

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044681**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.22

(51) Int. Cl. *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
202192453

(22) Дата подачи заявки
2020.03.12

(54) **ПОЛИМОРФЫ И СОКРИСТАЛЛЫ АКТИВАТОРА КАРДИОТРОПОНИНА**

(31) **62/817,165**

(32) **2019.03.12**

(33) **US**

(43) **2021.12.03**

(86) **PCT/US2020/022219**

(87) **WO 2020/185982 2020.09.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АМГЕН ИНК.; САЙТОКИНЕТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Азали Стефани, Чейвз Мэри, Келли
Рон С., Меннен Стивен М., Рейд
Даррен Л., Сулейман Осама, Уилсили
Ашраф, Райт Марк (US)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) **WO-A1-2014152236
WO-A1-2019055590**

STEPHEN BYRN ET AL.: "Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 12, no. 7, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 945-954, XP55531015, DOI: 10.1023/A:1016241927429, the whole document

BASTIN R J ET AL.: "Salt Selection and Optimisation for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 4, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 427-435, XP002228592, DOI: 10.1021/0P000018U, the whole document

(57) В изобретении предложены кристаллические формы свободного основания, кристаллические соли, сольваты, аморфное свободное основание и сокристаллы соединения А.

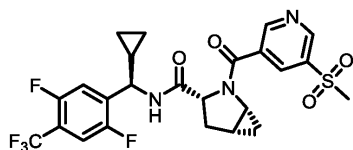
B1

044681

**044681
B1**

Уровень техники

Соединение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид применим в качестве активатора кардиотропонина:



(Соединение А).

Существует потребность в различных новых солевых и кристаллических формах соединения А с различной химической и физической стабильностью, а также в составах и путях их применения.

Краткое описание изобретения

В данном документе представлены кристаллические формы соединения А или его соли, включая кристаллические формы свободного основания, кристаллические соли и кристаллические сольваты. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена безводная кристаллическая форма I свободного основания соединения А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена безводная кристаллическая форма II свободного основания соединения А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма III моногидрата свободного основания соединения А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена безводная кристаллическая форма IV свободного основания соединения А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма хлористоводородной соли соединения А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма соединения А и дихлорметана. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма соединения А и нитрометана. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма соединения А и гексафтор-2-пропанола.

В данном документе также предложены сокристаллы, содержащие соединение А и коформер. В некоторых вариантах осуществления коформер представляет собой пропилгаллат. В некоторых вариантах осуществления коформер представляет собой глицерин. В некоторых вариантах осуществления коформер представляет собой пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления коформер представляет собой мальтол. В некоторых вариантах осуществления коформер представляет собой мочевины.

Кроме того, предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму или сокристалл соединения А или его соли, как раскрыто в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, предложены способы лечения сердечной недостаточности у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту кристаллической формы или сокристалла соединения А или его соли, раскрываемых в данном документе, в количестве, эффективном для лечения сердечной недостаточности.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии ("XRPD") безводной кристаллической формы I свободного основания.

На фиг. 2 изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии ("DSC") безводной кристаллической формы I и формы II свободного основания.

На фиг. 3 изображена кривая термогравиметрического анализа ("TGA") безводной кристаллической формы I свободного основания.

На фиг. 4 изображен график динамической сорбции паров ("DVS") безводной кристаллической формы I свободного основания.

На фиг. 5 изображен паттерн XRPD безводной кристаллической формы II свободного основания.

На фиг. 6 изображена диаграмма XRPD кристаллической формы III моногидрата свободного основания.

На фиг. 7 изображена термограмма DSC кристаллической формы III моногидрата свободного основания.

На фиг. 8 изображена кривая TGA кристаллической формы III моногидрата свободного основания.

На фиг. 9 изображен график DVS кристаллической формы III моногидрата свободного основания.

На фиг. 10 изображен паттерн XRPD безводной кристаллической формы IV свободного основания.

На фиг. 11 изображена термограмма DSC безводной кристаллической формы IV свободного основания.

На фиг. 12 изображена кривая TGA безводной кристаллической формы IV свободного основания.

На фиг. 13 изображен график DVS безводной кристаллической формы IV свободного основания.

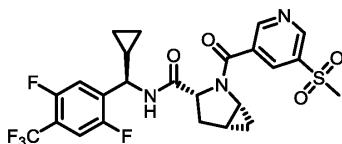
На фиг. 14 изображено наложение паттерна XRPD форм свободного основания I (вверху), II (вверху посередине), III (внизу посередине) и IV (внизу).

На фиг. 15 изображено общее представление термодинамических соотношений между формами свободного основания I, II, III и IV.

- На фиг. 16 изображена диаграмма XRPD кристаллической формы хлористоводородной соли.
 На фиг. 17 изображена термограмма DSC кристаллической формы хлористоводородной соли.
 На фиг. 18 изображена кривая TGA кристаллической формы хлористоводородной соли.
 На фиг. 19 изображен график DVS кристаллической формы хлористоводородной соли.
 На фиг. 20 изображен паттерн XRPD кристаллической формы соединения А и дихлорметана.
 На фиг. 21 изображена термограмма DSC кристаллической формы соединения А и дихлорметана.
 На фиг. 22 изображена кривая TGA кристаллической формы соединения А и дихлорметана.
 На фиг. 23 изображен паттерн XRPD кристаллической формы соединения А и нитрометана.
 На фиг. 24 изображена термограмма DSC кристаллической формы соединения А и нитрометана.
 На фиг. 25 изображена кривая TGA кристаллической формы соединения А и нитрометана.
 На фиг. 26 изображен паттерн XRPD кристаллической формы соединения А и гексафтор-2-пропанола.
 На фиг. 27 изображена термограмма DSC кристаллической формы соединения А и гексафтор-2-пропанола.
 На фиг. 28 изображена кривая TGA кристаллической формы соединения А и гексафтор-2-пропанола.
 На фиг. 29 изображен паттерн XRPD сокристалла соединения А и пропилгаллата.
 На фиг. 30 изображена термограмма DSC сокристалла соединения А и пропилгаллата.
 На фиг. 31 изображена кривая TGA сокристалла соединения А и пропилгаллата.
 На фиг. 32 изображен паттерн XRPD сокристалла соединения А и глицерина.
 На фиг. 33 изображена термограмма DSC сокристалла соединения А и глицерина.
 На фиг. 34 изображена кривая TGA сокристалла соединения А и глицерина.
 На фиг. 35 изображен паттерн XRPD сокристалла соединения А и пропиленгликоля.
 На фиг. 36 изображена термограмма DSC сокристалла соединения А и пропиленгликоля.
 На фиг. 37 изображена кривая TGA сокристалла соединения А и пропиленгликоля.
 На фиг. 38 изображен паттерн XRPD сокристалла соединения А и мальтола.
 На фиг. 39 изображена термограмма DSC сокристалла соединения А и мальтола.
 На фиг. 40 изображена кривая TGA сокристалла соединения А и мальтола.
 На фиг. 41 изображен паттерн XRPD сокристалла соединения А и мочевины.
 На фиг. 42 изображена термограмма DSC сокристалла соединения А и мочевины.
 На фиг. 43 изображена кривая TGA сокристалла соединения А и мочевины.
 На фиг. 44 изображен паттерн XRPD аморфной формы соединения А.
 На фиг. 45 изображена кривая TGA аморфной формы соединения А.

