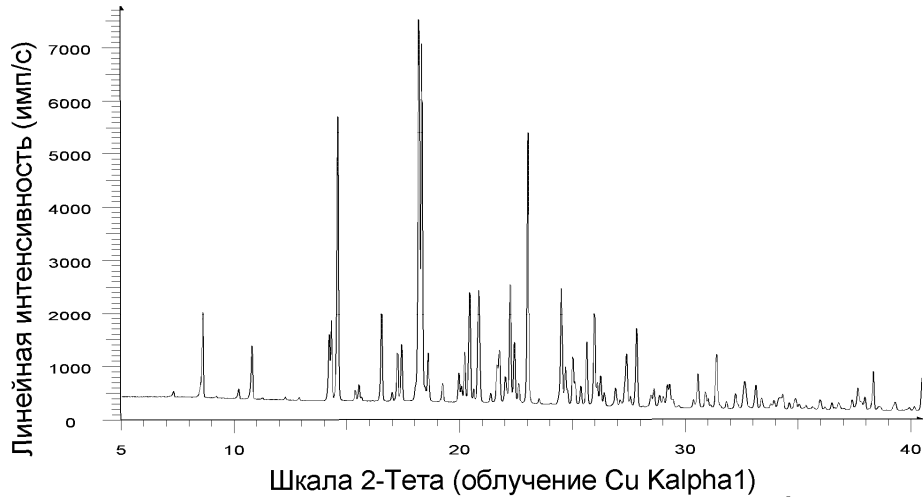
Фиг. 33

DSC Формы J свободного основания Соединения 1



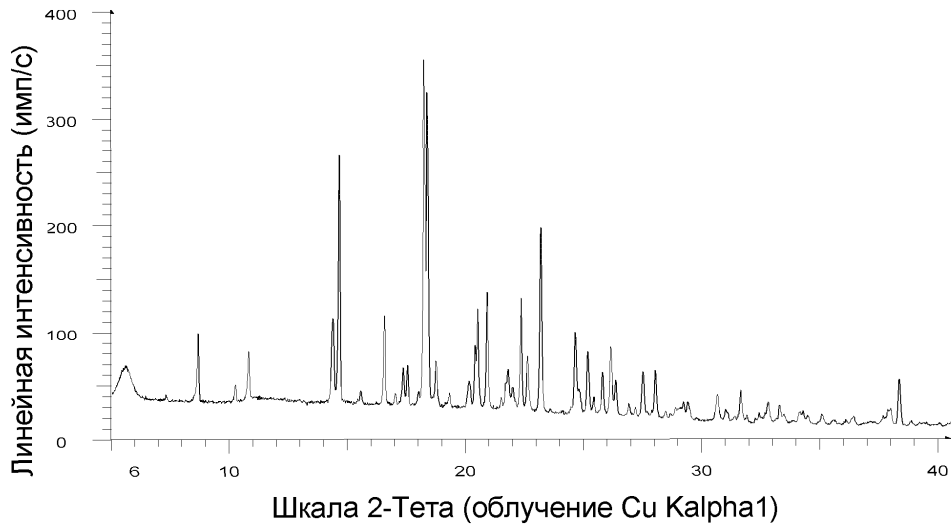
Фиг. 34

XRPD Формы K свободного основания Соединения 1



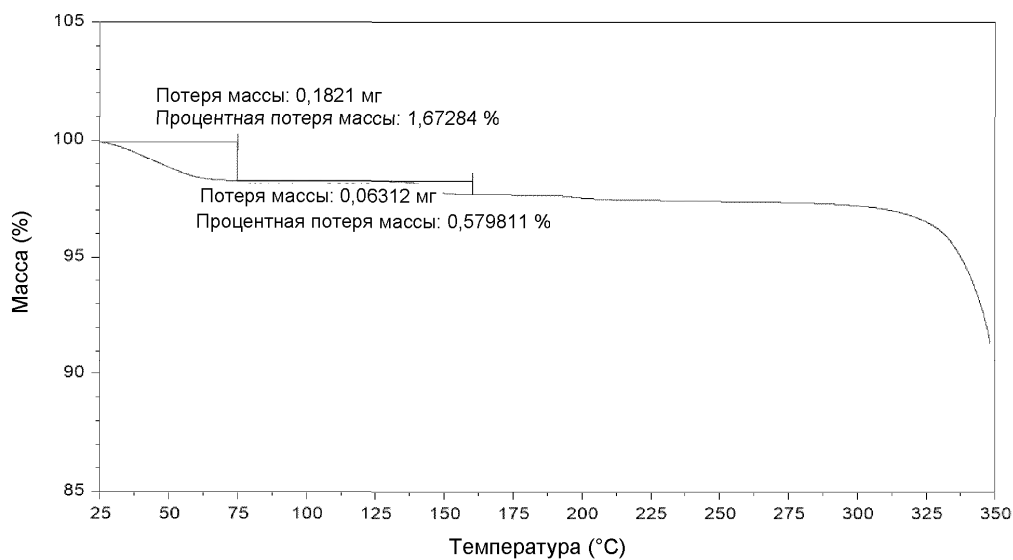
Фиг. 35

XRPD Формы K' свободного основания Соединения 1



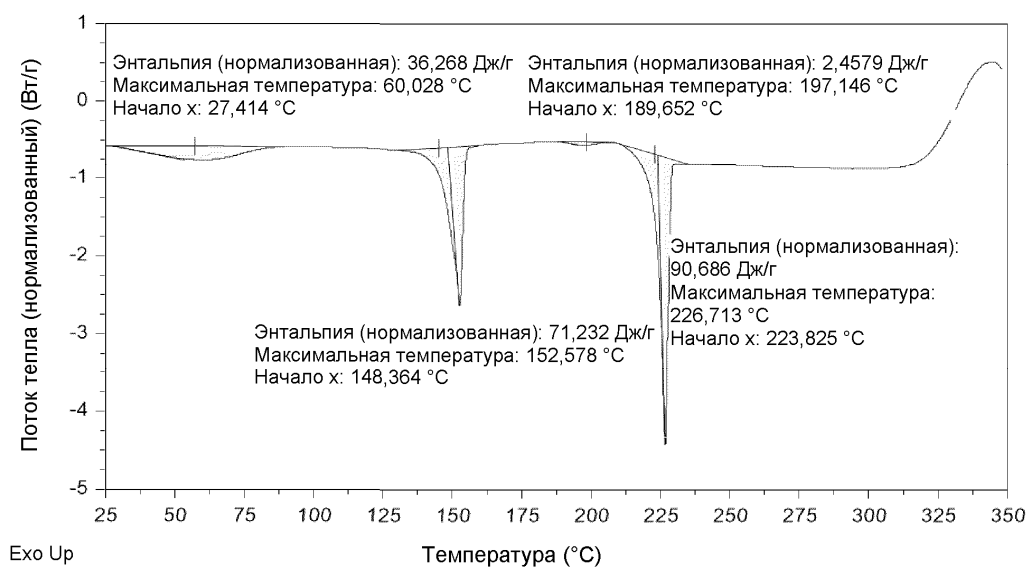
Фиг. 36

TGA Формы К свободного основания Соединения 1



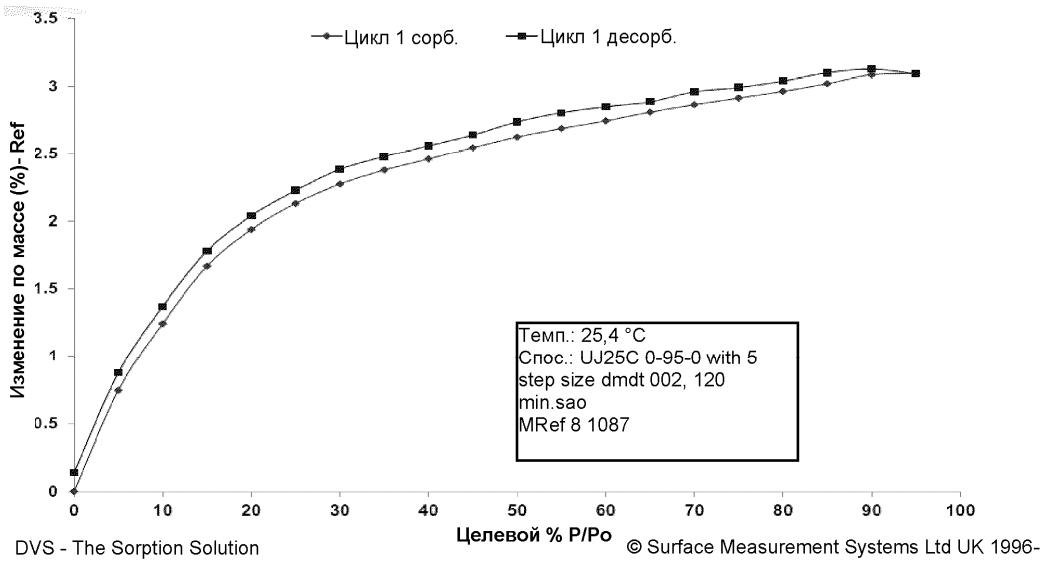
Фиг. 37

DSC Формы К свободного основания Соединения 1



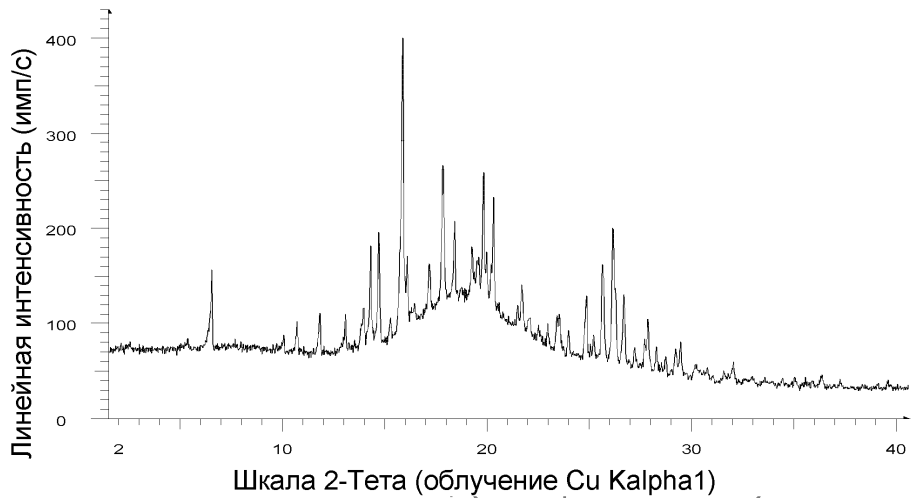
Фиг. 38

DVS Формы К свободного основания Соединения 1



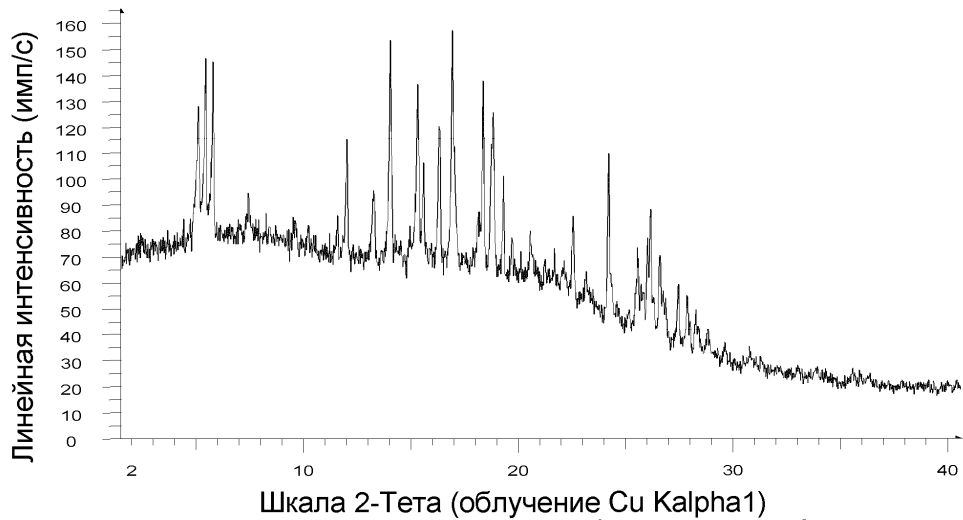
Фиг. 39

XRPD Формы L свободного основания Соединения 1



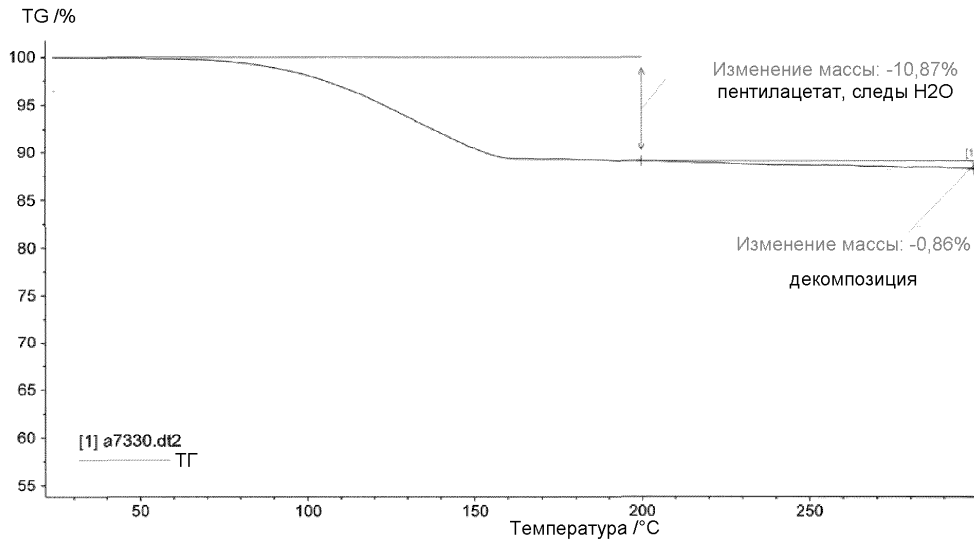
Фиг. 40

XRPD Формы М свободного основания Соединения 1



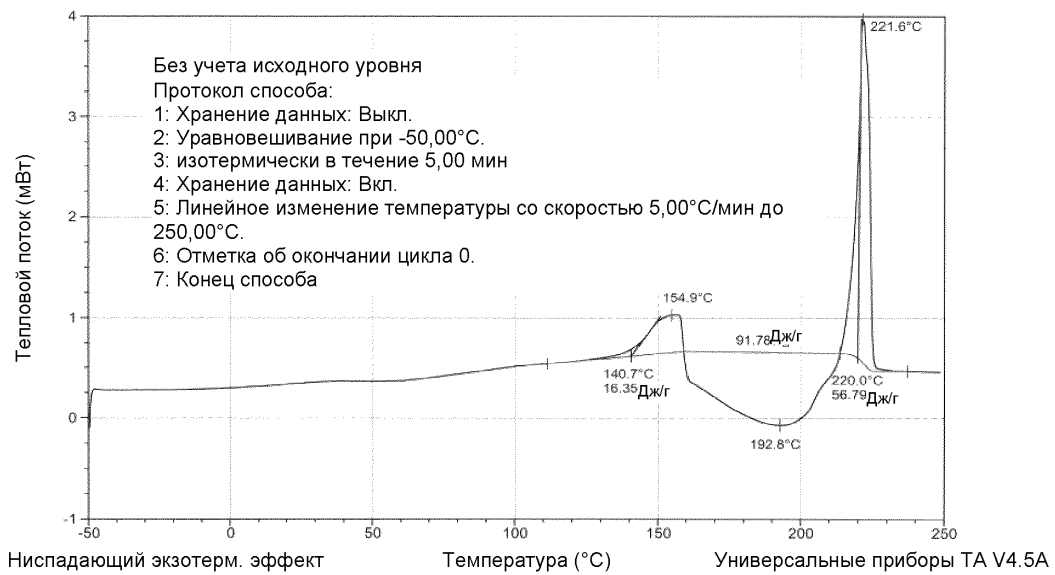
Фиг. 41

TGA Формы М свободного основания Соединения 1



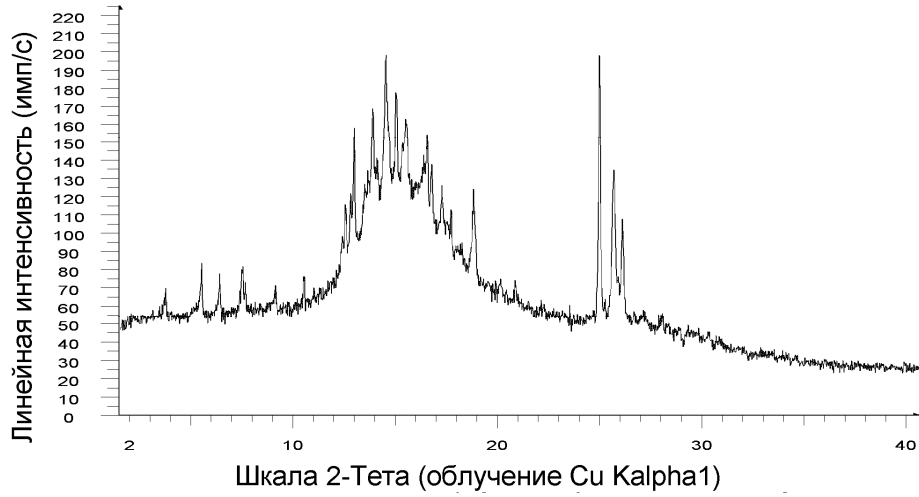
Фиг. 42

DSC Формы М свободного основания Соединения 1

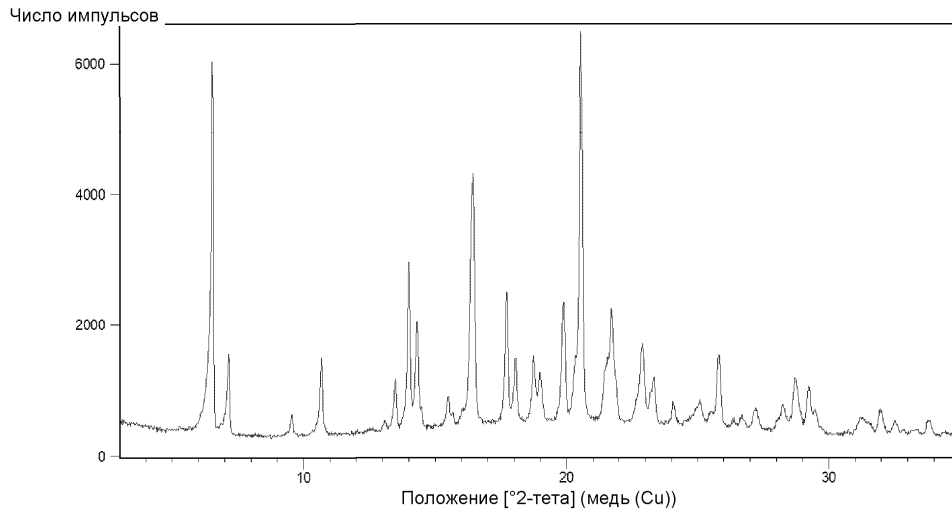


Фиг. 43

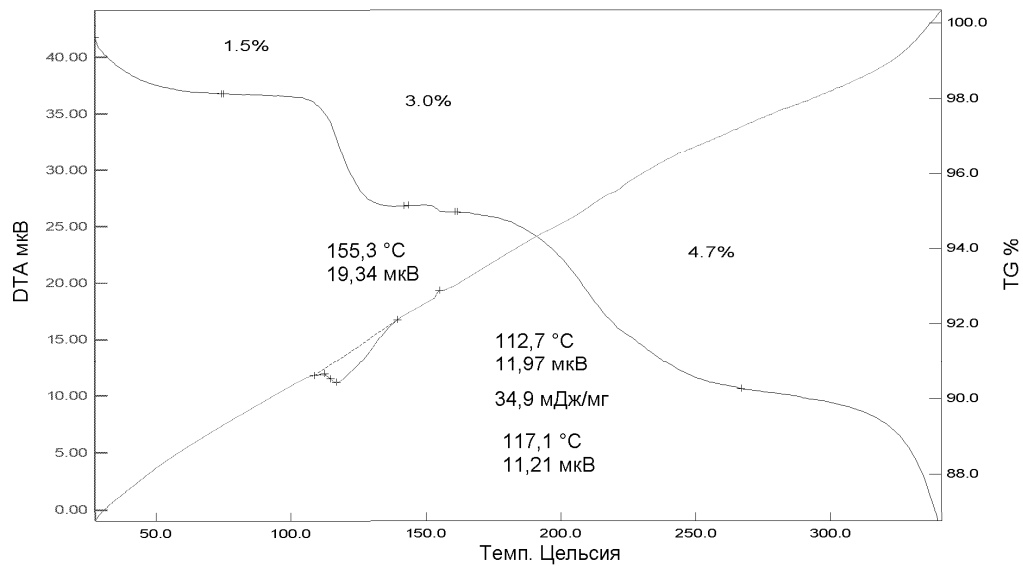
XRPD Формы N свободного основания Соединения 1



