

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 044352

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.08.18

(21) Номер заявки  
202290616

(22) Дата подачи заявки  
2020.09.18

(51) Int. Cl. C07H 19/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/7064 (2006.01)

---

(54) СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНАРГИНИНМЕТИЛ ТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

---

(31) 62/902,322

(32) 2019.09.18

(33) US

(43) 2022.07.20

(86) PCT/US2020/051563

(87) WO 2021/055797 2021.03.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:  
Цао Ганьфэн, Ли Цюнь, Чжан Хуапин,  
Юй Хуну (US)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) WO-A1-2019032859

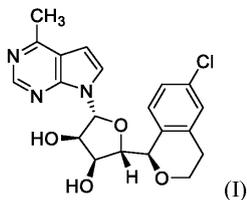
WO-A1-2017032840

WO-A2-2015200680

HONG LIN ET AL.: "Discovery of Potent and Selective Covalent Protein Arginine Methyltransferase 5 (PRMT5) Inhibitors", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, no. 7, 22 May 2019 (2019-05-22), pages 1033-1038, XP055663646, US ISSN: 1948-5875, DOI:10.1021/acsmchemlett.9b00074 abstract Page 1034, Scheme 1, compounds 9 and 10 figure 4; compounds 10, LLY-283

WO-A1-2019178368

(57) Изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям соединения формулы I



Также описаны фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I, а также способы их применения и приготовления.

B1

044352

044352

B1

### Перекрестная ссылка на родственную заявку

Изобретение испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 62/902,322, поданной 18 сентября 2019 г., полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

#### Область техники

Данное изобретение относится к ингибиторам PRMT5 и способам их применения.

#### Уровень техники

Метилирование протеинаргинина является распространенной посттрансляционной модификацией, которая регулирует многочисленные клеточные процессы, включая транскрипцию генов, сплайсинг мРНК, восстановление ДНК, клеточную локализацию белка, предопределение судьбы клеток и передачу сигналов. Существуют три типа разновидностей метил-аргинина: ω NG монометиларгинин (MMA), ω NG, асимметричный диметиларгинин (ADMA) и ω NG, N'G симметричный диметиларгинин (SDMA). Образование метилированных аргининов катализируется семейством белковых аргининметильных трансфераз (PRMT) метилтрансфераз. В настоящее время существует девять PRMT, аннотированных в геноме человека. Большинство этих ферментов представляют собой ферменты типа I (PRMT1, -2, -3, -4, -6, -8), которые способны к моно- и асимметричному диметилированию аргинина, с помощью S-аденозилметионина (SAM) в качестве донора метила. PRMT-5, -7 и -9 считаются ферментами типа II, которые катализируют симметричное диметилирование аргининов. Каждая разновидность PRMT содержит характерные мотивы семи бета-цепей метилтрансферазы (Katz et al., 2003), а также дополнительные мотивы последовательности "двойное E" и "THW", специфичные к подсемейству PRMT.

PRMT5 представляет собой общий репрессор транскрипции, который функционирует с многочисленными факторами транскрипции и репрессорными комплексами, включая BRG1 и hBRM, Blimp 1 и Snail. Этот фермент после привлечения к промотору симметрично диметилирует H3R8 и H4R3. Важно отметить, что сайт H4R3 является основной мишенью для метилирования PRMT1 (ADMA) и, как правило, считается меткой активации транскрипции. Таким образом, обе метки H4R3me2s (репрессивная; me2s указывает на модификацию SDMA) и H4R3me2a (активная; me2a указывает на модификацию ADMA), продуцируются *in vivo*. Специфичность PRMT5 в отношении H3R8 и H4R3 может изменяться за счет его взаимодействия с COPR5, и это, возможно, может играть важную роль в определении статуса корепрессора PRMT5.

Роль PRMT в раке.

Аберрантная экспрессия PRMT была выявлена в раковых опухолях человека, при этом PRMT считаются терапевтическими мишенями. Общий анализ модификаций гистонов в раковой опухоли предстательной железы показал, что диметилирование гистона H4R3 положительно коррелирует с увеличением степени тяжести, и эти изменения прогнозируют клинический результат.

Было показано, что уровни PRMT5 повышены в панели клеточных линий лимфоидного рака, а также клинических образцов мантийноклеточной лимфомы. PRMT5 взаимодействует с рядом подложек, которые участвуют в различных клеточных процессах, включая обработку РНК, трансдукцию сигнала и транскрипционную регуляцию. PRMT5 может непосредственно модифицировать гистон H3 и H4, что приводит к подавлению экспрессии гена. Сверхэкспрессия PRMT5 может стимулировать рост клеток и вызывать трансформацию путем прямого подавления генов супрессоров опухоли. Pal et al., Mol. Cell. Biol. 2003, 7475; Pal et al., Mol. Cell. Biol. 2004, 9630; Wang et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 6262; Chung et al., J Biol Chem 2013, 5534. В дополнение к его хорошо задокументированным онкогенным функциям в транскрипции и трансляции, транскрипционный фактор MYC также обеспечивает надлежащий сплайсинг предшественника мРНК в качестве важного шага в лимфомагенезе. Koh et al., Nature 2015, 523 7558; Hsu et al., Nature 2015 525, 384.

Обнаружение противораковых зависимостей имеет потенциал для передачи данных терапевтических стратегий и для определения предполагаемых мишеней лекарственного средства. Объединив данные всестороннего геномного профилирования линий раковых клеток и функциональной характеристики зависимостей раковых клеток, недавно было обнаружено, что потеря фермента метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP) вызывает избирательную зависимость от протеина аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5) и ее партнера по связыванию WDR77. MTAP часто теряется из-за его близости к часто удаляемому гену-супрессору опухоли, CDKN2A. Клетки, содержащие делеции MTAP, обладают повышенной внутриклеточной концентрацией метилтиоаденозина (MTA, метаболита, расщепляемого MTAP). Кроме того, MTA специфически ингибирует ферментативную активность PRMT5. Введение либо MTA, либо низкомолекулярного ингибитора PRMT5 показывает предпочтительное нарушение жизнеспособности клеток для MTAP-нулевых линий раковых клеток по сравнению с изогенными аналогами, экспрессирующими MTAP. Вместе эти результаты показывают, что PRMT5 является потенциальной уязвимостью по множеству линий рака, дополненной обычным "пассажирским" геномным изменением.

Роль PRMT5 в гемоглобинопатиях.

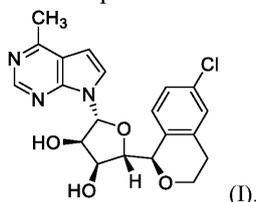
Переключение в развитии человеческого подтипа глобинового гена с эмбрионального на взрослый, которое начинается при рождении, предвещает начало гемоглобинопатии, β-талассемии и серповидно-

клеточной анемии (SCD). Наблюдение того, что повышенная экспрессия гена глобина взрослого человека (в условиях наследственного персистенция фетального гемоглобина [HPFH]) значительно уменьшает клиническую тяжесть талассемии и СКА, привело к поиску терапевтических стратегий для обратного сайленсинга гена гамма-глобина. Центральное место в сайленсинге гамма-генов представляет собой метилирование ДНК, которое указывает на критические динуклеотиды CpG, примыкающие к сайту начала транскрипции генов в эритроидных клетках костного мозга взрослого человека. Было показано, что эти метки создаются вследствие привлечения метилтрансферазы ДНК, DNMT3 A к гамма-промотору с помощью протеинаргининметилтрансферазы PRMT5. Zhao et al., Nat Struct Mol Biol. 2009 16, 304. PRMT5-опосредованное метилирование гистона H4R3 привлекает DNMT3 A, связывание гистонов и метилирование ДНК при сайленсинге гена.

PRMT5 индуцирует репрессивную гистоновую метку H4R3me2s, которая служит в качестве шаблона для прямого связывания DNMT3 A и последующего метилирования ДНК. Потеря связывания PRMT5 или его ферментативной активности приводит к деметилированию динуклеотидов CpG и активации гена. В дополнение к метке H4R3me2s и метилированию ДНК связывание PRMT5 с гамма-промотором и его ферментативная активность необходимы для сборки мультипротеинового комплекса на гамма-промоторе, который индуцирует диапазон координированных репрессивных эпигенетических меток. Нарушение этого комплекса приводит к реактивации экспрессии гамма-гена. Эти исследования обеспечивают основу для разработки ингибиторов PRMT5 в качестве целевых терапевтических средств для талассемии и СКА.

### Изложение сущности изобретения

Изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям соединения формулы I:



Данное изобретение также относится к гидрохлоридным, фосфатным и тартратным солям формулы I.

Также описаны кристаллические формы таких солей, а также фармацевтические композиции и способы применения таких солей.

### Краткое описание графических материалов

- На фиг. 1 показана XRPD формулы IA-формы I.
- На фиг. 2 показана термограмма ДСК формулы IA-формы I.
- На фиг. 3 показан ТГА формулы IA-формы I.
- На фиг. 4 представлена XRPD формулы IA-формы II.
- На фиг. 5 представлен профиль ТГА формулы IA-формы II.
- На фиг. 6 показана XRPD формулы IA-формы IIa.
- На фиг. 7 представлена термограмма ДСК формулы IA-формы IIa.
- На фиг. 8 представлена XRPD формулы IA-формы III.
- На фиг. 9 представлена термограмма ДСК формулы IA-формы III.
- На фиг. 10 представлен профиль ТГА формулы IA-формы III.
- На фиг. 11 представлена XRPD формулы IA-формы IV.
- На фиг. 12 представлена термограмма ДСК формулы IA-формы IV.
- На фиг. 13 представлен профиль ТГА формулы IA-формы IV.
- На фиг. 14A показана XRPD формулы III-формы I.
- На фиг. 14B показана XRPD формулы III-формы II.
- На фиг. 15A показана термограмма ДСК формулы III-формы I.
- На фиг. 15B представлена термограмма ДСК формулы III-формы II.
- На фиг. 16A представлен профиль ТГА формулы III-формы I.
- На фиг. 16B представлен профиль ТГА формулы III-формы II.
- На фиг. 17 представлена XRPD формулы IC.
- На фиг. 18 представлена термограмма ДСК формулы IC.
- На фиг. 19 представлен профиль ТГА формулы IC.
- На фиг. 20 представлен <sup>1</sup>H ЯМР спектр формулы IC.
- На фиг. 21 представлена XRPD свободного основания формулы I.

### Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Раскрытие сущности изобретения может быть более полным со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Некоторые признаки представляемых соединений и способов, которые описаны в настоящем документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть представлены в комбинации в одном аспекте. Альтернативно, различные признаки представляемых соедине-

ний и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены отдельно или в любой подкомбинации.

"Фармацевтически приемлемый" означает одобренное или утвержденное регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, кроме Соединенных Штатов, или которые перечислены в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, например, у людей.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения согласно настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованная с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксифенил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталенсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбифенил-2-карбоновая кислота, глюконовая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глютаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или согласуется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают в качестве примера натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда соединение содержит основную функциональность, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тарtrat, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически допустимым для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию или иным образом используемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Термин "сольват" относится к физической ассоциации соединения формулы I с одной или более молекулами растворителя.

Термин "субъект" включает в себя людей. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Термин "оказание медицинской помощи" или "лечение" любого заболевания или расстройства в одном варианте осуществления относится к устранению заболевания или расстройства (т.е. к прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его указанных клинических симптомов). В другом варианте осуществления "оказание медицинской помощи" или "лечение" относится к устранению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не замечен субъекту. В еще одном варианте осуществления "оказание медицинской помощи" или "лечение" относится к снижению интенсивности заболевания или расстройства с физической (например, стабилизация заметного симптома) или физиологической точки зрения (например, стабилизация физического параметра), либо и то и другое. В еще одном варианте осуществления "оказание медицинской помощи" или "лечение" относится к замедлению развития заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления "оказание медицинской помощи" или "лечение" относится к профилактическому лечению, т.е. предотвращению возникновения заболевания или расстройства.

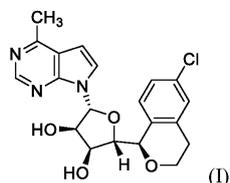
"Соединения по данному изобретению" и эквивалентные выражения предназначены для охвата фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I, как описано в настоящем документе, а также их подвидов, которые включают стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры), где это позволяет контекст.

В контексте данного документа термин "изотопический вариант" относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов в одном или более атомах, составляющих такое соединение, которые превышают их природное содержание. Например, "изотопический вариант" соединения может быть радиоактивно-меченным, т.е. содержать один или более радиоактивных изотопов или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$  или D), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), или т.п. Следует понимать, что в соединении, где произведена такая изотопная замена, следующие

атомы, если они присутствуют, могут варьироваться, так что, например, любой атом водорода может быть  $^2\text{H/D}$ , любой атом углерода может быть  $^{13}\text{C}$  или любой атом азота может быть  $^{15}\text{N}$  и что присутствие и размещение таких атомов могут определяться специалистами в данной области техники.

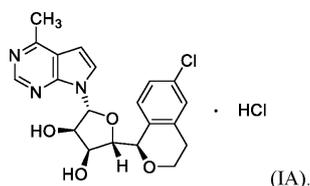
Также следует понимать, что соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но отличающиеся по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называются "стереоизомерами", например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры. Соединения по данному изобретению могут содержать один или более асимметричных центров; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров в каждом асимметричном центре или их смесей. Если не указано иное, описание или название определенного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение всех его стереоизомеров и смесей, рацемических или иных. Если структура имеет один хиральный центр, но для этого центра не указана стереохимия, то оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров, включены в эту структуру. Если структура имеет более одного хирального центра, но для центров не указана стереохимия, то все энантиомеры и диастереомеры, по отдельности или в виде смеси, включены в эту структуру. Способы определения стереохимии и выделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

В некоторых аспектах изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям соединения формулы I:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой фосфорную, серную, соляную, аскорбиновую, L-винную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту или 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту и щавелевые кислоты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой гидрохлоридную соль, т.е. формулы IA.



В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой фосфатную соль, т.е. формулы III.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой тартратную соль, т.е. формулы IC.

В некоторых вариантах осуществления тартрат представляет собой L-тартрат. В других вариантах осуществления тартрат представляет собой D-тартрат.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой сульфатную соль, т.е. формулы III.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой соль аскорбиновой кислоты, т.е. формулы IE.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты, т.е. формулы IF.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой соль 1-гидрокси-2-нафтоат, т.е. формулы IG.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой оксалат, т.е. формулы III.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллическим формам фармацевтически приемлемых солей формулы I.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к кристаллическим формам солей формулы IA, формулы III или формулы IC.

Кристаллические формы солей формулы IA, III или IC в соответствии с настоящим изобретением могут обладать полезными свойствами, включая одно или несколько из следующих свойств: химическая или полиморфная чистота, текучесть, растворимость, скорость растворения, биодоступность, морфология или кристаллический габитус, стабильность, например, химическая стабильность, термическая стабильность и механическая стабильность в отношении полиморфного превращения, стабильность при

хранении; гигроскопичности, низкого содержания остаточных растворителей и преимущественных характеристик при обработке и транспортировке, таких как степень сжатия или насыпная плотность.

Кристаллическая форма может упоминаться в настоящем документе как характеризующаяся графическими данными "как показано" на фигуре. Такие данные включают, например, порошковые дифракционные рентгенограммы (XRPD), термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) или профили термогравиметрического анализа (ТГА). Как известно в данной области техники, графические данные потенциально предоставляют дополнительную техническую информацию для дальнейшего определения соответствующей твердотельной формы, которая не обязательно может быть описана посредством ссылки только на числовые значения или положения пиков. Таким образом, термин "по существу, как показано в" при упоминании графических данных на фигуре в настоящем документе означает рисунок, который не обязательно идентичен изображенным здесь, но находится в пределах экспериментальной погрешности или отклонений при рассмотрении одним из специалистов в данной области техники. Специалист без труда сможет сравнить графические данные на приведенных здесь фигурах с графическими данными, полученными для неизвестной кристаллической формы, и подтвердить, характеризуют ли два набора графических данных одну и ту же кристаллическую форму или две разные кристаллические формы.

Твердая кристаллическая форма может упоминаться здесь как "полиморфно чистая" или как "практически свободная от какой-либо другой формы". Как используется в данном контексте, выражение "по существу свободная от любых других форм" будет означать, что твердая форма содержит около 20% или менее, около 10 или менее, около 5 или менее, около 2 или менее, около 1 или менее, или 0% любых других форм испытуемого соединения, как измерено, например, с помощью XRPD. Например, твердая форма формулы IA, описанная в настоящем документе, как по существу свободная от любых других твердых форм, будет иметь более чем около 80, более чем около 90, более чем около 95, более чем около 98, более чем около 99 мас./мас.% или около 100% испытуемой твердой формы формулы IA. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения описанные твердые формы формулы IA могут содержать от около 1% до около 20 мас./мас.%, от около 5% до около 20 мас./мас.% или от около 5% до около 10 мас./мас.% одной или более других твердых форм формулы IA.

В настоящем документе, если не указано иное, пики XRPD, описанные в настоящем документе, измеряют с использованием  $\text{Cu K}\alpha$  излучения,  $\lambda=1,54 \text{ \AA}$ .