Подробное описание сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены полиморфы и сокристаллы (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, обозначаемого в данном документе "соединение А" и имеющего структуру:



Варианты осуществления форм свободного основания, солевых форм, сольватов, сокристаллов и аморфной формы соединения А могут быть охарактеризованы одним или несколькими параметрами, более подробно описанными ниже.

Кристаллические формы свободного основания соединения А.

В данном документе предложены кристаллические формы свободного основания соединения А. В вариантах осуществления кристаллические формы свободного основания соединения А могут представлять собой неионные формы соединения А. В вариантах осуществления кристаллические формы свободного основания соединения А могут быть безводными. В вариантах осуществления кристаллические формы свободного основания соединения А могут представлять собой моногидрат.

Безводная кристаллическая форма свободного основания I.

Безводная кристаллическая форма I свободного основания соединения А ("форма I") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 9,78, 12,45, 15,70, 16,46 и $16,94 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Форма I может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 8,23, 24,40, 25,03, 25,49 и $32,03 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Форма I необязательно может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 19,56, 20,11, 22,99, 23,97, 29,53, 41,91 и 42,83

$\pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма I может быть необязательно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 1, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 1, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$. В области XRPD хорошо известно, что, хотя относительная высота пиков в спектрах зависит от ряда факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для формы I. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $152 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма I может быть охарактеризована термографом DSC, имеющим эндотерму перехода твердое тело-твердое тело с началом в диапазоне от приблизительно 147 до приблизительно 157°C . Например, в некоторых вариантах осуществления форма I характеризуется DSC, как изображено на фиг. 2. Форма I также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, форма I может быть охарактеризована потерей массы в диапазоне от приблизительно 0% до приблизительно 1% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 145 до приблизительно 150°C . Например, форма I может быть охарактеризована потерей массы приблизительно 0,6% вплоть до приблизительно 200°C . В некоторых вариантах осуществления форма I имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 3, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$. В вариантах осуществления форма I имеет динамическую сорбцию пара ("DVS"), по сути как изображено на фиг. 4.

Безводная кристаллическая форма свободного основания II.

Безводная кристаллическая форма II свободного основания соединения A ("форма II") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 7,67, 11,54, 18,27 и $23,28 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма II может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 15,36, 16,33, 18,58, 21,38, 23,59, 24,61, 27,09, 43,40 и $44,26 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма II может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 18,01, 25,17, 38,15 и $39,26 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма II может необязательно быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 2, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 5, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$. В области XRPD хорошо известно, что, хотя относительная высота пиков в спектрах зависит от ряда факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для формы II. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $181 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма II может быть охарактеризована термографом DSC, имеющим эндотерму плавления с началом в диапазоне от приблизительно 175 до приблизительно 185°C . Например, в некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется DSC, как изображено на фиг. 2. Смесь формы I и формы II присутствует в DSC, изображенной на фиг. 2.

Кристаллическая форма III моногидрата свободного основания.

Кристаллическая форма III моногидрата свободного основания соединения A ("форма III") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, имеющим пики при приблизительно 7,31, 10,77 и $13,96 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма III может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 16,60, 18,56, 18,84, 19,41, 20,57, 21,61, 21,92, 22,28, 23,34, 24,23, 24,70, 25,69 и $28,87 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма III может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 7,94, 20,10, 23,88 и $28,38 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Форма III может быть необязательно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 3, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления форма III имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 6, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для формы III. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $132 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма III может быть охарактеризована тер-

мографом DSC, имеющим эндотерму плавления с началом в диапазоне от приблизительно 127 до приблизительно 137°C. Например, в некоторых вариантах осуществления форма III характеризуется DSC, как изображено на фиг. 7. Форма III также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, форма III может быть охарактеризована потерей массы в диапазоне от приблизительно 2,5% до приблизительно 3,2% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 35°C. Например, форма III может быть охарактеризована потерей массы приблизительно 2,8% вплоть до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления форма III имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 8, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$. В вариантах осуществления форма III имеет динамическую сорбцию пара ("DVS"), по сути как изображено на фиг. 9.

Безводная кристаллическая форма свободного основания IV.

Безводная кристаллическая форма IV свободного основания соединения А ("форма IV") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, имеющим пики при приблизительно 8,06, 11,29 и $14,97 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Форма IV может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 17,19, 17,63, 18,39, 18,95, 19,17, 20,50, 24,87, 26,03, 26,62, 27,99 и $29,25 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Форма IV может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 12,08, 20,17, 22,37, 22,86, 25,69, 28,26 и $28,73 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Форма IV может быть необязательно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 4, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления форма IV имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 10, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для формы IV. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно 167 \pm 3°C. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма IV может быть охарактеризована термографом DSC, имеющим эндотерму плавления с началом в диапазоне от приблизительно 160 до приблизительно 175°C. Например, в некоторых вариантах осуществления форма IV характеризуется DSC, как изображено на фиг. 11. Форма IV также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, форма IV может быть охарактеризована потерей массы в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 0,5% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 35°C. Например, форма IV может быть охарактеризована потерей массы приблизительно 0% вплоть до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 12, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$. В вариантах осуществления форма IV имеет динамическую сорбцию пара ("DVS"), по сути как изображено на фиг. 13.

Общее представление отдельных пиков XRPD в кристаллических формах I-IV свободного основания можно обнаружить в табл. 5, а наложение четырех различных кристаллических форм изображено на фиг. 14. Изображение термодинамической взаимосвязи между кристаллическими формами I-IV свободного основания изображено на фиг. 15.

Соли соединения А.

Кристаллическая хлористоводородная соль.

Кристаллическая форма хлористоводородной соли соединения А ("хлористоводородная соль") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 8,45, 16,93, 23,74, 24,59 и $26,57 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Хлористоводородная соль может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 17,33, 17,76, 18,75, 19,51, 19,81, 20,53, 21,36, 22,95, 25,28, 25,89, 26,94, 27,44 и $29,41 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Хлористоводородная соль может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 8,74, 16,08, 19,81 и $28,58 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Cu K α -излучения. Хлористоводородная соль может необязательно быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 6, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления хлористоводородная соль имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 16, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для хлористоводородной соли. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно 134 \pm 3°C. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления хлористоводородная соль

может быть охарактеризована термографом DSC, имеющим эндотерму разложения с началом в диапазоне от приблизительно 125°C до приблизительно 140°C. Например, в некоторых вариантах осуществления хлористоводородная соль характеризуется DSC, как изображено на фиг. 17.