XRPD Формы O свободного основания Соединения 1

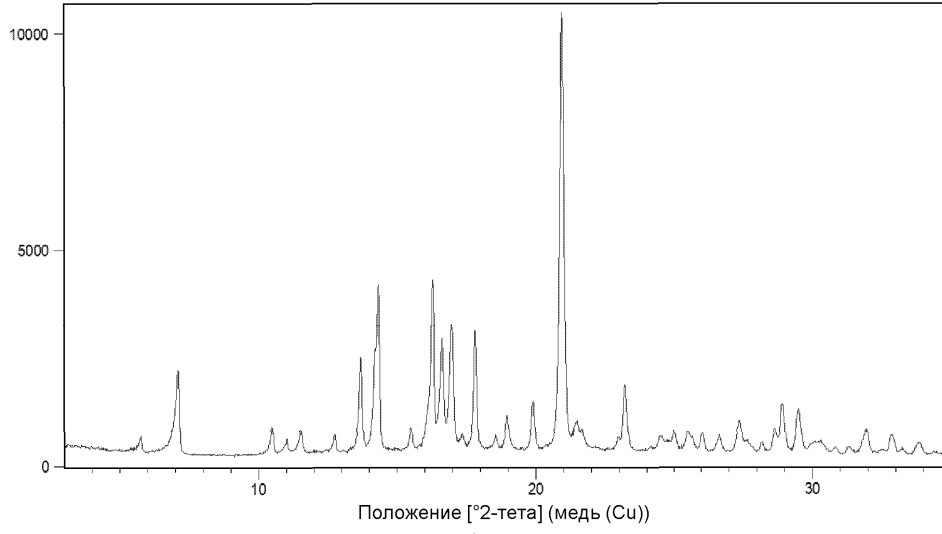


TG/DTA Формы O свободного основания Соединения 1



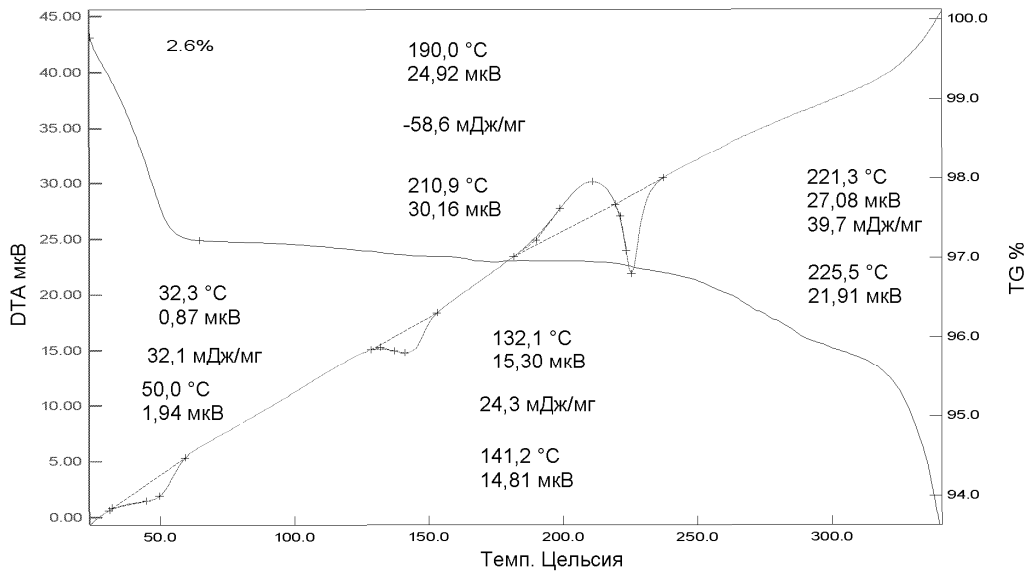
Число импульсов

XRPD Формы Р свободного основания Соединения 1



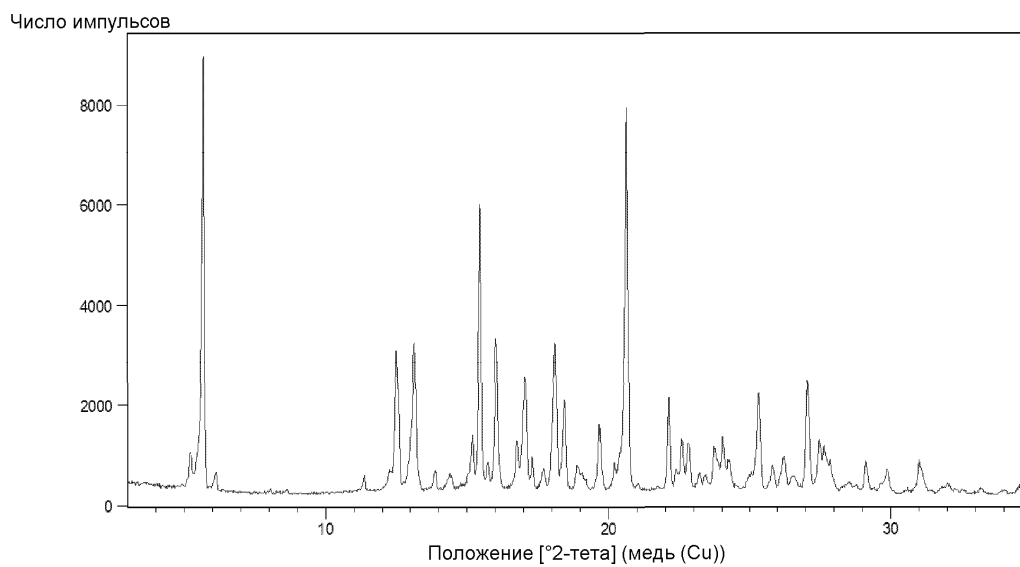
Фиг. 47

TG/DTA Формы Р свободного основания Соединения 1



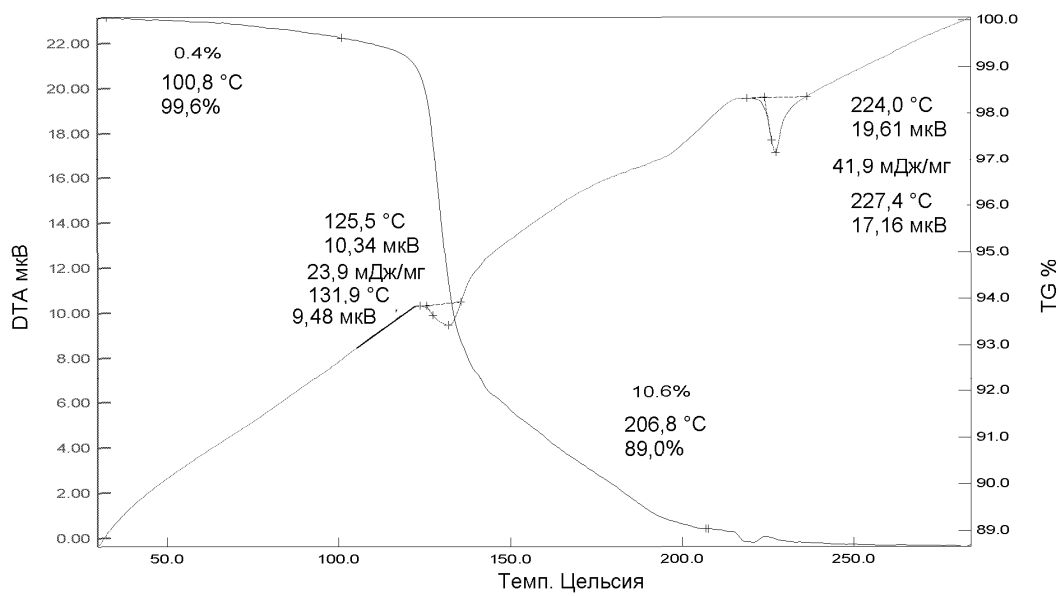
Фиг. 48

XRPD Формы Q свободного основания Соединения 1



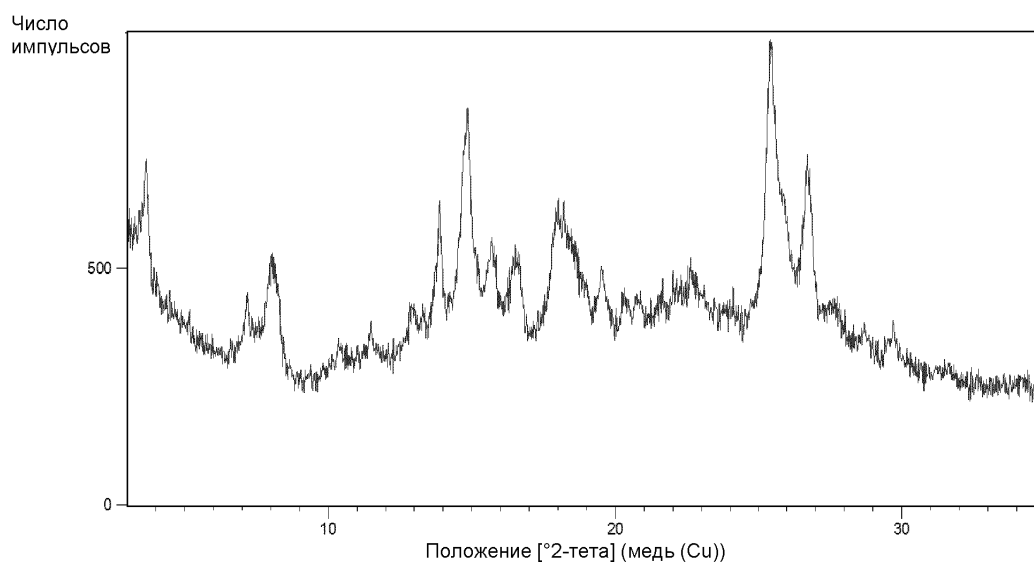
Фиг. 49

TG/DTA Формы Q свободного основания Соединения 1



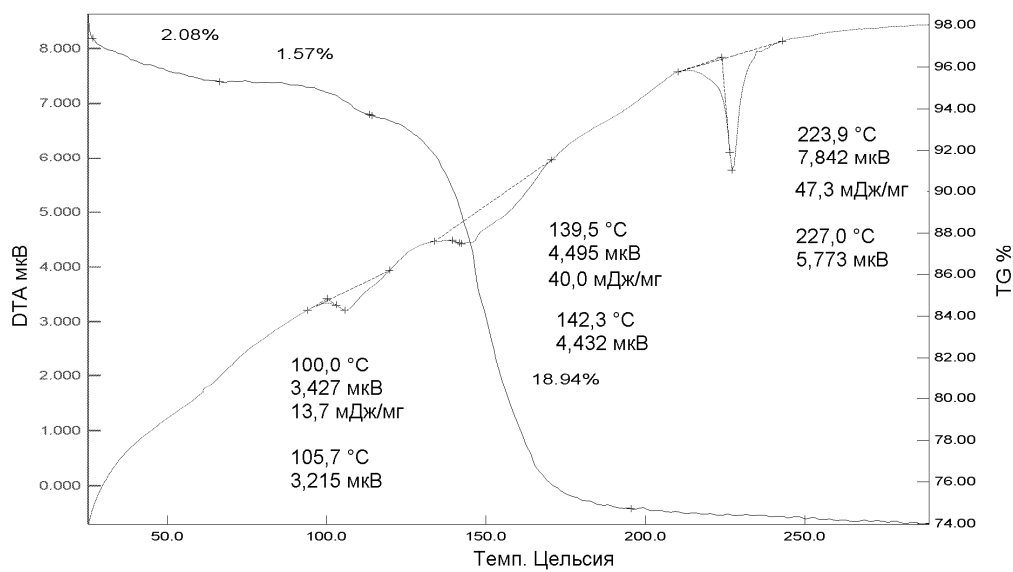
Фиг. 50

XRPD Формы R свободного основания Соединения 1



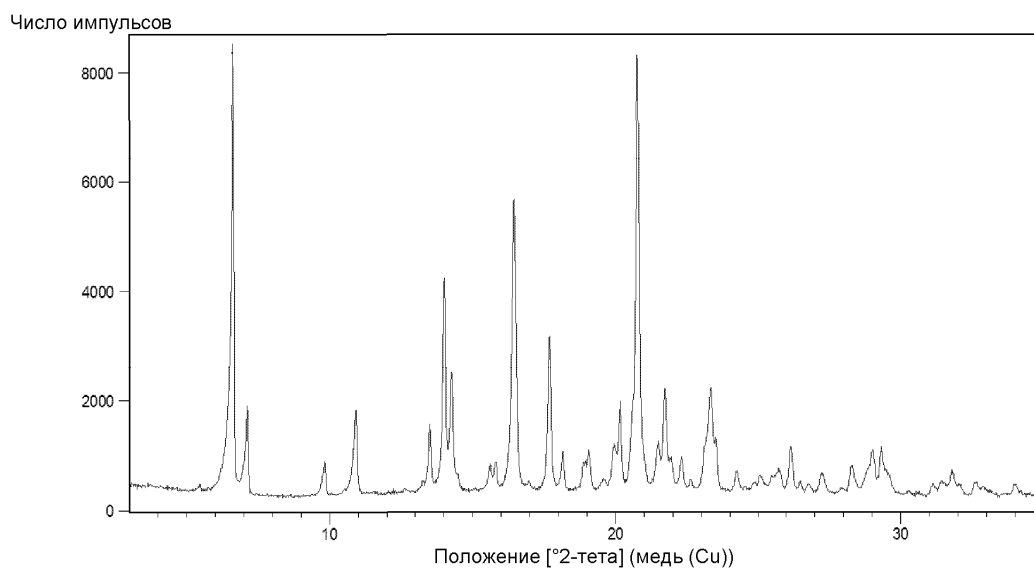
Фиг. 51

TG/DTA Формы R свободного основания Соединения 1



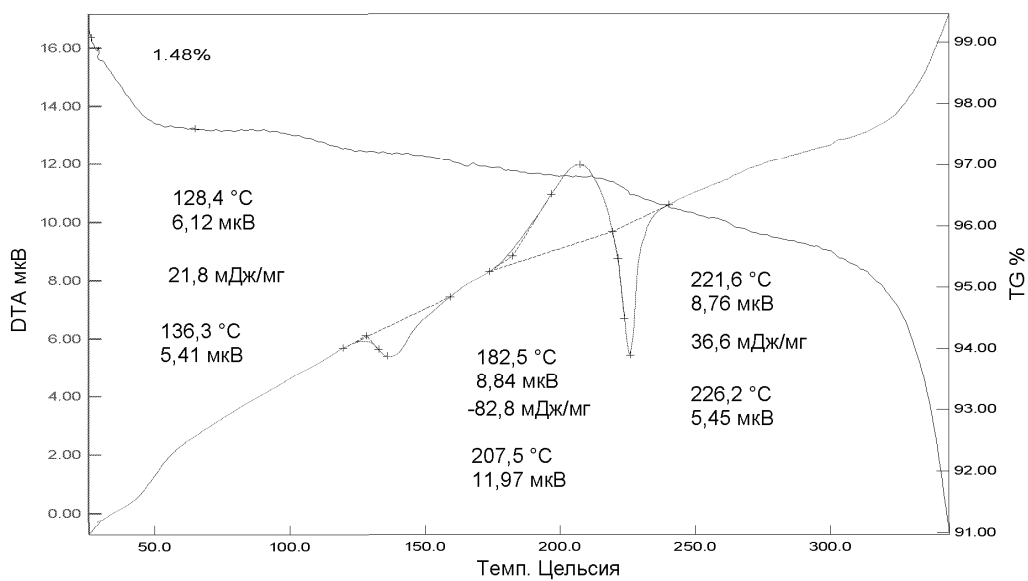
Фиг. 52

XRPD Формы S свободного основания Соединения 1



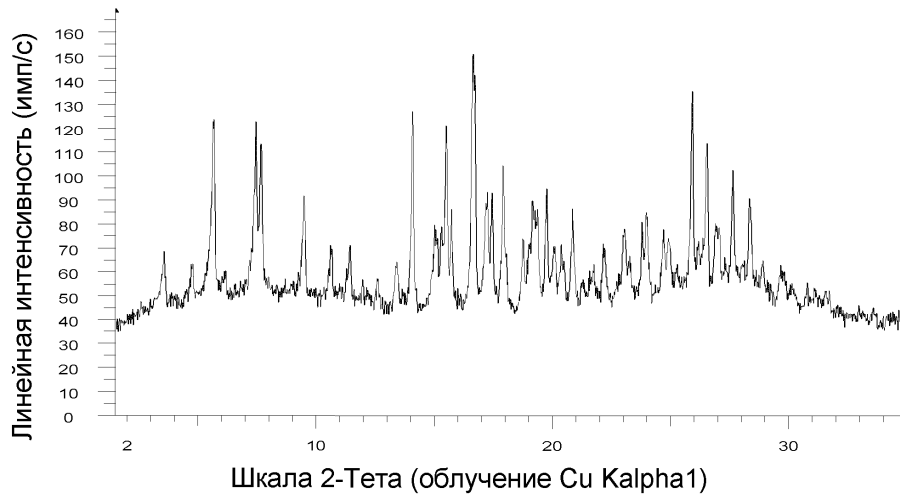
Фиг. 53

TG/DTA Формы S свободного основания Соединения 1

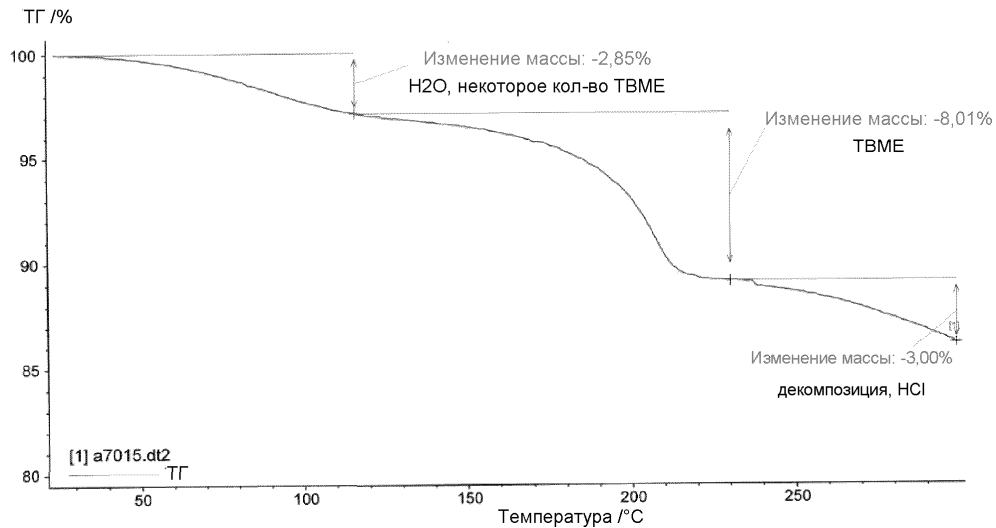


Фиг. 54

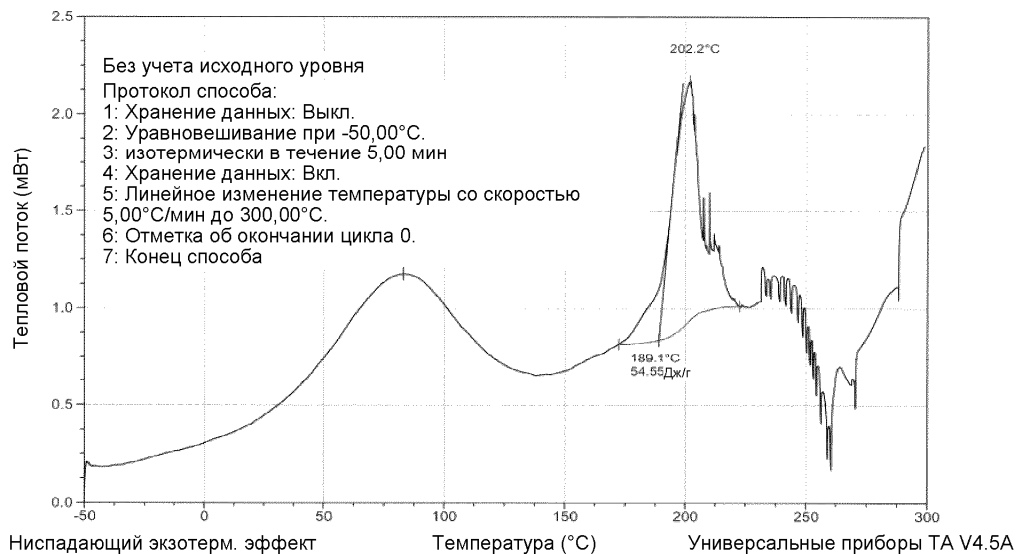
XRPD Формы А гидрохлоридной соли Соединения 1



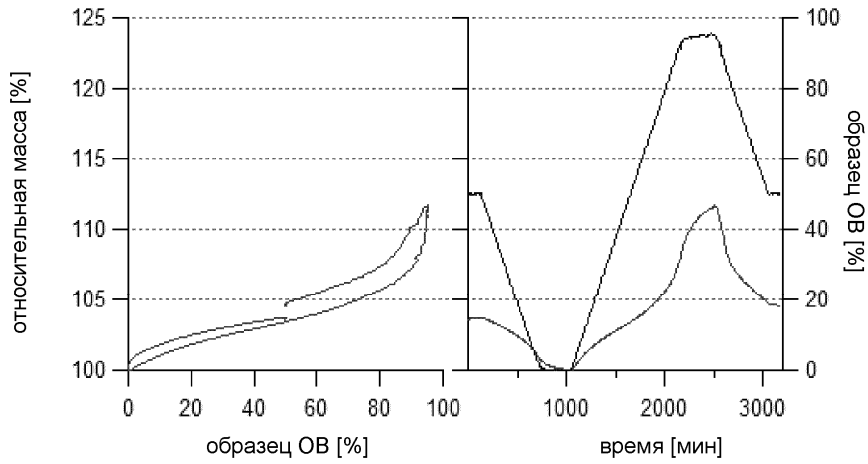
TGA Формы А гидрохлоридной соли Соединения 1