Модификатор "около" следует рассматривать как описывающий диапазон, определяемый абсолютными значениями двух конечных показателей. Например, выражение "от около 2 до около 4" также описывает диапазон "от 2 до 4". При использовании для изменения единственного числа термин "около" относится к плюс или минус 10% указанного числа и включает указанное число. Например, "около 10%" обозначает диапазон от 9% до 11%, а "около 1" означает 0,9-1,1.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме гидрохлоридной соли формулы I, т.е. формулы IA. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма формулы IA представляет собой форму I (формула IA-форма I). В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма I по существу свободна от любой другой твердой формы формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма I демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 1. Профиль XRPD формулы IA-формы I, показанный на фиг. 1, содержит углы отражения (градусы  $2\text{-}\theta \pm 0,2$  градуса  $2\text{-}\theta$ ), расстояния между линиями (значения  $d$ ) и относительные интенсивности, как показано в табл. 1:

Таблица 1  
Данные XRP для кристаллической формы формулы  
IA-формы I, показанной на фиг. 1

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
7,999	11,0435	2,5
12,08	7,3205	5
12,822	6,8986	5,4
13,88	6,3747	5,8
16,541	5,3549	3,6
17,28	5,1275	6,7
18,601	4,7662	9,7
19,48	4,5532	4,9
21,18	4,1914	16,4
21,84	4,0662	6,4
22,781	3,9003	2,9
23,84	3,7293	100
26,1	3,4114	11
26,98	3,302	26,2
27,68	3,2201	3,4
28,5	3,1292	4,6
28,979	3,0786	4,8
30,32	2,9454	3,1
31,162	2,8678	3,8
31,88	2,8048	1,6
32,499	2,7527	19,5
33,84	2,6467	3,7
35,02	2,5602	1,4
36,06	2,4886	4,4
36,8	2,4403	2
39,421	2,2839	2,3

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1. В других аспектах формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 1.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при 23,8 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 21,2 и 23,8 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 21,2, 23,8 и 27,0 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 21,2, 23,8, 27,0 и 32,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при двух или более из 21,2, 23,8, 27,0 и 32,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 2. Как показано на фиг. 2, формула IA-форма I формирует эндотермический пик при 244,19°C, с температурой начала пика 234,71°C и энтальпией плав-

ления 252,8 Дж/г при нагревании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 244°C. В других вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма I характеризуется энтальпией ДСК плавления около 253 Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма I может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 3 при нагревании со скоростью 20°C/мин. Как показано на фиг. 3, формула IA-форма I потеряла около 18,4% своей массы при нагревании до около 300°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из 21,2, 23,8, 27,0 и 32,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около 244°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма формулы IA представляет собой форму II (формула IA-форма II). В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма II по существу свободна от любой другой твердой формы формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма II демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 4. Профиль XRPD формулы IA-формы II, показанный на фиг. 4, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm$  0,2 градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, как показано в табл. 2:

Таблица 2  
Данные XRPD для кристаллической формы формулы  
IA-формы II, показанной на фиг. 4

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,94	22,4059	73,3
6,618	13,3443	20,7
12,199	7,2496	58,1
13,458	6,574	37,4
14,839	5,9649	51,1
17,462	5,0746	50,4
18,36	4,8281	55,2
19,84	4,4713	44,8
21,361	4,1562	31,1
22,341	3,9761	32,2
22,778	3,9007	45,2
23,877	3,7236	24,1
25,46	3,4955	100
28,019	3,1819	47,4
28,66	3,1122	45,2
29,858	2,99	19,6
31,62	2,8272	35,2

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2. В других аспектах формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 2.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при 25,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 14,8, 17,5 и 25,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, со-

держащим пики при 14,8, 17,5, 18,4, 24,0 и 25,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 14,8, 17,5, 18,4, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 17,5, 18,4, 19,8, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при трех или более из 17,5, 18,4, 19,8, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из 17,5, 18,4, 19,8, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при пяти или более из 17,5, 18,4, 19,8, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при шести или более из 17,5, 18,4, 19,8, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма II может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 5 при нагревании со скоростью 20°C/мин. Как показано на фиг. 5, формула IA-форма II потеряла около 3% своей массы при нагревании до около 225°C.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма формулы IA представляет собой форму IIa (формула IA-форма IIa). В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IIa по существу свободна от любой другой твердой формы формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IIa демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 6. Профиль XRPD формулы IA-формы IIa, показанный на фиг. 6, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, как показано в табл. 3:

Таблица 3  
Данные XRPD для кристаллической формы формулы IA-формы IIa, показанной на фиг. 6

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,96	22,2923	34,6
4,639	19,0309	42,1
12,519	7,0649	89,3
14,02	6,3117	79,3
14,879	5,9489	76,2
15,64	5,6613	22,5
16,597	5,337	21,5
17,76	4,9899	33,5
18,38	4,823	50,5
19,4	4,5717	17
20,418	4,3461	17
21,5	4,1296	41,9
22,257	3,9909	12,3
23,481	3,7856	24,3
24,938	3,5675	81,9
26,08	3,4139	100
26,962	3,3042	27,5
27,638	3,2248	32,2
28,339	3,1466	34,6
29,46	3,0294	29,3
30,683	2,9114	14,7
31,94	2,7997	27,2
34,122	2,6255	16,5

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма IIa характеризуется профилем XRPD, содержащим

шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3. В других аспектах формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 3.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при  $26,1$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $14,0$ ,  $14,9$  и  $26,1$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$  и  $26,1$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$  и  $26,1$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$ ,  $26,1$  и  $28,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при трех или более из  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$ ,  $26,1$  и  $28,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$ ,  $26,1$  и  $28,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при пяти или более из  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$ ,  $26,1$  и  $28,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при шести или более из  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$ ,  $26,1$  и  $28,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма Па может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 7. Как показано на фиг. 7, формула IA-форма Па формирует эндотермический пик при  $199,44^{\circ}\text{C}$ , с температурой начала пика  $194,14^{\circ}\text{C}$  и энтальпией плавления  $55,02$  Дж/г; с последующим экзотермическим пиком; с последующим эндотермическим пиком при  $244,53^{\circ}\text{C}$ , с температурой начала пика  $236,29^{\circ}\text{C}$  и энтальпией плавления  $327,1$  Дж/г при нагревании со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ . В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около  $199^{\circ}\text{C}$ . В других вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется энтальпией ДСК плавления около  $55$  Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма Па характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из  $12,5$ ,  $14,0$ ,  $14,9$ ,  $18,4$ ,  $24,9$ ,  $26,1$  и  $28,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около  $199^{\circ}\text{C}$  при нагревании со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ .

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма формулы IA представляет собой форму III (формула IA-форма III). В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма III по существу свободна от любой другой твердой формы формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма III демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 8. Профиль XRPD формулы IA-формы III, показанный на фиг. 8, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения  $d$ ) и относительные интенсивности, как показано в табл. 4:

Таблица 4  
Данные XRPD для кристаллической формы формулы  
IA-формы III, показанной на фиг. 8

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
8,059	10,9618	100
12,499	7,0758	15,4
13,7	6,4584	13,5
14,54	6,0872	13,5
15,26	5,8014	15,5
16,219	5,4606	37,8
16,841	5,2602	12,4
18,82	4,7113	31,5
20,038	4,4276	5,5
20,659	4,2958	13,1
21,279	4,172	14,9
23,3	3,8146	54,4
23,774	3,7395	15,6
24,46	3,6362	19,1
26,699	3,3361	7,3
27,681	3,22	5,4
28,78	3,0995	12,2
29,641	3,0114	12,6
32,16	2,781	2,6
32,839	2,7251	7,1
34,2	2,6196	2,7
34,964	2,5641	2,8
38,018	2,3649	5,4
42,678	2,1168	2,6

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4. В других аспектах формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 4.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при  $8,1$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $8,1$  и  $23,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $8,1$ ,  $12,5$ ,  $16,2$  и  $23,3$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $8,1$ ,  $12,5$ ,  $16,2$ ,  $18,8$ ,  $23,3$  и  $24,5$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $8,1$ ,  $12,5$ ,  $13,7$ ,  $14,5$ ,  $16,2$ ,  $18,8$ ,  $23,3$  и  $24,5$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $8,1$ ,  $12,5$ ,  $13,7$ ,  $14,5$ ,  $15,3$ ,  $16,2$ ,  $18,8$ ,  $21,2$ ,  $23,3$  и  $24,5$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при трех или более из  $8,1$ ,  $12,5$ ,  $13,7$ ,  $14,5$ ,  $15,3$ ,  $16,2$ ,  $18,8$ ,  $21,2$ ,  $23,3$  и  $24,5$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из  $8,1$ ,  $12,5$ ,

13,7, 14,5, 15,3, 16,2, 18,8, 21,2, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при пяти или более из 8,1, 12,5, 13,7, 14,5, 15,3, 16,2, 18,8, 21,2, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при шести или более из 8,1, 12,5, 13,7, 14,5, 15,3, 16,2, 18,8, 21,2, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при семи или более из 8,1, 12,5, 13,7, 14,5, 15,3, 16,2, 18,8, 21,2, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма III может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 9. Как показано на фиг. 9, формула IA-форма III формирует эндотермический пик при 120,83°C, с температурой начала пика 113,61°C и энтальпией плавления 187,5 Дж/г; с последующим экзотермическим пиком при 163,21°C, с температурой начала пика 158,31°C и энтальпией плавления 67,85 Дж/г; с последующим эндотермическим пиком при 192,59°C, с температурой начала пика 190,01°C и энтальпией плавления 66,36 Дж/г; с последующим эндотермическим пиком при 233,74°C, с температурой начала пика 227,54°C и энтальпией плавления 88,63 Дж/г при нагревании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 121°C. В других вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется энтальпией ДСК плавления около 187,5 Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма III может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 10 при нагревании со скоростью 20°C/мин. Как показано на фиг. 10, формула IA-форма III потеряла около 4,1% своей массы при нагревании до около 125°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма III характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из 12,5, 13,7, 14,5, 15,3, 16,2, 18,8, 21,2, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около 121°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма формулы IA представляет собой форму IV (формула IA-форма IV). В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IV по существу свободна от любой другой твердой формы формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IV демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 11. Профиль XRPD формулы IA-формы IV, показанный на фиг. 11, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, как показано в табл. 5:

Таблица 5  
Данные XRPD для кристаллической формы формулы IA-формы IV, показанной на фиг. 11

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
4,04	21,8507	100
6,58	13,4221	3
7,961	11,0963	6,8
12,359	7,156	4,3
13,441	6,5823	7
14,84	5,9648	8,9
18,418	4,8131	6,5
19,86	4,4668	7
21,26	4,1757	7,3
22,719	3,9107	14,1
23,698	3,7513	2,7
25,361	3,509	11
26,32	3,3833	3,3
27,841	3,2019	11,6
28,657	3,1125	3,4
30,581	2,9209	13,8
31,177	2,8664	4,1
31,86	2,8065	3,9
34,599	2,5903	4,2
38,699	2,3248	2,8
42,799	2,1111	4,8

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IV характеризуется

профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5. В других аспектах формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 5.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при  $4,0$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $4,0$  и  $22,7$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $4,0$ ,  $22,7$ ,  $27,8$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $22,7$ ,  $27,8$ ,  $30,6$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $14,8$ ,  $22,7$ ,  $27,8$  и  $30,6$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $4,0$ ,  $14,8$ ,  $22,7$ ,  $27,8$  и  $30,6$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при трех или более из  $4,0$ ,  $14,8$ ,  $22,7$ ,  $27,8$  и  $30,6$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из  $4,0$ ,  $14,8$ ,  $22,7$ ,  $27,8$  и  $30,6$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IV может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 12. Как показано на фиг. 12, формула IA-форма IV формирует эндотермический пик при  $169,03^{\circ}\text{C}$  с температурой начала пика  $161,67^{\circ}\text{C}$ , и энтальпией плавления  $25,82$  Дж/г с последующим экзотермическим пиком при  $192,83^{\circ}\text{C}$ , с последующим эндотермическим пиком при  $243,32^{\circ}\text{C}$  с температурой начала пика  $238,22^{\circ}\text{C}$  и энтальпией  $366,9$  Дж/г при нагревании со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ . В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около  $169^{\circ}\text{C}$ . В других вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IV характеризуется энтальпией ДСК плавления около  $26$  Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления формула IA-форма IV может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 13 при нагревании со скоростью  $20^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ . Как показано на фиг. 13, формула IA-форма IV потеряла около  $12,4$  ( $1,135\% + 11,23\%$  своей массы при нагревании до около  $300^{\circ}\text{C}$ ).

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IA-форма IV характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из  $4,0$ ,  $14,8$ ,  $22,7$ ,  $27,8$  и  $30,6$  градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около  $169^{\circ}\text{C}$  при нагревании со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ .

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме фосфатной соли формулы I, т.е. формулы III.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая соль формулы III представляет собой формулу III-форму I, которая демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 14А. Профиль XRPD формулы III-формы I, показанный на фиг. 14А, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения  $d$ ) и относительные интенсивности, как показано в табл. 6:

Таблица 6  
Данные XRPD для кристаллической формы формулы  
III-формы I, показанный на фиг. 14А

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
9,298	9,5039	4,7
11,56	7,6487	7,5
13,08	6,763	10,9
13,679	6,468	3,9
14,74	6,005	7,5
15,539	5,6978	4,7
18,22	4,8651	32,7
18,819	4,7114	23,8
19,62	4,5209	55,9
20,36	4,3581	10,1
22,6	3,9311	27,1
23,88	3,7232	28,8
24,86	3,5786	100
25,74	3,4582	27,6
27,001	3,2995	25,6
27,66	3,2223	41
29,239	3,0518	7,9
29,88	2,9878	8,9
30,699	2,9099	6,1
31,82	2,8099	11
33,48	2,6743	8,8
36,138	2,4835	5,4
37,019	2,4264	5,2
38,101	2,3599	5
39,138	2,2997	6,7
39,999	2,2522	7,8
40,7	2,215	3,7
41,717	2,1634	5,4
43,8	2,0652	9

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IB-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6. В других аспектах формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6.

В некоторых вариантах осуществления формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при 24,9 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 18,2, 19,6 и 24,9 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 18,2, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула III-форма I характеризуется профилем XRPD пики при 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IB-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при трех или более из 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm$  0,2

градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при пяти или более из 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при шести или более из 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при семи или более из 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула III-форма I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 15А. Как показано на фиг. 15А, формула III-форма I формирует эндотермический пик при 200,6°C с температурой начала пика 198,96°C и энтальпией плавления 53,99 Дж/г с последующим эндотермическими пиками при 224,96°C и 235,97°C при нагревании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 201°C. В других вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма I характеризуется энтальпией ДСК плавления около 54 Дж/г. В некоторых вариантах осуществления формула III-форма I может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 16А при нагревании со скоростью 20°C/мин. Как показано на фиг. 16А, формула III-форма I потеряла около 6% своей массы при нагревании до около 250°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IV-форма I характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из 18,2, 18,8, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около 201°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая соль формулы III, представляет собой формулу III-форму II, которая демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 14В. Профиль XRPD формулы III-формы II, показанный на фиг. 14В, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, как показано в табл. 6В:

Таблица 6В  
Данные XRPD для кристаллической формы формулы  
III-формы II, показанной на фиг. 14В

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,84	22,9927	6,4
7,322	12,063	2,1
9,02	9,7961	9,4
12,72	6,9537	14,4
13,439	6,5832	7,2
14,34	6,1715	8,6
15,138	5,8477	4,7
17,88	4,9568	33
18,699	4,7414	9,8
19,32	4,5904	41,7
21,159	4,1953	7,2
22,28	3,9868	24,3
23,6	3,7667	25,5
24,64	3,6101	100
25,56	3,4821	26,5
26,82	3,3214	11,2
27,42	3,25	35,5
28,821	3,0951	3,7
29,641	3,0114	10,9
31,599	2,8291	8,4
33,1	2,7041	2,6
35,937	2,4969	3,3
37,979	2,3672	3,2
38,859	2,3156	3,9
39,72	2,2674	6,5
43,5	2,0787	4,3

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IV-форма II характеризуется

профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B. В других аспектах формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 6B.

В некоторых вариантах осуществления формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при  $24,6 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета. В других вариантах осуществления формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $19,3, 24,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета. В других вариантах осуществления формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета. В других вариантах осуществления формула III-форма II характеризуется профилем XRPD пики при  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6, 25,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IV-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащими пики при трех или более из  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6, 25,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6, 25,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при пяти или более из  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6, 25,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при шести или более из  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6, 25,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула III-форма II может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 15B. Как показано на фиг. 15B, формула III-форма II формирует эндотермический пик при  $228,56^\circ\text{C}$ , с температурой начала пика  $225,70^\circ\text{C}$  и энтальпией плавления  $140,4 \text{ Дж/г}$  при нагревании со скоростью  $10^\circ\text{C/мин}$ . В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма II характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около  $229^\circ\text{C}$ . В других вариантах осуществления настоящего описания формула III-форма II характеризуется энтальпией ДСК плавления около  $140 \text{ Дж/г}$ .

В некоторых вариантах осуществления формула III-форма II может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 16B при нагревании со скоростью  $20^\circ\text{C/мин}$ . Как показано на фиг. 16B, формула III-форма II потеряла около  $7,3\%$  своей массы при нагревании до около  $275^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IV-форма II характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из  $19,3, 22,3, 23,6, 24,6, 25,6$  и  $27,4 \text{ градуса} \pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около  $229^\circ\text{C}$  при нагревании со скоростью  $10^\circ\text{C/мин}$ .

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме тартратной соли формулы I, т.е. формулы IC.