Хлористоводородная соль также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, хлористоводородная соль может быть охарактеризована потерей массы в диапазоне от приблизительно 6,5 до приблизительно 8,5% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 35°C. Например, хлористоводородная соль может быть охарактеризована потерей массы приблизительно 7,5% вплоть до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления хлористоводородная соль имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 18, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$. В вариантах осуществления хлористоводородная соль имеет динамическую сорбцию пара ("DVS"), по сути как изображено на фиг. 19.

Сольваты соединения А.

Сольват дихлорметана.

Кристаллическая форма соединения А и дихлорметана ("сольват дихлорметана") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 11,46, 16,91, 23,10 и $24,58 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сольват дихлорметана может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 8,25, 16,26, 18,82, 19,50, 19,90, 20,52, 20,79, 21,58, 23,92 и $29,35 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сольват дихлорметана может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 6,76, 25,18, 26,20, 26,95, 27,18, 27,62 и $28,26 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сольват дихлорметана может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 7, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сольват дихлорметана имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 20, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сольвата дихлорметана. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $76^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сольват дихлорметана может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму десольвации с началом в диапазоне от приблизительно 70 до приблизительно 80°C. Например, в некоторых вариантах осуществления сольват дихлорметана характеризуется DSC, как изображено на фиг. 21. Сольват дихлорметана также может быть охарактеризован с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сольват дихлорметана может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 12% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 65 до приблизительно 85°C. Например, сольват дихлорметана может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 10,9% вплоть до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления сольват дихлорметана имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 22, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сольват нитрометана.

Кристаллическая форма соединения А и нитрометана ("сольват нитрометана") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 8,94, 15,86, 17,12, 19,51, 19,83 и $24,41 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сольват нитрометана может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 10,18, 18,16, 20,54, 21,93, 23,06, 23,92 и $25,37 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сольват нитрометана может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 19,01, 22,68, 26,61 и $28,32 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сольват нитрометана может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 8, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сольват нитрометана имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 23, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сольвата нитрометана. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $89 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сольват нитрометана может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму десольвации с началом в диапазоне от приблизительно 81°C до приблизительно 97°C. Например, в некоторых вариантах осуществления сольват

нитрометана характеризуется DSC, как изображено на фиг. 24. Сольват нитрометана также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сольват нитрометана может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 6% до приблизительно 7% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 80°C. Например, сольват нитрометана может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 6,5% вплоть до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления сольват нитрометана имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 25, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сольват гексафтор-2-пропанола.

Кристаллическая форма соединения А и гексафтор-2-пропанола ("сольват гексафтор-2-пропанола") может быть охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 16,17, 16,70, 18,20 и 23,03 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Си К α -излучения. Сольват гексафтор-2-пропанола может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 9,49, 11,20, 20,18, 21,39, 23,74, 25,46, 27,00, 29,24 и 33,76 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием Си К α -излучения. Сольват гексафтор-2-пропанола может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 9, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сольват гексафтор-2-пропанола имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 26, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сольвата гексафтор-2-пропанола. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно 90 $\pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сольват гексафтор-2-пропанола может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму разложения с началом в диапазоне от приблизительно 85 до приблизительно 95°C. Например, в некоторых вариантах осуществления сольват гексафтор-2-пропанола характеризуется DSC, как изображено на фиг. 27.

Сольват гексафтор-2-пропанола также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сольват гексафтор-2-пропанола может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 9,4 до приблизительно 10,4% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 75 до приблизительно 85°C. Например, сольват гексафтор-2-пропанола может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 9,9% вплоть до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления сольват гексафтор-2-пропанола имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 28, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сокристаллы соединения А.

В данном документе представлены сокристаллы с различными коформерами. Сокристаллы содержат соединение А, связанное с помощью водородной связи с коформером. В вариантах осуществления сокристалл может содержать соединение А и коформер в молярном соотношении от 10:1 до 1:10 или от 5:1 до 1:5. Например, сокристалл может содержать соединение А и коформер в молярном соотношении приблизительно 2:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1:1,5, приблизительно 1:2, приблизительно 1:2,5, приблизительно 1:3, приблизительно 1:3,5, приблизительно 1:4 или приблизительно 1:5.

В вариантах осуществления коформер может представлять собой бензойную кислоту, шавелевую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту, адипиновую кислоту, пимелиновую кислоту, 3,5-дигидроксибензойную кислоту, трифторуксусную кислоту, 2,5-дигидроксибензойную кислоту, 2,4-дигидроксибензойную кислоту, м-нитробензойную кислоту, 5-хлорсалициловую кислоту, сахарин, лимонную кислоту, винную кислоту, 2,3-дигидроксибензойную кислоту, 3,4-дигидроксибензойную кислоту, барбитал, 4-гидроксибензойную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, яблочную кислоту, 3-гидроксибензойную кислоту, 6-гидрокси-2-нафтойную кислоту, метилгаллат, салициловую кислоту, 2-гидроксибензойную кислоту, муравьиную кислоту, 3-гидрокси-2-нафтойную кислоту, сульфацетамид, уксусную кислоту, сульфпроксилин, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, этилендиамин, октадециламин, глюконо-дельта-лактон, аллизотную кислоту, сукралозу, индол, 1-гидроксиэтилен-1,1-дифосфоновую кислоту, скатол, 5-хлорсалициловую кислоту, мочевины, 5-нитроизофталевую кислоту, тримезиновую кислоту, гентизиновую кислоту, кетоглутаровую кислоту, адамантинтрикарбоксилловую кислоту, трет-бутилгидрохинон, изоцитрининовую кислоту, трифторэтанол, камфорную кислоту, 4-аминобензойную кислоту, 2,6-пиридиндикарбонную кислоту, аспирин, масляную кислоту, формамид, никотинамид, нитрометан, 1,4-бензохинон, гликолевую кислоту, терефталанодегид, диоксан, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, диметилацетамид, ацетон, диметилформамид, фурфурол, 4,4'-бипиридин или их смесь. В вариантах осуществления коформер может содержать пропиленгликоль, мальтол, мочевины или их смесь. В вариантах осуществления сокристаллы могут дополнительно содержать растворитель для сокристаллизации. Растворитель для сокристаллизации представляет собой растворитель, из которого

го происходит сокристаллизация сокристалла. Растворитель для сокристаллизации может включать органический растворитель, используемый при кристаллизации. Такие органические растворители известны специалистам в данной области. В вариантах осуществления растворитель для сокристаллизации может представлять собой этилацетат или ацетон.

Сокристалл пропилгаллата.