DSC Формы А гидрохлоридной соли Соединения 1

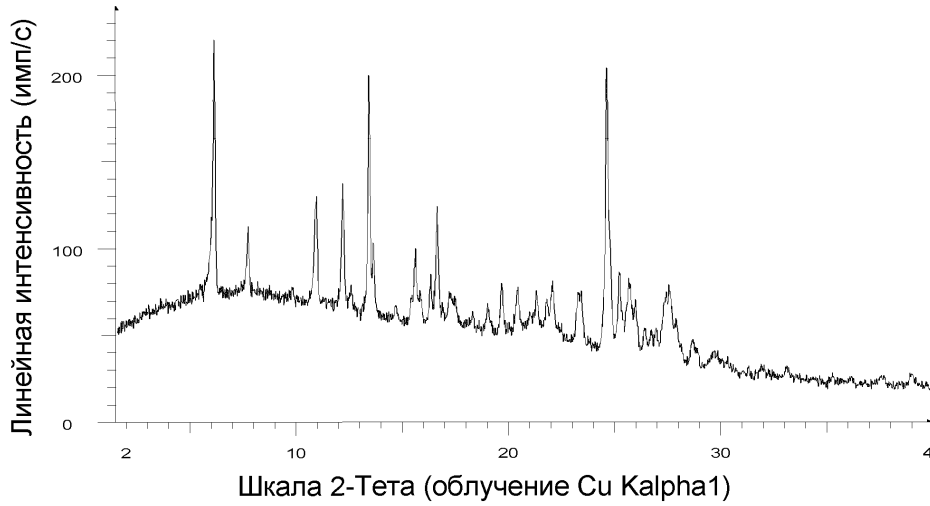


DVS Формы А гидрохлоридной соли Соединения 1



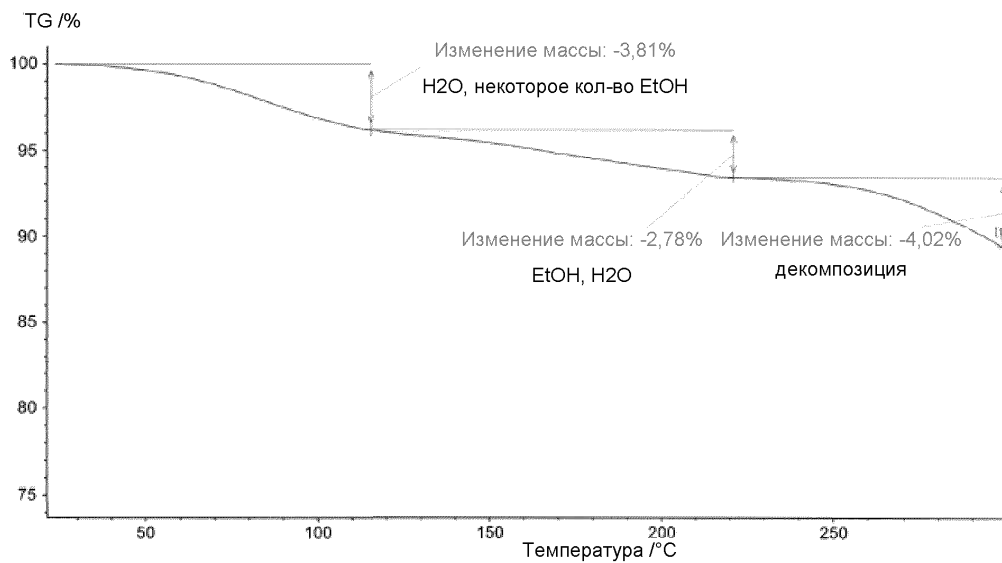
Фиг. 58

XRPD Формы В гидрохлоридной соли Соединения 1



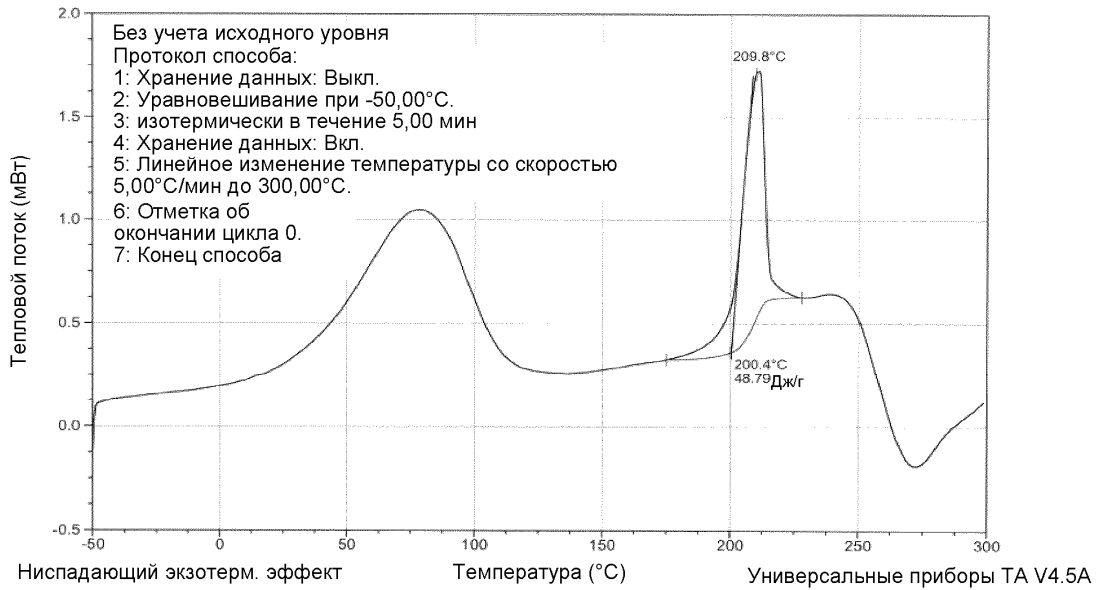
Фиг. 59

TGA Формы В гидрохлоридной соли Соединения 1



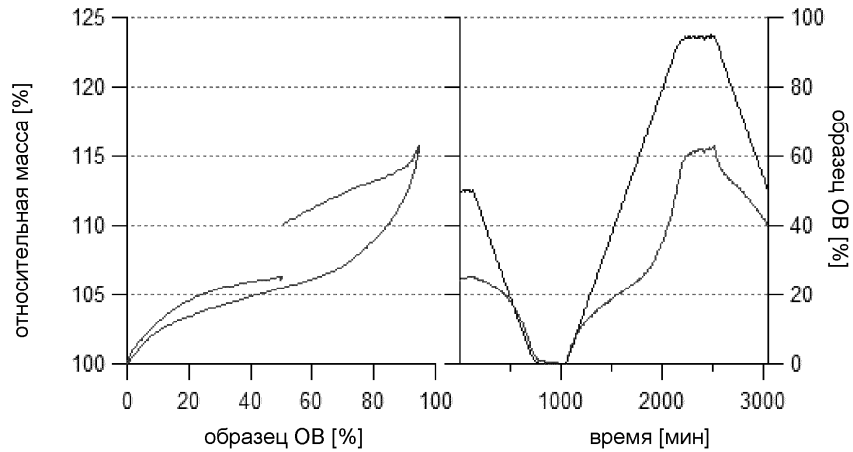
Фиг. 60

DSC Формы В гидрохлоридной соли Соединения 1



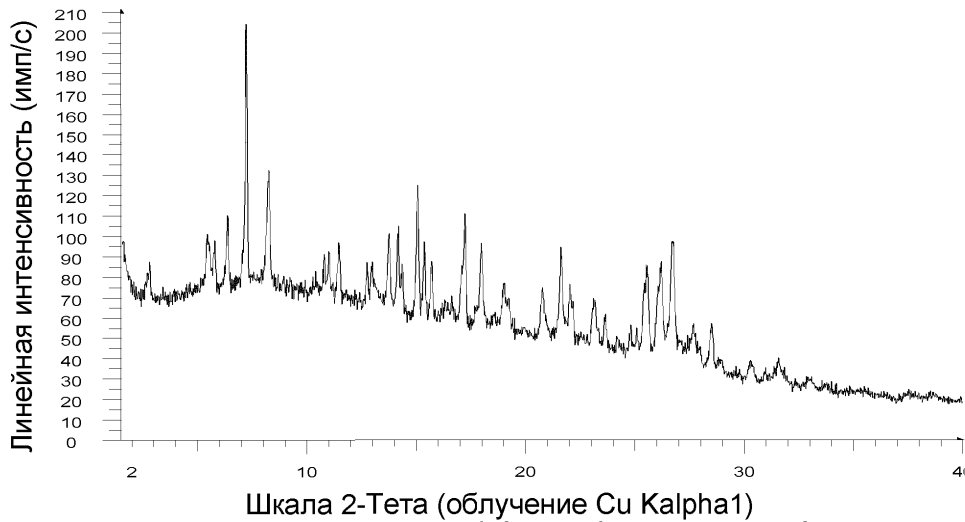
Фиг. 61

DVS Формы В гидрохлоридной соли Соединения 1



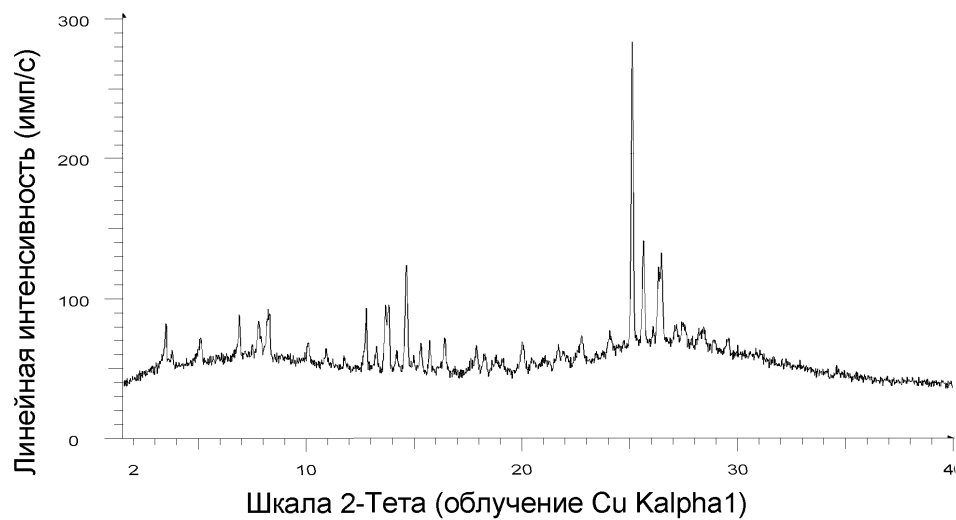
Фиг. 62

XRPD Формы С гидрохлоридной соли Соединения 1



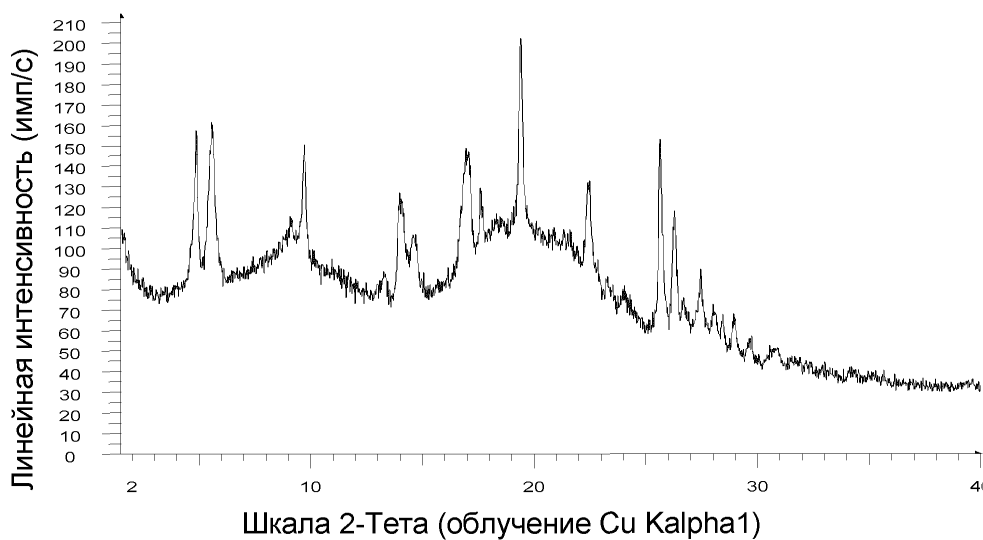
Фиг. 63

XRPD Формы D гидрохлоридной соли Соединения 1



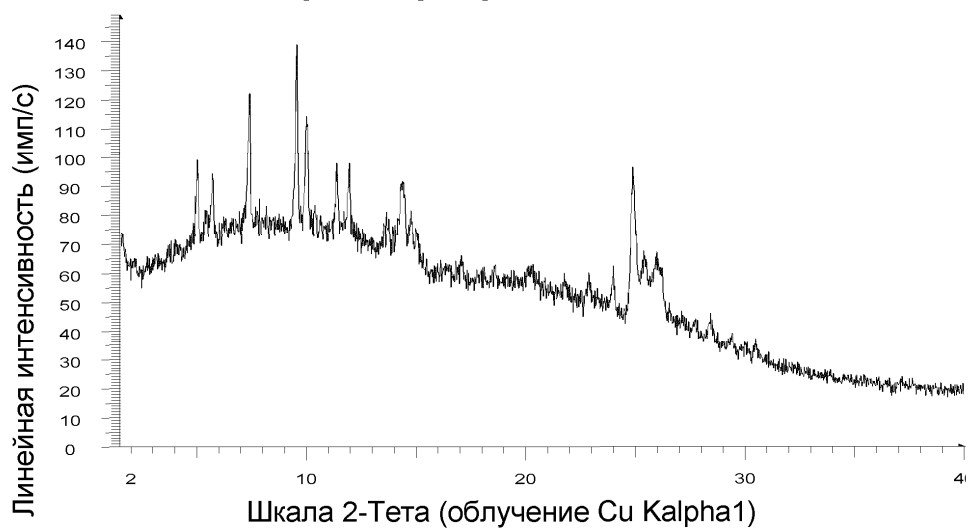
Фиг. 64

XRPD Формы E гидрохлоридной соли Соединения 1



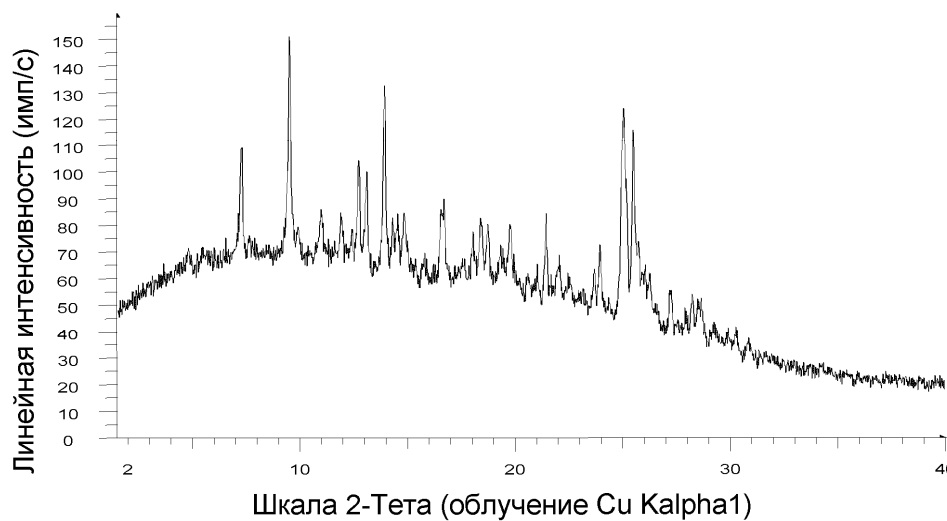
Фиг. 65

XRPD Формы F гидрохлоридной соли Соединения 1



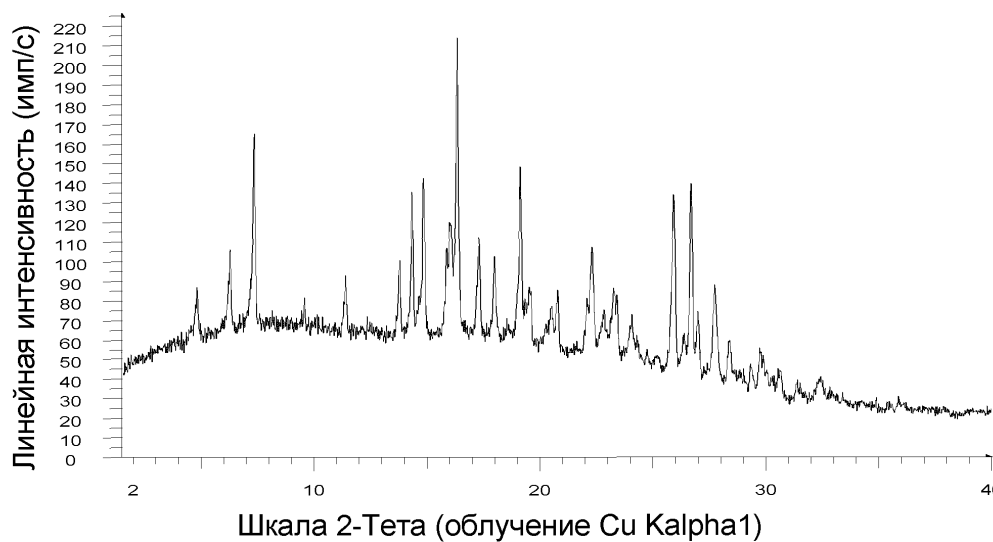
Фиг. 66

XRPD Формы G гидрохлоридной соли Соединения 1



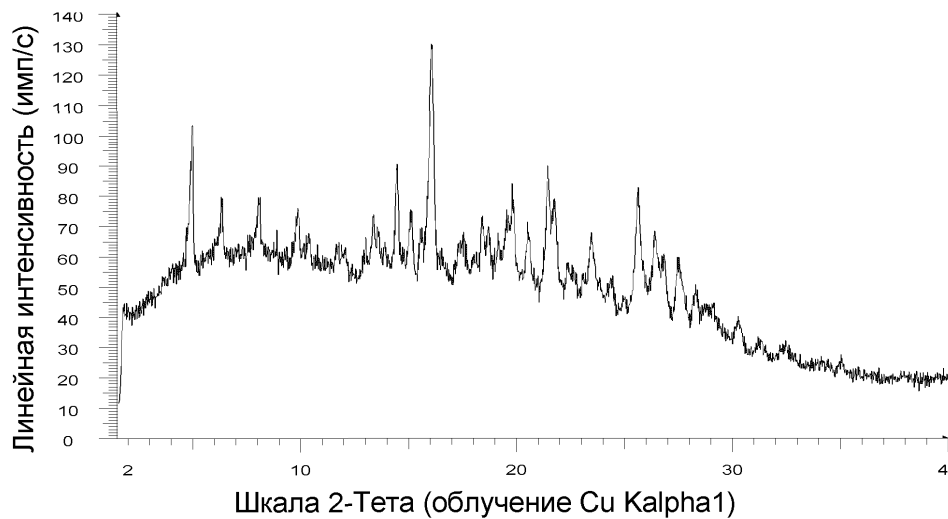
Фиг. 67

XRPD Формы H гидрохлоридной соли Соединения 1



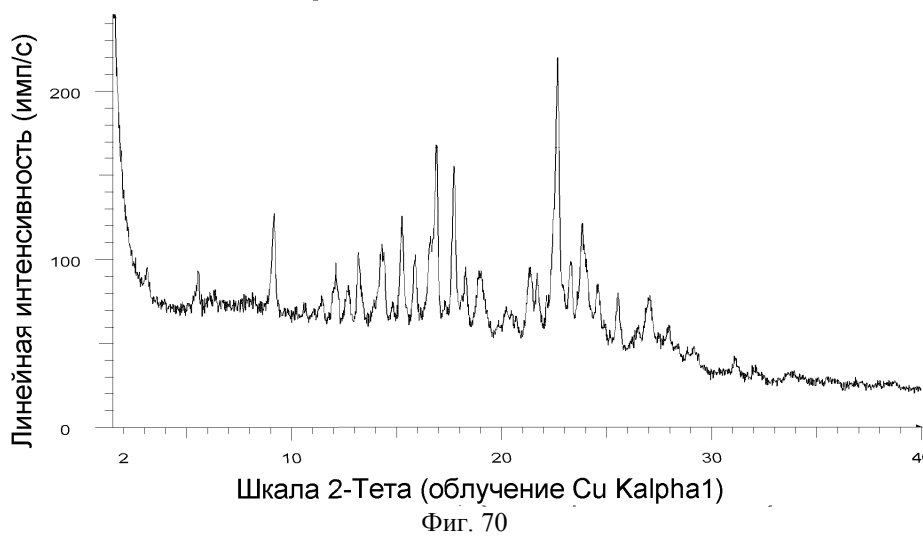
Фиг. 68

XRPD Формы I гидрохлоридной соли Соединения 1

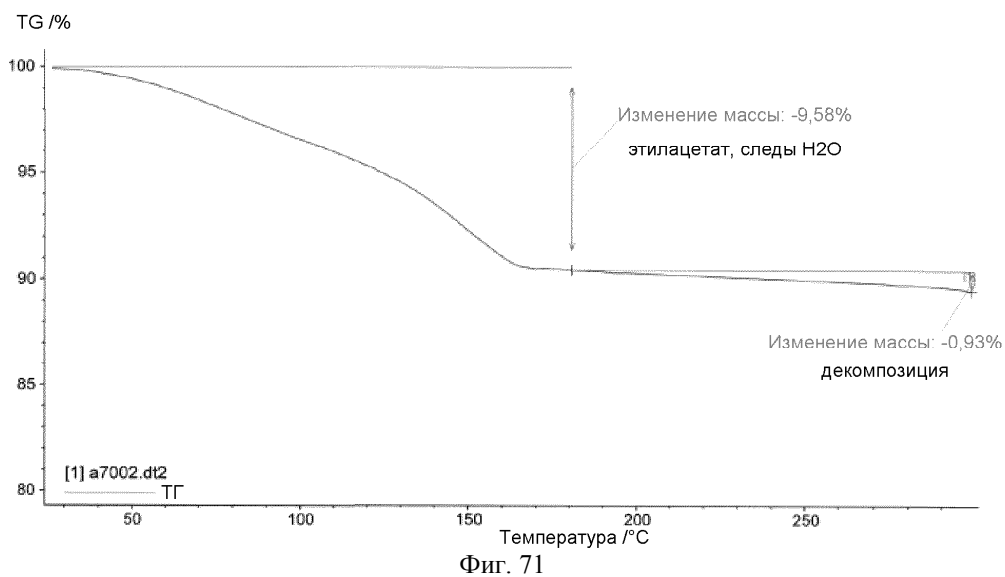


Фиг. 69

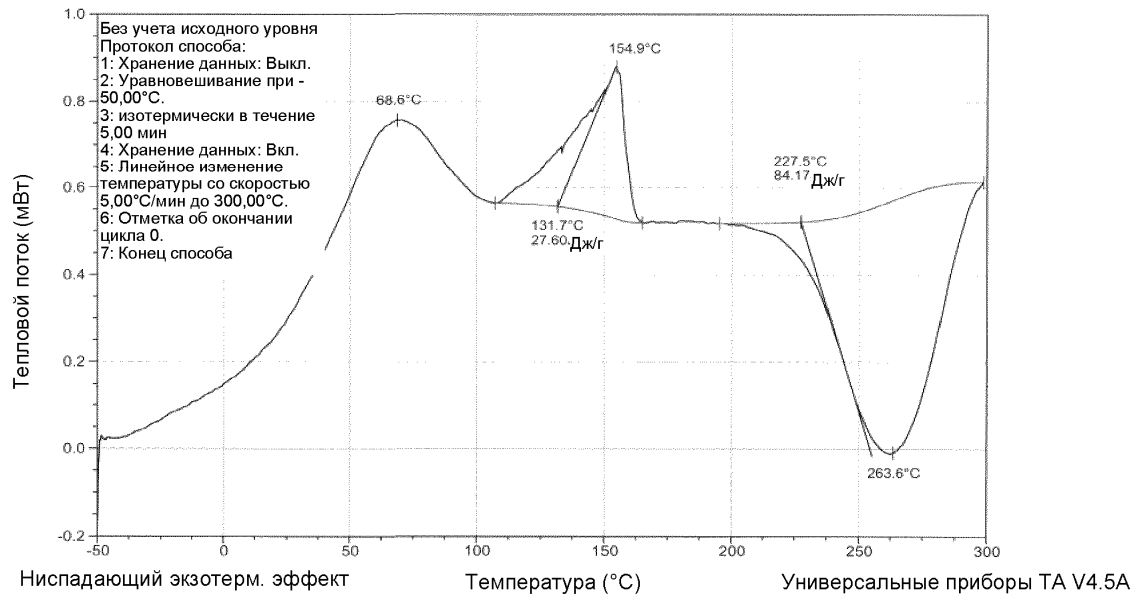
XRPD Формы А мезилатной соли Соединения 1



TGA Формы А мезилатной соли Соединения 1

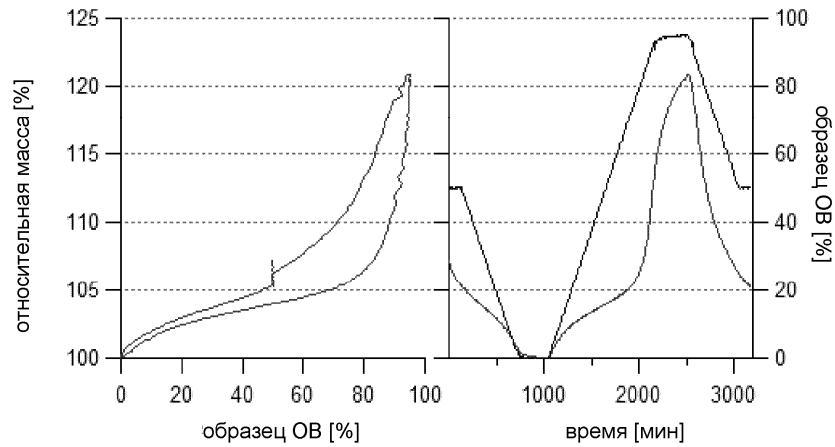


DSC Формы А мезилатной соли Соединения 1



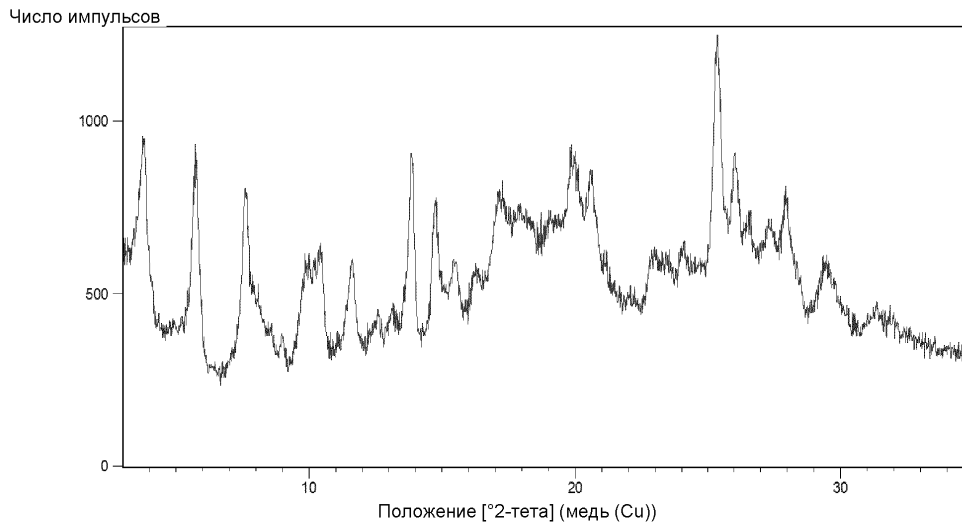
Фиг. 72

DVS Формы А мезилатной соли Соединения 1



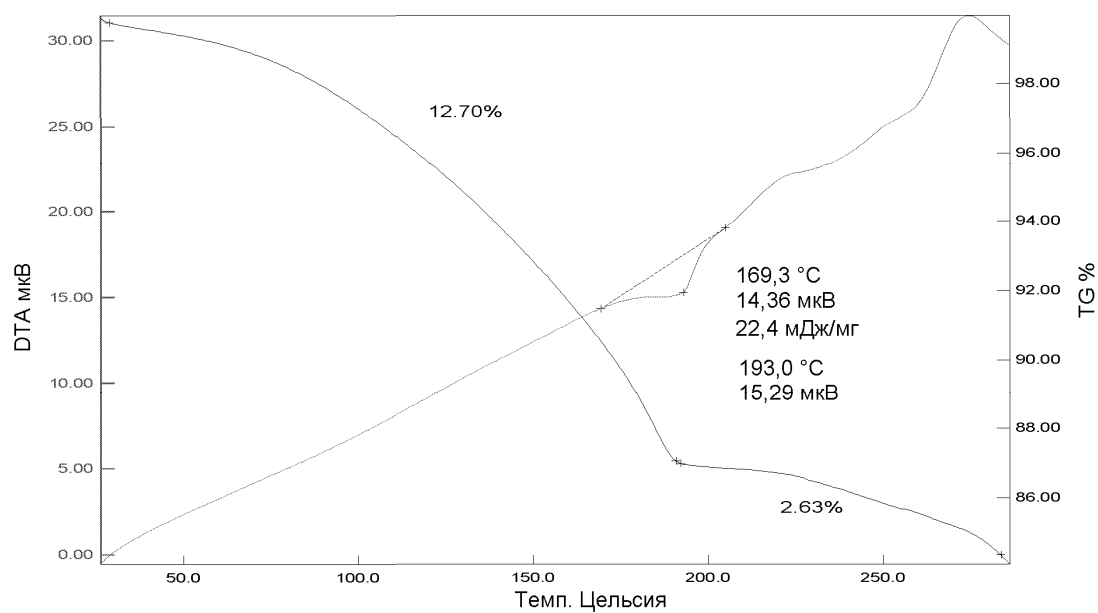
Фиг. 73

XRPD Формы В гидробромидной соли Соединения 1



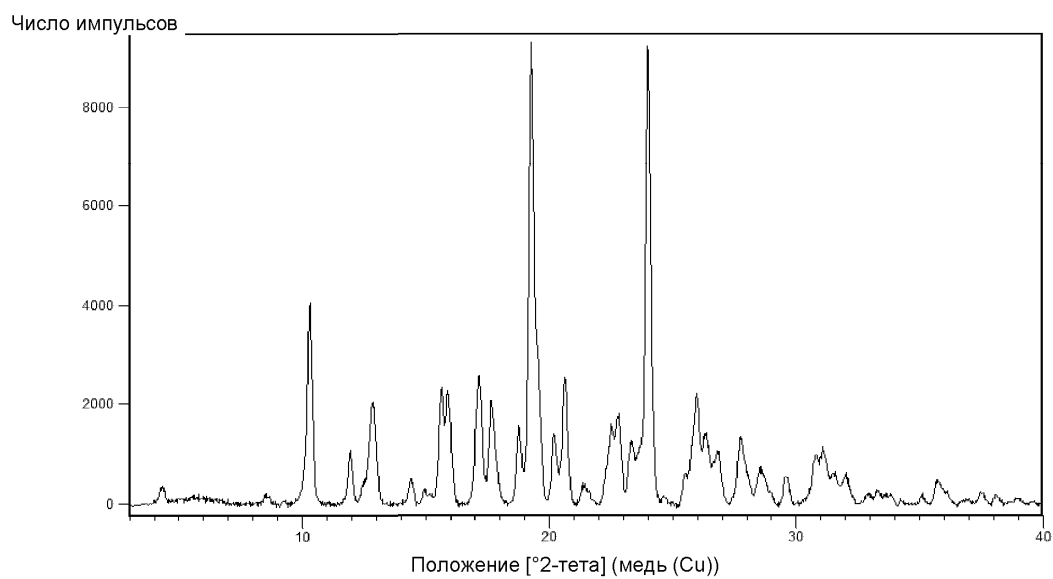
Фиг. 74

TG/DTA Формы В гидробромидной соли Соединения 1



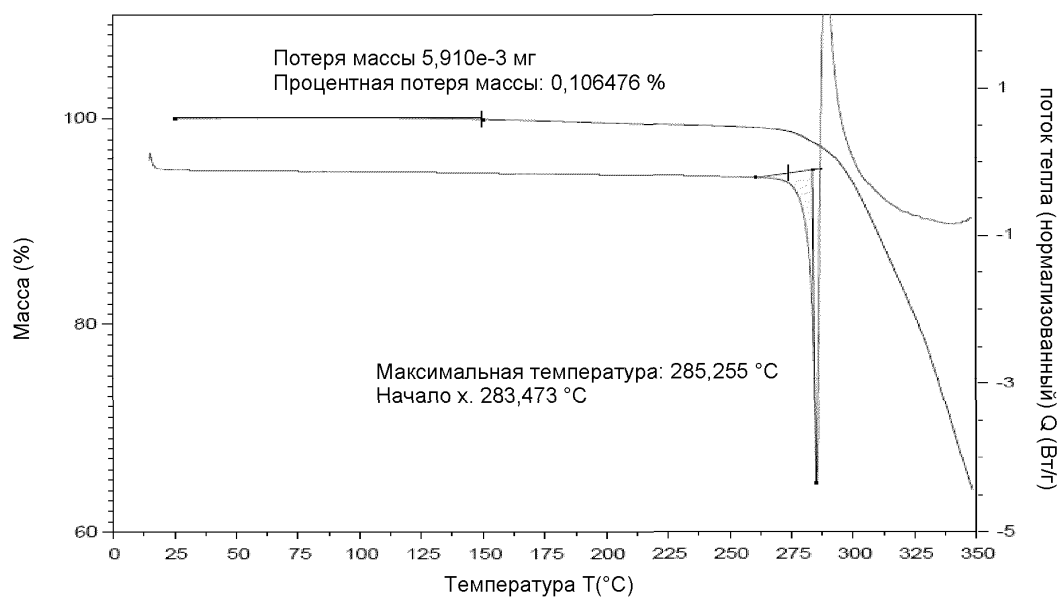
Фиг. 75

XRPD Формы А гидробромидной соли Соединения 1



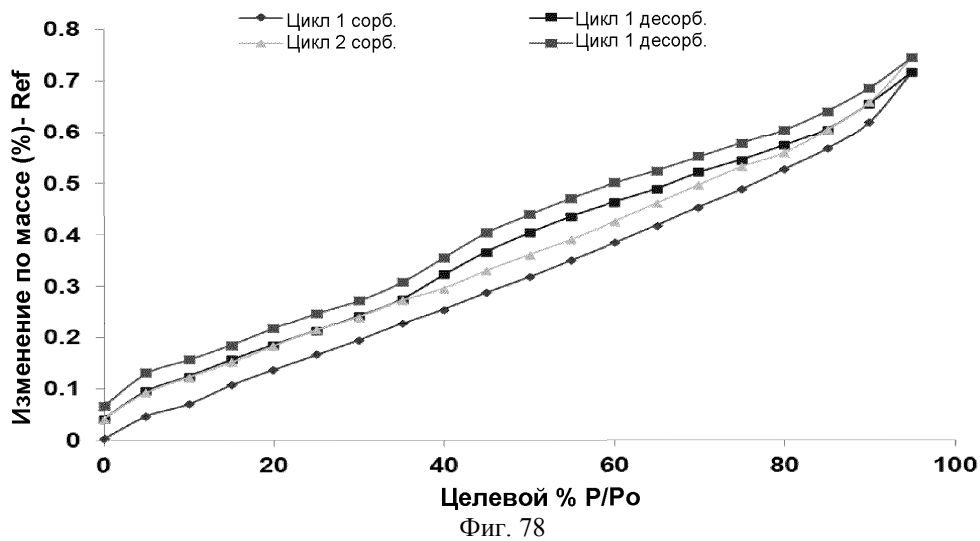
Фиг. 76

TG/ DSC Формы А гидробромидной соли Соединения 1

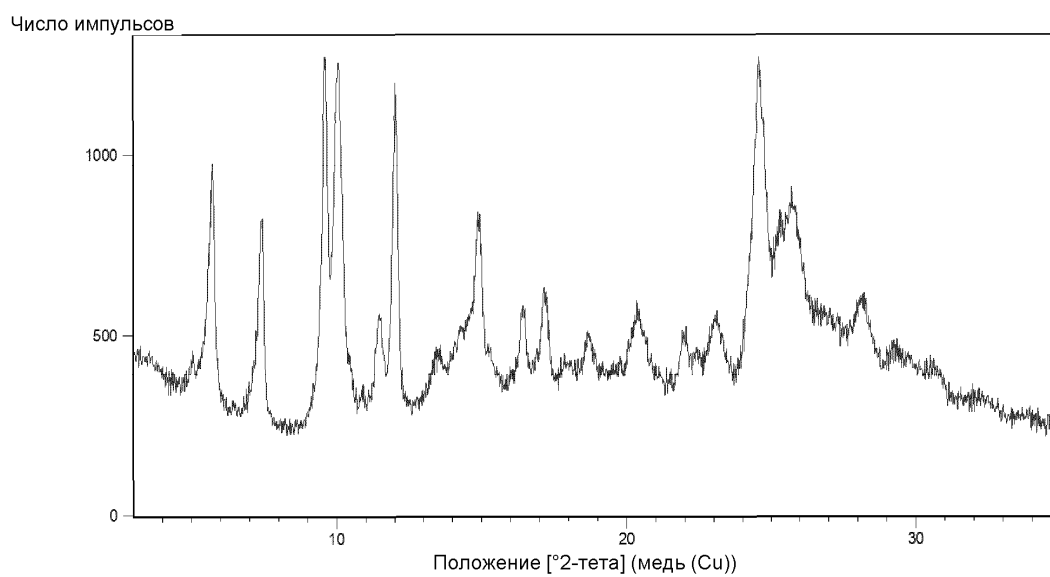


Фиг. 77

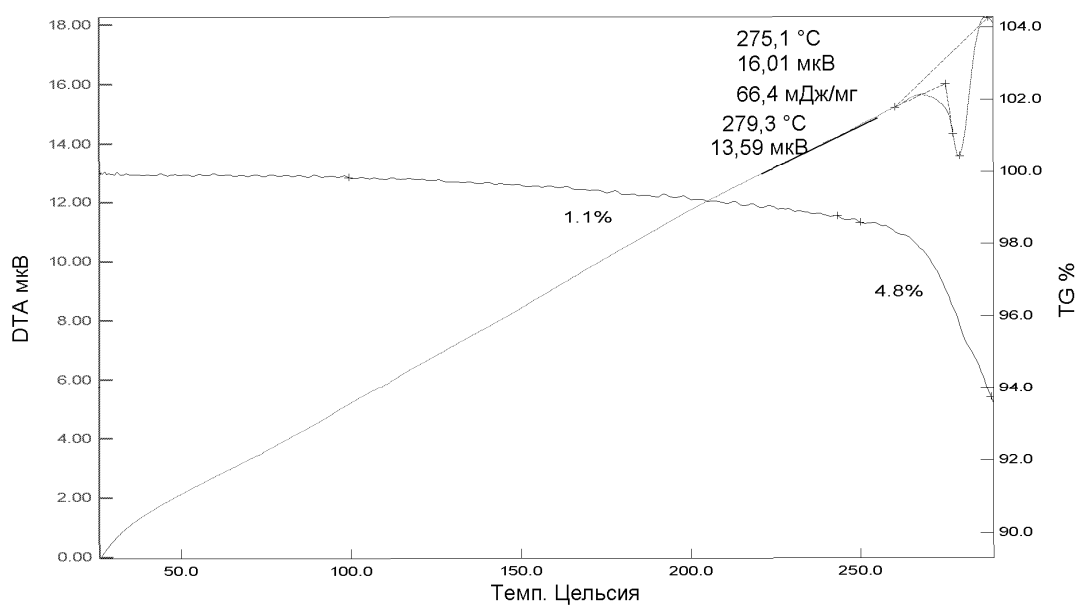
DVS Формы А гидробромидной соли Соединения 1



Фиг. 78

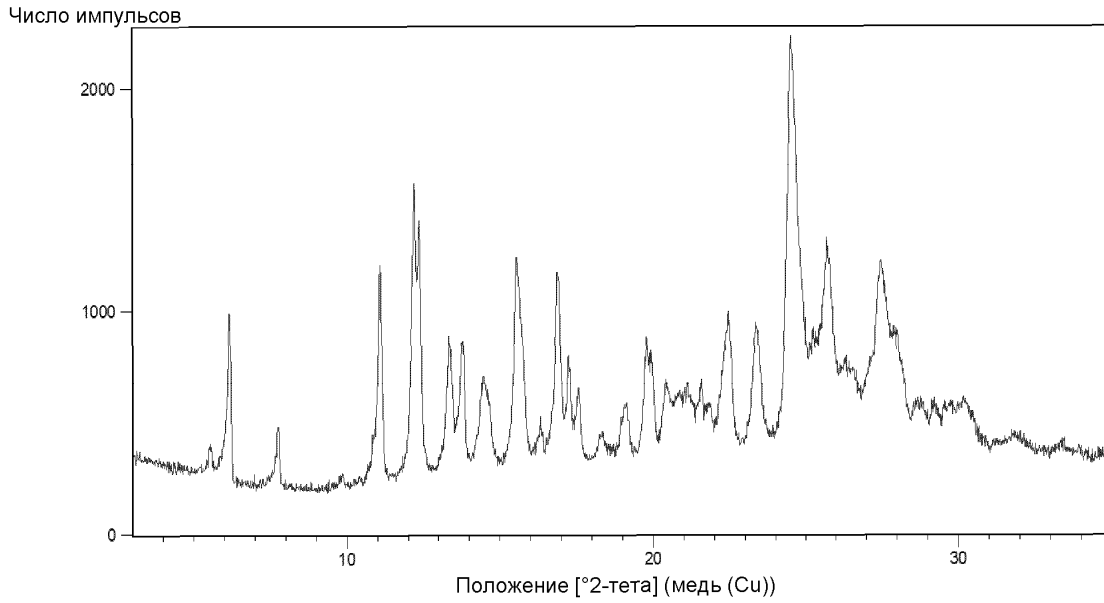
ХРРД Формы С гидробромидной соли Соединения 1