В некоторых вариантах осуществления формула IC демонстрирует по существу такой профиль XRPD, как показан на фиг. 17. Профиль XRPD формулы IC, показанный на фиг. 17, содержит углы отражения (градусы 2-тета  $\pm 0,2 \text{ градуса}$  2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, как показано в табл. 7:

Таблица 7  
Данные XRPD для кристаллической формы  
формулы IC, показанной на фиг. 17

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,5	16,0539	7,9
9,779	9,0371	14,3
11,14	7,9361	35,7
12,376	7,1462	6,6
13,48	6,563	7,7
14,479	6,1126	9,5
18,38	4,8231	100
19,44	4,5623	82,4
19,94	4,4491	93,9
20,84	4,2589	11,5
21,481	4,1333	62,4
22,78	3,9004	15,6
25,54	3,4849	28,4
26,339	3,3809	78,5
27,881	3,1973	19,8
29,24	3,0517	5,8
30,28	2,9492	21,7
31,779	2,8134	4,8
33,14	2,701	32,7
35,98	2,494	8,7
36,941	2,4313	13,2
37,919	2,3708	7,6
40,28	2,2371	9,3
41,28	2,1852	15,1
43,398	2,0834	7,8

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при одном из углов, указанных в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7. В других аспектах формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пик при 18,4 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 18,4, 19,9 и 21,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 18,4, 19,4, 19,9, 21,5 и 26,3 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 11,4, 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3 и 30,2 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при 11,4, 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при трех или более из 11,4, 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при четырех или более из 11,4, 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при пяти или более из 11,4, 18,4, 19,4, 19,9,

21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при шести или более из 11,4 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при семи или более из 11,4 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления формула IC может быть охарактеризована по существу таковой же термограммой ДСК, как показано на фиг. 18. Как показано на фиг. 18, формула IC формирует эндотермический пик при 190,04°C, с температурой начала пика 180,70°C и энтальпией плавления 19,00 Дж/г при нагревании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 190°C. В других вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется энтальпией ДСК плавления около 19 Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления формула IC может характеризоваться профилем ТГА по существу как показано на фиг. 19 при нагревании со скоростью 20°C/мин. Как показано на фиг. 19, формула IC потеряла около 9,3% своей массы при нагревании до около 275°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания формула IC характеризуется профилем XRPD, содержащим пики при одном или более из 11,4, 18,4, 19,4, 19,9, 21,5, 26,3, 30,2 и 33,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета, и термограмме ДСК, содержащей эндотермический пик при около 190°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Рассматриваемые фармацевтические композиции, как правило, состояются так, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При потребности фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

Рассматриваемые фармацевтические композиции могут вводиться по отдельности или в комбинации с одним или несколькими другими агентами, которые обычно также вводятся в форме фармацевтических композиций. При желании одно или более соединений данного изобретения и другой(-ие) агент(-ы) могут смешиваться с получением препарата, либо оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для использования их в комбинации отдельно или одновременно.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, предложенных в фармацевтических композициях настоящего изобретения, составляет менее 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений данного изобретения составляет более 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19,75, 19,50, 19,25, 19, 18,75, 18,50, 18,25, 18, 17,75, 17,50, 17,25, 17, 16,75, 16,50, 16,25, 16, 15,75, 15,50, 15,25, 15, 14,75, 14,50, 14,25, 14, 13,75, 13,50, 13,25, 13, 12,75, 12,50, 12,25, 12, 11,75, 11,50, 11,25, 11, 10,75, 10,50, 10,25, 10, 9,75, 9,50, 9,25, 9, 8,75, 8,50, 8,25, 8, 7,75, 7,50, 7,25, 7, 6,75, 6,50, 6,25, 6, 5,75, 5,50, 5,25, 5, 4,75, 4,50, 4,25, 4, 3,75, 3,50, 3,25, 3, 2,75, 2,50, 2,25, 2, 1,75, 1,50, 1,25, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений данного изобретения находится в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 50, от приблизительно 0,001 до приблизительно 40, от приблизительно 0,01 до приблизительно 30, от приблизительно 0,02 до приблизительно 29, от приблизительно 0,03 до приблизительно 28, от приблизительно 0,04 до приблизительно 27, от приблизительно 0,05 до приблизительно 26, от приблизительно 0,06 до приблизительно 25, от приблизительно 0,07 до приблизительно 24, от приблизительно 0,08 до приблизительно 23, от приблизительно 0,09 до приблизительно 22, от приблизительно 0,1 до приблизительно 21, от приблизительно 0,2 до приблизительно 20, от приблизительно 0,3 до приблизительно 19, от приблизительно 0,4 до приблизительно 18, от приблизительно 0,5 до приблизительно 17, от приблизительно 0,6 до приблизительно 16, от приблизительно 0,7 до приблизительно 15, от приблизительно 0,8 до приблизительно 14, от приблизительно 0,9 до приблизительно 12, от приблизительно 1 до приблизительно 10% м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений данного изо-

бретения находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 10, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5, от приблизительно 0,02 до приблизительно 4,5, от приблизительно 0,03 до приблизительно 4, от приблизительно 0,04 до приблизительно 3,5, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3, от приблизительно 0,06 до приблизительно 2,5, от приблизительно 0,07 до приблизительно 2, от приблизительно 0,08 до приблизительно 1,5, от приблизительно 0,09 до приблизительно 1, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9%, м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения количество одного или более соединений данного изобретения равно или меньше 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений данного изобретения составляет более 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений данного изобретения находится в диапазоне 0,0001-10, 0,0005-9, 0,001-8, 0,005-7, 0,01-6, 0,05-5, 0,1-4, 0,5-4 или 1-3 г.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые могут использоваться, служат дозировки от 0,01 до 1000, от 0,5 до 100, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг. Примерная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы введения соединения, подвергаемого лечению субъекта, массы тела подвергаемого лечению субъекта, а также от предпочтений и опыта лечащего врача.

Фармацевтическая композиция данного изобретения обычно содержит активный ингредиент (т.е. соединение данного изобретения) настоящего изобретения или фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая, без ограничений, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адьюванты.

Ниже описаны не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение данного изобретения, и фармацевтический эксципиент, подходящий для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) эффективное количество соединения данного изобретения; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для перорального потребления. Фармацевтические композиции данного изобретения, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждый из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкой жидкости, эмульсии типа "масло в воде" или жидкой эмульсии "вода в масле".

Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармации, но все способы включают этап связывания активного ингредиента с носителем, который содержит один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими видами носителей, а затем, при необходимости, приданием продукту желаемого вида. Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной с эксципиентом, таким как, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующее средство. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси по-

рошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Данное изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может добавляться (например, 5%) в фармацевтической области для моделирования длительного хранения с целью определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы данного изобретения могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги в условиях низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозированные формы данного изобретения, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут упаковываться с использованием материалов, известных своей способностью предотвращать воздействие воды, что позволяет включить их в соответствующие предписанные правилами наборы. Примеры приемлемой упаковки включают в себя, без ограничений, герметично запечатанные фольгу, пластик или т.п., контейнеры с разовой дозой, блистерная упаковка и контурная упаковка.

Активный ингредиент может быть объединен с фармацевтическим носителем посредством тщательного перемешивания в соответствии с общепринятыми методиками составления фармацевтических композиций. Носитель может иметь большое количество форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. При изготовлении композиций дозированных форм для перорального приема в качестве носителя может использоваться любая из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т.п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; либо в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и вещества для распадаемости таблеток. Например, для твердых пероральных препаратов приемлемые носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости таблетки могут быть покрыты с использованием стандартных водных или неводных методов.

Связующие вещества, пригодные для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразную трагакантовую камедь, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, целлюлозы ацетат, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры пригодных наполнителей для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают, без ограничений, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, силиконовую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

Регуляторы распадаемости могут использоваться в композициях данного изобретения для получения таблеток, распадающихся при попадании в водную среду. Слишком большое количество регулятора распадаемости может продуцировать таблетки, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое его количество может быть недостаточным для распада, что может влиять на скорость и степень высвобождения активного ингредиента(-ов) из дозированной формы. Таким образом, достаточное количество регулятора распадаемости, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы пагубно влиять на высвобождение активного ингредиента(-ов), может использоваться для получения дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе. Количество используемого регулятора распадаемости может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко определено специалистом в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от около 0,5 до около 15 мас.%, регулятора распадаемости, или от около 1 до около 5 мас.%, регулятора распадаемости. Регуляторы распадаемости, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозированных форм данного изобретения, включают, без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия гликолят крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно клейстеризованный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Смазочные средства, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм данного изобретения, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, дру-

гие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этил лаурат, агар или их смеси. Дополнительные смазочные средства включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазочное средство может необязательно добавляться в количестве менее примерно 1 мас.%, фармацевтической композиции.

Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, то их активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, красителями или красящими веществами, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

Таблетки могут не иметь оболочки или могут быть покрыты с использованием известных способов, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться материал, замедляющий высвобождение активного ингредиента, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Поверхностно-активное вещество, которое могут использоваться для образования фармацевтических композиций и дозированных форм данного изобретения, включают, без ограничения, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Таким образом, может использоваться смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, липофильных поверхностно-активных веществ или смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одно липофильного поверхностно-активного вещества.

Приемлемое гидрофильное поверхностно-активное вещество может по существу иметь значение HLB по меньшей мере 10, в то время как приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение HLB равное или менее примерно 10. Эмпирическим параметром, используемым для описания относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, служит гидрофильно-липофильный баланс (значение "HLB"). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными, и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются соединения, которые имеют значение HLB более примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттерийные соединения, к которым шкала HLB по существу не применима. Аналогичным образом, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами являются соединения, имеющие значение HLB, равное или менее примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является довольно грубой оценкой, обычно используемой для разработки состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Приемлемые ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают в себя, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиновой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, лактатные сложные эфиры жирных кислот, стеарил-2-лактат, стеариллактат, сукцинированные моноглицериды, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кисло-

ты моно/диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроилкарнитины, пальмитоилкарнитины, миристоилкарнитины и их соли и смеси.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкилен алкилфенолы, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и полиоксиалкилен алкилфенола, такие как сложные моноэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и сложные диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля глицерина; сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина; сложные эфиры жирных кислот и полиоксиалкиленсорбитана, такие как сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоль сорбитана; гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; полиоксиэтиленстерины, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; и их смеси; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля сорбита и гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерил триолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицерил лаурат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-20 глицерил стеарат, ПЭГ-20 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-40 глицерил лаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 каприлат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 каприлат/каприлатглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбит олеат, ПЭГ-80 сорбит лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, РОЕ-9 лауриловый эфир, РОЕ-23 лауриловый эфир, РОЕ-10 олеиловый эфир, РОЕ-20 олеиловый эфир, РОЕ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, сахарозы моностеарат, сахарозы монолаурат, сахарозы монопальмитат, ПЭГ 10-100 нонилфеноловую серию, ПЭГ 15-100 октилфеноловую серию и полочсамеры.

Приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества включают в себя, исключительно в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры жирных кислот и глицерина; ацелированные сложные эфиры жирных кислот и глицерина; сложные эфиры жирных кислот и низших спиртов; сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и сорбита; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля сорбитана; стерины и производные стерина; полиоксиэтилированные стерины и производные стерина; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают в себя сложные эфиры жирных кислот и глицерина, сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В одном варианте осуществления композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения настоящего изобретения и сведения к минимуму осаждения соединения настоящего изобретения. Это может быть особенно важно для композиций для не-перорального применения, например, композиций для инъекций. Солюбилизатор также может добавляться для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры приемлемых солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливинилспирт, гидроксипропил метилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, например тетрагидро-

фурфурилового спирта ПЭГ эфир (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон,  $\epsilon$ -капролактam, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля,  $\epsilon$ -капролактон и его изомеры,  $\delta$ -валеролактон и его изомеры,  $\beta$ -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтилгликоля и воду.

Также могут использоваться смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничений, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропил метилцеллюлозу, гидроксипропил циклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. К особенно предпочтительным солюбилизаторам относятся сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет конкретных ограничений. Количество данного конкретного солюбилизатора может ограничиваться до биоприемлемого количества, которое легко сможет определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть выгодно включать солюбилизаторы в количестве значительно выше биоприемлемого количества, например, для достижения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляется до поставки композиции субъекту с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может иметь массовое соотношение 10, 25, 50, 100% или до приблизительно 200% мас., относительно общей массы лекарственного средства и других эксципиентов. При желании также могут использоваться очень небольшие количества солюбилизатора, например 5%, 2%, 1%) или даже менее. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 100%, обычно от приблизительно 5 до приблизительно 25% мас.

Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничений, агенты для уменьшения вязкости, противоспецивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, вещества, делающие композицию непрозрачной, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазочные средства и их смеси.

Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения производства, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, магния-алюминия гидроксид, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т.п. Также пригодны основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такие как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, карбоновая кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т.п. Также можно использовать соли полипротонных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если в качестве основания выступает соль, катионом может служить любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т.п. Примеры могут включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Пригодные кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, иодоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры пригодных органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, карбоновую кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропио-

новую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т.п.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA-формы I, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA-формы II, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA-формы III, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA-формы IV, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы III, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

Фармацевтические композиции для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекции, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

Формы, в которые могут включаться новые композиции настоящего изобретения для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с использованием кунжутного масла, кукурузного масла, хлопкового масла или арахисового масла, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

Водные растворы в физиологическом солевом растворе также обычно используют для инъекций. Также могут использоваться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их приемлемые смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить использованием различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения настоящего изобретения в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными желательными способами приготовления являются сушка в вакууме и сушка замораживанием с получением порошка, содержащего активный ингредиент плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно стерильно профильтрованного раствора.

Фармацевтические композиции для местного (например, трансдермального) нанесения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтический эксципиент, подходящий для трансдермальной доставки.

Композиции настоящего изобретения могут быть составлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой формах, пригодных для местного или поверхностного нанесения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, распылители, эмульсии, физиологические солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). Как правило, носители с более высокой плотностью способны обеспечивать область длительного воздействия активных ингредиентов. И наоборот, состав в виде раствора может

обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

Фармацевтические композиции также могут содержать приемлемые носители или эксципиенты в твердой или гелевой фазе, которые представляют собой соединения, повышающие проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через роговой барьер кожи. Специалистам в данной области техники известно множество таких улучшающих проникновение молекул, используемых для составления композиций для наружного применения.

Примеры таких носителей и эксципиентов включают, без ограничений, увлажнители (например, карбамид), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, глицерина монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Другой приводимый в качестве примера состав для применения в способах настоящего изобретения использует устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединения настоящего изобретения в контролируемых количествах, совместно с другим агентом или без него.

Конструирование и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, патент США Пат. № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, периодической доставки или доставки фармацевтических агентов по требованию.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

Композиции для ингаляции или вдувания включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать пригодные фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят в дыхательные пути перорально или интраназально для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть соединено с лицевой маской или устройством для вентиляции легких с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции могут вводиться предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, пригодных для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Способы получения таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Введение соединений или фармацевтической композиции настоящего изобретения можно осуществлять любым из способов, обеспечивающих доставку соединений в место воздействия. Эти способы включают в себя пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, интраваскулярную, интраперитонеальную или инфузию), местное (например, трансдермальное нанесение), ректальное введение, локальную доставку катетером, стентом или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

Количество вводимого соединения будет зависеть от подвергаемого лечению субъекта, тяжести расстройства или патологического состояния, скорости введения, расположения соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 35 мг/кг/день, однократно или в несколько приемов. Для человека массой 70 кг доза будет составлять от приблизительно 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни дозировок ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более оправданными, тогда как в других случаях можно использовать большие дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, при разделении таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение суток.

В некоторых вариантах осуществления соединение данного изобретения вводят в виде однократной

дозы.

Как правило, такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути введения. Однократная доза соединения данного изобретения также может использоваться для лечения острого состояния.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в виде многократных доз. Введение дозы может осуществляться приблизительно один, два, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Введение дозы может осуществляться приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединения данного изобретения и другой агент вводят совместно от приблизительно одного раза в сутки до приблизительно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введения соединения данного изобретения и агента продолжается менее чем примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введения продолжается более чем примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение дозы осуществляют и поддерживают так долго, как это необходимо.

Введение соединений данного изобретения может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения вводят регулярно и длительно, например, для лечения хронических эффектов.

Эффективное количество соединения данного изобретения может вводиться в виде однократной или многократных доз любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, посредством внутриартериальной инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или путем ингаляции.

Композиции по изобретению также могут быть доставлены с помощью пропитанного или покрытого устройства, такого как стент, например, или цилиндрического полимера, введенного в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или ослаблению рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения данного изобретения могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры в артериальной стенке, участвующих в рестенозе. Соединение данного изобретения может вводиться, например, путем местной доставки из распорок стента, из стент-графта, из имплантов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения примешивают к матрице. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, приемлемые для такого применения, включают в себя, например, сложные полиэфиры на основе лактона или сополимеры сложных эфиров, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, сложные полиортоэферы, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(эфира алкоксикислоты) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтил метилметакрилат, поливинил пирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения данного изобретения могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие методом погружения/центрифугирования, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие с помощью щеточного устройства. Соединения могут наноситься в растворителе, после чего растворителю позволяют испариться, таким образом, образуя слой соединения на стенте. В альтернативном варианте осуществления соединения может быть расположено в теле стента или импланта, например, в микроканалах или микропорах. После имплантации соединения диффундирует из тела стента и контактирует с артериальной стенкой. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного для размещения таких микропор или микроканалов, в раствор соединения данного изобретения в подходящем растворителе, с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других вариантах осуществления соединения данного изобретения могут быть ковалентно связаны со стентом или имплантом. Можно использовать линкер для ковалентного присоединения, который разлагается *in vivo*, высвобождая соединение изобретения. Для такой цели можно использовать любую биологически совместимую связь, такую как сложноэфирная, амидная или ангидридная связи. Соединения данного изобретения можно дополнительно вводить интраваскулярно из баллона, используемого во время ангиопластики. Для уменьшения рестеноза также можно проводить экстраваскулярное введение соединений через перикард или через адвентициальное нанесение составов данного изобретения.