В данном документе предложен сокристалл соединения А и пропилгаллата. Сокристалл соединения А и пропилгаллата ("сокристалл пропилгаллата") может быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 8,66, 15,00, 17,72, 18,82 и $20,32 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл пропилгаллата может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 9,21, 19,36, 20,49 и $22,57 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл пропилгаллата может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 3,05, 11,24, 18,32, 21,73, 22,98, 23,39, 25,01, 25,51, 26,30, 26,52 и $28,31 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл пропилгаллата может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 10, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сокристалл пропилгаллата имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 29, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сокристалла пропилгаллата. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $121 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сокристалл пропилгаллата может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму плавления с началом в диапазоне от приблизительно 116 до приблизительно 126°C . Например, в некоторых вариантах осуществления сокристалл пропилгаллата характеризуется DSC, как изображено на фиг. 30.

Сокристалл пропилгаллата также может быть охарактеризован с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сокристалл пропилгаллата может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 35% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 190 до приблизительно 210°C . Например, сокристалл пропилгаллата может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 29,9% вплоть до приблизительно 260°C . В некоторых вариантах осуществления сокристалл пропилгаллата имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 31, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сокристалл глицерина.

В данном документе предложен сокристалл соединения А и глицерина. Сокристалл соединения А и глицерина ("сокристалл глицерина") может быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 16,84, 18,48, 19,40 и $21,49 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл глицерина может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 9,70, 15,60, 16,39, 18,95, 22,51, 24,53 и $24,92 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл глицерина может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 8,17, 12,38, 22,87 и $27,61 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл глицерина может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 11, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сокристалл глицерина имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 32, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сокристалла глицерина. Кривая DSC указывает на эндотермический переход при приблизительно $148 \pm 3^\circ\text{C}$ и $156 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сокристалл глицерина может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму разложения с началом в диапазоне от приблизительно 140 до приблизительно 151°C и от приблизительно 152 до 165°C . Например, в некоторых вариантах осуществления сокристалл глицерина характеризуется DSC, как изображено на фиг. 33.

Сокристалл глицерина также может быть охарактеризован с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сокристалл глицерина может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 35% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 35°C . Например, сокристалл глицерина может быть охарактеризован

потерей массы приблизительно 30,5% вплоть до приблизительно 250°C. В некоторых вариантах осуществления сокристалл глицерина имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 34, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сокристалл пропиленгликоля.

В данном документе предложен сокристалл соединения А и пропиленгликоля. Сокристалл соединения А и пропиленгликоля ("сокристалл пропиленгликоля") может быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 16,82, 18,26, 18,93, 19,37 и $21,52 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл пропиленгликоля может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 7,87, 15,61, 16,36, 18,39, 20,39, 21,12, 22,47 и $24,46 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл пропиленгликоля может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 9,69, 20,02, 21,83, 22,85, 23,84, 25,05 и $27,07 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл пропиленгликоля может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 12, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сокристалл пропиленгликоля имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 35, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сокристалла пропиленгликоля. Кривая DSC указывает на широкий эндотермический переход при от приблизительно $89 \pm 3^\circ\text{C}$ до $124 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сокристалл пропиленгликоля может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму разложения с началом в диапазоне от приблизительно 80 до приблизительно 135°C . Например, в некоторых вариантах осуществления сокристалл пропиленгликоля характеризуется DSC, как изображено на фиг. 36.

Сокристалл пропиленгликоля также может быть охарактеризован с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сокристалл пропиленгликоля может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 5,5% до приблизительно 8% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 30 до приблизительно 50°C . Например, сокристалл пропиленгликоля пропилгаллата может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 7,3% вплоть до приблизительно 200°C . В некоторых вариантах осуществления сокристалл пропиленгликоля имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 37, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сокристалл мальтола.

В данном документе предложен сокристалл соединения А и мальтола. Сокристалл соединения А и мальтола ("сокристалл мальтола") может быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 16,85, 18,18, 19,53 и $23,54 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл мальтола может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 6,58, 8,86, 13,68, 14,60, 15,25, 21,52, 25,26 и $26,63 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл мальтола может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 4,44, 7,98 и $13,13 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл мальтола может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 13, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сокристалл мальтола имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 38, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для сокристалла мальтола. Кривая DSC указывает на широкий эндотермический переход при приблизительно $130 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сокристалл мальтола может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму разложения с началом в диапазоне от приблизительно 125 до приблизительно 135°C . Например, в некоторых вариантах осуществления сокристалл мальтола характеризуется DSC, как изображено на фиг. 39. Сокристалл мальтола также может быть охарактеризован с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сокристалл мальтола может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 2,5% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 80°C . Например, сокристалл мальтола может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 1,5% вплоть до приблизительно 200°C . В некоторых вариантах осуществления сокристалл мальтола имеет результаты

термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 40, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Сокристалл мочевины.

В данном документе предложен сокристалл соединения А и мочевины. Сокристалл соединения А и мочевины ("сокристалл мочевины") может быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, полученным, как указано в примерах, с пиками приблизительно 3,99, 11,24, 17,62 и $18,37 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл мочевины может необязательно быть дополнительно охарактеризована паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 8,01, 8,39, 14,96, 17,47, 18,94, 19,13, 20,51, 24,65, 24,86, 25,70, 25,97 и $26,62 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл мочевины может необязательно быть дополнительно охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим дополнительные пики при приблизительно 15,21, 16,93, 17,16, 22,37, 26,35, 28,01, 28,26, 28,77 и $29,25 \pm 0,2^\circ$ 2-тета с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Сокристалл мочевины может необязательно быть охарактеризован паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии, имеющим пики, представленные в табл. 14, приведенной в примерах. В некоторых вариантах осуществления сокристалл мочевины имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 41, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для мочевины. Кривая DSC указывает на широкий эндотермический переход при приблизительно $167 \pm 3^\circ\text{C}$ и $174 \pm 3^\circ\text{C}$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сокристалл мочевины может быть охарактеризован термографом DSC, имеющим эндотерму разложения с началом в диапазоне от приблизительно 160 до приблизительно 170°C и от приблизительно 171°C до приблизительно 180°C . Например, в некоторых вариантах осуществления сокристалл мочевины характеризуется DSC, как изображено на фиг. 42. Сокристалл мочевины также может быть охарактеризован с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, сокристалл мочевины может быть охарактеризован потерей массы в диапазоне от приблизительно 9,6% до приблизительно 11,6% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 145 до приблизительно 165°C . Например, сокристалл мочевины может быть охарактеризован потерей массы приблизительно 10,6% вплоть до приблизительно 225°C . В некоторых вариантах осуществления сокристалл мочевины имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 43, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Аморфная форма.

В данном документе предложена аморфная форма соединения А. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения А имеет паттерн рентгеновской порошковой дифрактометрии, по сути как изображенный на фиг. 44, при этом под "по сути" подразумевается, что указанные пики могут изменяться на приблизительно на $\pm 0,2^\circ$.