Фиг. 79

TG/DTA Формы С гидробромидной соли Соединения 1

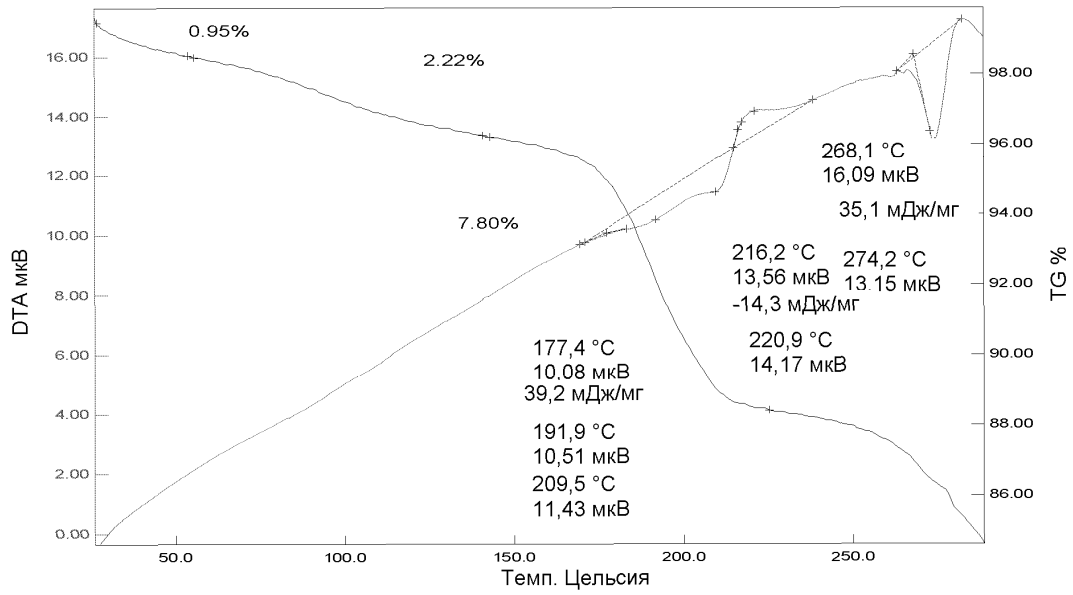
Фиг. 80

XRPD Формы D гидробромидной соли Соединения 1



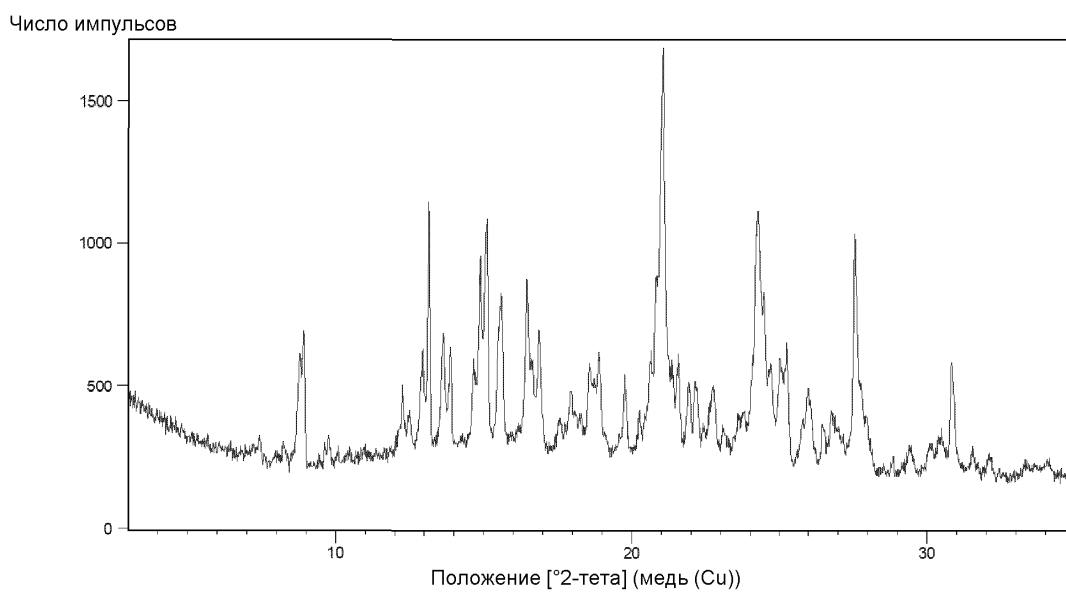
Фиг. 81

TG/DTA Формы D гидробромидной соли Соединения 1



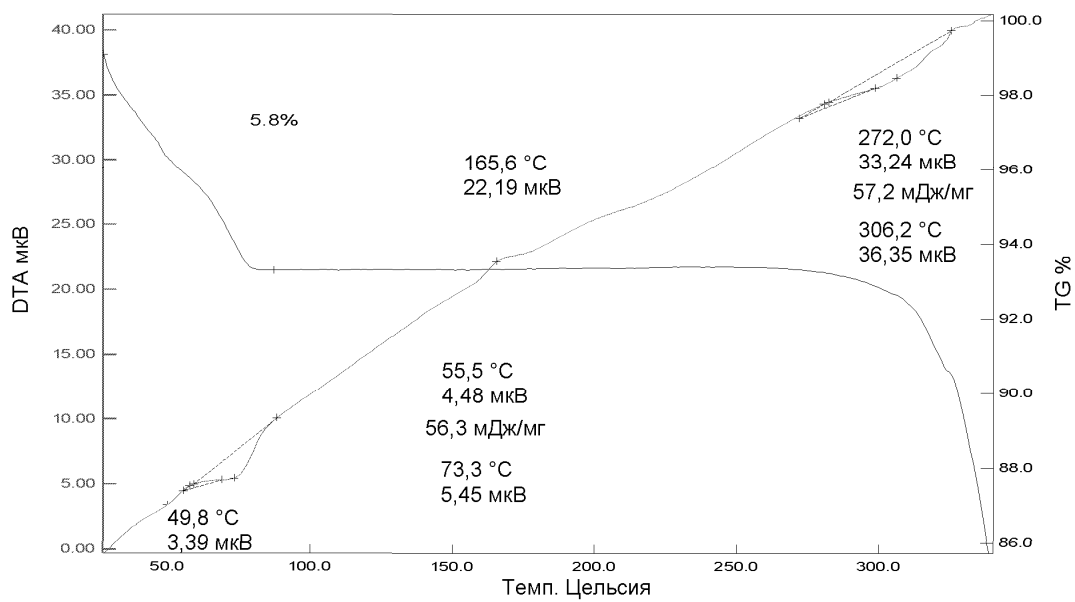
Фиг. 82

XRPD Формы А безилатной соли Соединения 1

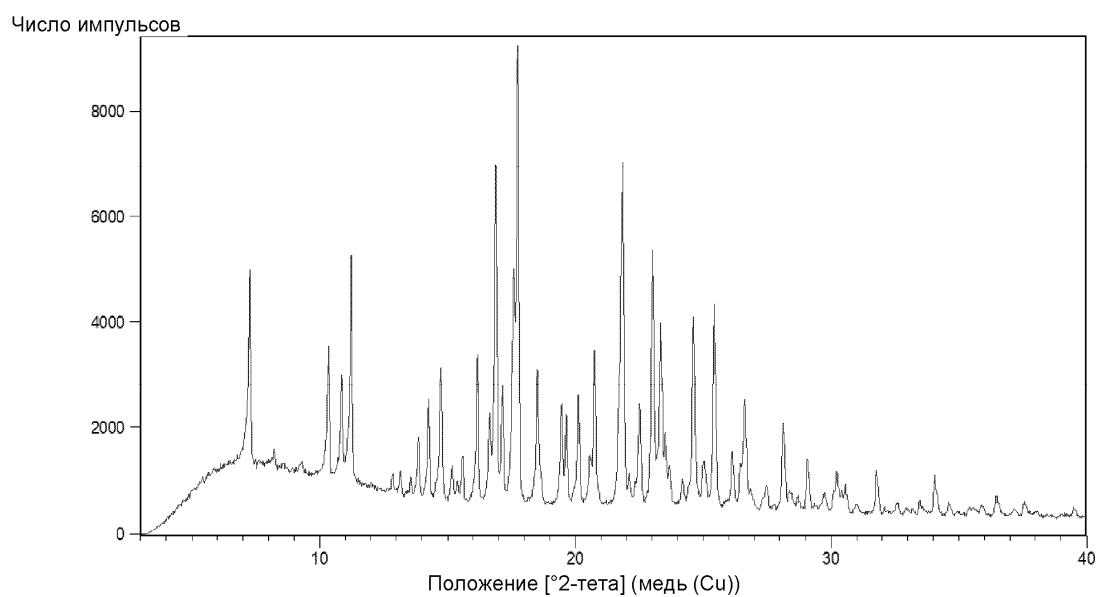


Фиг. 83

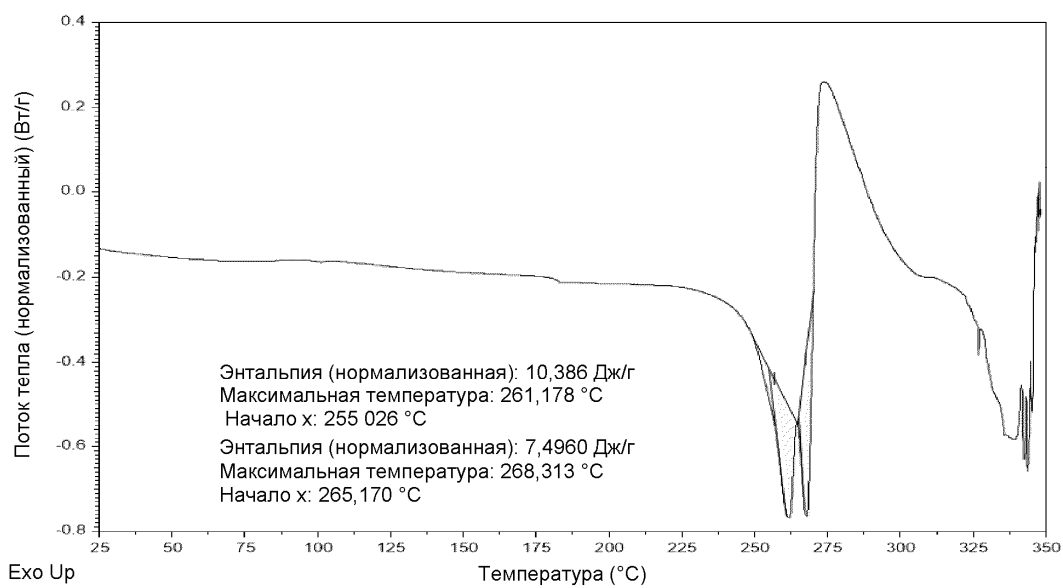
TG/DTA Формы А безилатной соли Соединения 1



Фиг. 84

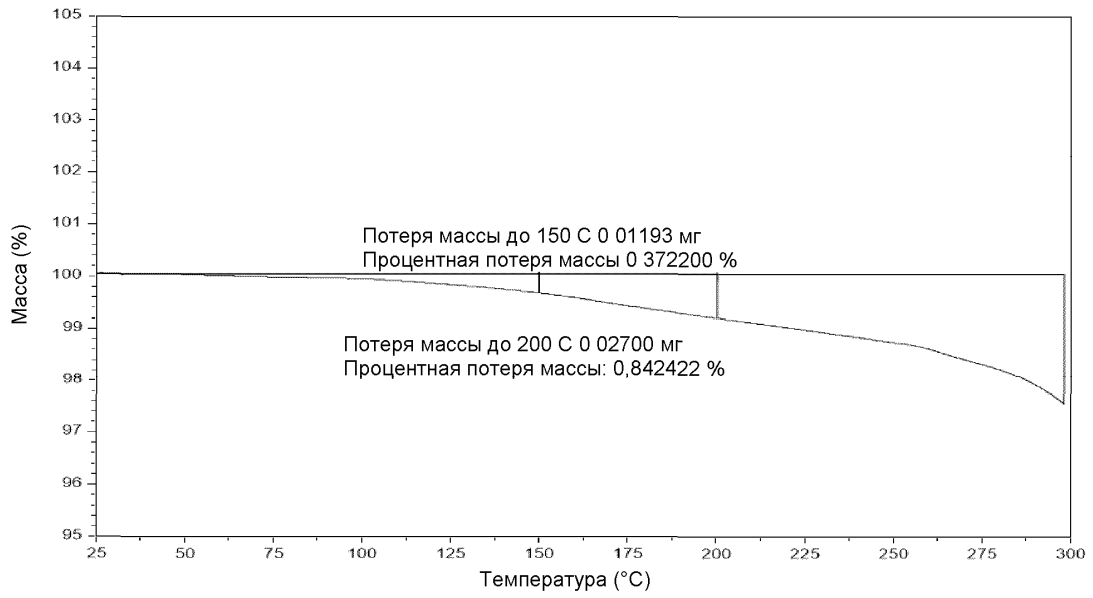
XRPD Формы В безилатной соли Соединения 1