Предлагаются различные стентировочные устройства, которые можно использовать, как описано, например, в следующих ссылках, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент

США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США №6344053.

Соединения по изобретению можно вводить дозированно. В данной области техники известно, что вследствие межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединения необходимо индивидуально подбирать режим дозирования для оптимальной терапии. Определение дозы соединения данного изобретения может осуществляться посредством обычного экспериментирования в соответствии с данным описанием.

Когда соединение данного изобретения вводят в составе композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение данного изобретения, то стандартную дозированную форму агента и соединения данного изобретения можно скорректировать соответствующим образом.

Испытуемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного и наружного применения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может иметь стандартную дозированную форму, подходящую для разового введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент, а также соединение в соответствии с данным изобретением в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.д.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие дозированные формы можно надлежащим образом забуферивать.

Способы применения.

Способ обычно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. Терапевтически эффективное количество испытуемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и степени заболевания, которое лечат, например, от массы и возраста субъекта, тяжести заболевания, способа введения и т.п., и может быть легко определено специалистом в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или угнетение активности целевого белка. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от определенных выбранных соединений, режима дозирования, который необходимо соблюдать, независимо от того, вводят ли ее в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится, и физической системы доставки, в которой она переносится.

Используемый в настоящем документе термин "IC<sub>50</sub>" относится к концентрации полумаксимального ингибирования ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель указывает на то, сколько конкретного ингибитора необходимо для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, это концентрация полумаксимального (50%) ингибирования (IC) вещества (50% IC или IC<sub>50</sub>). EC<sub>50</sub> относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50% > максимального эффекта *in vivo*.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, в способах, описанных в настоящем документе, используют ингибитор PRMT5 со значением IC<sub>50</sub> около или менее предварительно заданного значения, как установлено в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 ингибирует PRMT5 со значением IC<sub>50</sub> около 1 или менее, 2 или менее, 5 или менее, 7 или менее, 10 или менее, 20 или менее, 30 или менее, 40 или менее, 50 или менее, 60 или менее, 70 или менее, 80 или менее, 90 или менее, 100 или менее, 120 или менее, 140 или менее, 150 или менее, 160 или менее, 170 или менее, 180 или менее, 190 или менее, 200 или менее, 225 или менее, 250 или менее, 275 или менее, 300 или менее, 325 или менее, 350 или менее, 375 или менее, 400 или менее, 425 или менее, 450 или менее, 475 или менее, 500 или менее, 550 или менее, 600 или менее, 650 или менее, 700 или менее, 750 или менее, 800 или менее, 850 или менее, 900 или менее, 950 нМ или менее, 1 мМ или менее, 1,1 или менее, 1,2 или менее, 1,3 или менее, 1,4 или менее, 1,5 или менее, 1,6 или менее, 1,7 или менее, 1,8 или менее, 1,9 или менее, 2 или менее, 5 или менее, 10 или менее, 15 или менее, 20 или менее, 25 или менее, 30 или менее, 40 или менее, 50 или менее, 60 или менее, 70 или менее, 80 или менее, 90 или менее, 100 или менее, 200 или менее, 300 или менее, 400 или менее или 500 мМ или менее (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5 со значением IC<sub>50</sub>, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), чем значение IC<sub>50</sub> одного, двух или трех других PRMT5.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5 со значе-

нием  $IC_{50}$ , которое составляет менее примерно 1, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500 мкМ (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), и указанное значение  $IC_{50}$  по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), чем значение  $IC_{50}$  для одного, двух или трех других PRMT5.

Рассматриваемые способы используются для лечения заболевания, связанного с PRMT5. Любое заболевание, которое прямо или косвенно является результатом аномальной активности или уровня экспрессии PRMT5, может представлять собой предполагаемое заболевание.

Сообщается о различных заболеваниях, связанных с PRMT5. PRMT5 задействован, например, в различных раковых опухолях человека, а также в ряде гемоглобинопатии.

Не имеющие ограничительного характера примеры таких патологических состояний включают, без ограничений, акантому, ациноклеточную карциному, акустическую неврому, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созревaniem, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адантиному, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматозную одонтогенную опухоль, адренкортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, рак, связанный со СПИДом, лимфому, связанную со СПИДом, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному протока Беллини, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, опухоль бронхов, бронхиолоальвеолярную карциному, бурюю опухоль, лимфому Беркитта, рак неизвестной первичной локализации, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному полового члена, карциному неизвестной первичной локализации, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, астроцитому головного мозга, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллomu сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелолиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, дерматофибросаркому выбухающую, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную большую В-клеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, рак эндометрия, рак эндометрия матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкемию, рак пищевода, эстезионеробластому, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, внечерепную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак маточной трубы, плод в плоде, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоль зародышевых клеток, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль костей, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, гломусную опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как  $\beta$ -талассемия и серповидно-клеточная анемия (SCD), гемангиобластома, гемангиоперицитомы, гемангиосаркома, гематологическое злокачественное новообразование, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, гипоталамическую глиому, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, островноклеточную карциному, островноклеточную опухоль, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, лентиго-меланому, лейкемию, рак губ и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную опухоль тритона, MALT-лимфому, лимфому из мантимальных клеток, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, опухоль средостения зародышевых клеток, опухоль средостения,

медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластоме, медуллоэпителиому, меланому, менингиому, карциному Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллерову опухоль, моноцитарную лейкемию, рак ротовой полости, муцинозную опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибовидный микоз, миелодисплазию, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак носовой полости, рак носоглотки, новообразование, нейриноме, нейробластоме, нейрофиброме, невrome, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, онкологию глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности, болезнь Педжета молочной железы, оухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, параназальный рак придаточных пазух, рак паразитовидной железы, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластоме, питуцитому, аденоме гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль, плевропульмональную бластому, полиэмбриому, предшественницу Т-лимфобластной лимфомы, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластоме, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, Шванноматоз, карциному сальной железы, вторичное новообразование, семиноме, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового канатика, синдром Сезари, перстневидно-клеточную карциному, рак кожи, мелкоклеточную синюю круглоклеточную опухоль, мелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, сажистую бородавку, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточный рак, рак желудка, поверхностно распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текому, рак горла, карциному тимуса, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Уортина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из ангиогенеза опухоли, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительного заболевания кишечника, заболеваний кожи, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабет, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, возрастная макулярная дегенерация, гемангиома, глиома, меланомы, саркома Капоши, а также рак яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и эпидермоида.

В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичников, рака матки или рака шейки матки.

В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как  $\beta$ -талассемия и серповидно-клеточная анемия (СКА).

В еще других вариантах осуществления указанные способы предназначены для лечения заболевания, выбранного из видов рака с делецией гена CDKN2A; видов рака с делецией гена 9P; видов рака с делецией гена MTPAR; видов рака, вызванного мутацией гена сплайсома, глиобластомы, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака головы и шеи, рака мочевого пузыря или гепатоцеллюлярной карциномы.

В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из следующего: рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый

миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), плоскоклеточный рак, гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидно-клеточная анемия (СКА), виды рака с делецией гена CDKN2A; виды рака с делецией гена 9P; виды рака с делецией гена MTPR; виды рака, вызванного мутацией гена сплайсома, глиобластома, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярная карцинома, аденокистозная карцинома (АКК), первичная лимфома центральной нервной системы, рак фаллопиевой трубы или неходжкинская лимфома.

В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из следующего: аденокистозная карцинома (АКК), первичная лимфома центральной нервной системы, рак фаллопиевой трубы или неходжкинская лимфома.

Соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с медикаментозным лечением. Медикаментозное лечение включает в себя, например, хирургическое вмешательство и радиотерапию (например, гамма-излучение, нейтронную лучевую терапию, электронно-лучевую терапию, протонную терапию, брахитерапию, радионуклидную терапию).

В других аспектах соединения согласно данному описанию, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с одним или более другими агентами.

В других способах соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

В других способах соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

В других способах соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

В других аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с одним или более другими химиотерапевтическими препаратами. Примеры других химиотерапевтических препаратов включают, например, абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретинин, аллопуринол, политрансретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, калюстерон, капецитабин, карбоплатин, кармустилин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, флуороурацил, фулвезтант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамистин, гометинин, гометинин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб, идарубин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниб, леналидомиб, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексан, метоксалан, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон, фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрекседина натрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, квинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мастард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

В других аспектах другой агент представляет собой терапевтический агент, нацеленный на эпигенетический регулятор. Примеры агентов эпигенетического регулятора включают, например, ингибиторы бромомена, гистон-лизиновые метилтрансферазы, гистон-аргининовые метилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и ДНК метилтрансферазы, а также любую их комбинацию. Ингибиторы гистон-деацетилазы являются предпочтительными в некоторых аспектах и включают, например, вориностат.

В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения согласно данному изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агентами для таргетной терапии. Целенаправленные методы лечения включают, например, ингибиторы киназы JAK (например, руксолитиниб), ингибиторы киназы PI3 (включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы широкого спектра PI3K), ингибиторы МЭК, циклические зависимые ингибиторы киназы (например, ингибиторы CDK4/6), ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК метилтрансферазы, декса-

метазон, бромированные и дополнительные терминальные члены семейства, ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), ингибиторы MCL1, ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 и ингибиторы LSD1, а также любые их комбинации.

В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения согласно данному изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агентами ингибиторов иммунной контрольной точки. Ингибиторы ингибиторов иммунной контрольной точки включают, например, ингибиторы PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. Примеры моноклональных антител к PD-1 включают, например, ниволумаб, пембролизумаб (также известный, как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 и AMP-224, а также их комбинации. В некоторых аспектах данного изобретения антитело к PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых аспектах данного изобретения антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых аспектах ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых аспектах моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C, или любую их комбинацию. В некоторых аспектах моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736. В других аспектах ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например моноклональное антитело к CTLA-4. В некоторых аспектах антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с алкилирующим агентом (например, циклофосфамидом (CY), мелфаланом (MEL) и бендамустином), агентом-ингибитором протеасомы (например, карфилзомибом), кортикостероидным агентом (например, дексаметазоном (DEX)), или иммуномодулирующим агентом (например, леналидомидом (LEN) или помалидомидом (POM)), или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние. В этих аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с кортикостероидным агентом, таким как, например, триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон, или любой их комбинацией.

В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние, соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с иммуносупрессивным агентом, таким как, например, флуоцинолона ацетонид (RETISERT™), римексолон (AL-2178, VEXOL™, ALCO™) или циклоспорин (RESTASIS™) или любой их комбинацией.

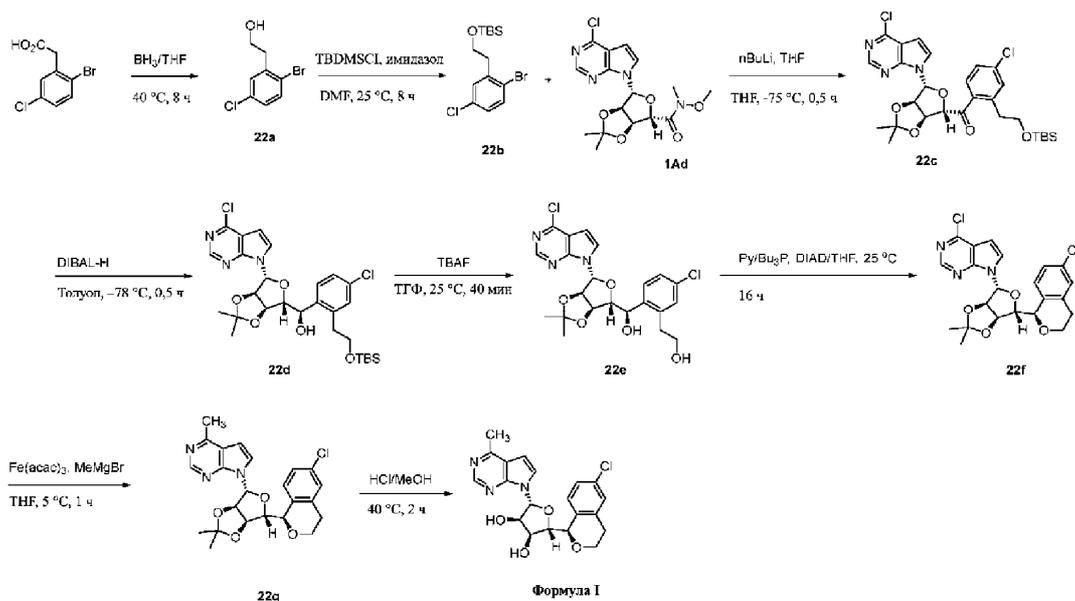
В некоторых вариантах осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой бета-талассемию или серповидно-клеточную анемию. В этих аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с одним или более агентами, такими как, например, HYDREA™ (гидроксимочевина).

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам получения фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы получения фармацевтически приемлемых солей описаны в приведенных ниже примерах.

Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют соединения согласно настоящему изобретению и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом следующих примеров и приготовлений.

Экспериментальные процедуры.

Пример 1. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула I).



Стадия 1. Синтез 2-(2-бром-5-хлор-фенил)этанола (22a).

К раствору 2-(2-бром-5-хлор-фенил)уксусной кислоты (20,0 г, 80,16 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли боран в ТГФ (240,49 мл, 240,49 ммоль) и смесь перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Смесь гасили  $\text{MeOH}$  при  $0^\circ\text{C}$ , концентрировали и экстрагировали  $\text{EA}$  (400 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали путем элюирования с помощью комбинированной флэш-хроматографии с  $\text{CH}_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$  (нейтральный) от 5/95 до 95/5 с получением **22b** (18,1 г, 76,854 ммоль, выход 95,9%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M-18]: 217,0/219,0.

Стадия 2. Синтез 2-(2-бром-5-хлор-фенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (22b).

К раствору **22a** добавляли (18,1 г, 76,85 ммоль) в ДМФА (200 мл), имидазол (7,85 г, 115,28 ммоль) и TBDMSCl (13,9 г, 92,23 ммоль) и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Добавляли  $\text{EA}$  (800 мл) и смесь промывали солевым раствором (400 мл $\times$ 2). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE) с получением **22b** (26,7 г, 76,34 ммоль, выход 99,3%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3. Синтез [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (22c).

К раствору **22b** (8,91 г, 25,6 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли  $n\text{-BuLi}$  (12,8 мл, 20,48 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота. Раствор **1Ad** (4,0 г, 10,24 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли и смесь перемешивали в течение 5 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . TLC (PE:EA=8:1) показало, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в разбавленную  $\text{HCl}$  (pH 6; pH выдерживали  $< 8$  во время процесса гашения) Смесь экстрагировали  $\text{EA}$  (200 мл $\times$ 2), объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали путем элюирования с помощью комбинированной флэш-хроматографии с  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (нейтральный) от 5/95 до 95/5 с получением **22c** (5,1 г, 8,60 ммоль, выход 84%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4. Синтез (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (22d).

К раствору **22c** (5,0 г, 8,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли DIBAL-H (16,88 мл, 25,31 ммоль) и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. TLC (PE/EA=8/1) показало, что  $\text{SM}$   $\text{Rf}=0,5$  был полностью израсходован основным продуктом  $\text{Rf}=0,4$ . Реакционную смесь выливали в разбавленную  $\text{HCl}$  (pH 6, 400 мл, поддерживая pH  $< 8$  во время процесса гашения) Смесь экстрагировали  $\text{EA}$  (300 мл $\times$ 2) и объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением неочищенного вещества **22d** (5,0 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 5. Синтез 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (22e).

К раствору **22d** (3,0 г, 5,17 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (5,17 мл, 5,17 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Реакционную смесь выливали в водную  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EA}$  (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE:EA=15:1-3:1) с получением **22e** (2 г, 4,08 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 480,1.

Стадия 6. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d] пиримидина (22f).

К раствору 22e (2,0 г, 4,16 ммоль) в ТГФ (100 мл) и добавляли трибутилфосфин (2,1 мл, 8,33 ммоль), изопропил (NE)-N-изопропоксикарбонатокарбомат (1,72 мл, 8,74 ммоль) и пиридин (0,34 мл, 4,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч.

TLC (PE/EA=3/1, Rf=0,4) показало, что исходный материал израсходован. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира/EtOAc (10:1-5:1) в качестве элюента с получением 22f (1,7 г, 3,68 ммоль, выход 88%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 462,1.

Стадия 7. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d] пиримидина (22g).

Бромид метилмагния (3,68 мл, 11,04 ммоль) добавляли по каплям к раствору ацетилацетоната железа (0,13 г, 0,37 ммоль) и 22f (1,7 г, 3,68 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. TLC (EA:PE=1:1, Rf=0,3) показало, что реакция завершилась. Насыщенный NH<sub>4</sub>Cl добавляли по каплям для гашения реакции, которую экстрагировали EA (200 мл×2), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE:EA=10:1-1:1) с получением 22g (900 мг, 1,93 ммоль, выход 52,6%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 8. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (формула I).

К раствору HCl (6,0 мл, 12 ммоль) в метаноле (10 мл) и добавляли 22g (900 мг, 2,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток перемешивали с EA (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с элюированием CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>OH) от 5/95 до 95/5. Фракции продукта экстрагировали EA (100 мл×2) и экстракты концентрировали с получением формулы I (550 мг, 1,34 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 402,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,67 (с, 1H), 7,76 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 6,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,90 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,48-4,54 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H), 2,67 (с, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ 8,86 (с, 1H), 7,77 (д, J=4 Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 6,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,90 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,49-4,53 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

Пример 2. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула I).