Аморфная форма соединения А также может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, аморфная форма соединения А может быть охарактеризована потерей массы в диапазоне от приблизительно 2% до приблизительно 4% с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 55°C . Например, аморфная форма соединения А может быть охарактеризована потерей массы приблизительно 2,9% вплоть до приблизительно 150°C . В некоторых вариантах осуществления аморфная форма имеет результаты термогравиметрического анализа, по сути как изображено на фиг. 45, при этом "по сути" означает, что указанные характеристики TGA могут варьироваться на приблизительно $\pm 5^\circ\text{C}$.

Фармацевтические композиции

В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму и/или сокристалл соединения А или его соли, описанные в данном документе; и фармацевтически приемлемый носитель. В вариантах осуществления носитель может содержать наполнитель.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех лигандов, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. Композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены для любой формы введения. В различных случаях композиция предназначена для перорального применения. В различных случаях композиция находится в форме таблеток.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в контексте данного документа означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. В контексте данного документа фраза "фармацевтически приемлемый носитель" включает буферы, стерильную воду для инъекций, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогриб-

ковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., совместимые с фармацевтическим введением. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и замещенный или незамещенный р-циклодекстрин; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, являются апирогенными, т.е. не вызывают значительного повышения температуры при введении пациенту.

Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях в качестве наполнителей. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов в качестве наполнителей включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Фармацевтическая композиция также может содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции агентов, регулирующих тоничность, таких как сахара и т.п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия одного или нескольких соединений, предложенных в данном документе, желательно замедлить абсорбцию соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Например, замедленная абсорбция соединения, вводимого парентерально, может быть достигнута путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе.

Композиция должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Предупреждение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит и хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина. Стерильные инъекционные растворы можно готовить путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. В общем случае дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способами приготовления являются сублимационная сушка (лиофилизация), которая приводит к получению порошка активного ингредиента вместе с любым дополнительным активным ингредиентом из его ранее стерильно-профильтрованного раствора. Инъекционные депоформы могут быть получены путем формирования матриц микрокапсул или наноинкапсул соединения, предложенного в данном документе, в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депоформы также готовят путем включения лекарственного средства в липосомы, микроэмульсии или наноэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

В некоторых вариантах осуществления полиморфы и соли, раскрываемые в данном документе, по-

лучают с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, например, состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Такие составы можно приготовить с использованием стандартных методик или получить коммерчески, например, от компании Alza Corporation и компании Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая липосомы, нацеленные на выбранные клетки с моноклиальными антителами к клеточным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно приготовить способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкцией по применению.

Способы применения

Формы или сокристаллы соединения А или его соли, раскрываемые в данном документе, или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут применяться для лечения или предупреждения сердечной недостаточности, включая, но не ограничиваясь ими: острую (или декомпенсированную) застойную сердечную недостаточность и хроническую сердечную недостаточность; в частности, заболевания, ассоциированные с систолической дисфункцией сердца.

В данном документе также предложены способы лечения или предупреждения сердечной недостаточности у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту одной или нескольких форм или сокристаллов соединения А или его соли, раскрываемых в данном документе, или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения сердечной недостаточности. Кроме того, предложены способы применения раскрываемых форм или сокристаллов соединения А или его соли или его композиций для лечения или предупреждения сердечной недостаточности, включая, но не ограничиваясь ими: острую (или декомпенсированную) застойную сердечную недостаточность и хроническую застойную сердечную недостаточность. В данном документе также предложено применение форм или сокристаллов соединения А или его соли, раскрываемых в данном документе, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления в настоящее изобретении предложено применение форм или сокристаллов соединения А или его соли, раскрываемых в данном документе, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения острой (или декомпенсированной) застойной сердечной недостаточности, и хронической застойной сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления формы или сокристаллы соединения А или его соли, раскрываемые в данном документе, применяются для лечения или предупреждения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) или систолической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, идиопатической кардиомиопатии, детской HFrEF, сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией, бивентрикулярной HFrEF, HFrEF с легочной гипертензией, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) с дисфункцией правого желудочка, легочной гипертензии с дисфункцией правого желудочка, склеродермии с легочной гипертензией, дисфункции правого желудочка, болезни Шагаса или миокардита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения или профилактики сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) или систолической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, идиопатической кардиомиопатии, детской HFrEF, сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией, бивентрикулярной HFrEF, HFrEF с легочной гипертензией, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) с дисфункцией правого желудочка, легочной гипертензии с дисфункцией правого желудочка, склеродермии с легочной гипертензией, дисфункции правого желудочка, болезни Шагаса или миокардита, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества одной или нескольких форм или сокристаллов соединения А или его соли, раскрываемых в данном документе. Также в данном документе предложено применение одной или нескольких форм или сокристаллов соединения А или его соли, раскрываемых в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или систолической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, идиопатической кардиомиопатии, детской HFrEF, сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией, двухжелудочковой HFrEF, HFrEF с легочной гипертензией, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) с дисфункцией правого желудочка, легочной гипертензии с дисфункцией правого желудочка, склеродермии с легочной гипертензией, дисфункции правого желудочка, болезни Шагаса или миокардита.

В некоторых вариантах осуществления дилатационная кардиомиопатия выбрана из группы, со-

стоящей из генетической дилатационной кардиомиопатии, перинатальной кардиомиопатии (например, послеродовой кардиомиопатии), идиопатической дилатационной кардиомиопатии, постинфекционной дилатационной кардиомиопатии, вызванной токсинами дилатационной кардиомиопатии и дилатационной кардиомиопатии, связанной с недостатком питания. В некоторых вариантах осуществления детская HFrEF возникает у пациентов-детей с одножелудочковым сердцем или одним желудочком, или у пациентов после процедуры Фонтана или Фонтана-Крейцера. В некоторых вариантах осуществления детская HFrEF представляет собой сердечную недостаточность у детей, ассоциированную с врожденным пороком сердца. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность, вызванная химиотерапией, выбрана из группы, состоящей из дисфункции левого желудочка, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, вызванной облучением, сердечной недостаточности, вызванной лечением антрациклином (включая, помимо прочего, доксорубицин, эпирубицин и даунорубицин), сердечной недостаточности, возникшей в результате лечения антителом к ERBB2 (включая, помимо прочего, трастузумаб и лапатиниб), сердечной недостаточности, возникшей в результате лечения ингибитором VEGF (включая, помимо прочего, бевацизумаб), и сердечной недостаточности, возникшей в результате лечения ингибитором тирозинкиназы (включая, помимо прочего, иматиниб, дазатиниб, nilотиниб, сорафениб и сунитиниб). В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность, ассоциированная с мышечной дистрофией, выбрана из группы, состоящей из сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией Дюшенна, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией Беккера, сердечной недостаточности, ассоциированной с миотонической дистрофией (например, болезни Штейнерта), сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией с ламинопатиями, такими как мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса (EDMD), включая как X-сцепленную EDMD, так и аутосомно-доминантную EDMD, сердечной недостаточности, ассоциированной с фациоскапуло-плечевой мышечной дистрофией (FSHMD), сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией поясничного отдела позвоночника, включая саркогликанопатии и аутосомно-доминантную форму заболевания, а также сердечной недостаточности, ассоциированной с врожденной мышечной дистрофией. В некоторых вариантах осуществления легочная гипертензия с дисфункцией правого желудочка ассоциирована с высоким (диастолическим) давлением в левом желудочке при HFrEF или высоким (диастолическим) давлением в левом желудочке при HFpEF.