Фиг. 85

DSC Формы В безилатной соли Соединения 1

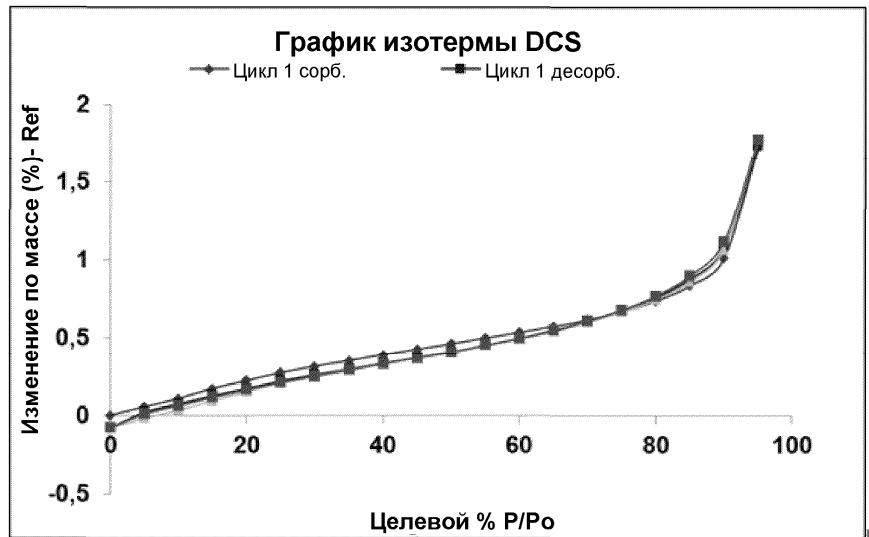
Фиг. 86А

TGA Формы В безилатной соли Соединения 1



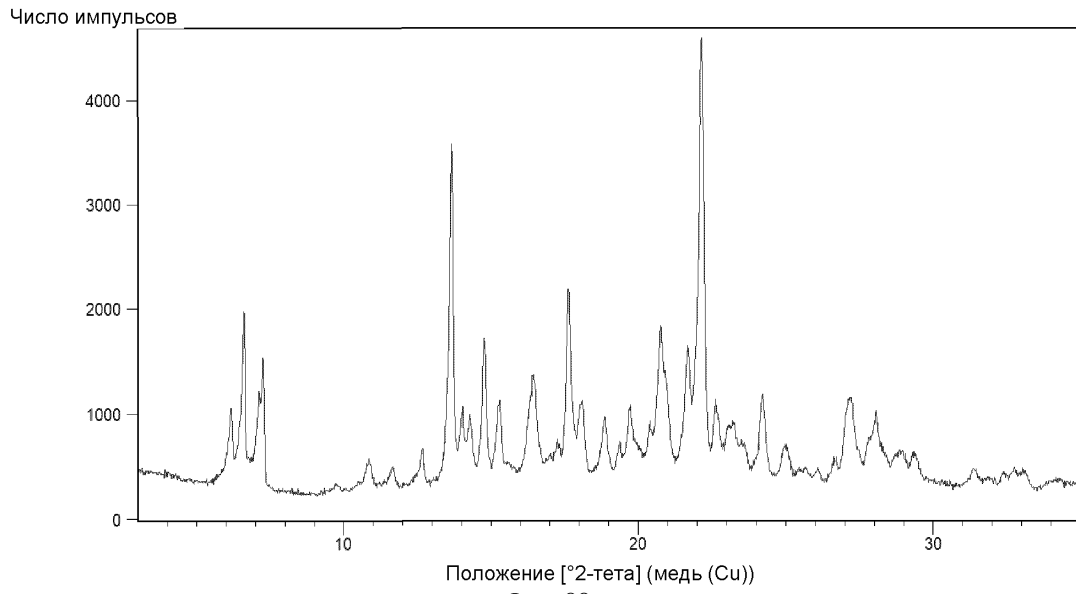
Фиг. 86В

DVS Формы В безилатной соли Соединения 1



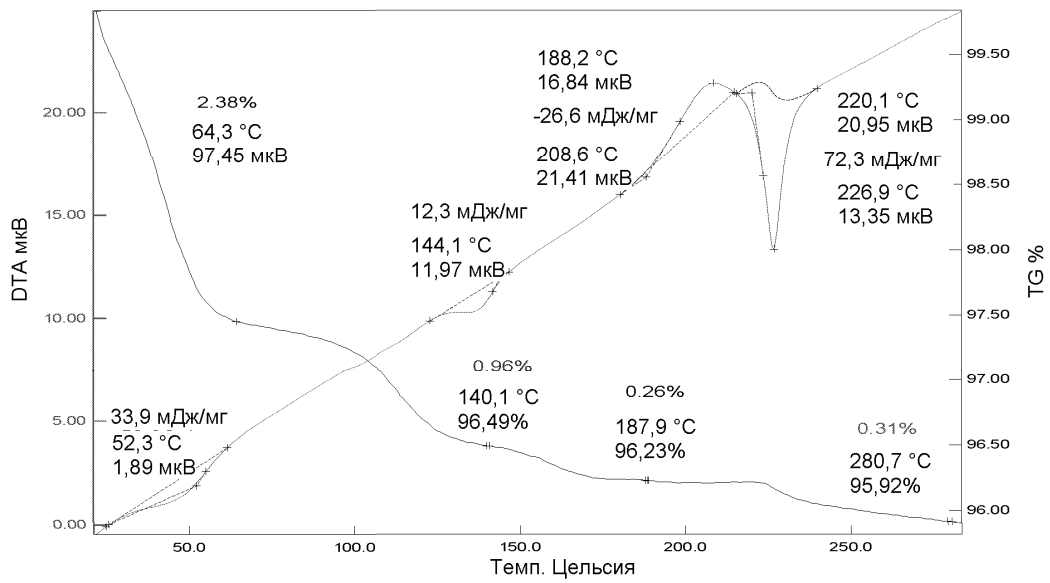
Фиг. 87

XRPD Формы А гликолятной соли Соединения 1



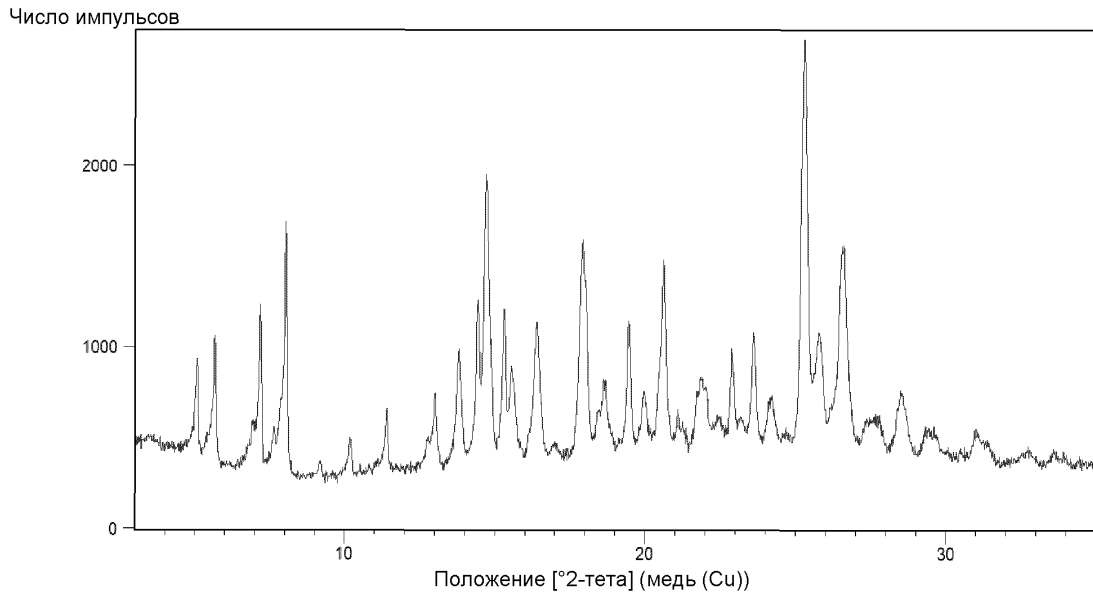
Фиг. 88

TG/DTA Формы А гликолятной соли Соединения 1



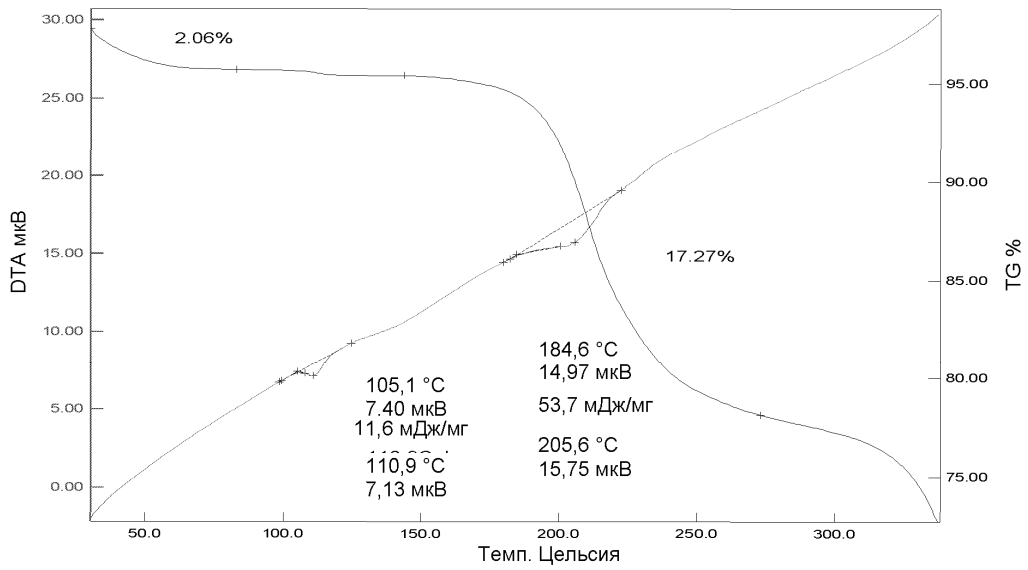
Фиг. 89

XRPD Формы А L-малатной соли Соединения 1



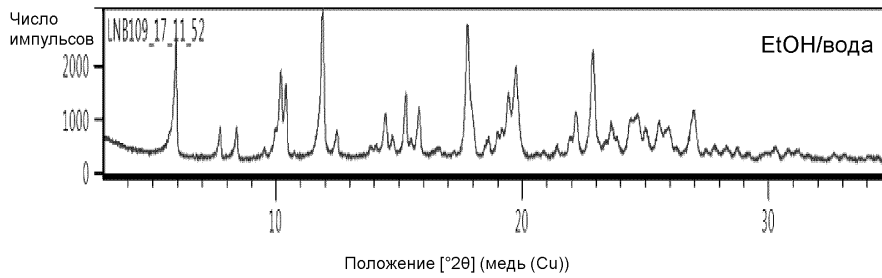
Фиг. 90

TG/DTA Формы А L-малатной соли Соединения 1



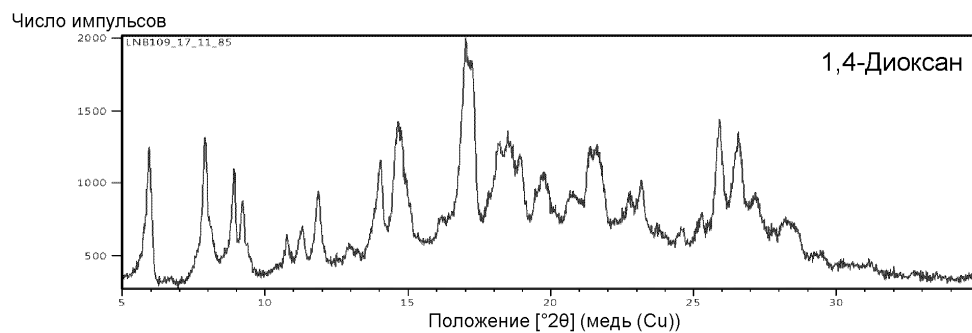
Фиг. 91

XRPD Формы А нападизилатной соли Соединения 1



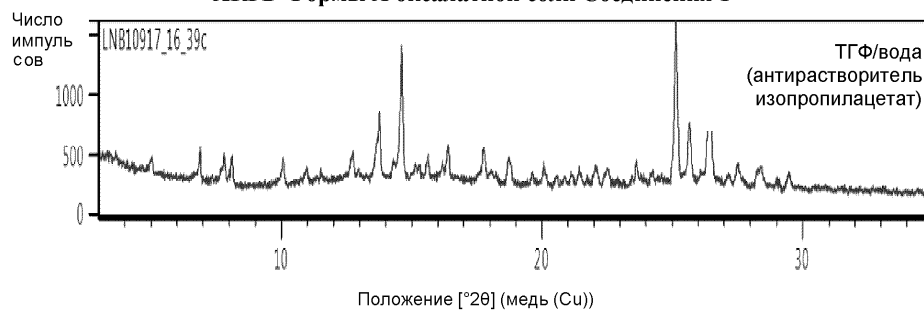
Фиг. 92

XRPD Формы А тозилатной соли Соединения 1



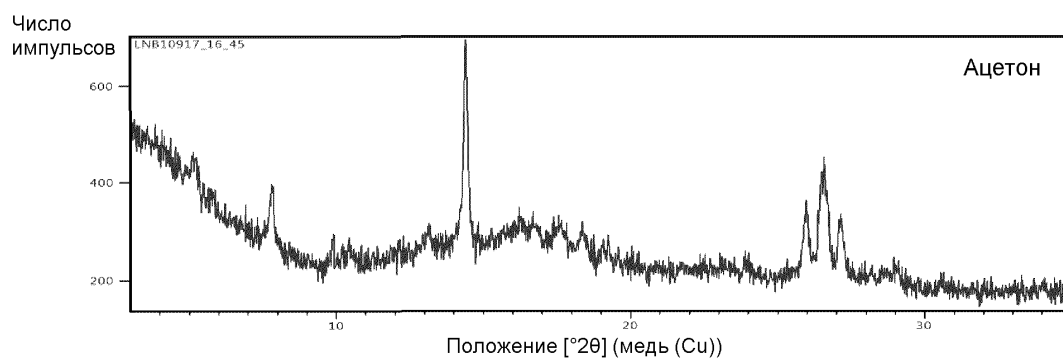
Фиг. 93

XRPD Формы А оксалатной соли Соединения 1



Фиг. 94

XRPD Формы А изетионатной соли Соединения 1

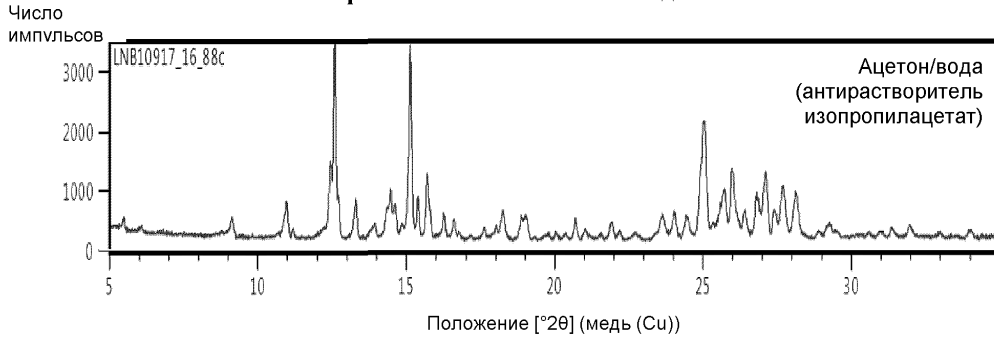


Фиг. 95

XRPD Формы В изетионатной соли Соединения 1



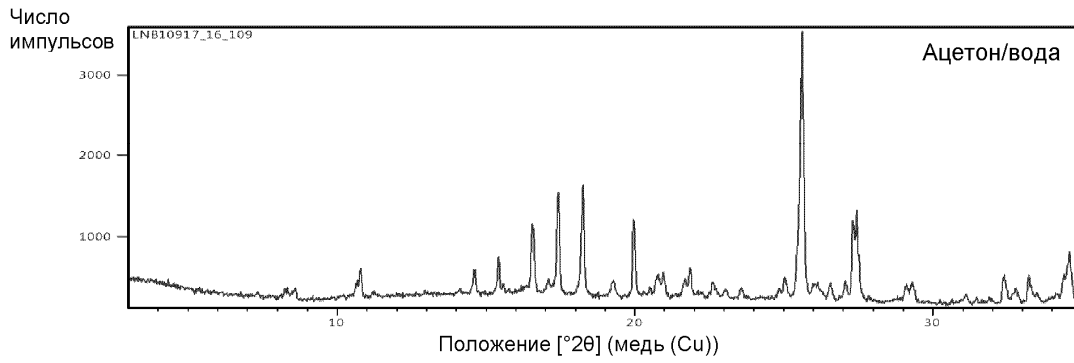
Фиг. 96

XRPD Формы А малеатной соли Соединения 1

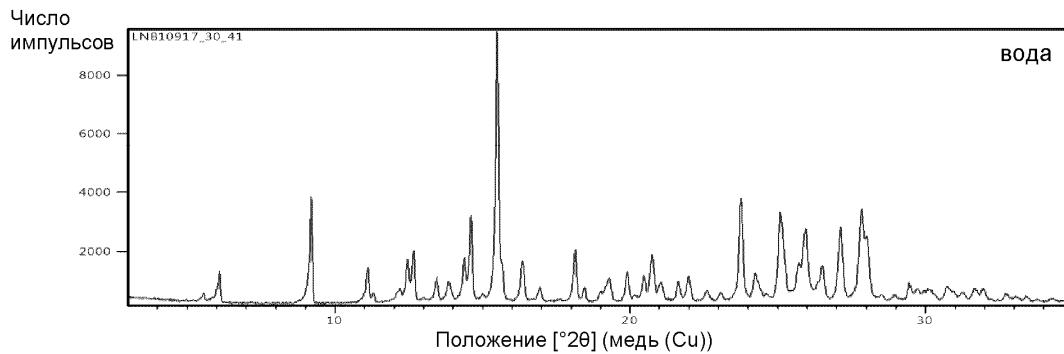
Фиг. 97

XRPD Формы В малеатной соли Соединения 1

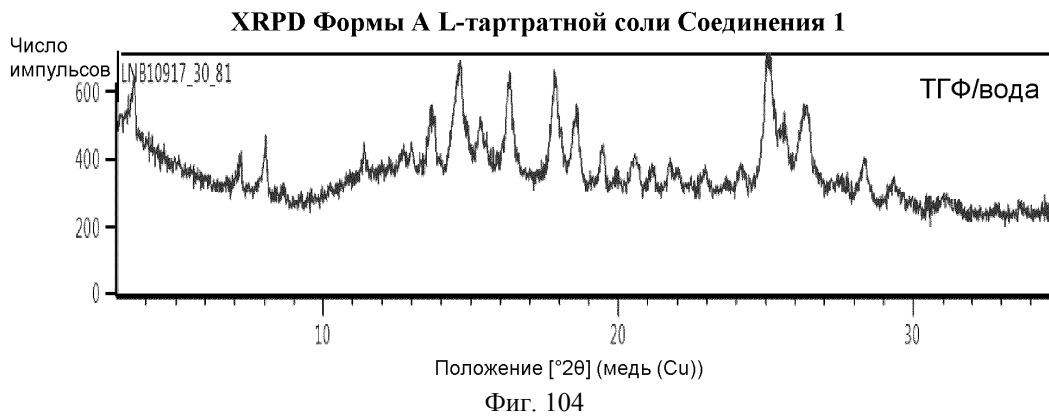
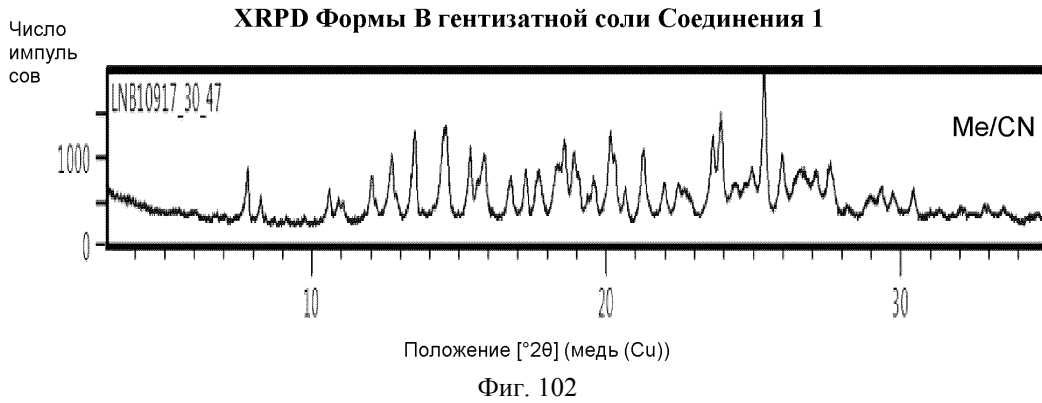
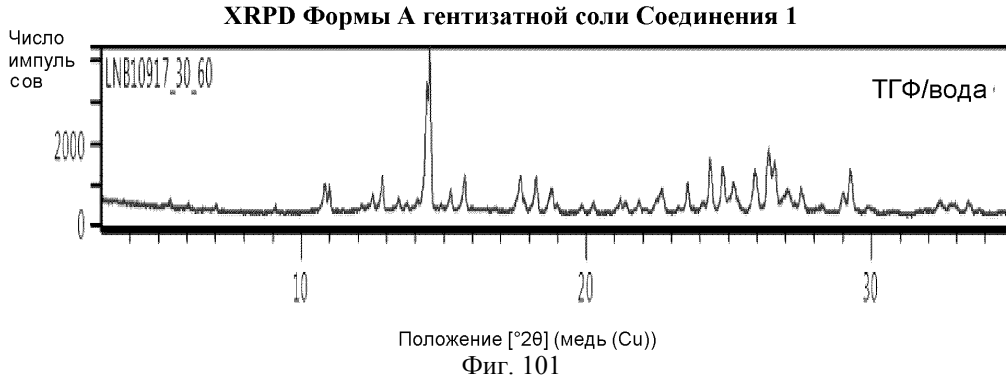
Фиг. 98

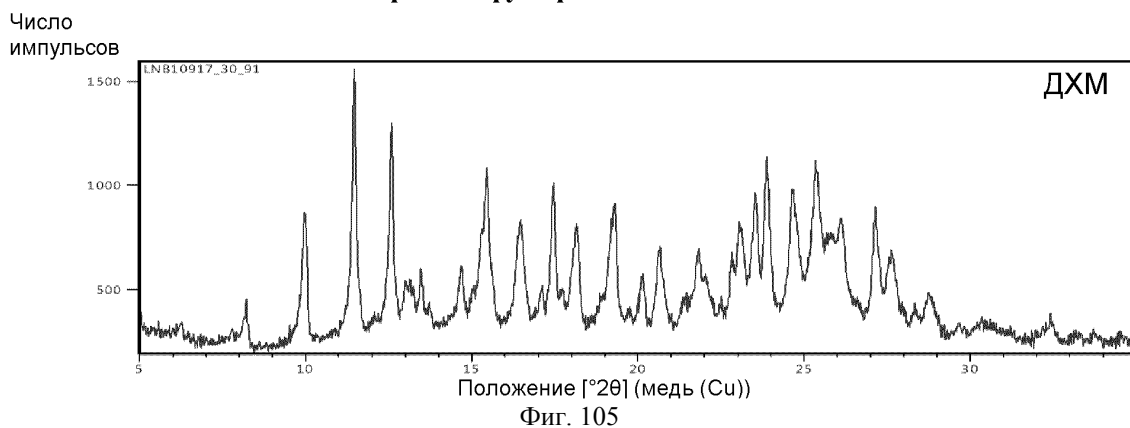
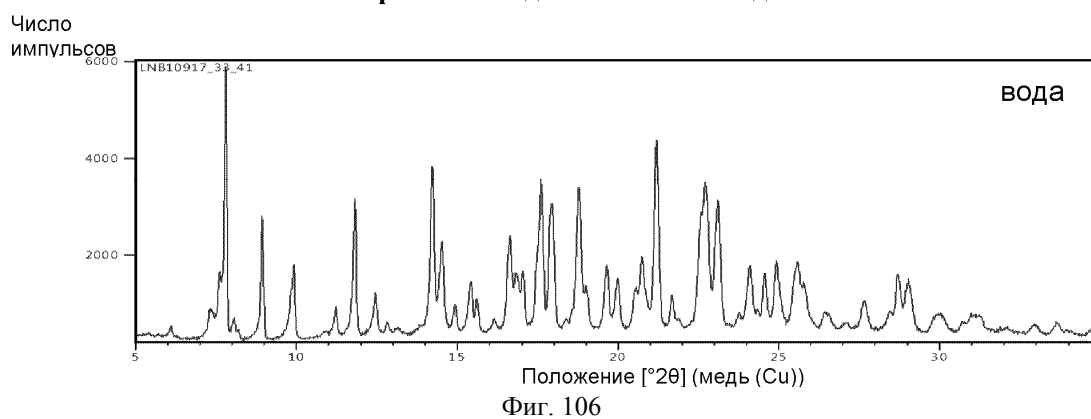
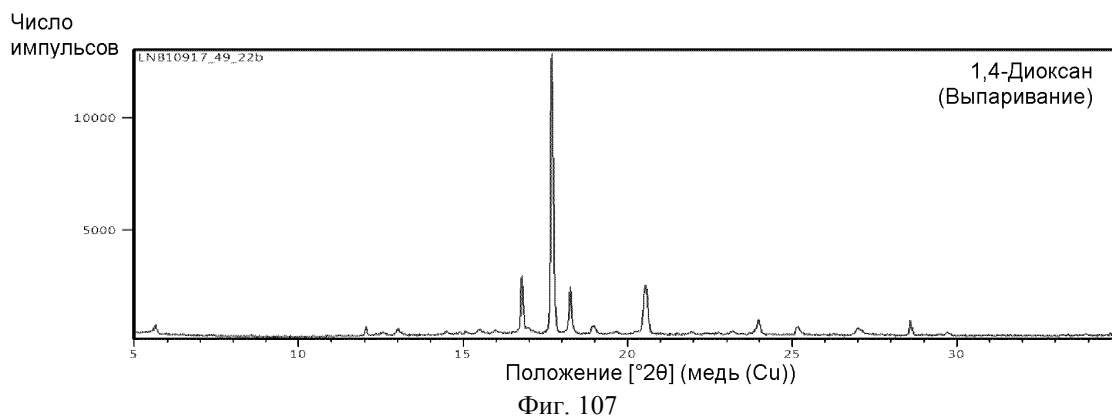
XRPD Формы А фосфатной соли Соединения 1

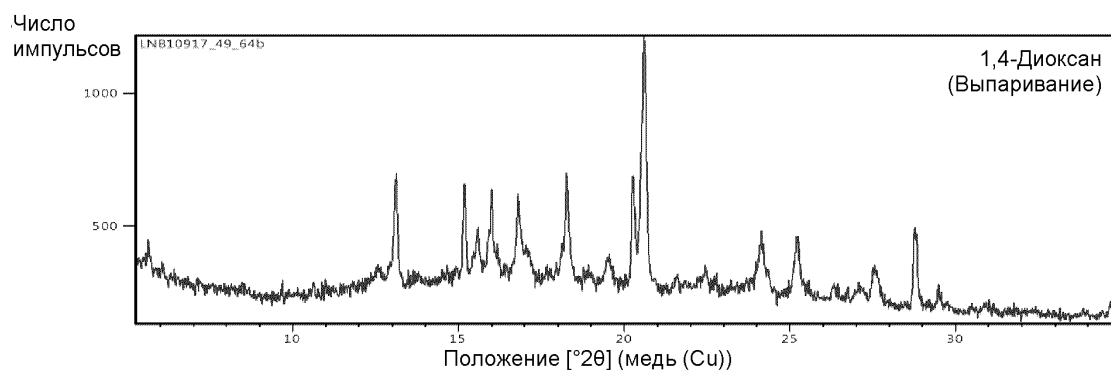
Фиг. 99

XRPD Формы А малонатной соли Соединения 1

Фиг. 100



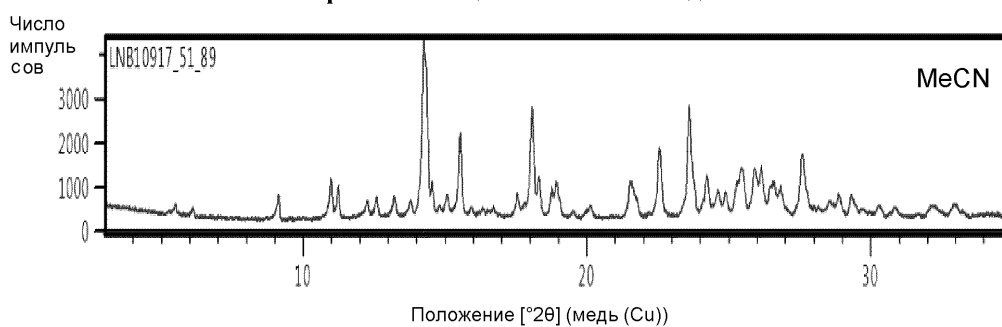
XRPD Формы А fumarатной соли Соединения 1**XRPD Формы R-миндальной соли Соединения 1****XRPD Формы А L-аскорбатной соли Соединения 1**

XRPD Формы А сукцинатной соли Соединения 1

Фиг. 108

XRPD Формы А нитратной соли Соединения 1

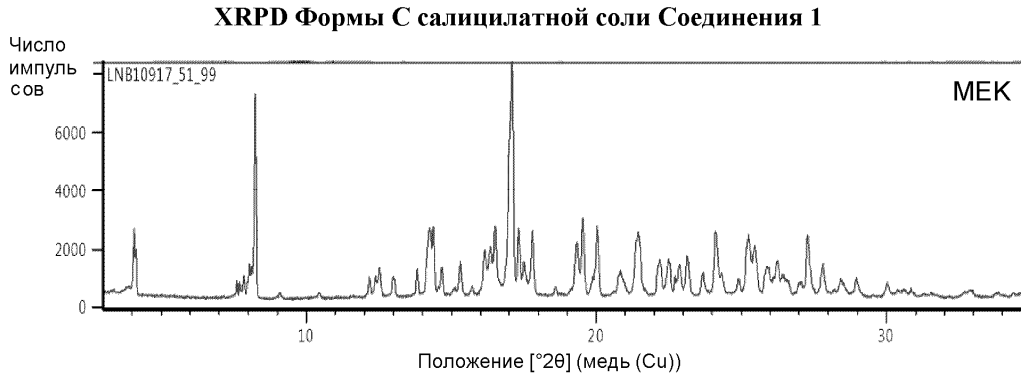
Фиг. 109

XRPD Формы А салицилатной соли Соединения 1

Фиг. 110

XRPD Формы В салицилатной соли Соединения 1

Фиг. 111



Фиг. 112



Фиг. 113

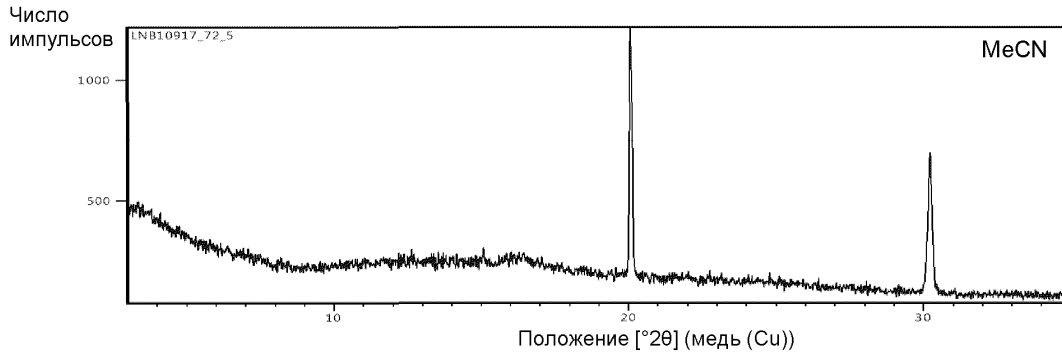


Фиг. 114



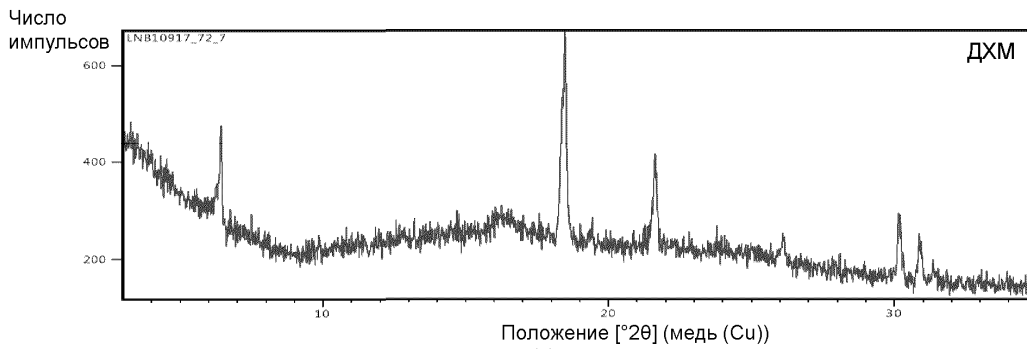
Фиг. 115

XRPD Формы В цикламатной соли Соединения 1



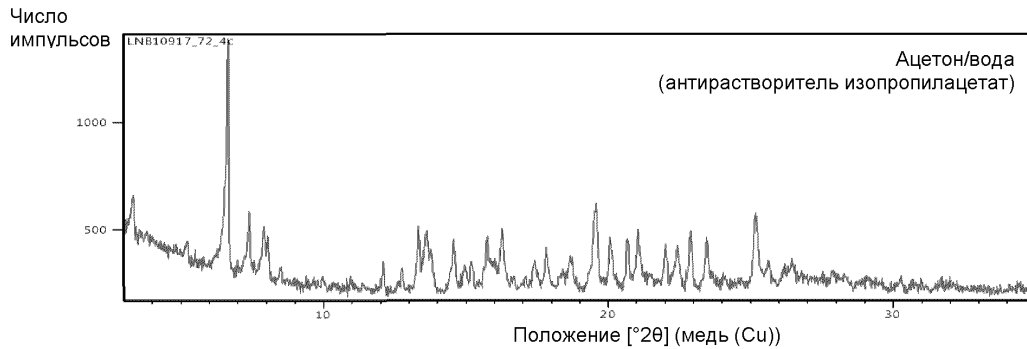
Фиг. 116

XRPD Формы С цикламатной соли Соединения 1



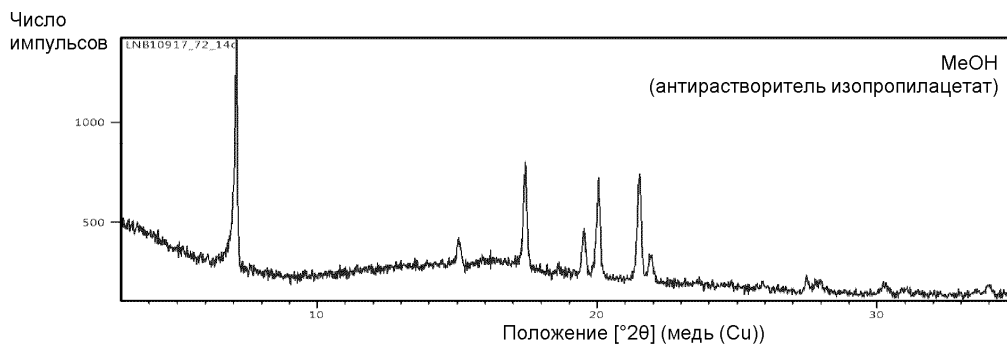
Фиг. 117

XRPD Формы D цикламатной соли Соединения 1

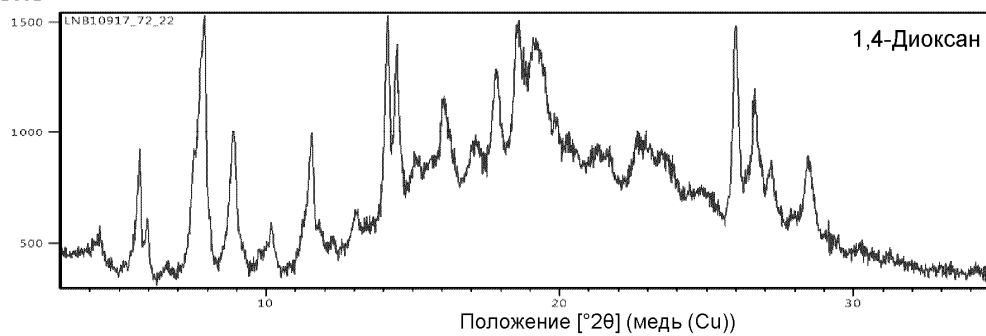


Фиг. 118

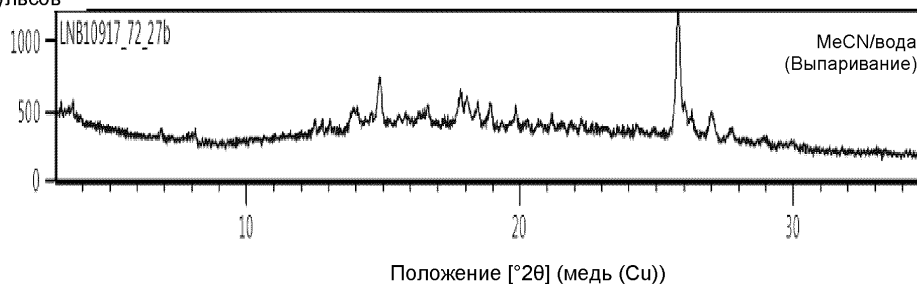
XRPD Формы E цикламатной соли Соединения 1



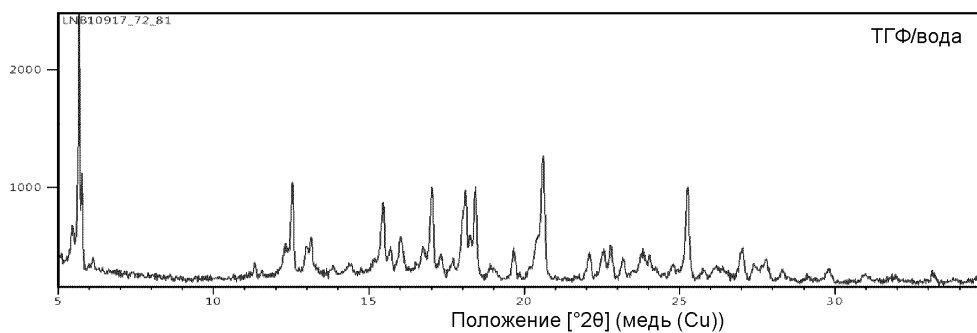
Фиг. 119

ХРПД Формы А эзилатной соли Соединения 1Число
импульсов

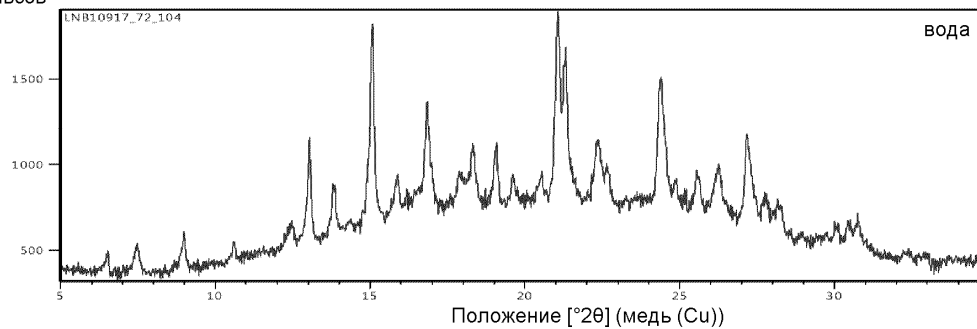
Фиг. 120

ХРПД Формы В эзилатной соли Соединения 1Число
импульсов

Фиг. 121

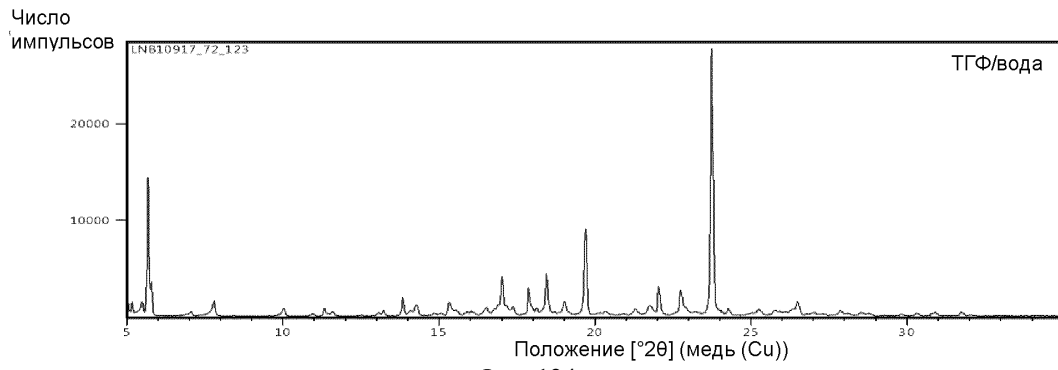
ХРПД Формы А D-глюкуронатной соли Соединения 1Число
импульсов

Фиг. 122

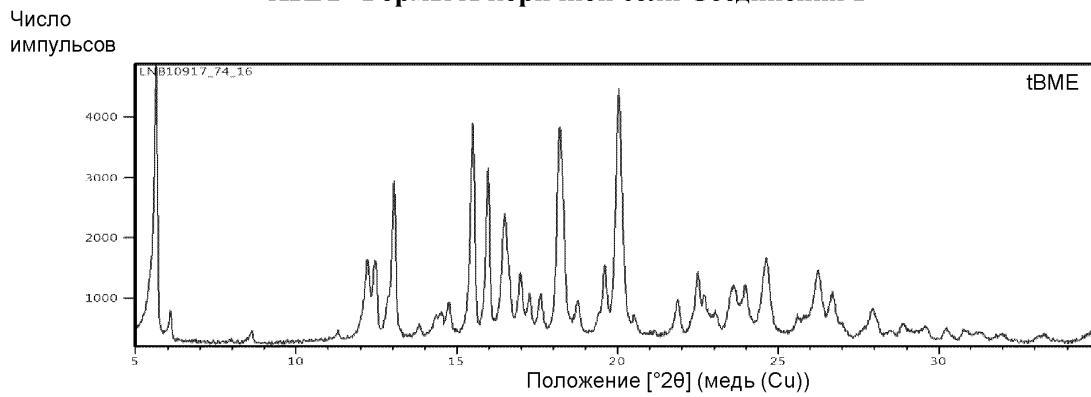
ХРПД Формы А 4-аминосалицилатной соли Соединения 1Число
импульсов