Добавляли 5,84 г формулы IA в круглодонную колбу объемом 250 мл. Добавляли 60 мл деионизированной воды и перемешивали в течение 5 мин с получением суспензии (pH 1,6). Медленно добавляли 2,5 мл концентрированной NH<sub>4</sub>OH (37%) и перемешивали с получением суспензии (pH 10). Перемешивали 3 ч, pH 10. Фильтровали партию, сначала промывали 200 мл воды, затем добавляли 200 мл гептана. Высушивали продукт на фильтре в печи в условиях вакуума (температура 40°C) с получением 5,20 г (98,0%) формулы I. Чистота ВЭЖХ составляла 99,7%. формулу I кристаллизовали с помощью XRPD.

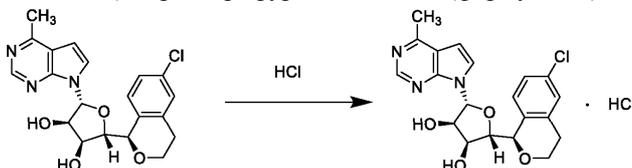
В некоторых вариантах осуществления свободное основание формулы I может иметь следующие пики XRPD (см. фиг. 21).

Угол (градусы 2-тета ± 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
6,561	13,4599	3,8
8,079	10,935	26,6
10,415	8,4866	4,3
11,456	7,7179	4,7
12,44	7,1093	21,6
14,52	6,0955	12,8
15,221	5,8162	19,9
16,221	5,4599	13,3
16,698	5,3049	13,5
18,74	4,7311	30,5
20	4,4358	7,4
21,099	4,2071	12
23,02	3,8603	100
23,978	3,7083	3,8
25,521	3,4873	6
26,096	3,4119	3,8
27,459	3,2455	10,8
28,34	3,1466	34,1
28,98	3,0786	12,6
30,82	2,8988	3
32,18	2,7793	5,9
32,899	2,7202	5,1
34,719	2,5817	6,3

Пример 3.

Твердые вещества могут быть получены путем обработки свободного основания формулы I фосфорной, серной, соляной, аскорбиновой, Z-винной кислотой, этан-1,2-дисульфоновой кислоты и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты и щавелевых кислот.

Пример 4. Синтез гидрохлоридной соли (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула IA).



К 60 мг свободного основания формулы I (0,150 ммоль) добавляли 1,5 мл дихлорметана (ДХМ) и 2,0 мл ацетонитрила и смесь перемешивали с получением прозрачного раствора. Хлористоводородная кислота (1 М раствор в изопропанол; 0,165 мл, 0,165 ммоль, 1,10 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. ДХМ удаляли при 40-45°C с получением суспензии. Суспензию перемешивали при 65°C в течение 60 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ). Осадок на фильтре высушивали при 45-48°C в условиях вакуума в течение ночи с получением 48,0 мг гидрохлоридной соли (формула IA).

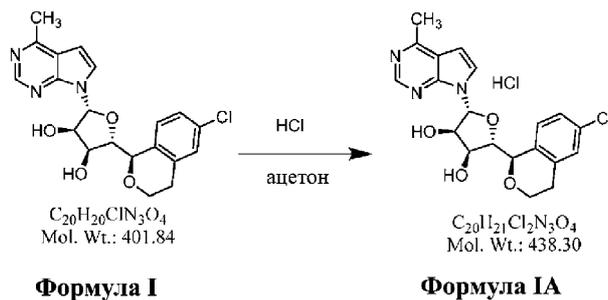
Профиль XRPD гидрохлоридной соли показан на фиг. 1.

Профиль ДСК гидрохлоридной соли показан на фиг. 2.

ТГА гидрохлоридной соли показан на фиг. 3.

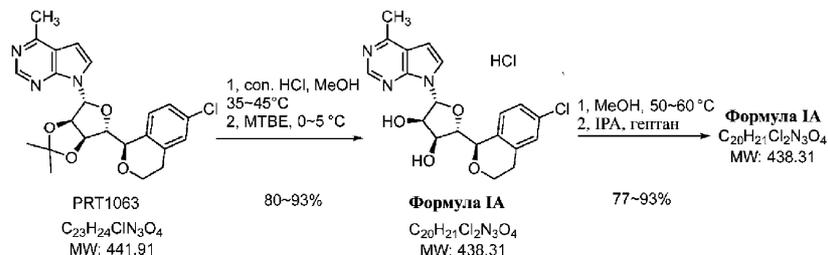
Кристаллическая соль HCl, образованная во время этой процедуры, представляет собой формулу IA-форму I.

Пример 5. Синтез гидрохлоридной соли (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула IA).



К 100,3 мг формулы I (0,25 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 4,0 мл ацетона и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли 265 мкл 1,0 М HCl в IPA (0,263 ммоль, 1,06 экв.). Полученную смесь перемешивали с получением тонкой суспензии, а затем непрерывно перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое сушили при 40°C в условиях вакуума в течение ночи с получением 98,8 мг (с получением 90,0%) соли (формулы IA). Чистота соли составляла 99,2% с помощью ВЭЖХ. Кристалличность соли подтверждали с помощью XPRD. Сравнение площади пика ВЭЖХ соли и свободного основания показало, что соотношение свободного основания и соляной кислоты составляло приблизительно 1:1.

Пример 6. Синтез гидрохлоридной соли (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула IA).



Для очистки и высушивания RBF загружали неочищенный PRT1063, 3476,2 г, (содержащий 1829,0 г TPR1063 на основании теоретического выхода предыдущих стадий) и MeOH (18,3 л). После загрузки конц. HCl (1720 мл, 5,0 экв.) в реактор, полученный раствор перемешивали при 35-45°C в течение приблизительно 8 ч. В реакционную смесь добавляли МТБЭ (55,0 л) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 2 ч. Суспензию охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение приблизительно 1 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре переносили обратно в RBF-МТБЭ (9,1 л) загружали, и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5-1 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали МТБЭ (3,7 л). Затем осадок на фильтре высушивали на воронке вакуумом для NLT 2 ч.

Повторная кристаллизация формулы IA: Для очистки и высушивания в RBF загружали формулу IA (1500 г) и MeOH (15 л). Смесь нагревали до 50-60°C и перемешивали с образованием прозрачного раствора. Раствор охлаждали до 20-30°C и фильтровали через воронку из обожженного стекла. Фильтрат переносили в чистый и высушенный реактор, и регистрировали объем фильтрата в реакторе. Воронку промывали MeOH (3,0 л). Эту промывку MeOH использовали для промывания колбы для приема фильтрата перед добавлением в реактор. Оборудование для перегонки собирали в реактор. Отфильтрованный раствор в реакторе нагревали с обратным холодильником и собирали дистиллят. При поддержании перегонки в реакторе IPA (15 л) постепенно добавляли в реактор со скоростью, необходимой для поддержания исходного зарегистрированного объема раствора. После добавления IPA в реактор постепенно добавляли гептан (22,5 л) до тех пор, пока внутренний объем не достиг зарегистрированного объема. Нагревание останавливали, и суспензию охлаждали до 15-25°C. Суспензию перемешивали при 15-25°C в течение приблизительно 2 ч. Отфильтровывали партию, и осадок на фильтре промывали гептаном (4,5 л). Продукт высушивали на фильтре для NLT 2 ч путем нагнетания воздуха через фильтровальный осадок. Фильтровальный осадок переносили в лотки и высушивали в печи при 50°C в условиях вакуума до постоянной массы.

Пример 7.

Полиморфные формы формулы IA были идентифицированы, как описано ниже. Эти полиморфы - формула IA-форма I, формула IA-форма II, формула IA-форма IIa, формула IA-форма III, формула IA-форма IV - могут быть получены с использованием способов, описанных ниже. Растворимость соли HCl при  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  и при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Добавляли 3 мл тестируемого растворителя в 4 мл флакон, формулу IA добавляли до получения мутного раствора при  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ . В мутный раствор добавляли около 30 мг дополнительной формулы IA. Смесь перемешивали при  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение выходных, в течение которых температурой управляли с помощью регулятора температуры IKA® ETS-D5 и базового устройства безопасности RCT IKA®. Смесь фильтровали с использованием шприцевого фильтра (PTFE, 0,22 мкл, 13 мм, Agela Technologies Inc.). Насыщенный раствор переносили в флакон ВЭЖХ, разбавляли метанолом и анализировали с помощью ВЭЖХ.

Добавляли 2 мл тестируемого растворителя в 4 мл флакон, формулу IA добавляли до получения мутного раствора при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$ . В мутный раствор добавляли около 30 мг дополнительной формулы IA. Смесь перемешивали при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 24 ч, в течение которого температурой управляли с помощью регулятора температуры IKA® ETS-D5 и базового устройства безопасности RCT IKA®. Смесь фильтровали с использованием шприцевого фильтра (PTFE, 0,22 мкл, 13 мм, Agela Technologies Inc.). Насыщенный раствор переносили в флакон ВЭЖХ, разбавляли метанолом и анализировали с помощью

ВЭЖХ. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8

Растворитель	Растворимость	
	при $21 \pm 1$ °C (мг/мл)	при $50 \pm 1$ °C (мг/мл)
MeCN	0,69	1,05
Метанол	> 50	> 50
EtOH	7,64	10,80
EtOAc	0,12	0,16
IPAc	0,16	0,24
IPA	0,96	1,99
Вода	14,68	43,76

Уравновешивание фаз при  $25 \pm 1$  °C и при  $50 \pm 1$  °C исследования по уравновешиванию фаз были разработаны для получения информации о преобладающей кристаллической форме, формулу IA уравновешивали в растворителях при  $25 \pm 1$  °C и при  $50 \pm 1$  °C. Температурой управляли с помощью регулятора температуры IKA® ETS-D5 и базового устройства безопасности RCT IKA®.

К около 3 мл растворителя добавляли формулу IA формы I до получения мутного раствора, затем в мутный раствор добавляли около 20 мг дополнительной формулы IA формы I. Смесь перемешивали при  $25 \pm 1$  °C и при  $50 \pm 1$  °C в течение 2,0 дней. Твердое вещество фильтровали и анализировали с помощью XRPD.

В этих экспериментах полиморфная форма II (формула IA-форма II) была получена из уравновешивания фаз в этаноле при 25 °C, а полиморфную форму III (формула IA-форма III) получали из воды при 21 °C (табл. 2). В результате уравновешивания фаз при  $50 \pm 1$  °C (табл. 3) получали полиморфную форму III из воды, а форма I была получена из других растворителей. Результаты представлены в табл. 9.

Таблица 9

Растворитель	Полученная полиморфная форма	
	$25 \pm 1$ °C	$50 \pm 1$ °C
ацетонитрил	I	I
метанол	I	I
этанол	II	I
Этилацетат	I	I
Изопропилацетат	I	I
изопропанол	I	I
вода	III	III

Исследования испарения.

Были проведены исследования испарения для идентификации преобладающей кристаллической формы при неконтролируемом испарении. Эксперименты, которые не приводили к получению каких-либо твердых частиц (т.е. прозрачные тонкие пленки и масла), дополнительно не исследовали. XRPD использовали для исследования морфологии твердого состояния кристаллических форм образцов испарения при 20 и 50 °C. В этих исследованиях насыщенный раствор, полученный из формулы IA-формы I, выпаривали. Результаты представлены в табл. 10.

Таблица 10

Растворитель	Полученная полиморфная форма	
	$20 \pm 1$ °C	$50 \pm 1$ °C
ацетонитрил	Н/Д	Н/Д
метанол	I	I
этанол	I	I
Этилацетат	Н/Д	Н/Д
Изопропилацетат	Н/Д	Н/Д
изопропанол	IV	IV (см. фиг. 11)
вода	Н/Д	Н/Д

Эксперименты по добавлению антирастворителя.

Насыщенный раствор или почти насыщенные растворы формулы IA получали путем добавления формулы IA-формы I к растворителю. Антирастворитель добавляли, чтобы вызвать осаждение. В качестве антирастворителей использовали гексан, гептан, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), толуол, этилацетат, ацетон, метилэтилкетон (МЭК), изопропанол (IPA), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил и изо-

пропилацетат (IPAc). Эксперименты, которые не продуцируют твердые частицы в виде частиц при добавлении антирастворителя, дополнительно не изучены. Результаты представлены ниже в табл. 11.

Таблица 11

Антирастворитель (мл)	Растворитель (мл)	Полученная полиморфная форма
МТБЭ (1,2)	MeOH (0,6)	IV
IPAc (1,2)	MeOH (0,6)	IV
IPA (2,5)	MeOH (0,6)	IV
EtOAc (1,5)	MeOH (0,6)	IV
ТГФ (2,8)	MeOH (0,6)	IV
МЭК (2,8)	MeOH (0,6)	I
Ацетон (2,8)	MeOH (0,6)	I
Толуол (3,0)	MeOH (0,6)	Н/Д
Ацетонитрил (3,0)	MeOH (0,6)	Н/Д
МТБЭ (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Гептан (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Гексаны (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Толуол (4,5)	EtOH (2,5)	Н/Д
Цикло-гексан (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Этилацетат (4,0)	EtOH (2,5)	Н/Д
Гептан (3,5)	IPA (3,0)	IV
Гексаны (3,5)	IPA (3,0)	IV
МТБЭ (5,0)	IPA (3,0)	Н/Д
THF (4,0)	Вода (2,5)	Н/Д
IPA (4,0)	Вода (2,5)	Н/Д
1-пропанол (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д
Ацетон (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д
Ацетонитрил (4,0)	Вода (2,5)	Н/Д
МЭК (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д
1,4-диоксан (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д

Эксперименты с обратным добавлением.

Насыщенные или почти насыщенные растворы формулы IA получали из формулы IA-формы I в растворителе. Затем этот раствор добавляли к большему объему смешиваемого антирастворителя. Гексан, гептан, МТБЭ, толуол, этилацетат, ацетон, МЭК, IPA, ТГФ, ацетонитрил и IPAc использовали в качестве антирастворителей. Эксперименты, которые не продуцируют твердые частицы в виде частиц после добавления к антирастворителю, не были изучены дополнительно. Результаты представлены ниже в табл. 12.

Таблица 12

Антирастворитель (мл)	Растворитель (мл)	Полученная полиморфная форма
МТБЭ (2,8)	MeOH (0,5)	IV
IPAc (2,5)	MeOH (0,5)	IV
IPA (3,0)	MeOH (0,8)	IV
EtOAc (2,5)	MeOH (0,6)	IV
THF (2,5)	MeOH (0,6)	IV
Толуол (3,0)	MeOH (0,8)	Н/Д
МЭК (2,8)	MeOH (0,6)	Н/Д
Ацетон (3,0)	MeOH (0,6)	I
МТБЭ (4,3)	EtOH (2,5)	IV
Гептан (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Гексаны (4,0)	EtOH (2,5)	IV
IPAc (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Толуол (4,5)	EtOH (2,5)	Н/Д
Циклогексан (4,0)	EtOH (2,5)	IV
Этилацетат	EtOH (2,5)	Н/Д
Гептаны (6,5)	IPA (3,0)	IV
Гексаны (6,5)	IPA (3,0)	IV
МТБЭ (8,0)	IPA (3,0)	IV
THF (4,0)	Вода (2,5)	Н/Д
IPA (4,0)	Вода (2,5)	Н/Д
1-пропанол (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д
Ацетон (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д
Ацетонитрил (4,0)	Вода (2,5)	Н/Д
МЭК (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д
1,4-диоксан (4,0)	Вода (2,0)	Н/Д

Охлаждение насыщенных растворов.

Насыщенные или почти насыщенные растворы формулы IA-формы I в метаноле или этаноле готовили при комнатной температуре и гасили при около  $-40^{\circ}\text{C}$ . Насыщенный раствор в воде готовили при  $35^{\circ}\text{C}$  и его гасили при около  $5^{\circ}\text{C}$ . Оба эксперимента были разработаны, чтобы вызвать осаждение более высоких энергетических форм. Результаты этих экспериментов приведены ниже в табл. 13.

Таблица 13

Растворитель (мл)	Полученная полиморфная форма
MeOH	Н/Д
EtOH	II
вода	III

Конкурентный эксперимент с суспензией

Чтобы оценить трансформацию твердых форм формулы IA, конкурентный эксперимент с суспензией проводили следующим образом, формулу IA добавляли в смесь растворителей до образования насыщенного раствора. Затем добавляли еще 8 мг формулы IA-формы I в дополнение к 8 мг каждой формулы IA-формы IIa, формулы IA-формы III и формулы IA-формы IV. Суспензию перемешивали и анализировали с помощью XRPD в различных временных точках, включая в течение ночи и 24 ч. Результаты представлены в табл. 14.

Таблица 14

Растворитель	Полученная полиморфная форма	
	Твердотельная форма (после ночи)	Твердотельная форма (после 24 ч)
MeOH/IPA (40/60)	I	I
MeOH/IPA (20/80)	I	I
MeOH/IPA/гептан (30/50/20)	I	I
Этилацетат	Н/Д	Н/Д
Изопропилацетат	Н/Д	Н/Д
изопропанол	IV	IV
вода	Н/Д	Н/Д

Типичные процедуры синтеза.

Формула IA-форма II.

К приблизительно 3 мл насыщенного лекарственного вещества, приготовленного в этаноле, добавляли приблизительно 50 мг лекарственного вещества с последующим перемешиванием при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней, фильтровали, высушивали на воздухе в вытяжном шкафу в течение 24 ч и анализировали с помощью XRPD в виде формулы IA-формы II. См. фиг. 4, фиг. 5 3,0 мл насыщенного раствора в этаноле охлаждали одновременно с гашением до  $-20^\circ\text{C}$  и выдерживали при температуре в течение 30 мин с получением суспензии, которую фильтровали и высушивали на воздухе. Твердое вещество анализировали с помощью XRPD и распределяли как формулу IA-форму II.

Формула IA-форма IIIa.

Формулу IA-форму IIIa получали путем сушки формулы IA-формы II в условиях вакуума при  $48-50^\circ\text{C}$  в течение 24 ч.