"Лечение" или "осуществление лечения" включает одно или несколько из следующего: а) ингибирование заболевания или нарушения; б) замедление или прекращение развития клинических симптомов заболевания или нарушения; и/или с) облегчение заболевания или нарушения, т.е. регресс клинических симптомов. Термин охватывает как полное и частичное уменьшение состояния или нарушения, так и полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или нарушения. Таким образом, формы или сокристаллы соединения А или его соли, описанные в данном документе, или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут предупреждать обострение существующего заболевания или нарушения, способствовать лечению заболевания или нарушения или уменьшать или устранять заболевание или нарушение. "Предупреждение", т.е. предотвращение развития клинических симптомов заболевания или нарушения, включает профилактическое введение фармацевтического состава, описанного в данном документе, субъекту (т.е. животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку), предположительно нуждающемуся в профилактическом лечении, таком как, например, хронической сердечной недостаточности.

Пример

Способы.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD).

Данные рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) получали с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert PRO. Образцы сканировали при температуре окружающей среды в непрерывном режиме от 5-30 до 5-45 градусов (2-тета) с размером шага 0,0334 градуса при 45 кВ и 40 мА с CuK α -излучением (1,54 Å). Путь падающего луча оснащали щелью Соллера 0,02 рад, маской 15 мм, фиксированной прорезью на 4 градуса, предотвращающей рассеяние, и щелью с программируемой расходимостью. Дифрагированный луч оснащали щелью Соллера 0,02 рад, программируемой щелью, препятствующей рассеянию, и никелевым фильтром 0,02 мм.

Образцы готовили на низкофоновом держателе образцов и помещали на вращающуюся платформу со временем вращения 2 с.

Необязательно данные рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) получали с использованием дифрактометра PANalytical Empyrean. Образцы сканировали при температуре окружающей среды в непрерывном режиме от 2,5 до 32 градусов (2-тета) с размером шага 0,0131 градуса при 35 кВ и 30 мА с CuK α -излучением (1,54 Å).

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проводили на калориметре TA Instruments Discovery Series при 10 градусах C/мин, от 30 до 250 градусов Цельсия в гофрированном алюминиевом поддоне в атмосфере сухого азота при 50 мл/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA).

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили на анализаторе TA Instruments Discovery Series при 10 градусах С/мин, от температуры окружающей среды до 250 градусов Цельсия в платиновом поддоне в атмосфере сухого азота при 25 мл/мин.

Необязательно термогравиметрический анализ (TGA) выполняли на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments при 10°С/мин от температуры окружающей среды до 350°С в платиновом поддоне в атмосфере сухого азота при 25 мл/мин.

Сорбция влаги.

Данные по сорбции влаги собирали с помощью анализатора динамической сорбции пара (DVS). В кварцевой чаше использовали образец размером примерно 5-10 мг. Гигроскопичность оценивали от 0 до 95% отн. вл. с шагом 5 или 10% отн. вл. Собирали данные для циклов адсорбции и десорбции. Критерии равновесия устанавливали при 0,002% изменения массы за 5 минут с максимальным временем уравнивания 120 мин.

Растворимость.

Вода: к воде добавляли избыток твердого вещества для получения суспензии и диспергировали в течение по меньшей мере 24 ч при комнатной температуре. Суспензии фильтровали. Фильтрат анализировали с помощью UPLC-UV и сравнивали со стандартной кривой для определения концентрации раствора кристаллической формы. Твердые вещества анализировали с помощью XRPD для определения кристаллической формы.

Толуол и пропанол: для получения суспензии добавляли избыток твердого вещества и диспергировали в течение по меньшей мере 24 ч при 25, 35 и 45°С. Суспензии фильтровали. Фильтрат анализировали с помощью UPLC-UV и сравнивали со стандартной кривой для определения концентрации раствора кристаллической формы. Твердые вещества анализировали с помощью XRPD для определения кристаллической формы.

Совместная суспензия.

Избыток твердой формы I, формы III и формы IV добавляли к воде или 80% ацетонитрилу в воде и диспергировали в течение по меньшей мере 24 ч при 25 или 50°С. Суспензии фильтровали. Твердые вещества анализировали с помощью XRPD для определения кристаллической формы.

Стабильность твердого вещества.

Лекарственную субстанцию хранили в условиях 25°С/60% отн. вл., 40°С/75% отн. вл., 40°С/температуры окружающей среды или 60°С/температуры окружающей среды. Химическую стабильность определяли в каждый момент времени путем растворения лекарственной субстанции в 50% ацетонитриле в воде для анализа UPLC. Физическую стабильность определяли путем анализа твердого вещества с помощью XRPD, DSC и TGA.

Кристаллическая форма I свободного основания: форму I изначально получали осаждением из 30% гидроксипропил-β-циклодекстрина в деионизированной ("DI") воде во время скрининга состава. Форма I претерпевает переход твердое вещество-твердое вещество в форму II при ~ 150-152°С. Форма I негигроскопична, и растворимость формы I в воде составляет 0,013 мг/мл. Форма I была физически и химически стабильной в течение 14 недель при хранении в условиях 25°С/60% отн. вл., 40°С/75% отн. вл., 40°С/температуры окружающей среды или 60°С/температуры окружающей среды.

Кристаллическую форму I свободного основания характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Положение [°]	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
8,23	0,19	10,74	2514,11	16,09
9,78	0,23	9,05	2824,50	18,07
11,99	0,19	7,38	148,65	0,95
12,45	0,23	7,11	1090,19	6,98
13,24	0,19	6,69	145,27	0,93
15,70	0,19	5,64	1696,06	10,85
16,46	0,23	5,38	9676,43	61,91
16,94	0,23	5,24	15629,64	100,00
17,73	0,19	5,00	589,01	3,77
18,49	0,16	4,80	592,88	3,79
19,29	0,13	4,60	582,51	3,73
19,56	0,16	4,54	975,13	6,24
20,11	0,23	4,41	686,92	4,39
22,12	0,26	4,02	301,03	1,93
22,99	0,19	3,87	864,08	5,53
23,97	0,19	3,71	964,78	6,17
24,40	0,16	3,65	1492,59	9,55
25,03	0,19	3,56	3022,92	19,34
25,49	0,19	3,49	1716,68	10,98
27,23	0,16	3,27	728,39	4,66
29,53	0,19	3,03	994,57	6,36
30,68	0,16	2,91	412,95	2,64
32,03	0,19	2,79	1808,66	11,57
32,71	0,19	2,74	481,52	3,08
33,21	0,19	2,70	538,94	3,45
34,07	0,39	2,63	541,55	3,46
35,25	0,23	2,55	504,85	3,23
35,72	0,23	2,51	529,35	3,39
37,78	0,52	2,38	251,86	1,61
38,99	0,19	2,31	370,56	2,37
39,68	0,26	2,27	328,25	2,10
41,43	0,26	2,18	455,68	2,92
41,91	0,23	2,16	668,58	4,28
42,83	0,19	2,11	620,66	3,97
44,18	0,32	2,05	366,30	2,34

Кристаллическая форма II свободного основания: форму II получали нагреванием формы I до 150-152°C. Температура плавления формы II составляет ~ 180-182°C (см. DSC формы I). Форма II снова превращается в форму I при температуре ниже 132°C.