Фиг. 123

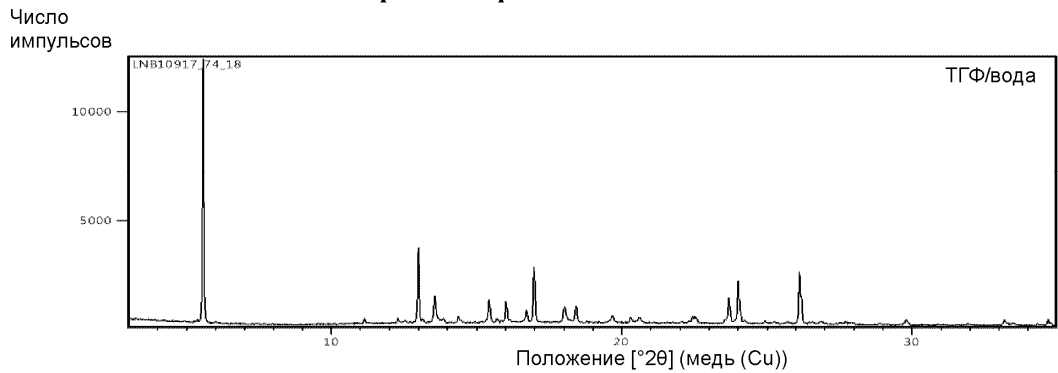
XRPD Формы А капроатной соли Соединения 1



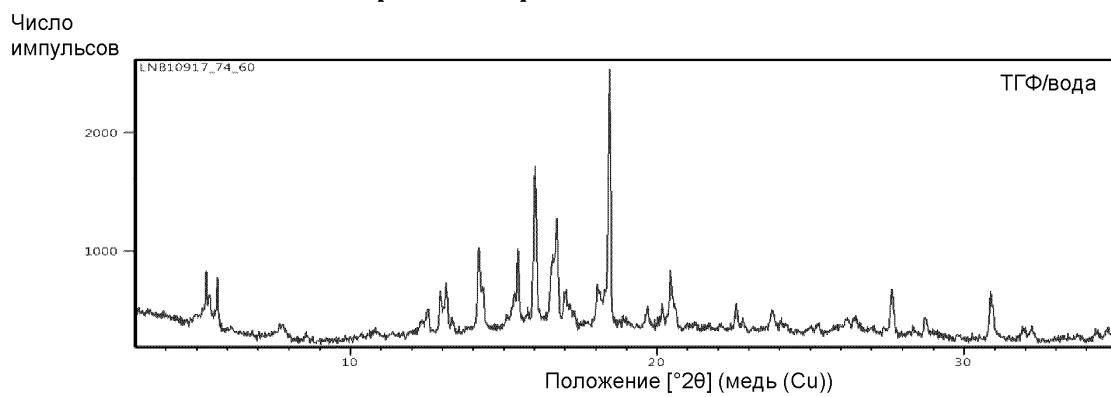
XRPD Формы А коричной соли Соединения 1

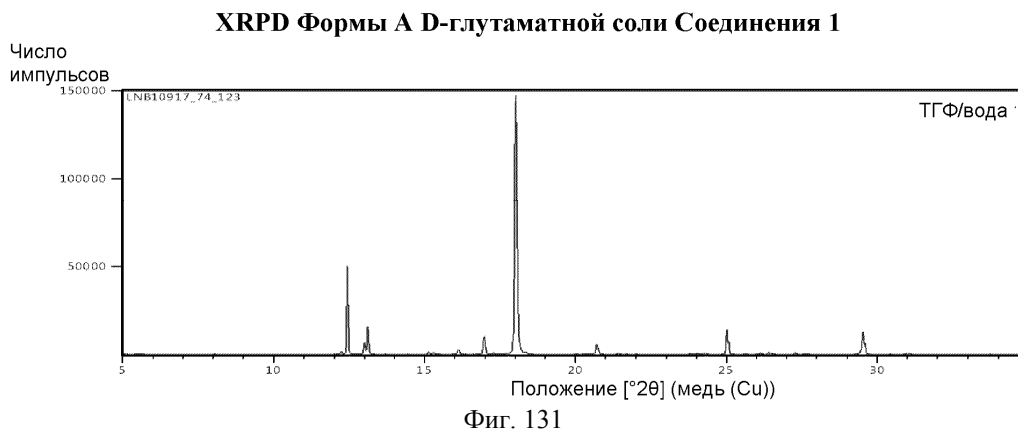
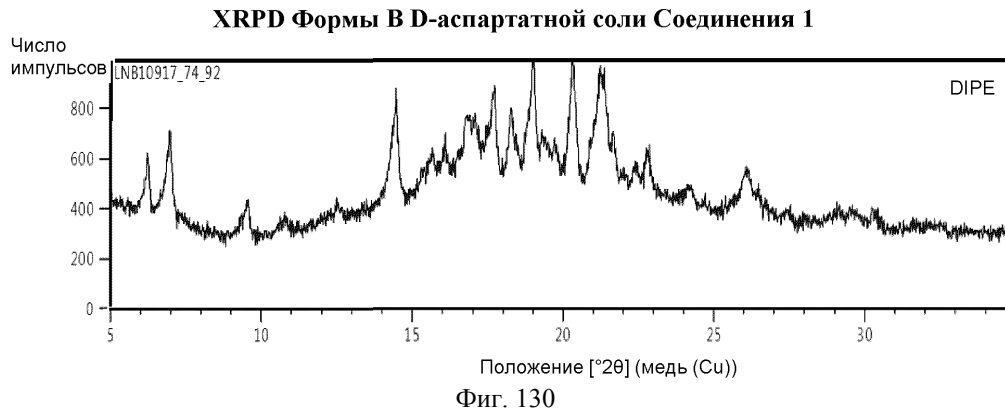
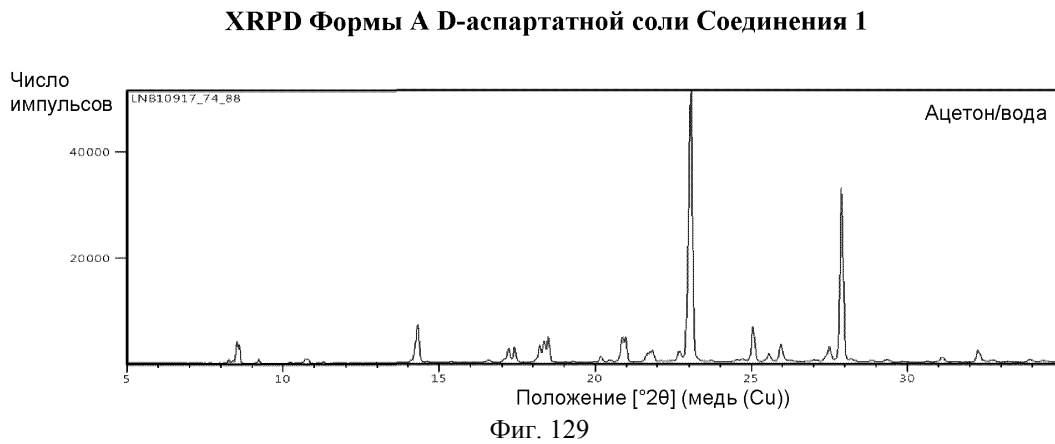
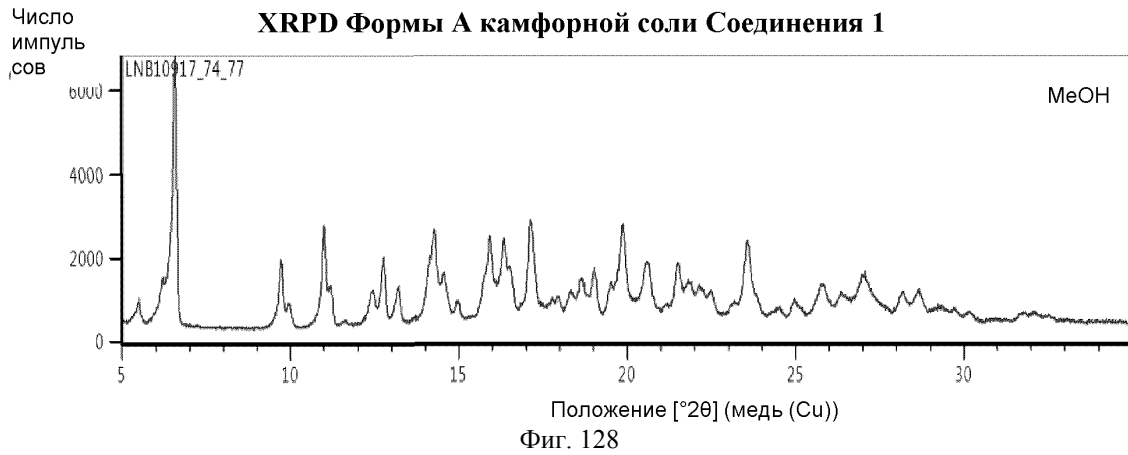


XRPD Формы В коричной соли Соединения 1

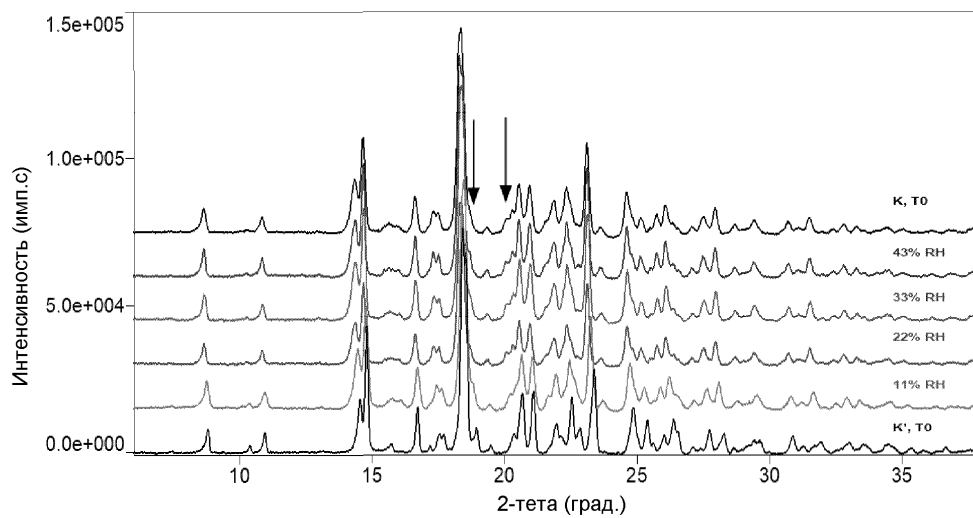


XRPD Формы А каприлатной соли Соединения 1



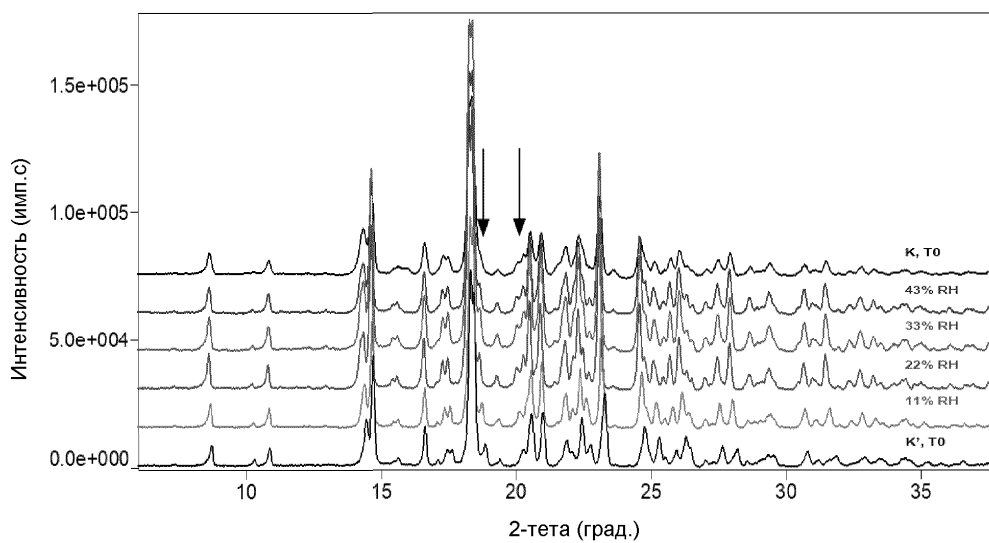


Форма К свободного основания в условия разной ОВ при температуре окружающей среды в течение 2 дней



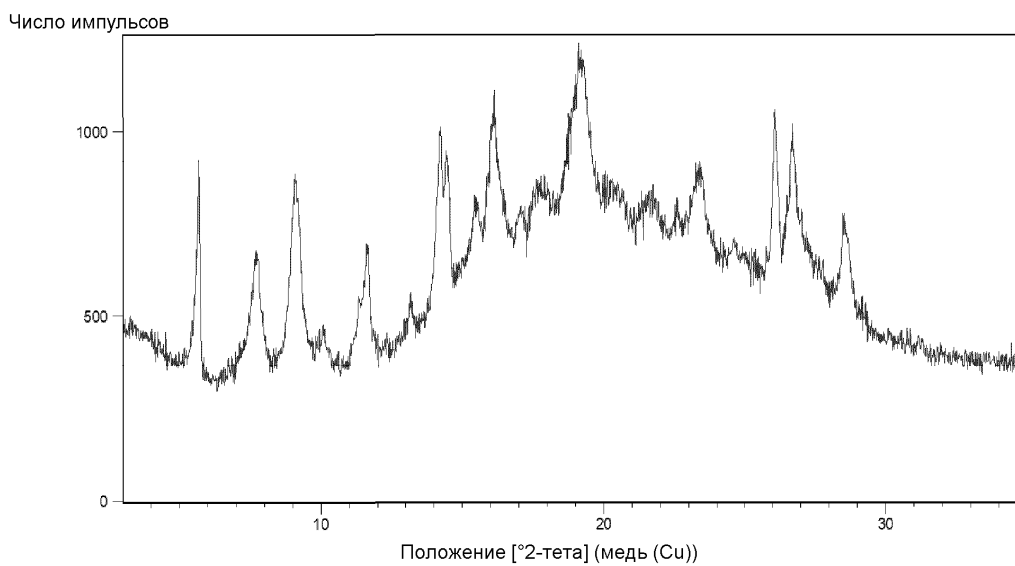
Фиг. 132

Форма К' свободного основания в условия разной ОВ при температуре окружающей среды в течение 2 дней



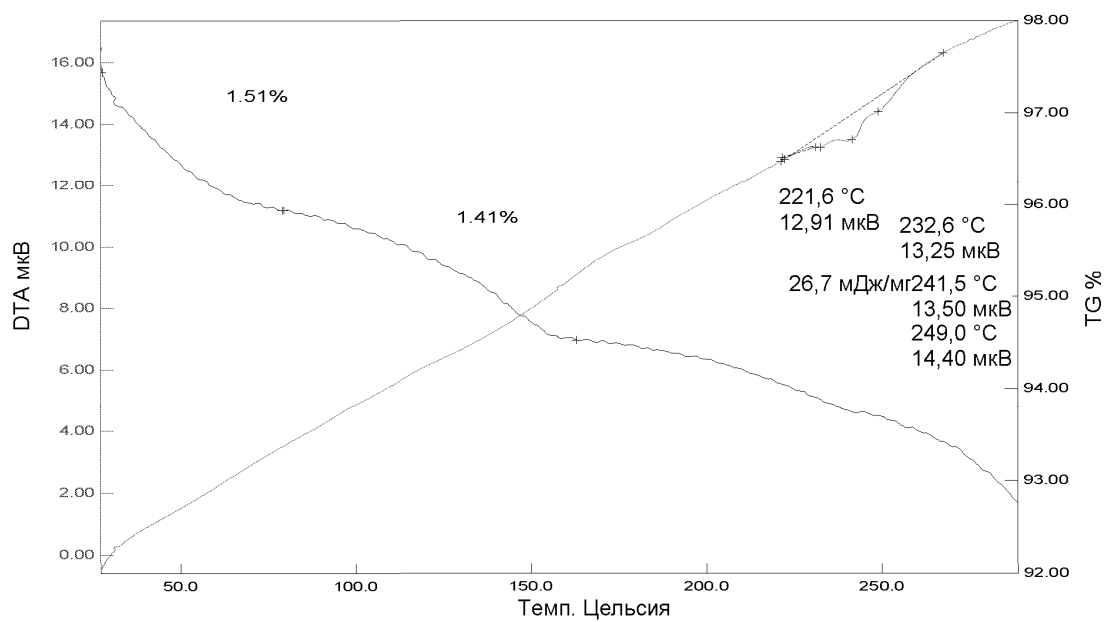
Фиг. 133

XRPD Формы В мезилатной соли Соединения 1



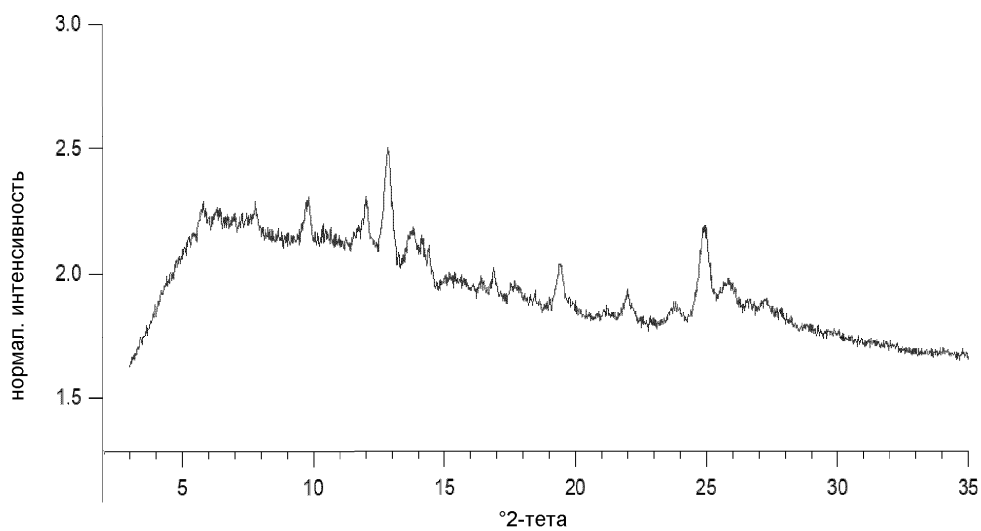
Фиг. 134

TG/DTA Формы В мезилатной соли Соединения 1



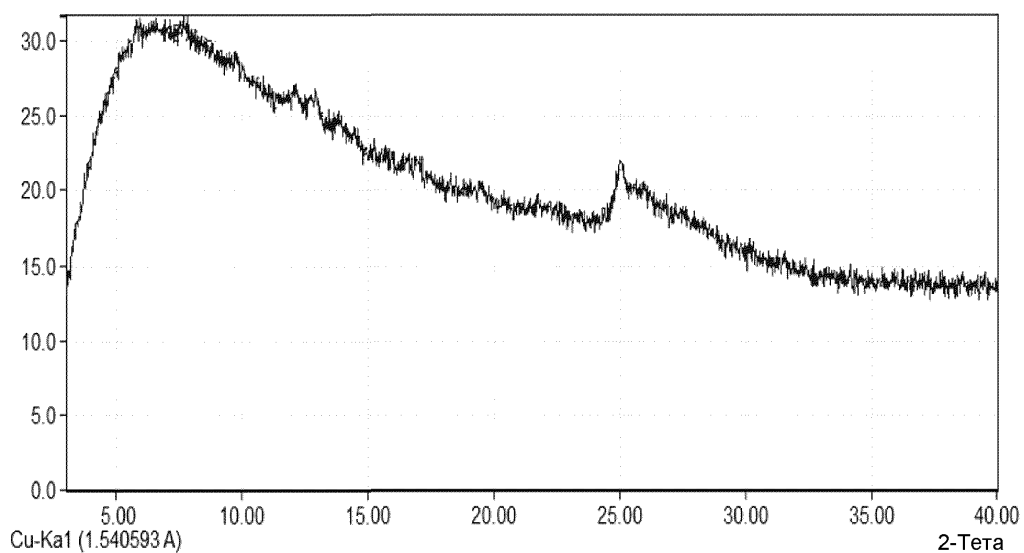
Фиг. 135

XRPD Формы J гидрохлоридной соли Соединения 1



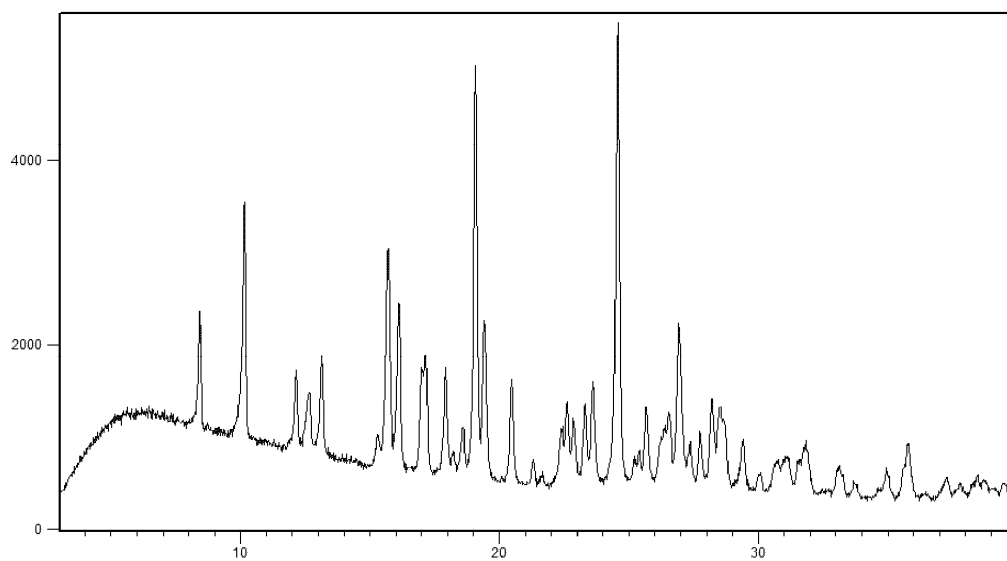
Фиг. 136

XRPD Формы K гидрохлоридной соли Соединения 1



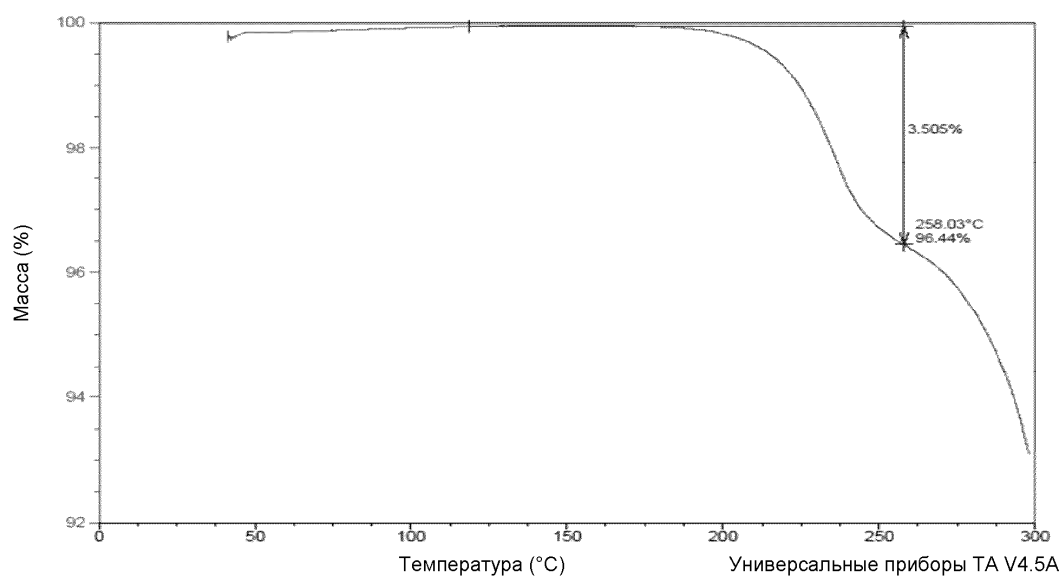
Фиг. 137

XRPD Формы L гидрохлоридной соли Соединения 1



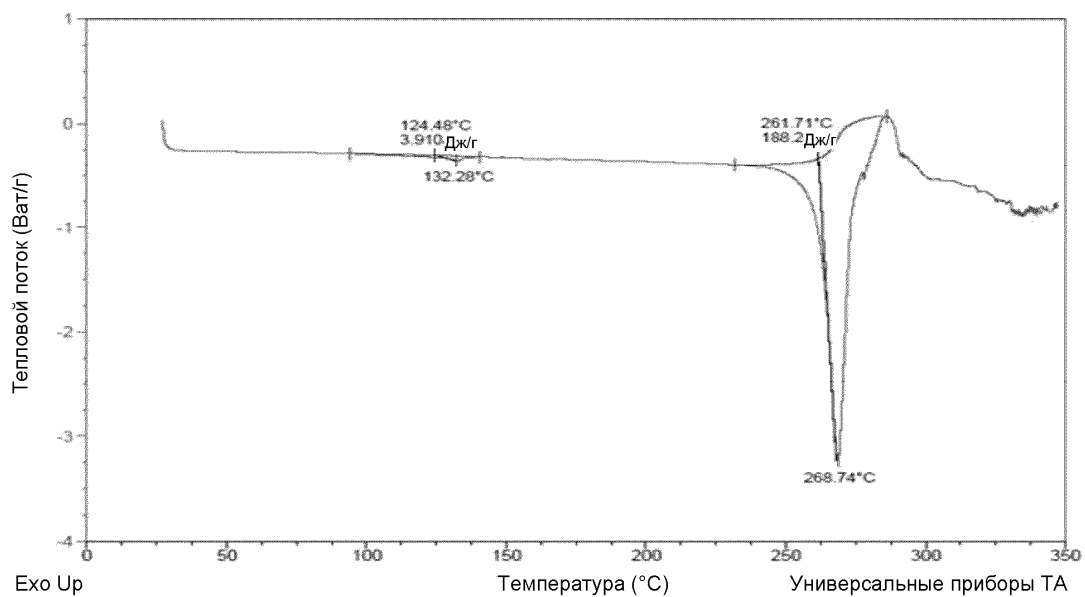
Фиг. 138

TGA Формы L гидрохлоридной соли Соединения 1



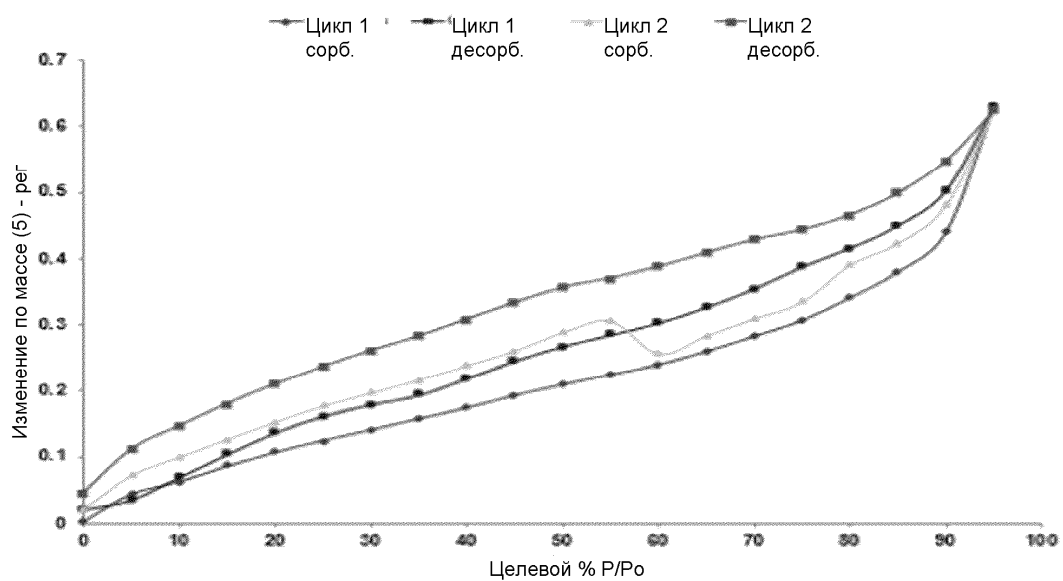
Фиг. 139

DSC Формы L гидрохлоридной соли Соединения 1

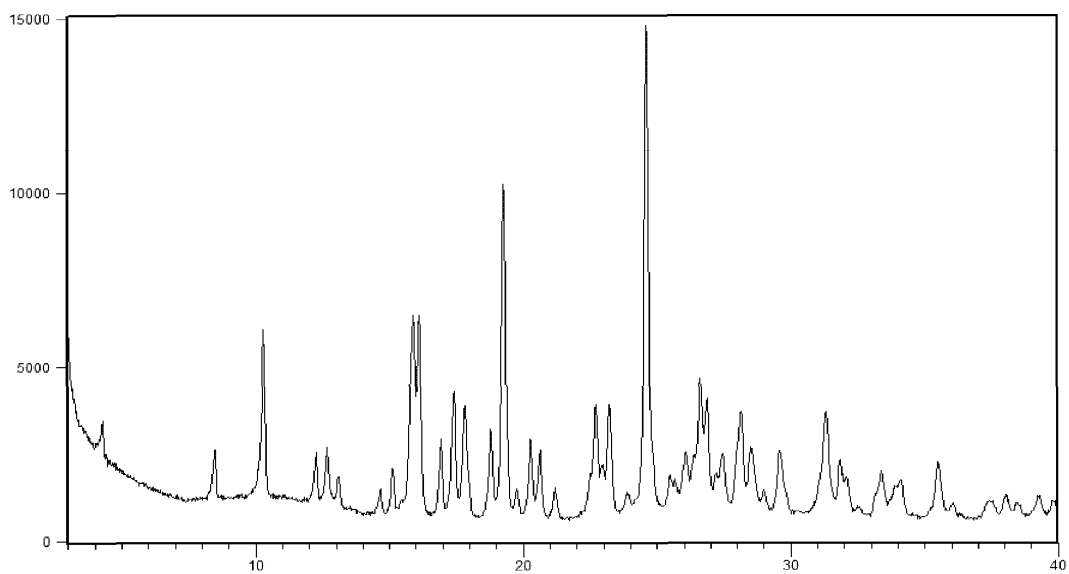


Фиг. 140

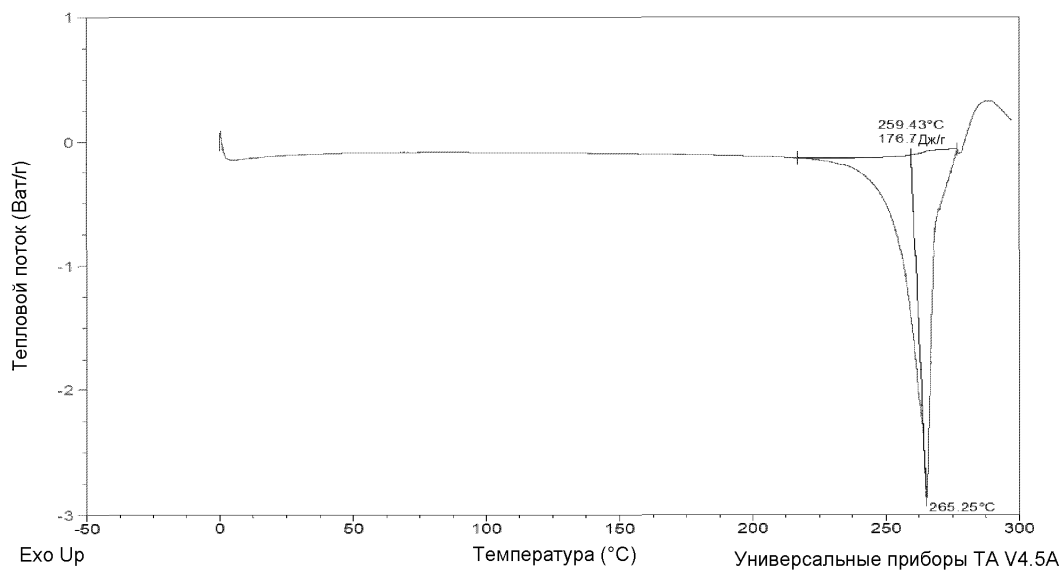
DVS Формы L гидрохлоридной соли Соединения 1