Формула IA-форма III.

К приблизительно 3 мл насыщенного лекарственного вещества, приготовленного в воде, добавляли приблизительно 50 мг лекарственного вещества с последующим перемешиванием при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней, фильтровали, высушивали на воздухе в вытяжном шкафу в течение 24 ч и анализировали с помощью XRPD в виде формулы IA-формы III. См. фиг. 8, 10.

3,0 мл насыщенного раствора в воде охлаждали одновременно с гашением до  $2-3^\circ\text{C}$  и выдерживали при указанной температуре в течение 1,0 ч с получением суспензии, которую фильтровали и высушивали на воздухе. Твердое вещество анализировали с помощью XRPD и распределяли как формулу IA-форму III. См. фиг. 9.

Формула IA-форма IV.

К 2,5 мл этилацетата добавляли 0,6 мл раствора лекарственного вещества, полученного в MeOH (50 мг/мл), с последующим перемешиванием около 5 мин, из которого твердое вещество отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD в виде формулы IA-формы IV. См. фиг. 12 и 13.

К 0,6 мл раствора лекарственного вещества, полученного в MeOH (50 мг/мл), добавляли 1,5 мл этилацетата с последующим перемешиванием приблизительно 5 мин, из которого твердое вещество отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD в виде формулы IA-формы IV.

Пример 8. Синтез фосфатной соли (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула IB).

К 50 мг свободного основания формулы I (0,125 ммоль) добавляли 1,5 мл изопропанола (IPA) и 1,0 мл дихлорметана (ДХМ) и смесь перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли фосфорную кислоту (1 М раствор в IPA; 0,15 мл, 0,15 ммоль, 1,20 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. ДХМ удаляли при  $40^\circ\text{C}$  с получением суспензии. Суспензию перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 60 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ). Осадок на фильтре высушивали при  $45-48^\circ\text{C}$  в условиях вакуума в течение ночи с получением фосфатной соли (формула III).

XRPD этой фосфатной соли показана на фиг. 14B.

ДСК этой фосфатной соли показан на фиг. 15B.

ТГА этой фосфатной соли показан на фиг. 16B.

Пример 9. Синтез фосфатной соли (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула IB).

К 100,6 мг свободного основания формулы I (0,25 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 4,0 мл EtOH. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. 263 мкл 1,0 М  $\text{H}_3\text{PO}_4$  добавляли в IPA (0,263 ммоль, 1,06 экв.). Полученную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи, а затем фильтровали с получением твердого вещества. Осадок на фильтре высушивали при  $40^\circ\text{C}$  в условиях вакуума в течение ночи с полу-

чением 86,7 мг (69,3%) соли. Чистота соли составляла 98,5% с помощью ВЭЖХ. Сравнение площади пика ВЭЖХ соли и свободного основания указывало на то, что соотношение свободного основания и фосфорной кислоты составляло приблизительно 2:1.

ХРПД этой фосфатной соли показана на фиг. 14А.

ДСК этой фосфатной соли показан на фиг. 15 А.

ТГА этой фосфатной соли показан на фиг. 16А.

Пример 10. Синтез тартратной соли (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (формула IC).

К 40,5 мг Z-винной кислоты (0,263 ммоль, 1,05 экв.) добавляли 100,2 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.) формулы I. 4,0 мл 2-бутанона и полученную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое промывали 2,5 мл МТБЭ. Осадок на фильтре высушивали при 40°C в условиях вакуума в течение ночи с получением 68,8 мг (с получением 50,0%) тартратной соли.

Стехиометрическое соотношение соли между формулой I и винной кислотой определяли с помощью ее спектра <sup>1</sup>H ЯМР (фигура 20) как 2:1 (400 МГц в ДМСО-d<sub>6</sub>).

ХРПД этой тартратной соли показана на фиг. 17.

ДСК этой тартратной соли показана на фиг. 18.

ТГА этой тартратной соли показан на фиг. 19.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР тартратной соли показан на фиг. 20.

Инструментальные методы.

Порошковая дифракционная рентгенограмма (ХРПД).

ХРПД-образцы также можно получить с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра (ХРПД) Rigaku MiniFlex. Рентгеновское излучение исходит от меди (Cu) при 1,54056 Å с K<sub>β</sub> фильтром. Мощность рентгеновского излучения: 30 кВ, 15 мА.

Термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

Профили ТГА можно собирать с использованием ТГА Q500 от TA Instruments с использованием скорости сканирования 20°C/мин.

ДСК также можно получить с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модели Q20 с автоматическим пробоотборником, с использованием скорости сканирования 10°C/мин и потока газообразного азота при 50 мл/мин.

Протокол биохимического анализа.

Соединения были солубилизованы и 3 раза разведены в 100% ДМСО. Эти разбавленные соединения дополнительно разбавляли в буфере для анализа (20 mM Tris-HCl, pH 8,0, 50 mM NaCl, 0,002% Tween20, 1 mM TCEP, 1% ДМСО) для 10 доз режима IC<sub>50</sub> в концентрации в 10 раз выше требуемой концентрации анализа.

Стандартные реакции проводили в общем объеме 30 мкл в буфере для анализа с 300 нМ гистон H4 на основе AcH 4-23 (Apaspec: AS-65002) в качестве субстрата. К этому добавляли комплекс PRMT5/MEP50, разведенный с получением конечной концентрации анализа 2,5 нМ, и соединениям давали предварительно инкубироваться в течение 20 мин при 37°C. Реакционную смесь инициировали добавлением S-[3Н-метил]аденозил-L-метионина (PerkinElmer: NET155001MC) до конечной концентрации 1 мкМ. После 30-минутной инкубации при 37°C реакцию останавливали добавлением 25 мкл 8 М гуанидина HCl. Получали гранулы стрептавидина YSI SPA (PerkinElmer: RPNQ0012) при 0,3 мг/мл в буфере для анализа. В каждую реакцию добавляли 150 мкл суспензии гранул SPA и инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 30 мин. Планшет центрифугировали при 100×g в течение 30 с перед считыванием в сцинтилляционном счетчике. Значения IC<sub>50</sub> определяли путем подгонки данных к стандартным 4 параметрам с помощью Hill Slope с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. См. табл. 15 ниже (PRMT5 IC<sub>50</sub>).

Протокол клеточного анализа.

Обработка клеток и вестерн-блоттинг для обнаружения меток симметричного ди-метиларгинина (sDMA).

Титрование соединения и клеточная культура: Соединения растворяли в ДМСО с получением 10 mM исходного раствора и дополнительно проводили 3-кратные разведения для получения рабочих исходных растворов сверху на 1 mM. Клетки Granta-519 поддерживали в PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV) с добавлением 10 об./об.% FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03) а клетки U-87 MG поддерживали в DMEM (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-013-CV) с 10% FBS и 2 mM глутамина (Corning Cellgro, № по каталогу 25005CV).

Для определения значений ингибирования фермента IC<sub>50</sub> в клетках Granta-519 и U-87 MG использовали анализ вестерн-блоттинга. В день до эксперимента клетки Granta-519 пропускали до плотности 0,5×10<sup>6</sup> клеток/мл. Клетки U-87 MG трипсинизировали и 4×10<sup>5</sup> клеток высевали в 6-луночные планшеты и оставляли для выращивания в течение ночи. На следующий день клетки Granta-519 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 4 мин, повторно суспендировали в свежей среде при 0,5×10<sup>6</sup> клеток/мл и 3 мл

культуры ( $1,5 \times 10^6$  клеток) высевали в 6-луночный планшет. Восьмиточечные 3-кратные последовательные разбавления рабочих исходных растворов соединения добавляли к клеткам (3 мкл, разбавление 1:1000, концентрация ДМСО составляла 0,1 %; конечная верхняя концентрация в 1 мкМ) и инкубировали в течение 3 дней. Клетки, инкубированные с ДМСО, использовали для контроля несущей средой.

Клетки собирали через 3 дня, ресуспендировали в 15 мкл PBS, лизированном в 4% SDS и гомогенизированном путем пропускания через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу: HCR003). Общие концентрации белка определяли с помощью анализа BCA (ThermoFisher Scientific, № по каталогу: 23225). Лизаты смешивали с 5× буферным раствором Laemmi и кипятили в течение 5 мин. Сорок мкг общего белка отделяли на гелях SDS-PAGE (Bio-Rad, № по каталогу: 4568083, 4568043), переносили в мембрану PVDF, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, № по каталогу: 1706404) в TBS с 0,1 об./об.% Tween 20 (TBST) в течение 1 ч при комнатной температуре (КТ) и инкубировали с первичными антителами (sDMA: Cell signaling, № по каталогу: 13222, 1:3000; P-Актин: сигма, № по каталогу: 1:5000) в 5% сухом молоке в TBST при 4°C в течение ночи. На следующий день мембраны промывали TBST, 5×5 мин и инкубировали с конъюгированным с HRP вторичным антителом (GE Healthcare; № по каталогу: NA934-1ML, NA931-1ML; 1:5000) в течение 2 ч при комнатной температуре с последующим добавлением 5×5 мин промывки TBST и инкубацией с субстратами ECL (Bio-Rad, № по каталогу: 1705061, 1705062). Хемиллюминесцентный сигнал был захвачен с помощью системы клеточной визуализации Fluochem HD2 (Proteinsimple). Полосы SmD3me2s количественно оценивали с помощью ImageJ. Сигналы нормировали с помощью контроля P-актина и ДМСО. Значения  $IC_{50}$  рассчитывали с использованием Graphpad Prism ([ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом - изменяемый наклон). См. табл. 15, ниже (sDMA  $IC_{50}$ ).

Анализ пролиферации клеток для определения  $IC_{50}$  в клетках Granta-519 и U-87 MG.

В день до эксперимента клетки Granta-519 пропускали до плотности  $0,5 \times 10^6$  клеток/мл. Клетки U-87 MG трипсинизировали и 2000 клеток высевали в 96-луночные планшеты и оставляли для выращивания в течение ночи. В день эксперимента (день 0) клетки Granta-519 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 4 мин, ресуспендировали в свежей среде до  $0,5 \times 10^6$  клетки/мл и 190 мкл клеток добавляли в 96-луночные планшеты. Для клеток U-87 MG старую среду удаляли и заменяли на 190 мкл свежей среды. Рабочие исходные растворы сначала разводили при 1:50 свежей средой в 96-луночном планшете и 10 мкл разбавленных лекарственных средств добавляли в 96-луночные планшеты, содержащие клетки, и инкубировали в течение 3 дней. ДМСО использовали для контроля несущей средой.

Через один день 3,50 мкл клеток Granta-519 переносили в новый 96-луночный планшет и добавляли 140 мкл свежей среды. Для клеток U-87 MG старую среду удаляли и заменяли на 190 мкл свежей среды. Рабочие исходные растворы разводили при 1:50 свежей средой и 10 мкл разбавленных лекарственных средств добавляли к клеткам и инкубировали в течение 3 дополнительных дней. Тот же процесс повторяли в день 6. Клетки оставляли расти в течение дополнительных 4 дней.

На 10 день 100 мкл клеток Granta-519 переносили в новый 96-луночный планшет и добавляли 10 мкл раствора Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Jojindo, СК04-13). Для клеток U-87 MG старую среду удаляли и заменяли на 100 мкл свежей среды и добавляли 10 мкл раствора ССК-8. Планшеты инкубировали в  $CO_2$  инкубаторе в течение 2 ч (клетки Granta-519) или 30 мин (клетки U-87 MG) и значения  $OD_{450}$  измеряли с помощью планшет-ридера (микропланшет-ридер iMark, Bio-Rad). Процент жизнеспособных клеток относительно контроля несущей средой ДМСО рассчитывали и наносили на график в Graphpad Prism ([ингибитор] по сравнению с нормализованным ответом - изменяемый наклон) для определения пролиферации значений  $IC_{50}$  на 10 день. См табл. 15 ниже (пролиф.  $IC_{50}$ ).

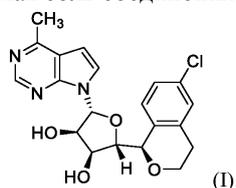
Таблица 15

Биохимическая и клеточная активность в клеточной линии U-87 MG  
[линия клеток Granta-519]

Прим. №	PRMT5 $IC_{50}$ мкМ	PRMT5 $IC_{50}$ N	sDMA $IC_{50}$ мкМ	sDMA $IC_{50}$ N	Пролиф. $IC_{50}$ μМ	Пролиф. $IC_{50}$ N
Формула I (свободное основание)	0,0048	2	0,0176	2	0,054	3

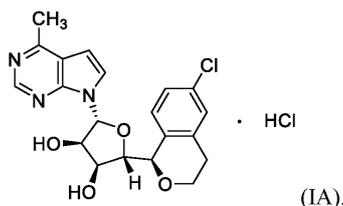
В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к следующим аспектам:

Аспект 1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I:



Аспект 2. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, в которой соль представляет собой гид-

рохлоридную соль, формула IA.



Аспект 3. Кристаллическая форма гидрохлоридной соли по аспекту 2.

Аспект 4. Кристаллическая форма по аспекту 3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму I.

Аспект 5. Кристаллическая форма по аспекту 3 или 4, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 1.

Аспект 6. Кристаллическая форма по аспектам 3, 4 или 5, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 23,8 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 7. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3-6, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 21,2 и 23,8 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 8. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3-7, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 21,2, 23,8, 27,0 и 32,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 9. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3-8, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 2 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 10. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3-9, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 244°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 11. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3-10, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 3 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

Аспект 12. Кристаллическая форма по аспекту 3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму II.

Аспект 13. Кристаллическая форма по аспекту 3 или 12, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 4.

Аспект 14. Кристаллическая форма по аспектам 3, 12 или 13, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 25,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 15. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 12-14, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 14,8, 17,5 и 25,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 16. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 12-15, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 14,8, 17,5, 18,4, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 17. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 12-16, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 5 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

Аспект 18. Кристаллическая форма по аспекту 3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форма IIa.

Аспект 19. Кристаллическая форма по аспекту 3 или 18, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 6.

Аспект 20. Кристаллическая форма по аспектам 3, 18 или 19, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 26,1 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 21. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 18-20, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 14,0, 14,9 и 26,1 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 22. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 18-21, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 12,5, 14,0, 14,9, 18,4 и 26,1 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda = 1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 23. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 18-22, характеризующаяся по су-

шеству такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 7 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 24. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 18-23, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 199°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 25. Кристаллическая форма по аспекту 3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму III.

Аспект 26. Кристаллическая форма по аспекту 3 или 25, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 8.

Аспект 27. Кристаллическая форма по аспектам 3, 25 или 26, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 8,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 28. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 25-27, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 8,1 и 23,3 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 29. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 25-28, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 8,1, 12,5, 13,7, 14,5, 16,2, 18,8, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 30. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 25-29, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 9 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 31. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 25-30, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 121°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 32. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 25-31, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 10 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

Аспект 33. Кристаллическая форма по аспекту 3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму IV.

Аспект 34. Кристаллическая форма по аспекту 3 или 33, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 11.

Аспект 35. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 33 или 34, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 4,0 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 36. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 33-35, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 4,0 и 22,7 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 37. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 33-36, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 4,0, 22,7 и 27,8 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 38. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 33-37, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 12 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 39. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3 или 33-38, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 169°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 40. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 33-39, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 13 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

Аспект 41. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, в которой соль представляет собой фосфатную соль, формула III.

Аспект 42. Кристаллическая форма фосфатной соли по аспекту 41.

Аспект 43. Кристаллическая форма по аспекту 42, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу III-форму I.

Аспект 44. Кристаллическая форма по аспекту 42 или 43, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 14A.

Аспект 45. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42-44, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 24,9 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 46. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42-45, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,2, 19,6, 24,9 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по

шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 47. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42-46, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,2, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 48. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42-47, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 15А при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 49. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42-48, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 201°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 50. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42-49, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 16А при нагревании со скоростью 20°C/мин.

Аспект 51. Кристаллическая форма по аспекту 42, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу III-форму II.

Аспект 52. Кристаллическая форма по аспекту 42 или 51, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 14В.

Аспект 53. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42 или 51, 52, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 24,6 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 54. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42 или 51-53, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 19,3, 24,6 и 27,4 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 55. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42 или 51-54, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 19,3, 22,3, 23,6, 24,6 и 27,4 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 56. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42 или 51-55, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 15В при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 57. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42 или 51-56, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 229°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 58. Кристаллическая форма по любому из аспектов 42 или 51-57, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 16В при нагревании со скоростью 20°C/мин.

Аспект 59. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, в которой соль представляет собой тартратную соль, формула IC.

Аспект 60. Кристаллическая форма по аспекту 59, в которой указанная тартратная соль является кристаллической.

Аспект 61. Кристаллическая форма по аспекту 59 или 60, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 17.

Аспект 62. Кристаллическая форма по любому из аспектов 59-61, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 18,4 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 63. Кристаллическая форма по любому из аспектов 59-62, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,4, 19,9 и 21,5 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 64. Кристаллическая форма по любому из аспектов 59-63, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,4, 19,4, 19,9, 21,5 и 26,3 градуса  $\pm 0,2$  градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

Аспект 65. Кристаллическая форма по любому из аспектов 59-64, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 18 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 66. Кристаллическая форма по любому из аспектов 59-65, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 190°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

Аспект 67. Кристаллическая форма по любому из аспектов 59-66, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 19 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

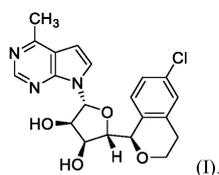
Аспект 68. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль и/или кристаллическую форму по любому из аспектов 1-67 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Аспект 69. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с aberrантной активностью PRMT5 у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли и/или кристаллической формы по любому из аспектов 1-67.