Кристаллическую форму II свободного основания характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Положение [°]	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
6,80	0,40	13,00	70,17	0,37
7,67	0,12	11,53	1931,78	10,23
8,13	0,10	10,88	2273,22	12,04
8,31	0,08	10,64	1005,25	5,32
9,63	0,12	9,19	1849,18	9,79
10,08	0,13	8,77	178,57	0,95
11,54	0,08	7,67	377,37	2,00
12,21	0,12	7,25	1126,77	5,97
15,36	0,12	5,77	6568,02	34,78
16,03	0,10	5,53	1124,36	5,95
16,33	0,13	5,43	6328,35	33,52
16,70	0,13	5,31	18881,83	100,00
17,48	0,10	5,07	711,33	3,77
18,01	0,10	4,92	2943,21	15,59
18,27	0,15	4,86	7661,64	40,58
18,58	0,15	4,78	8159,62	43,21
18,82	0,05	4,72	2482,36	13,15
19,29	0,12	4,60	2006,87	10,63
19,51	0,12	4,55	2532,32	13,41
19,95	0,15	4,45	2239,77	11,86
20,29	0,12	4,38	2013,11	10,66
21,03	0,10	4,22	1553,42	8,23
21,38	0,17	4,16	4139,64	21,92
21,90	0,17	4,06	1859,08	9,85
22,37	0,13	3,97	2079,53	11,01
23,28	0,17	3,82	9093,31	48,16
23,59	0,15	3,77	4435,41	23,49
24,18	0,12	3,68	1838,59	9,74
24,61	0,12	3,62	5314,89	28,15
25,17	0,15	3,54	2887,39	15,29
25,55	0,13	3,49	1465,85	7,76
25,96	0,20	3,43	1654,51	8,76
26,83	0,15	3,32	3724,07	19,72
27,09	0,17	3,29	6075,01	32,17
27,40	0,08	3,26	2947,73	15,61
27,94	0,10	3,19	1834,95	9,72
29,30	0,17	3,05	2613,79	13,84
29,91	0,13	2,99	1866,59	9,89
30,60	0,17	2,92	1863,53	9,87
31,06	0,17	2,88	1707,07	9,04
31,63	0,08	2,83	2365,90	12,53
33,54	0,13	2,67	2626,06	13,91
34,56	0,13	2,60	2479,73	13,13
35,16	0,13	2,55	2087,81	11,06
35,80	0,17	2,51	2471,92	13,09
36,45	0,13	2,47	2252,74	11,93
36,94	0,13	2,43	2715,72	14,38
38,15	0,13	2,36	2892,52	15,32
39,26	0,20	2,29	3029,55	16,04
41,04	0,40	2,20	2628,09	13,92
41,80	0,20	2,16	2686,52	14,23
43,40	0,23	2,09	4923,31	26,07
44,26	0,37	2,04	6793,09	35,98

Кристаллическая форма III свободного основания: форму III получали осаждением из ацетонитрила (100 мг/мл) водой (1:2) при 25°C во время скрининга растворимости растворителя. Моногидрат обезво-

живается в вакууме при температуре окружающей среды, при температуре выше 25°C или при низкой влажности.

Кристаллическую форму III свободного основания характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 3.

Таблица 3

Положение [°]	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
7,31	0,16	12,10	813,30	14,92
7,94	0,16	11,13	883,71	16,21
8,32	0,16	10,63	723,35	13,27
10,77	0,16	8,21	3540,32	64,93
13,96	0,16	6,35	5452,58	100,00
15,12	0,13	5,86	326,55	5,99
15,87	0,16	5,59	579,15	10,62
16,60	0,19	5,34	2334,84	42,82
17,50	0,26	5,07	200,86	3,68
18,56	0,16	4,78	3195,21	58,60
18,84	0,10	4,71	2228,08	40,86
19,41	0,19	4,57	2229,23	40,88
20,10	0,13	4,42	858,07	15,74
20,57	0,23	4,32	1604,20	29,42
21,19	0,13	4,19	496,70	9,11
21,61	0,16	4,11	3107,55	56,99
21,92	0,10	4,06	1744,88	32,00
22,28	0,16	3,99	1957,62	35,90
22,74	0,13	3,91	655,06	12,01
23,34	0,19	3,81	1466,83	26,90
23,88	0,13	3,73	1001,74	18,37
24,23	0,16	3,67	2702,38	49,56
24,70	0,26	3,60	3982,07	73,03
25,69	0,36	3,47	1123,49	20,60
27,08	0,19	3,29	338,52	6,21
27,65	0,26	3,23	592,55	10,87
28,07	0,13	3,18	615,00	11,28
28,38	0,13	3,15	823,46	15,10
28,87	0,13	3,09	1770,44	32,47
29,65	0,16	3,01	503,05	9,23

Кристаллическая форма IV свободного основания: форму IV изначально получали с помощью дегидратации формы III путем пропускания воздуха через твердые частицы формы III на фильтре в течение 30 мин. в условиях окружающей среды. Температура плавления формы IV составляет -167°C. Форма IV негигроскопична, ее растворимость в воде составляет 0,010 мг/мл. Форма IV была физически и химически стабильной в течение 13 недель при хранении в условиях 25°C/60% отн. вл., 40°C/75% отн. вл., 40°C/температуры окружающей среды или 60°C/температуры окружающей среды.

Кристаллическую форму IV свободного основания характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 4.