Фиг. 141

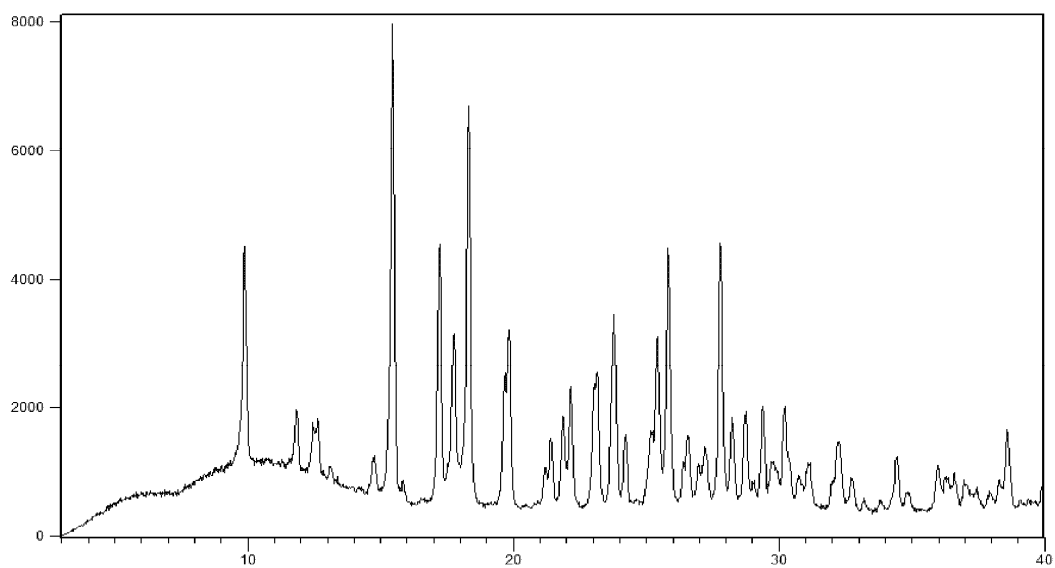
XRPD Формы М гидрохлоридной соли Соединения 1

Фиг. 142

DSC Формы М гидрохлоридной соли Соединения 1

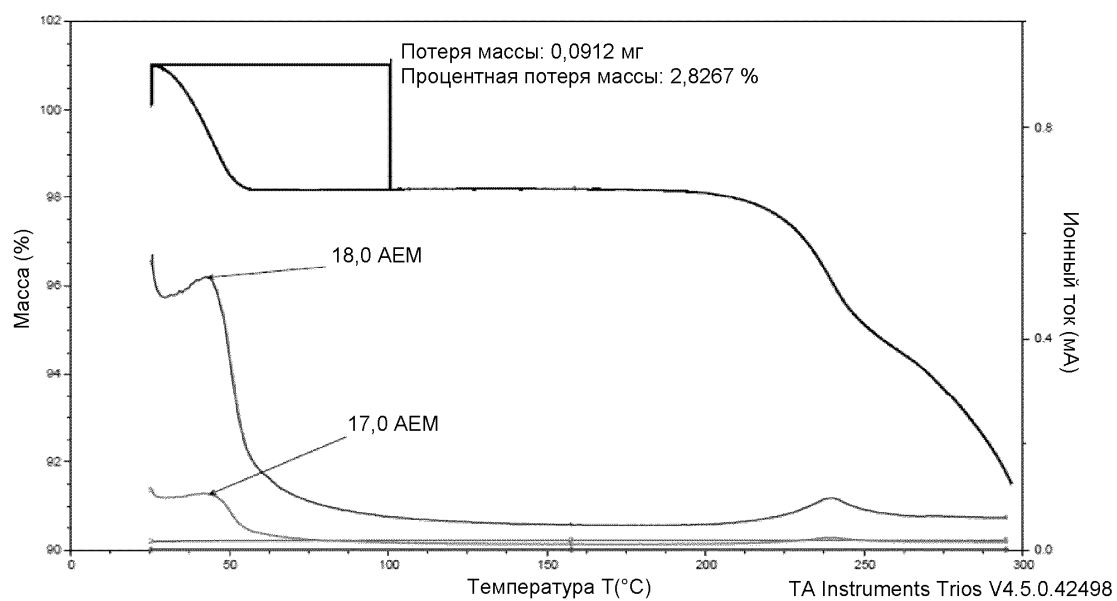
Фиг. 143

XRPD Формы N гидрохлоридной соли Соединения 1



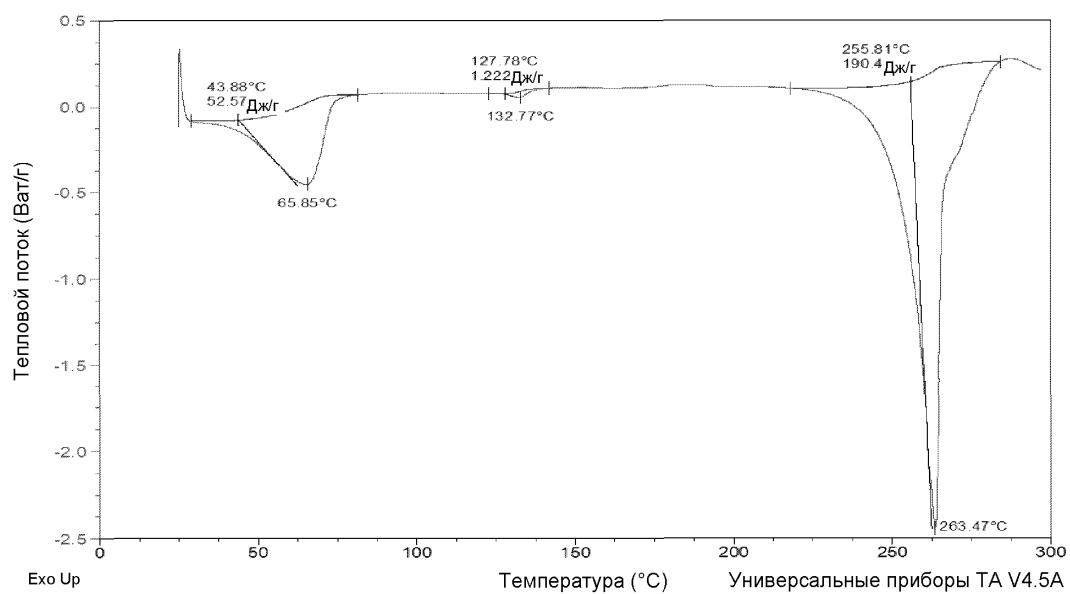
Фиг. 144

TG-MS Формы N гидрохлоридной соли Соединения 1



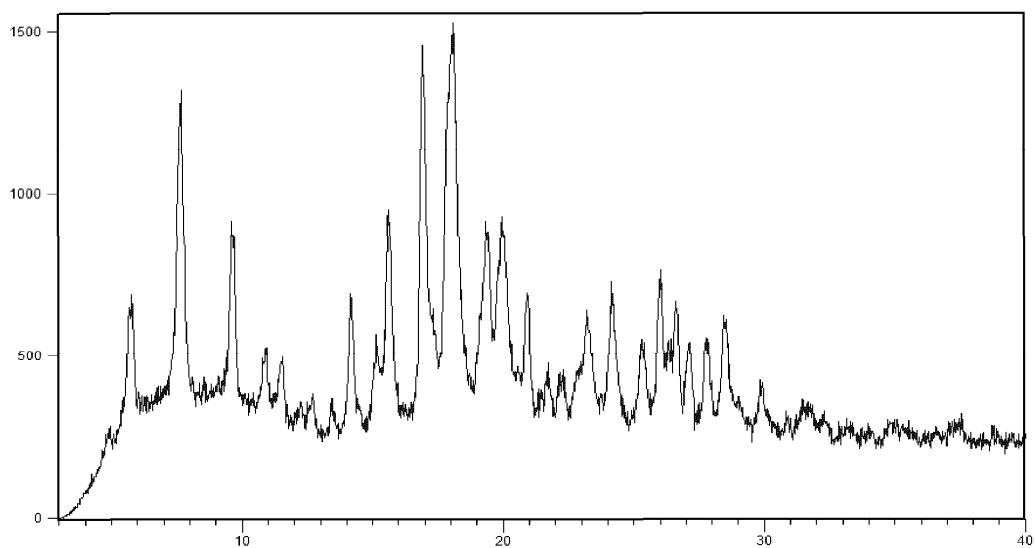
Фиг. 145

DSC Формы N гидрохлоридной соли Соединения 1

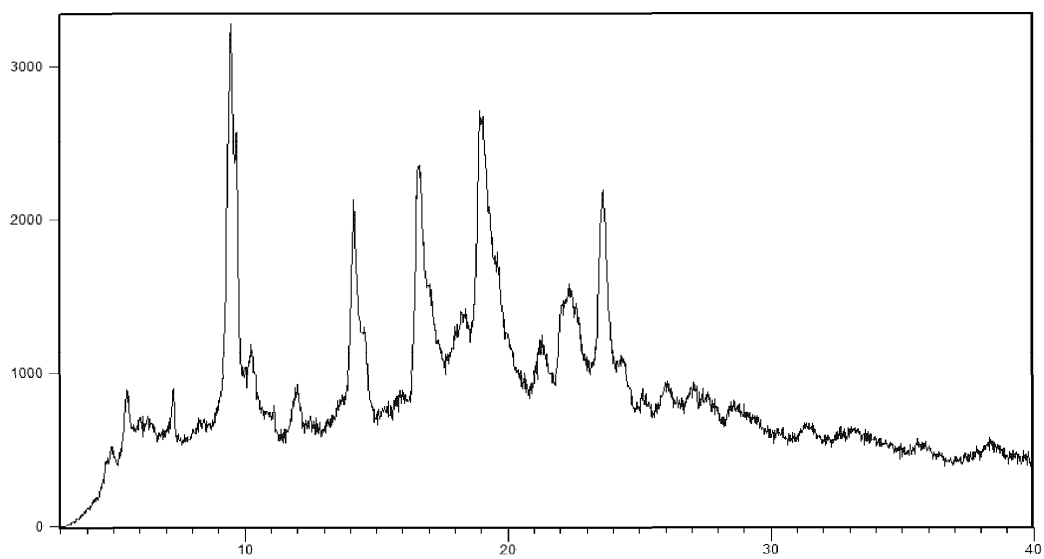


Фиг. 146

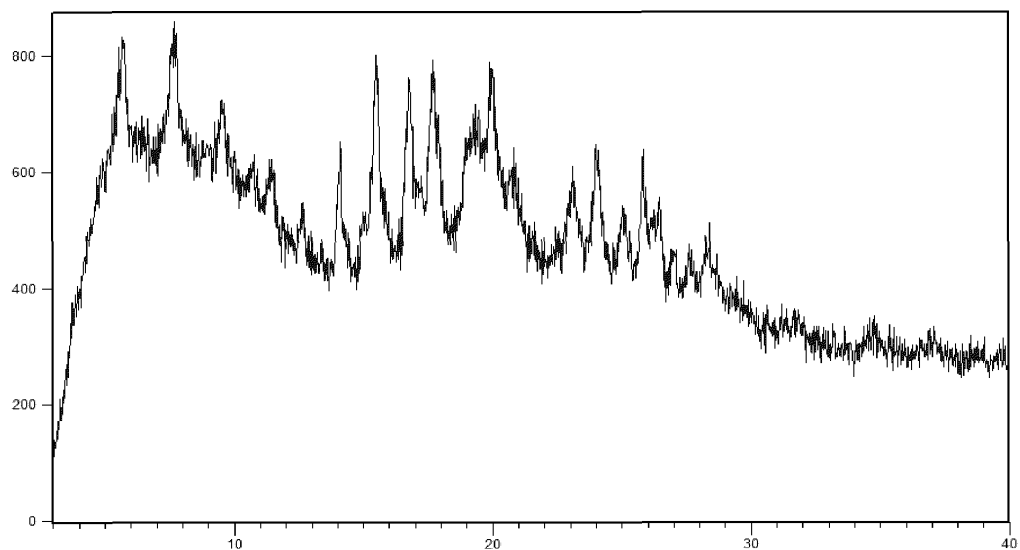
XRPD Формы O гидрохлоридной соли Соединения 1



Фиг. 147

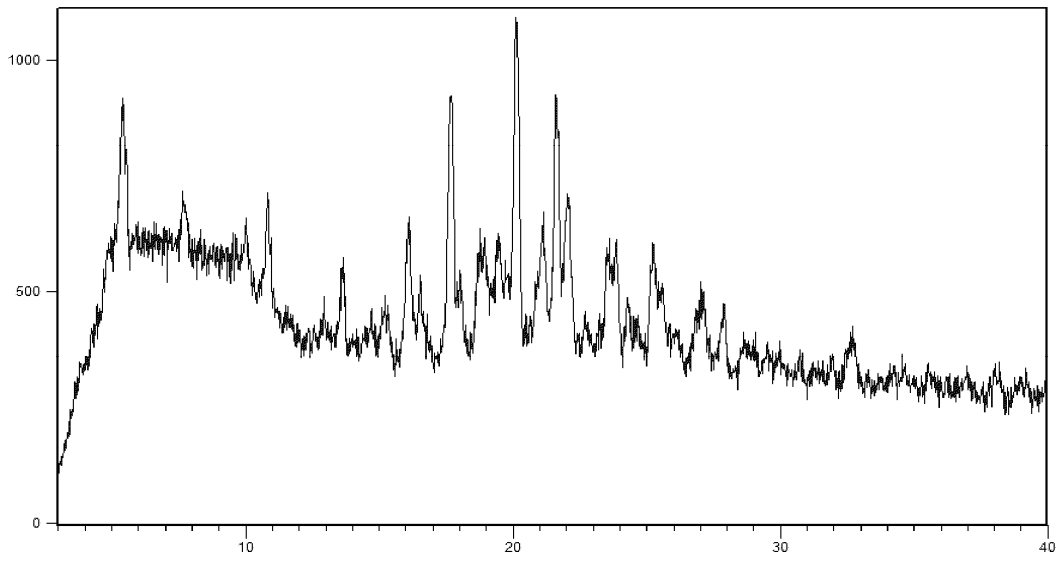
XRPD Формы Р гидрохлоридной соли Соединения 1

Фиг. 148

XRPD Формы Q гидрохлоридной соли Соединения 1

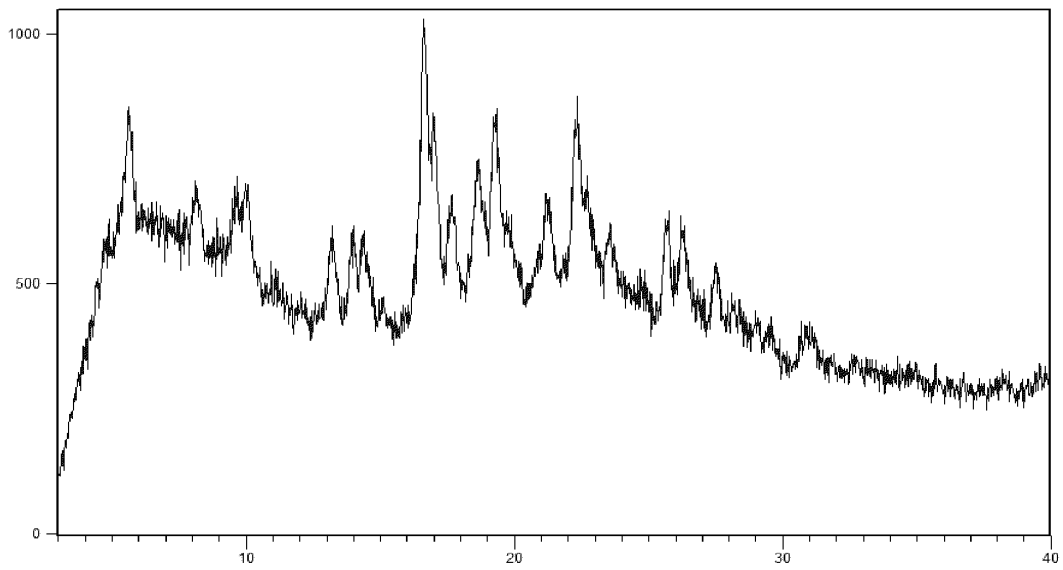
Фиг. 149

XRPD Формы R гидрохлоридной соли Соединения 1



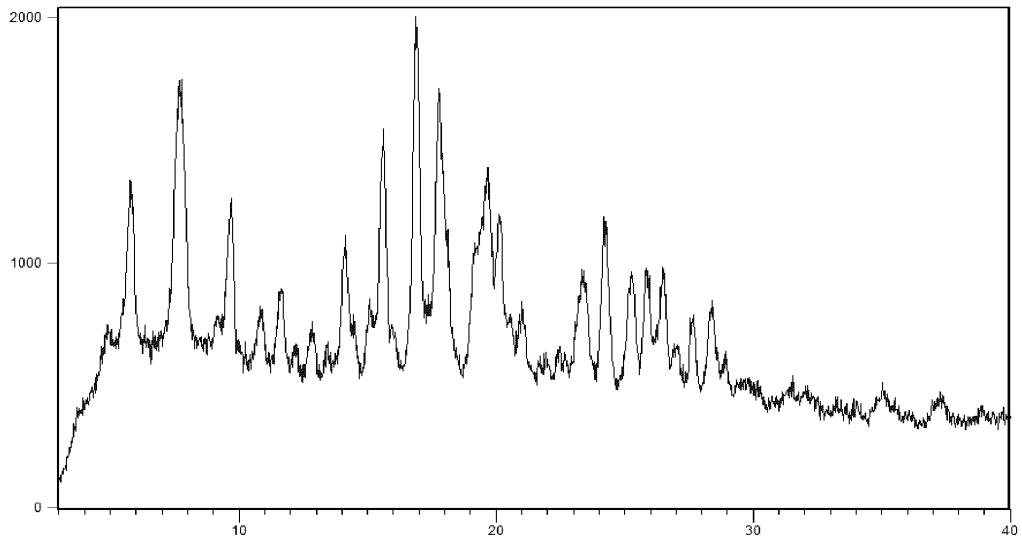
Фиг. 150

XRPD Формы S гидрохлоридной соли Соединения 1



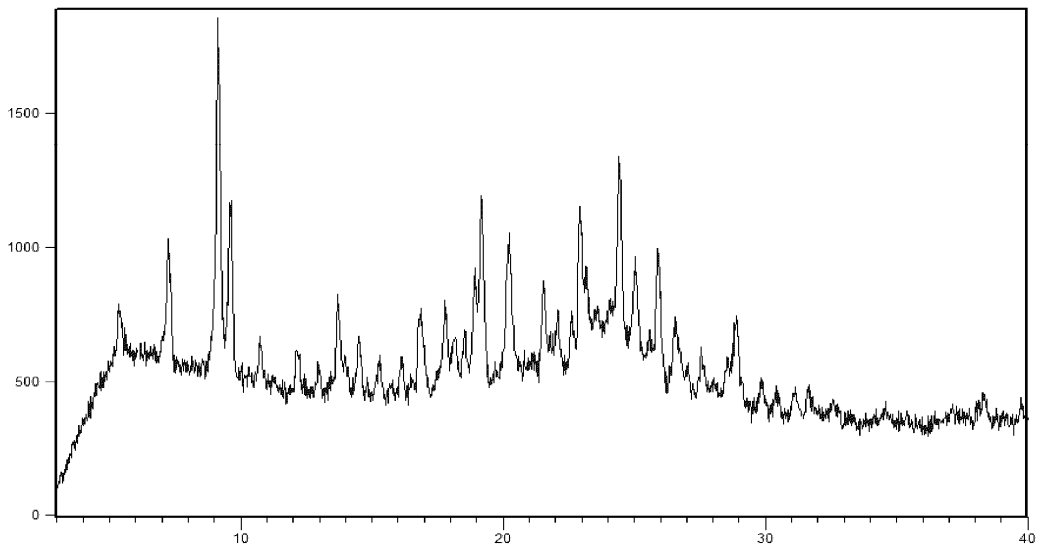
Фиг. 151

XRPD Формы Т гидрохлоридной соли Соединения 1

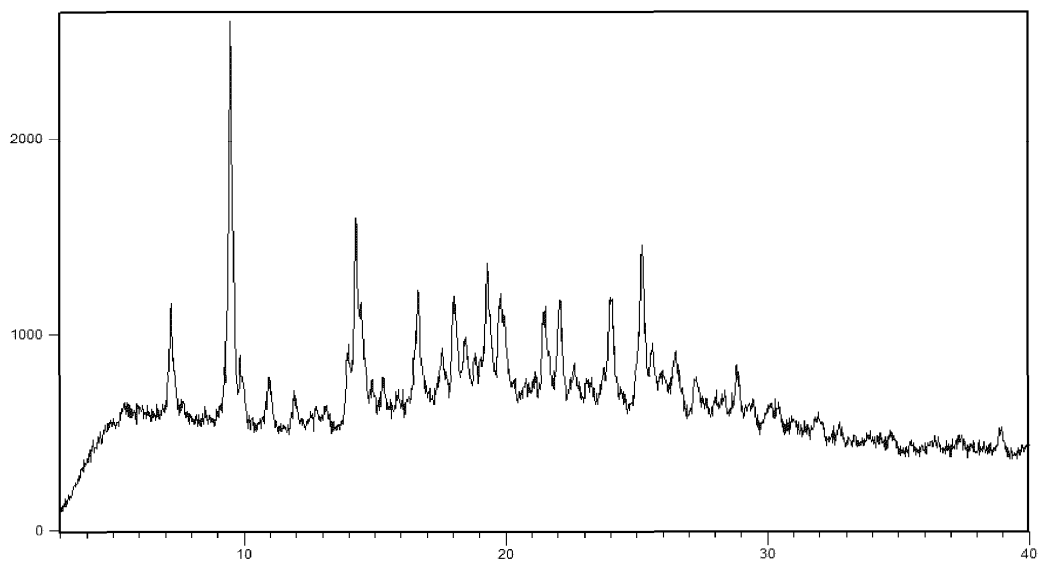


Фиг. 152

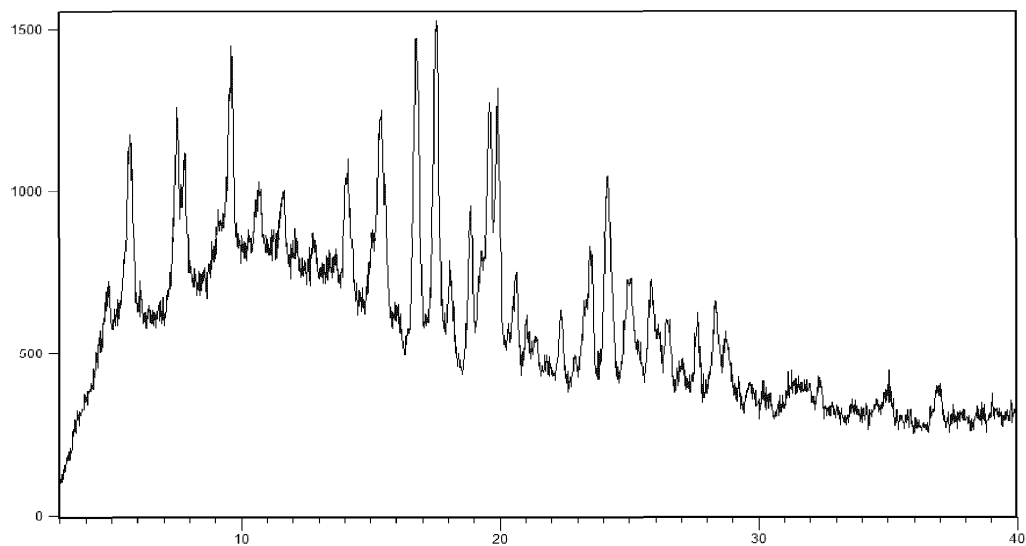
XRPD Формы U гидрохлоридной соли Соединения 1