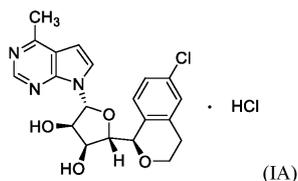
Аспект 70. Способ по аспекту 69, в котором заболевание или расстройство, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), плоскоклеточный рак, гемоглобинопатии, такие как  $\beta$ -талассемия и серповидно-клеточная анемия (СКА), виды рака с делецией гена CDKN2A; видов рака с делецией гена 9P; видов рака с делецией гена MTPA; видов рака, вызванного мутацией гена сплайсома, глиобластомы, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака головы и шеи, рака мочевого пузыря или гепатоцеллюлярной карциномы.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I:



2. Фармацевтически приемлемая соль по п.1, в которой соль представляет собой гидрохлоридную соль, формула IA.



3. Кристаллическая форма гидрохлоридной соли по п.2.

4. Кристаллическая форма по п.3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму I.

5. Кристаллическая форма по п.3 или 4, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 1.

6. Кристаллическая форма по пп.3, 4 или 5, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 23,8 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

7. Кристаллическая форма по любому из пп.3-6, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 21,2 и 23,8 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

8. Кристаллическая форма по любому из пп.3-7, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 21,2, 23,8, 27,0 и 32,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

9. Кристаллическая форма по любому из пп.3-8, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 2 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

10. Кристаллическая форма по любому из пп.3-9, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 244°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

11. Кристаллическая форма по любому из пп.3-10, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 3 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

12. Кристаллическая форма по п.3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму I.

13. Кристаллическая форма по п.3 или 12, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 4.

14. Кристаллическая форма по пп.3, 12 или 13, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 25,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

15. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 12-14, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 14,8, 17,5 и 25,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

16. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 12-15, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 14,8, 17,5, 18,4, 24,0, 25,5, 28,0 и 28,7 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

17. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 12-16, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 5 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

18. Кристаллическая форма по п.3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму IIa.

19. Кристаллическая форма по п.3 или 18, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 6.

20. Кристаллическая форма по пп.3, 18 или 19, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 26,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

21. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 18-20, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 14,0, 14,9 и 26,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

22. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 18-21, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 12,5, 14,0, 14,9, 18,4 и 26,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

23. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 18-22, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 7 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

24. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 18-23, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 199°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

25. Кристаллическая форма по п.3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму III.

26. Кристаллическая форма по п.3 или 25, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 8.

27. Кристаллическая форма по пп.3, 25 или 26, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 8,1 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

28. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 25-27, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 8,1 и 23,3 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

29. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 25-28, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 8,1, 12,5, 13,7, 14,5, 16,2, 18,8, 23,3 и 24,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

30. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 25-29, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 9 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

31. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 25-30, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 121°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

32. Кристаллическая форма по любому из пп.3, 25-31, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 10 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

33. Кристаллическая форма по п.3, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу IA-форму IV.

34. Кристаллическая форма по п.3 или 33, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 11.

35. Кристаллическая форма по любому из пп.3, 33 или 34, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 4,0 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

36. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 33-35, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 4,0 и 22,7 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

37. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 33-36, характеризующаяся порошковой дифрак-

ционной рентгенограммой, содержащей пики при 4,0, 22,7 и 27,8 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

38. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 33-37, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 12 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

39. Кристаллическая форма по любому из пп.3 или 33-38, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 169°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

40. Кристаллическая форма по любому из пп.3, 33-39, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 13 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

41. Фармацевтически приемлемая соль по п.1, в которой соль представляет собой фосфатную соль.

42. Кристаллическая форма фосфатной соли по п.41.

43. Кристаллическая форма по п.42, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу III-форму I.

44. Кристаллическая форма по п.42 или 43, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 14А.

45. Кристаллическая форма по любому из пп.42-44, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 24,9 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

46. Кристаллическая форма по любому из пп.42-45, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,2, 19,6, 24,9 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

47. Кристаллическая форма по любому из пп.42-46, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,2, 19,6, 24,9, 25,7 и 27,0 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

48. Кристаллическая форма по любому из пп.42-47, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 15А при нагревании со скоростью 10°C/мин.

49. Кристаллическая форма по любому из пп.42-48, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 201°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

50. Кристаллическая форма по любому из пп.42-49, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 16А при нагревании со скоростью 20°C/мин.

51. Кристаллическая форма по п.42, в которой указанная кристаллическая форма представляет собой формулу III-форму II.

52. Кристаллическая форма по п.42 или 51, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 14В.

53. Кристаллическая форма по любому из пп.42 или 51, 52, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 24,6 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

54. Кристаллическая форма по любому из пп.42 или 51-53, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 19,3, 24,6 и 27,4 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

55. Кристаллическая форма по любому из пп.42 или 51-54, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 19,3, 22,3, 23,6, 24,6 и 27,4 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

56. Кристаллическая форма по любому из пп.42 или 51-55, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 15В при нагревании со скоростью 10°C/мин.

57. Кристаллическая форма по любому из пп.42 или 51-56, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 229°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

58. Кристаллическая форма по любому из пп.42, 51-57, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 16В при нагревании со скоростью 20°C/мин.

59. Фармацевтически приемлемая соль по п.1, в которой соль представляет собой тартратную соль.

60. Кристаллическая форма тартратной соли по п.59.

61. Кристаллическая форма по п.60, характеризующаяся по существу такой порошковой дифракционной рентгенограммой, как показано на фиг. 17.

62. Кристаллическая форма по любому из пп.60, 61, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пик при 18,4 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с  $\lambda=1,54$  ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

бда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

63. Кристаллическая форма по любому из пп.60-62, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,4, 19,9 и 21,5 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

64. Кристаллическая форма по любому из пп.60-63, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей пики при 18,4, 19,4, 19,9, 21,5 и 26,3 градуса  $\pm$  0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда=1,54 ангстрем (Cu K $\alpha$ ).

65. Кристаллическая форма по любому из пп.60-64, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 18 при нагревании со скоростью 10°C/мин.

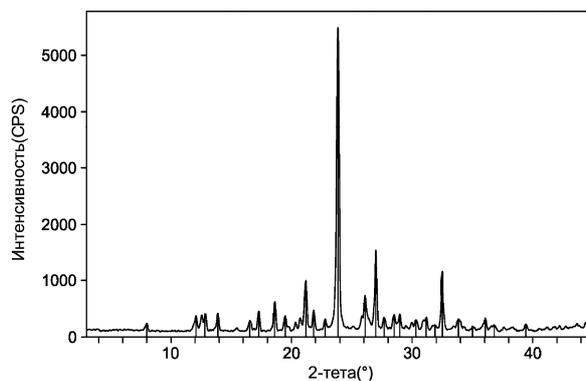
66. Кристаллическая форма по любому из пп.60-65, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 190°C при нагревании со скоростью 10°C/мин.

67. Кристаллическая форма по любому из пп.60-66, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 19 при нагревании со скоростью 20°C/мин.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль и/или кристаллическую форму по любому из пп.1-67 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

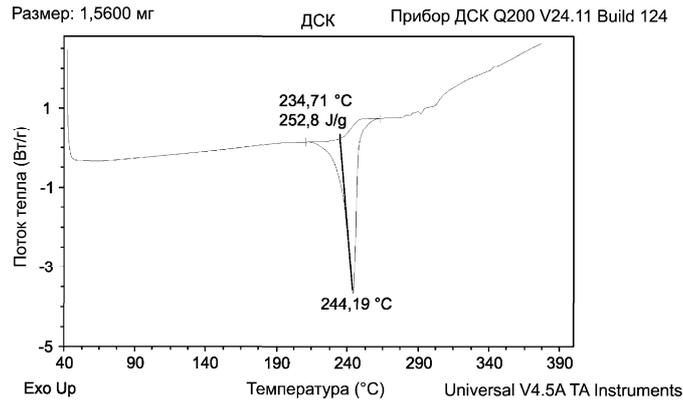
69. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с aberrантной активностью PRMT5 у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли и/или кристаллической формы по любому из пп.1-67.

70. Способ по п.69, в котором заболевание или расстройство, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, предпочтительно острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), плоскоклеточный рак, гемоглобинопатии, предпочтительно  $\beta$ -талассемию и серповидноклеточную анемию (СКА), виды рака с делецией гена CDKN2A; виды рака с делецией гена 9P; виды рака с делецией гена MTAР; виды рака, вызванного мутацией гена сплайсома, глиобластома, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярную карциному, аденокистозную карциному (АКК), первичную лимфому центральной нервной системы, рак фаллопиевой трубы или неходжкинскую лимфому.

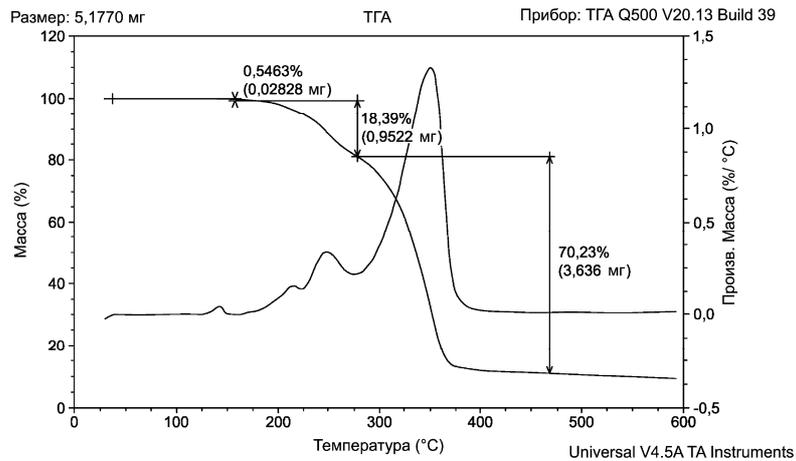


Фиг. 1

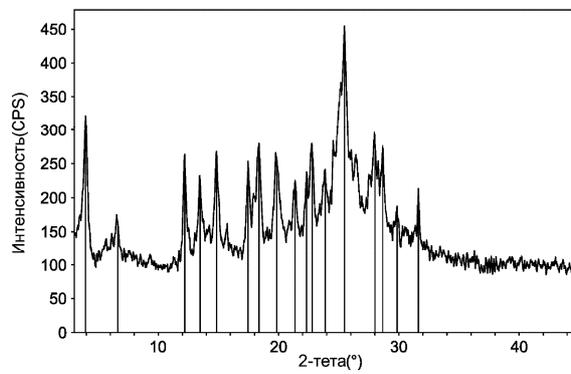
044352



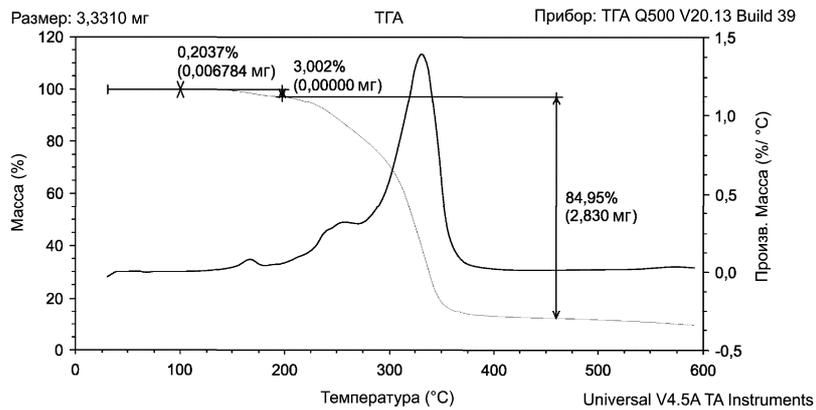
Фиг. 2



Фиг. 3

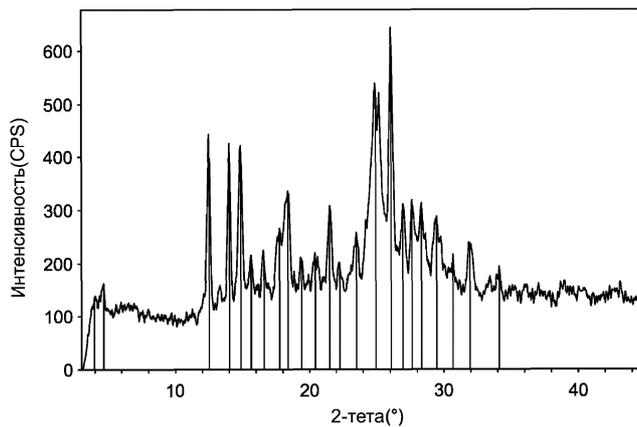


Фиг. 4



Фиг. 5

044352

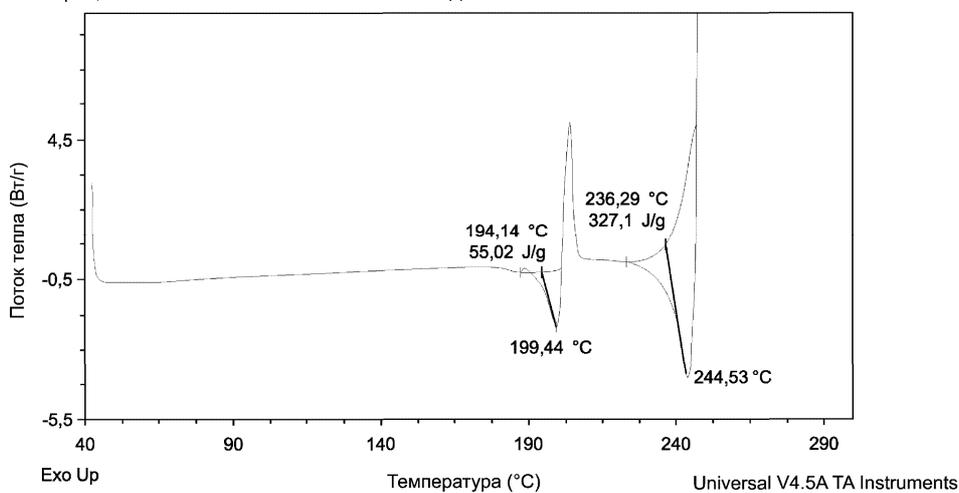


Фиг. 6

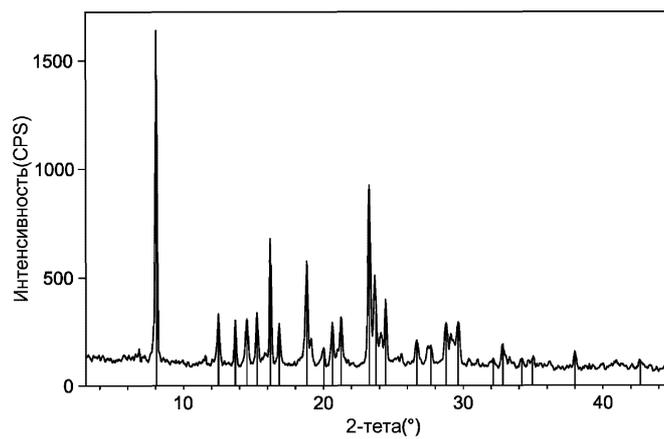
Размер: 1,3500 мг

ДСК

Прибор ДСК Q200 V24.11 Build 124

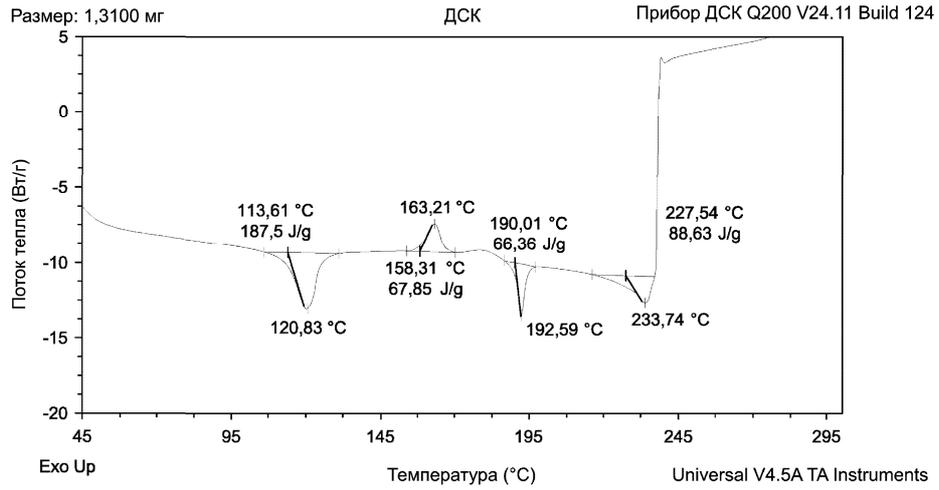


Фиг. 7

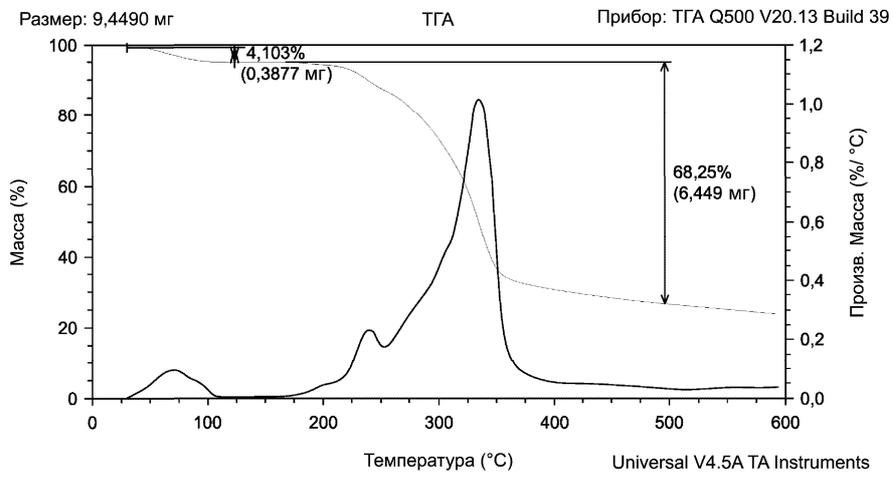


Фиг. 8

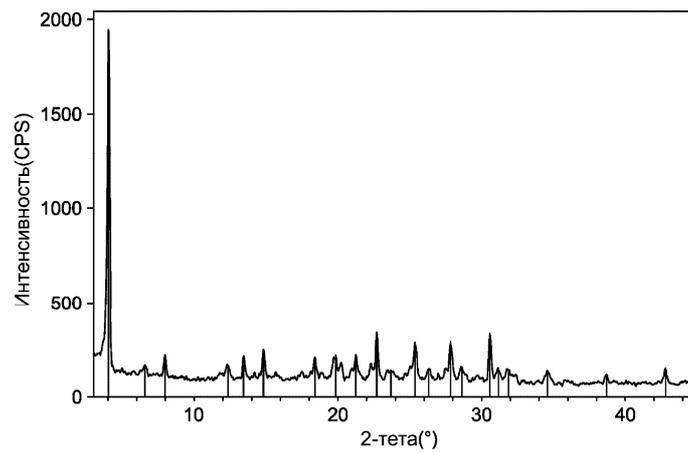
044352



Фиг. 9

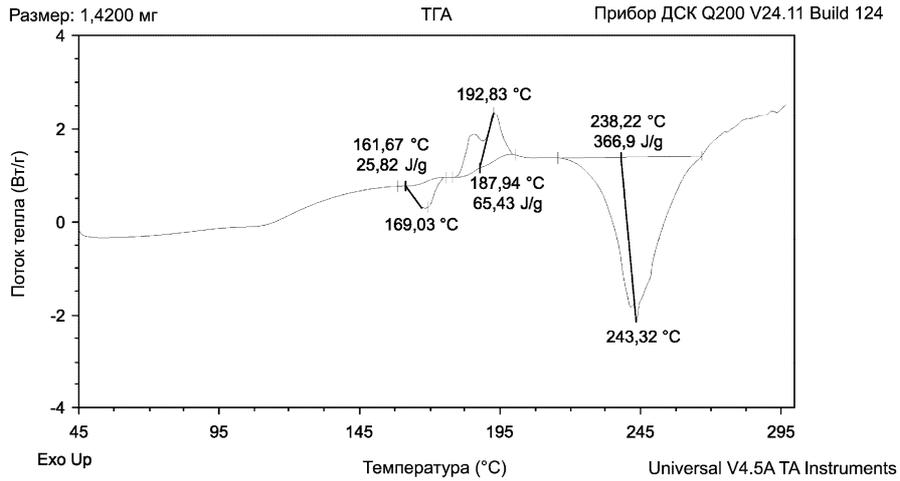


Фиг. 10

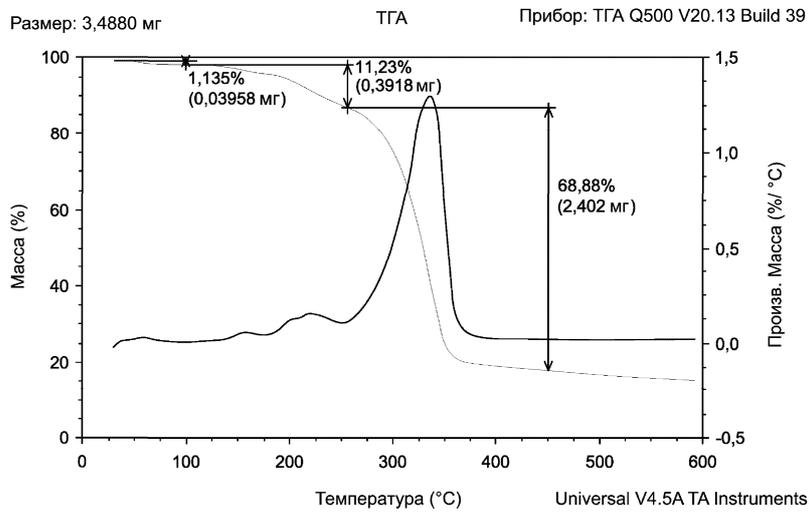


Фиг. 11

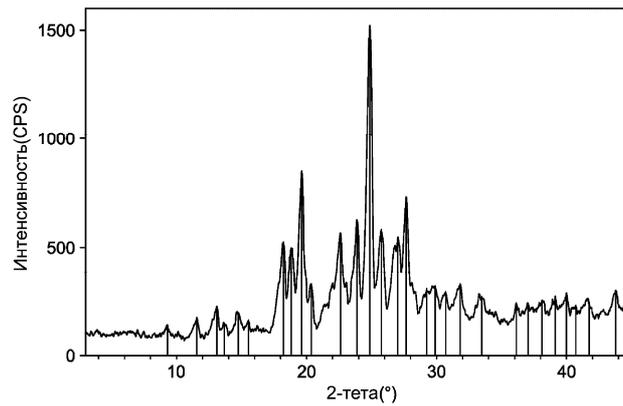
044352



Фиг. 12

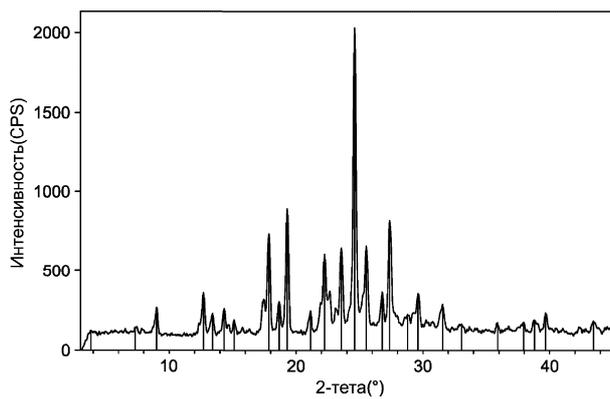


Фиг. 13

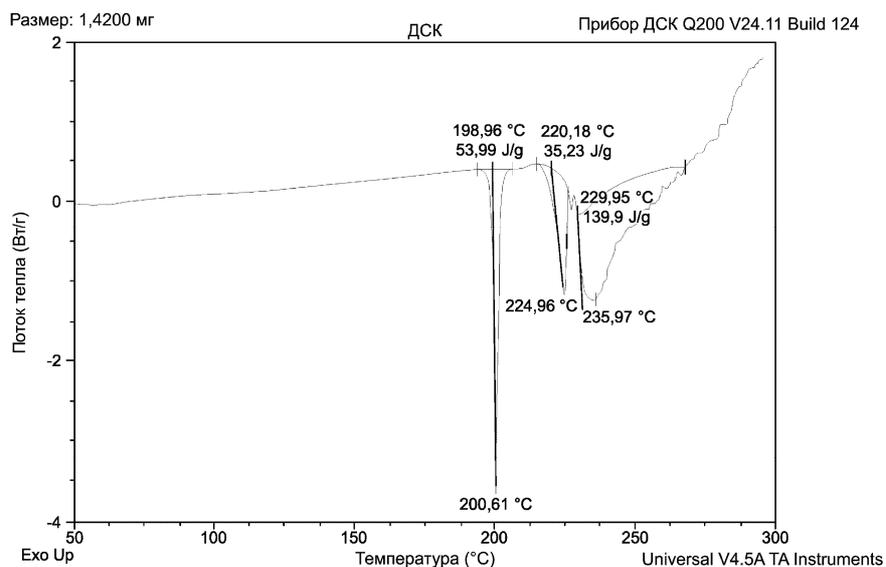


Фиг. 14А

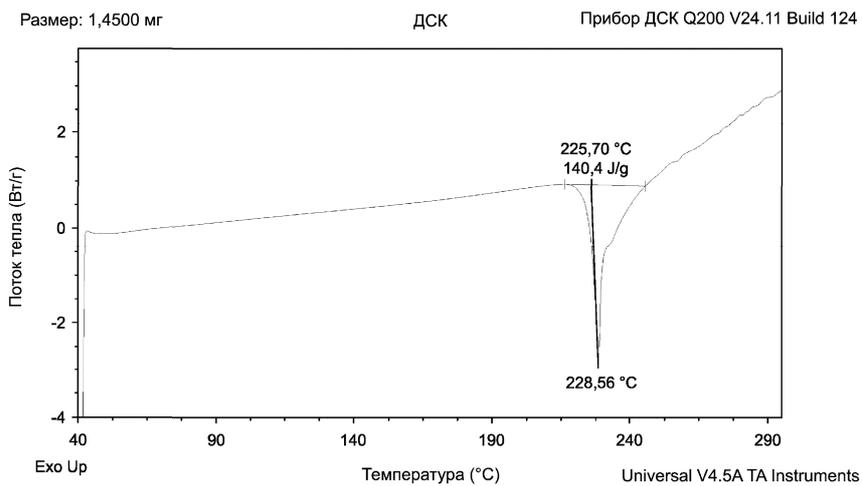
044352



Фиг. 14В

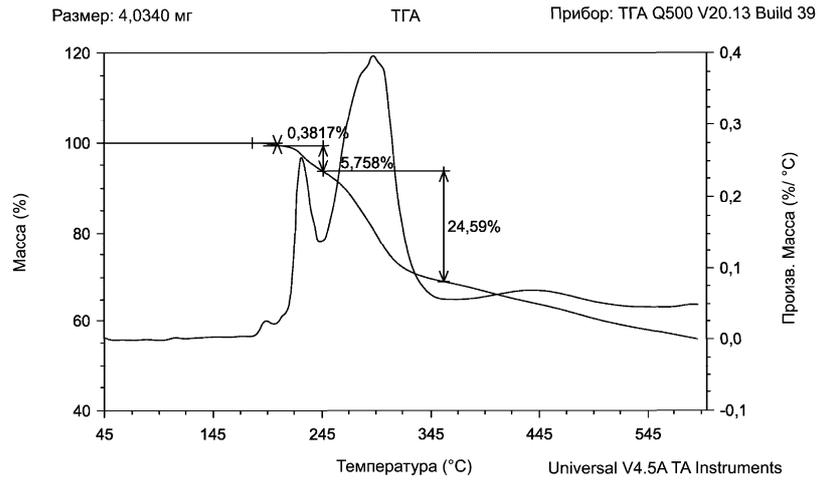


Фиг. 15А

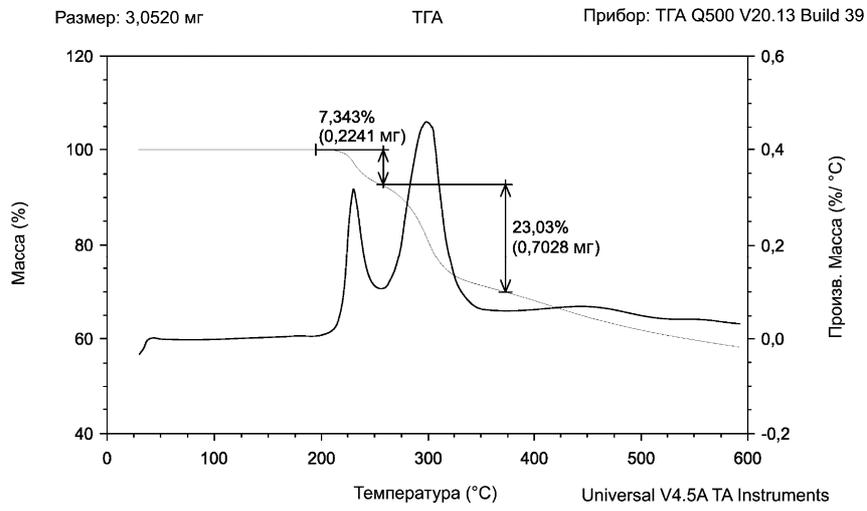


Фиг. 15В

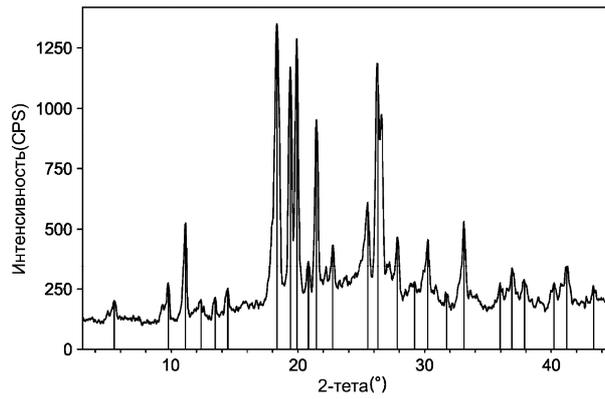
044352



Фиг. 16А

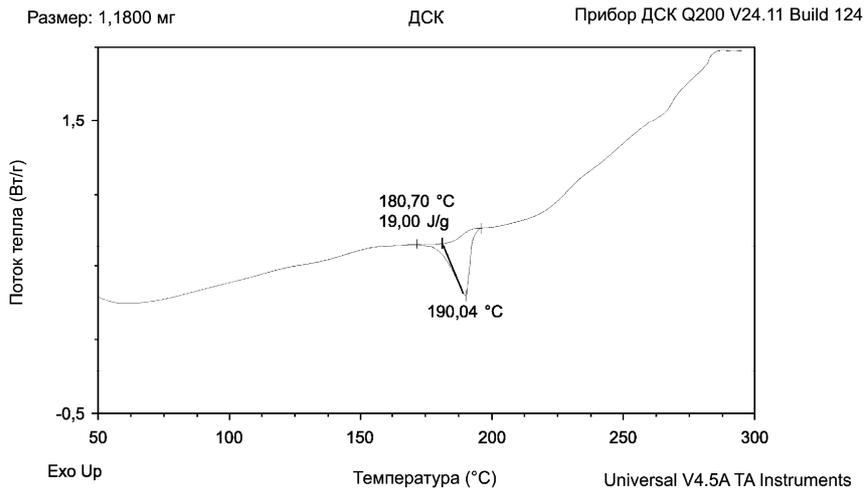


Фиг. 16В

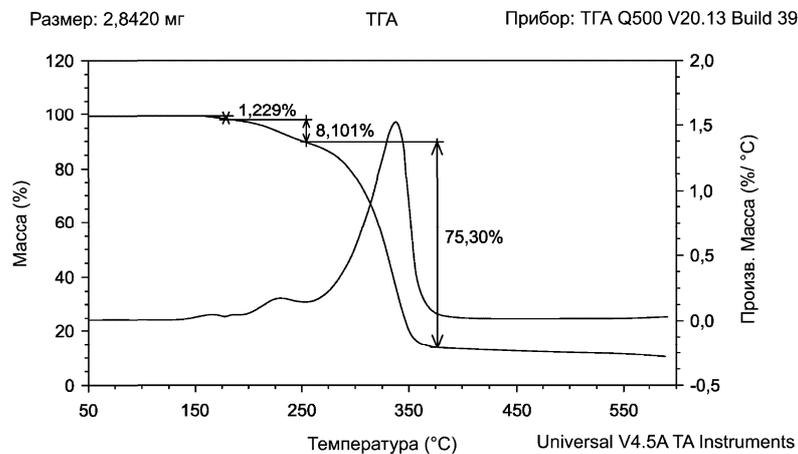


Фиг. 17

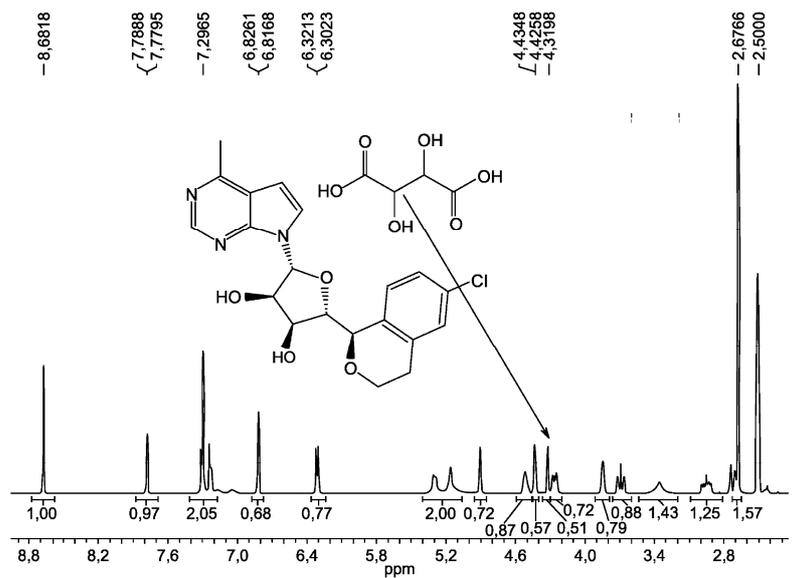
044352



Фиг. 18

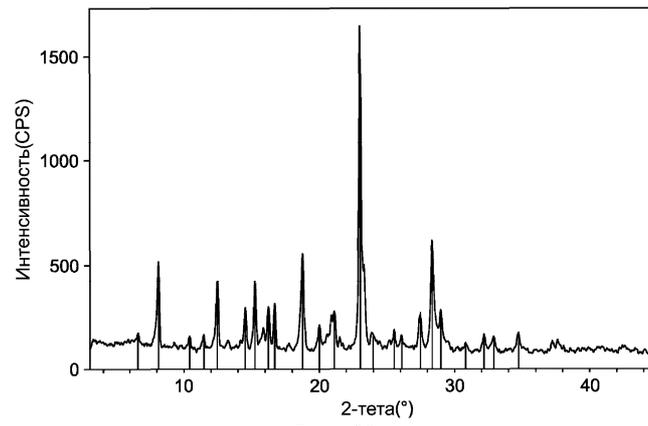


Фиг. 19



Фиг. 20

044352



Фиг. 21



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---