Фиг. 153

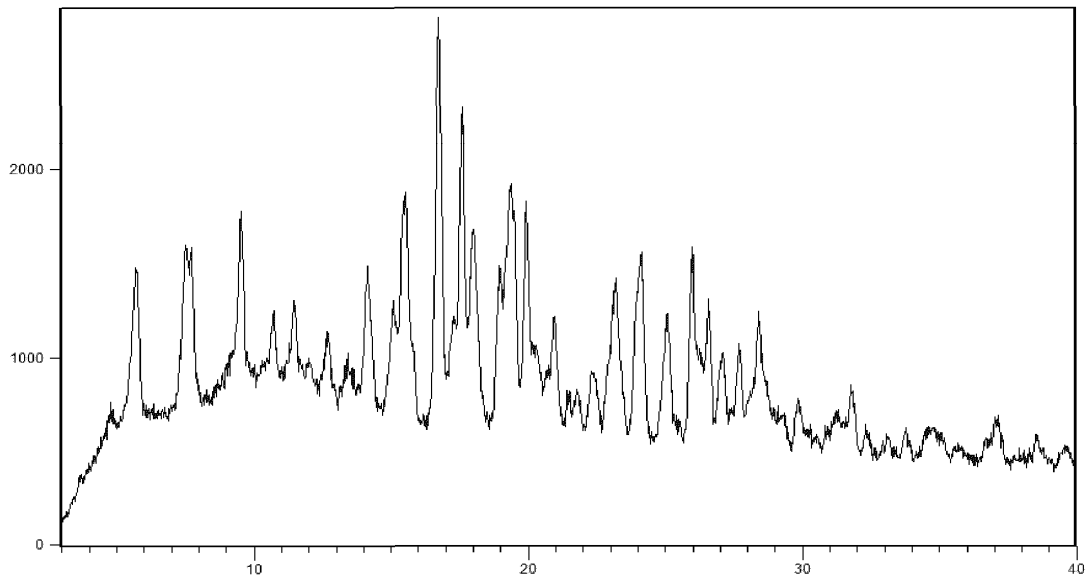
XRPD Формы V гидрохлоридной соли Соединения 1

Фиг. 154

XRPD Формы W гидрохлоридной соли Соединения 1

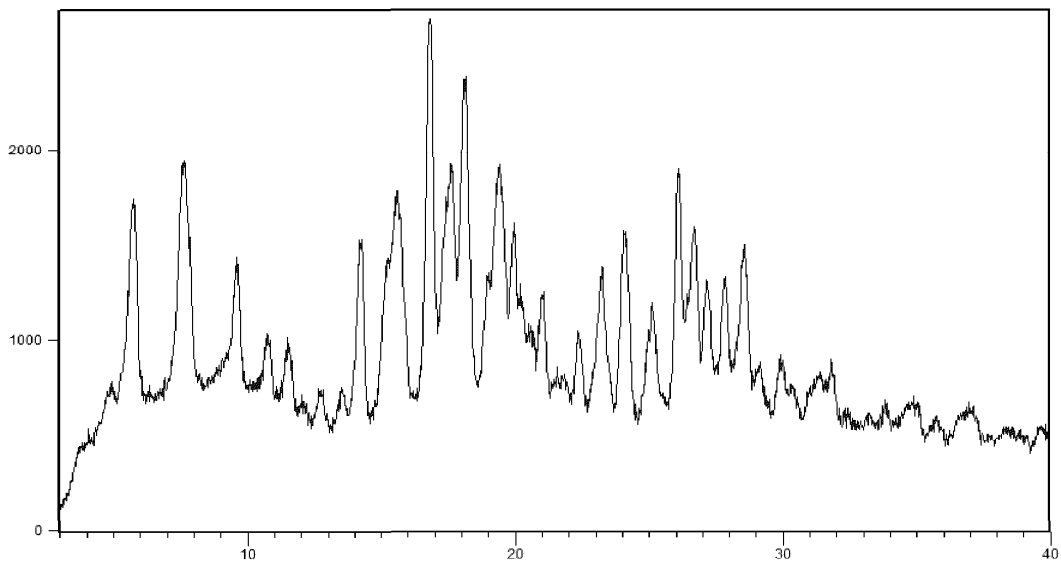
Фиг. 155

XRPD Формы X гидрохлоридной соли Соединения 1



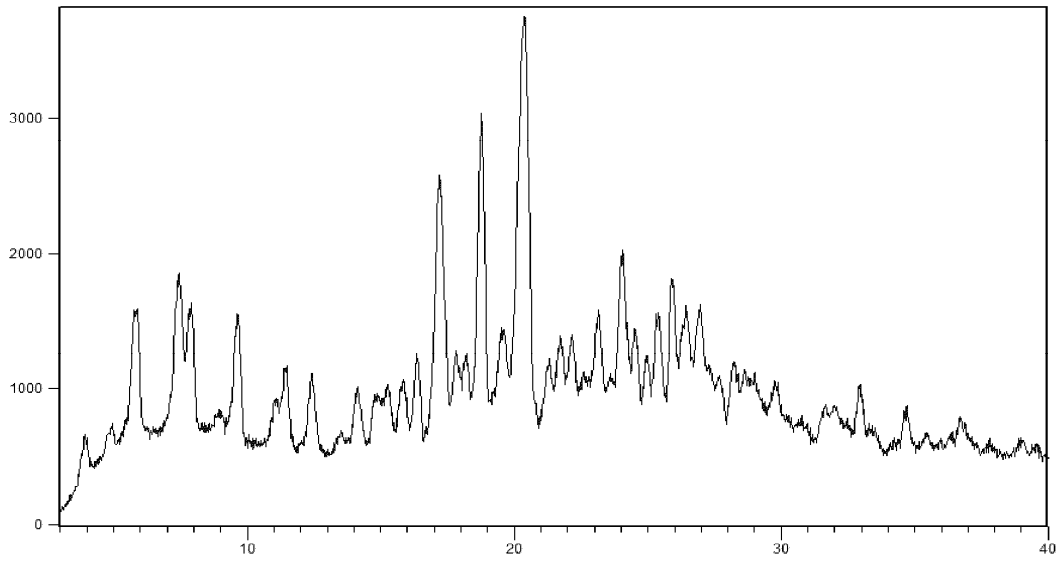
Фиг. 156

XRPD Формы Y гидрохлоридной соли Соединения 1



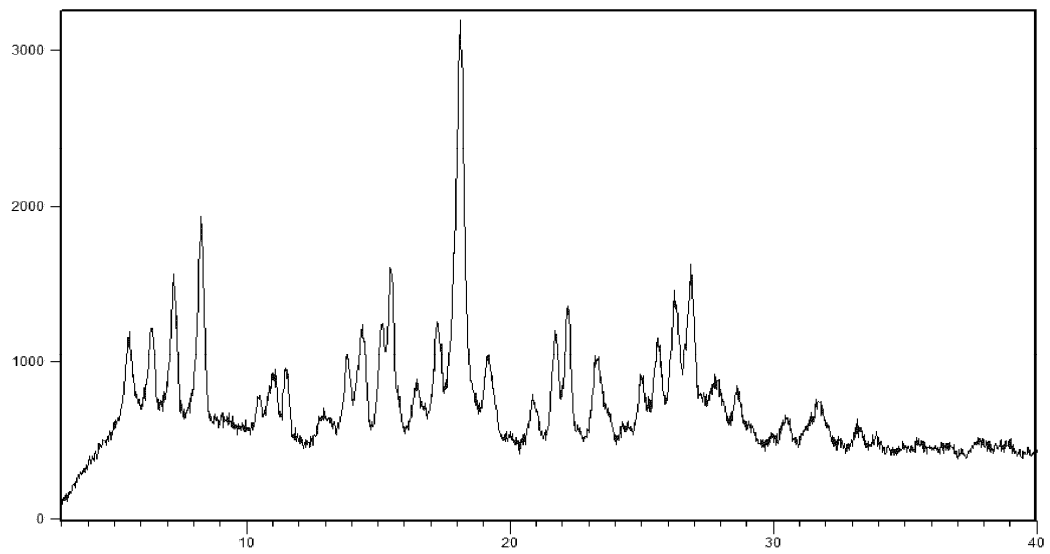
Фиг. 157

XRPD Формы Z гидрохлоридной соли Соединения 1



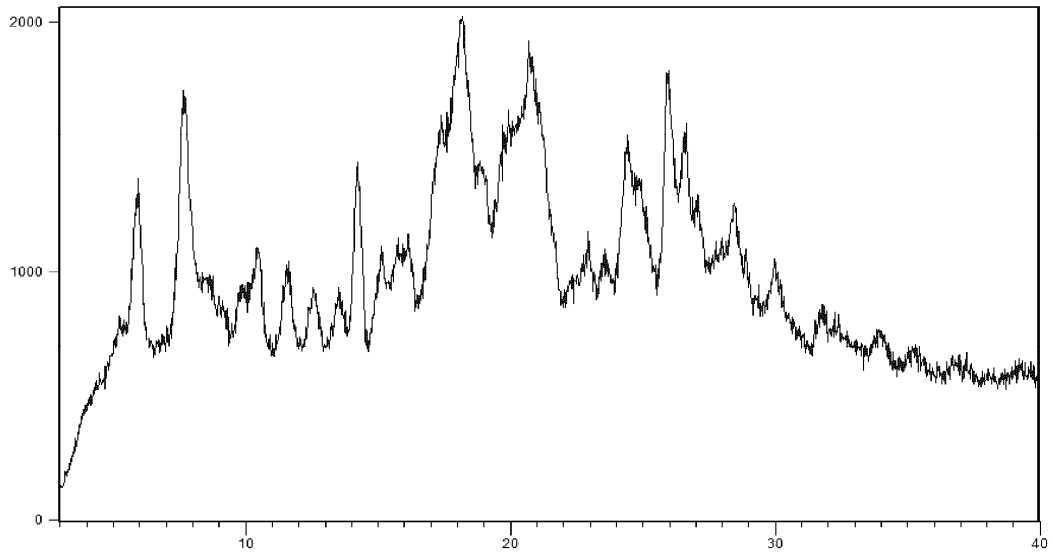
Фиг. 158

XRPD Формы AA гидрохлоридной соли Соединения 1



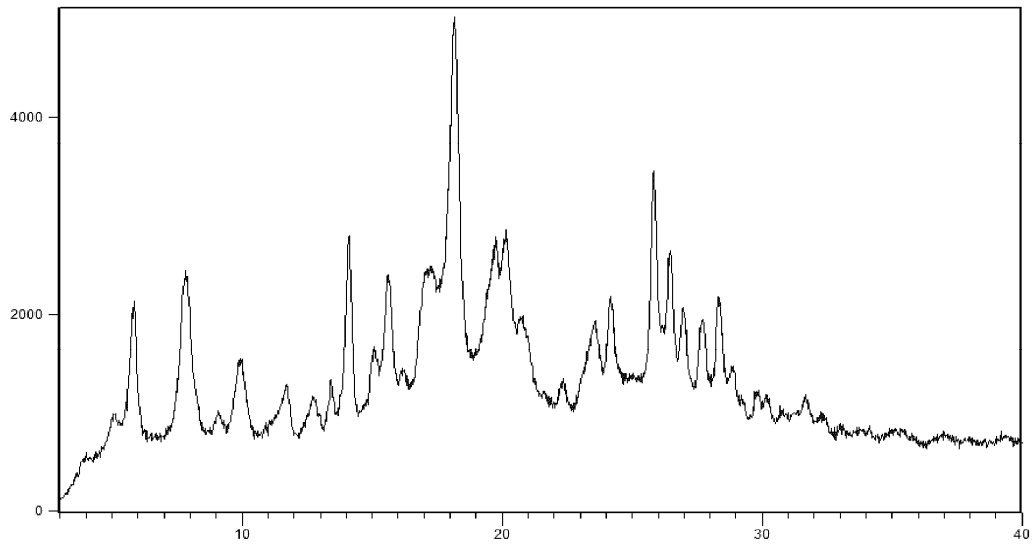
Фиг. 159

ХРРД Формы АВ гидрохлоридной соли Соединения 1

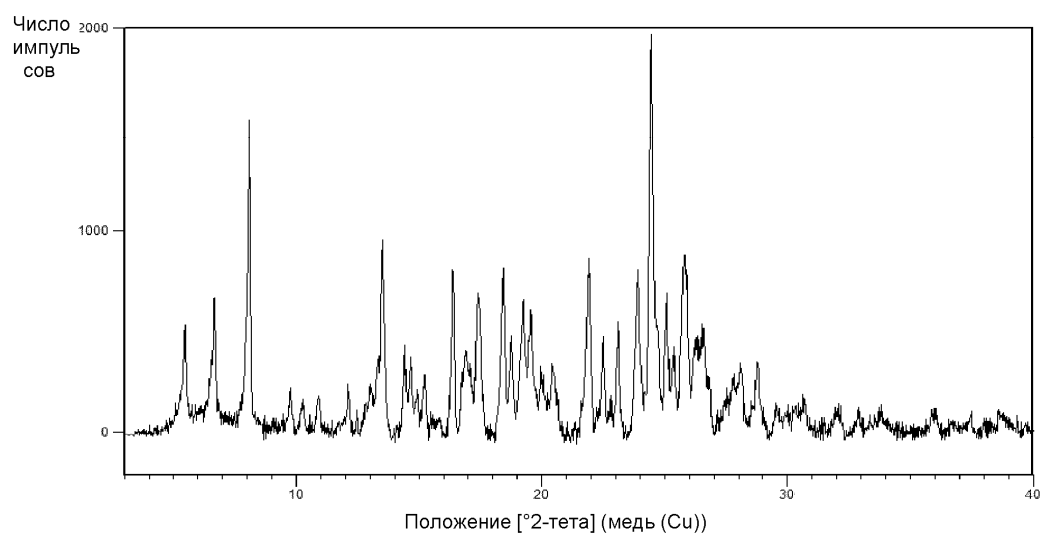


Фиг. 160

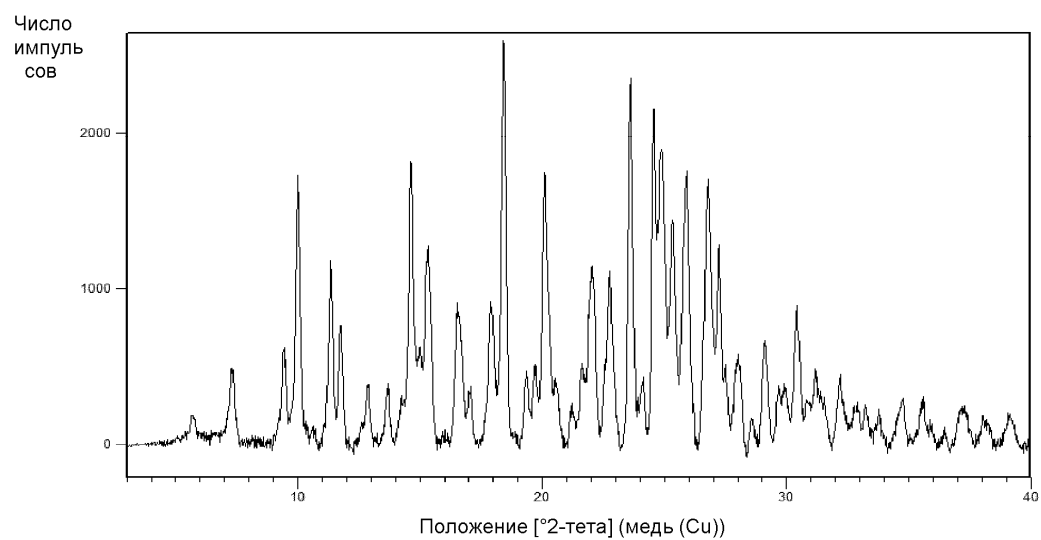
ХРРД Формы АС гидрохлоридной соли Соединения 1



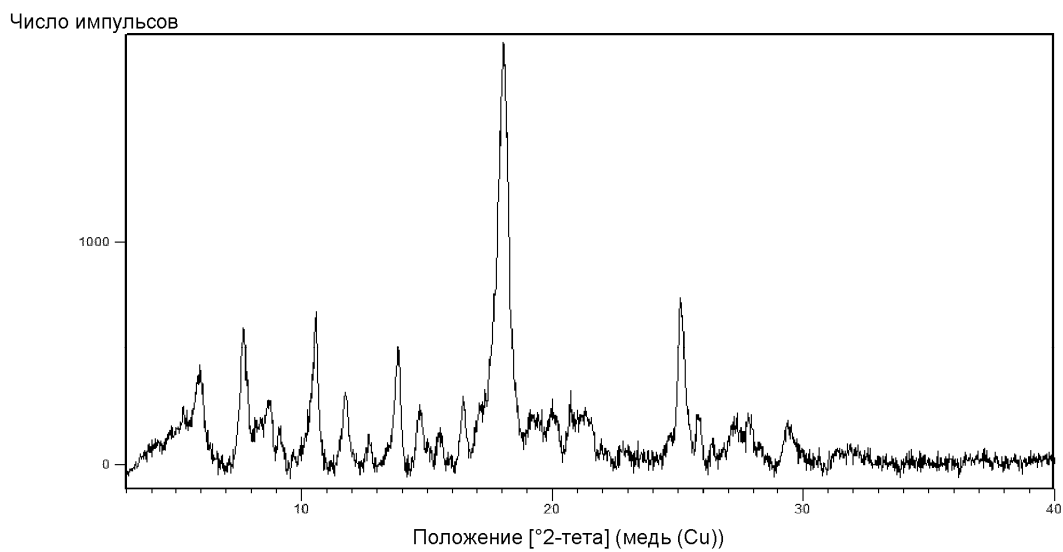
Фиг. 161

XRPD Формы Е гидробромидной соли Соединения 1

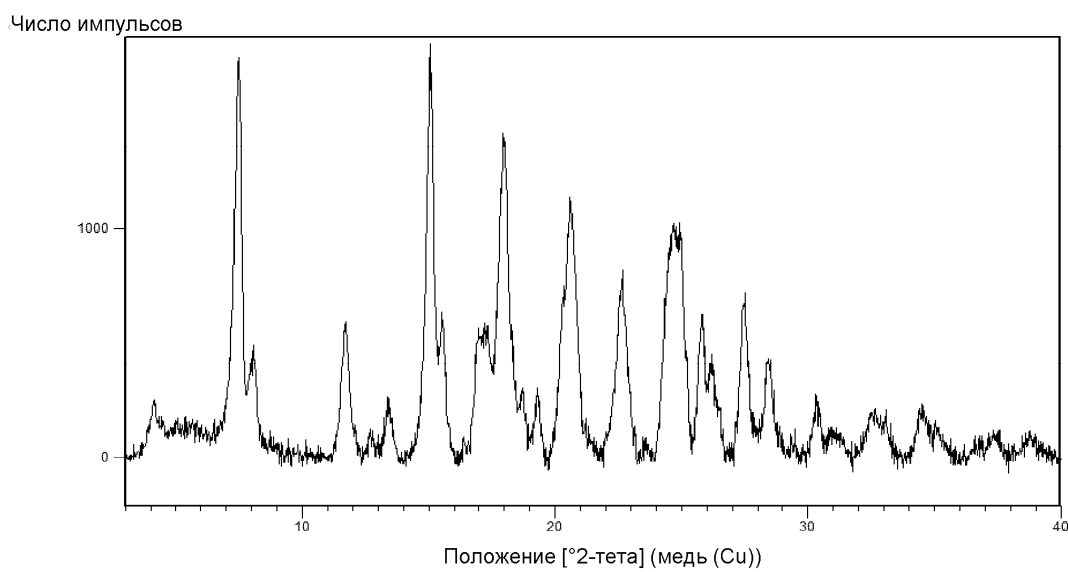
Фиг. 162

XRPD Формы F гидробромидной соли Соединения 1

Фиг. 163

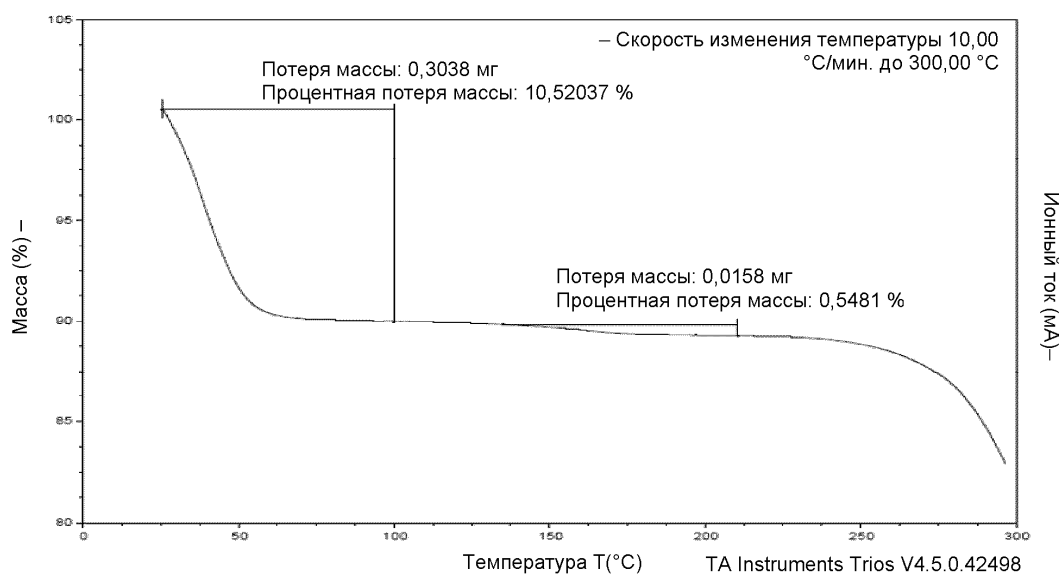
XRPD Формы G гидробромидной соли Соединения 1

Фиг. 164

XRPD Формы H гидробромидной соли Соединения 1

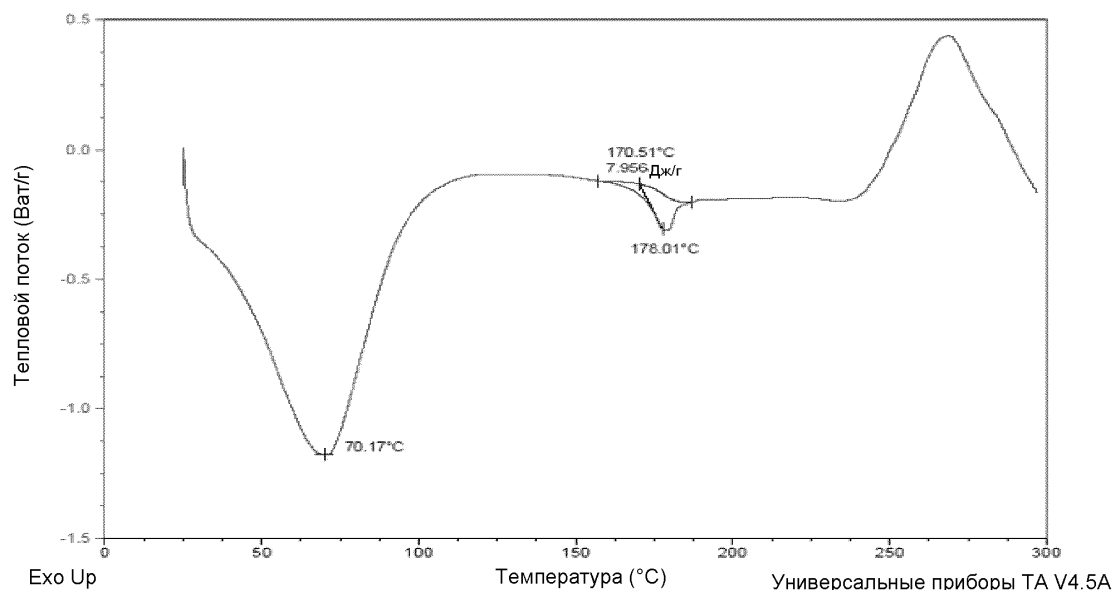
Фиг. 165

TGA Формы II гидробромидной соли Соединения I

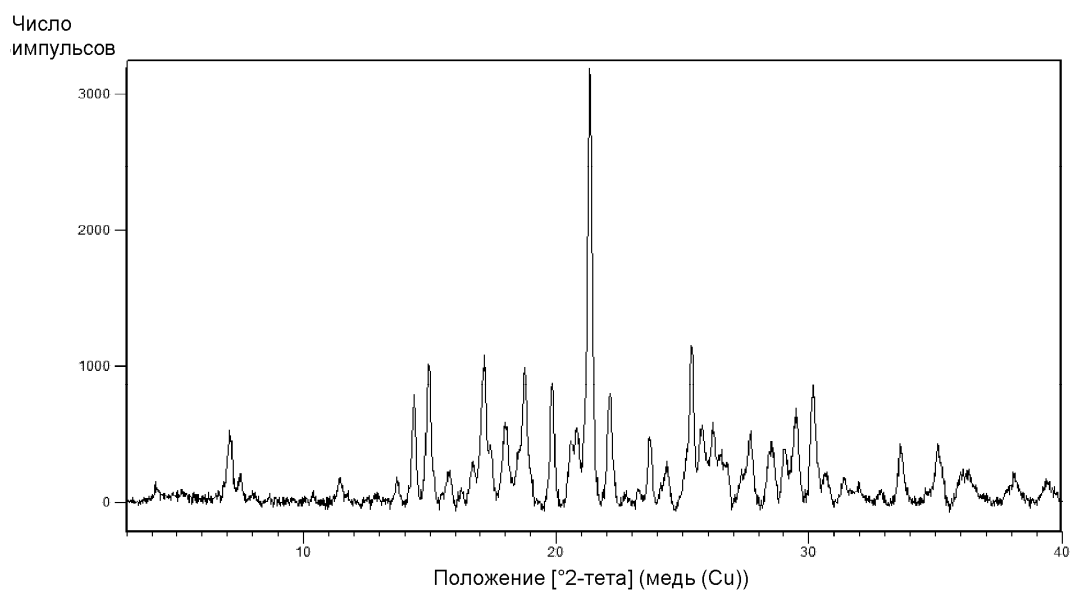


Фиг. 166

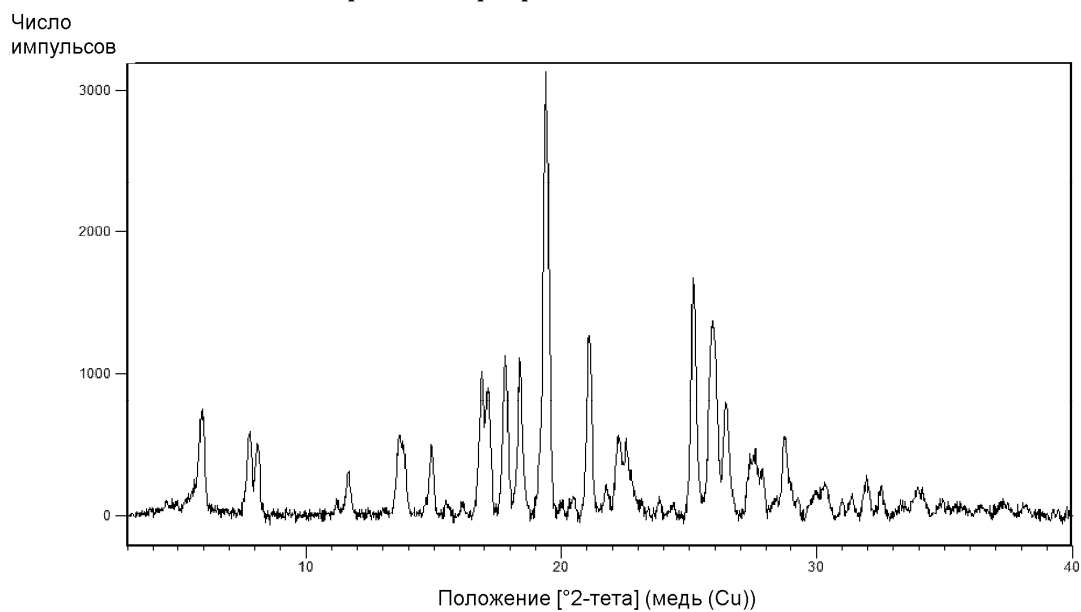
DSC Формы II гидробромидной соли Соединения I



Фиг. 167

XRPD Формы I гидробромидной соли Соединения 1

Фиг. 168

XRPD Формы J гидробромидной соли Соединения 1

Фиг. 169

Схема преобразования форм для Формы L, Формы M и Формы N гидрохлоридной соли Соединения 1



Фиг. 170



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2