Таблица 4

Положение [°]	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
8,06	0,13	10,97	1567,47	50,56
11,29	0,13	7,84	3040,49	98,08
11,70	0,13	7,57	234,88	7,58
12,08	0,13	7,33	531,63	17,15
13,27	0,13	6,67	312,17	10,07
14,97	0,13	5,92	1660,61	53,57
16,92	0,10	5,24	421,26	13,59
17,19	0,13	5,16	1073,59	34,63
17,63	0,23	5,03	2813,16	90,75
18,39	0,13	4,82	2738,42	88,34
18,95	0,10	4,68	1472,04	47,48
19,17	0,10	4,63	1373,13	44,29
20,17	0,10	4,40	892,21	28,78
20,50	0,13	4,33	3100,01	100,00
22,37	0,13	3,97	831,98	26,84
22,86	0,13	3,89	551,57	17,79
23,88	0,16	3,73	404,57	13,05
24,87	0,13	3,58	1377,52	44,44
25,69	0,16	3,47	669,55	21,60
26,03	0,16	3,42	1045,50	33,73
26,62	0,19	3,35	1281,30	41,33
27,13	0,13	3,29	438,28	14,14
27,99	0,13	3,19	945,91	30,51
28,26	0,13	3,16	715,51	23,08
28,73	0,13	3,11	585,91	18,90
29,25	0,16	3,05	1007,67	32,51
29,74	0,16	3,00	273,29	8,82

Пики XRPD, уникальные для каждой из кристаллических форм I-IV свободного основания, раскрываемых в данном документе, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Свободная	Пики, уникальные для каждой формы (КА1 °)				
Форма I	9,78	12,45	15,70	16,46	16,94
Форма II	7,67	11,54	18,27	23,28	
Форма III	7,31	10,77	13,96		
Форма IV	8,06	11,29	14,97		

Форма хлористоводородной соли: форму хлористоводородной соли изначально готовили осаждением из МТВЕ с использованием 37 мас.% хлористоводородной кислоты в воде. Соль диспропорционирует в свободную форму при воздействии воды во время экспериментов по сорбции влаги (гигроскопичность) или суспензии в воде.

Форму хлористоводородной соли характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 6.

Таблица 6

Положение	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт.
8,45	0,23	10,46	2119,63	49,89
8,74	0,13	10,12	629,01	14,80
9,39	0,19	9,42	106,24	2,50
11,92	0,19	7,43	398,60	9,38
15,13	0,16	5,85	301,79	7,10
16,08	0,19	5,51	492,73	11,60
16,93	0,23	5,24	3630,10	85,44
17,33	0,16	5,12	1772,88	41,73

17,76	0,19	4,99	1464,20	34,46
18,75	0,19	4,73	922,62	21,71
19,51	0,19	4,55	1176,47	27,69
19,81	0,10	4,48	616,64	14,51
20,53	0,23	4,33	1279,42	30,11
21,36	0,23	4,16	1297,74	30,54
22,28	0,19	3,99	271,79	6,40
22,95	0,23	3,87	1840,89	43,33
23,74	0,23	3,75	2478,58	58,33
24,59	0,39	3,62	2988,72	70,34
25,28	0,26	3,52	1009,44	23,76
25,89	0,19	3,44	1000,65	23,55
26,57	0,23	3,36	4248,95	100,00
26,94	0,13	3,31	1082,71	25,48
27,44	0,19	3,25	1054,98	24,83
28,58	0,19	3,12	482,67	11,36
29,41	0,19	3,04	1194,59	28,11

Сольват дихлорметана: форму I сольвата дихлорметана получали выпариванием из дихлорметана (100 мг/мл) при температуре окружающей среды. Сольват десольватируется в свободную форму I при ~ 75°C.

Сольват дихлорметана характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 7.

Таблица 7

Положение [°]	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
6,76	0,16	13,07	720,61	11,92
8,25	0,16	10,71	861,09	14,24
9,43	0,19	9,38	164,11	2,71
11,46	0,19	7,72	2116,94	35,01
13,47	0,19	6,57	212,57	3,52
14,04	0,10	6,31	377,20	6,24
16,26	0,16	5,45	782,81	12,95
16,91	0,19	5,24	6047,20	100,00
18,82	0,19	4,72	937,49	15,50
19,50	0,13	4,55	936,06	15,48
19,90	0,16	4,46	1609,40	26,61
20,52	0,16	4,33	1974,39	32,65
20,79	0,10	4,27	1332,81	22,04
21,58	0,29	4,12	1516,98	25,09
22,53	0,19	3,95	527,26	8,72
23,10	0,16	3,85	2306,11	38,14
23,92	0,13	3,72	1360,97	22,51
24,58	0,16	3,62	1948,89	32,23
25,18	0,13	3,54	844,76	13,97
26,20	0,16	3,40	1047,32	17,32
26,95	0,13	3,31	844,84	13,97
27,18	0,13	3,28	837,05	13,84
27,62	0,13	3,23	721,27	11,93
28,26	0,13	3,16	766,28	12,67
29,35	0,19	3,04	1496,50	24,75

Сольват нитрометана: форму I сольвата нитрометана получали выпариванием из нитрометана (44 мг/мл) в условиях окружающей среды. Сольват десольватируется в свободную форму I при ~ 81-97°C.

Сольват дихлорметана характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 8.

Таблица 8

Положение	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
6,61	0,16	13,38	949,30	19,09
7,37	0,19	12,00	219,82	4,42
8,14	0,23	10,87	213,73	4,30
8,94	0,19	9,90	2315,01	46,56
10,18	0,19	8,69	1099,24	22,11
11,33	0,23	7,81	261,74	5,26
11,98	0,19	7,39	143,75	2,89
12,45	0,13	7,11	236,85	4,76
13,31	0,19	6,65	144,03	2,90
13,87	0,16	6,38	428,90	8,63
14,63	0,19	6,06	173,65	3,49
15,86	0,13	5,59	2109,15	42,42
17,12	0,19	5,18	4971,90	100,00
18,16	0,26	4,88	1301,24	26,17
19,01	0,19	4,67	846,61	17,03
19,51	0,16	4,55	2162,56	43,50
19,83	0,19	4,48	1882,29	37,86
20,54	0,23	4,32	1638,55	32,96
21,93	0,19	4,05	1343,45	27,02
22,68	0,10	3,92	764,69	15,38
23,06	0,23	3,86	1834,23	36,89
23,92	0,19	3,72	2273,36	45,72
24,41	0,19	3,65	1858,60	37,38
25,37	0,23	3,51	1052,59	21,17
26,61	0,29	3,35	883,52	17,77
28,32	0,29	3,15	728,80	14,66

Сольват гексафтор-2-пропанола: форму I сольвата гексафтор-2-пропанола получали методом кристаллизации по каплям из растворителя (обработка ультразвуком ~ 5 мг с 50 мкл гексафтор-2-пропанола в течение 60 мин). Сольват десольватируется в свободную форму I при ~ 83-100°C.

Сольват гексафтор-2-пропанола характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 9.

Таблица 9

Положение [°]	FWHM [° 2-тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
9,49	0,20	9,32	105,76	25,75
11,20	0,20	7,90	110,51	26,90
16,17	0,20	5,48	240,31	58,50
16,70	0,20	5,31	410,77	100,00
18,20	0,20	4,88	172,73	42,05
20,18	0,34	4,40	77,32	18,82
21,39	0,30	4,15	50,73	12,35
23,03	0,20	3,86	127,08	30,94
23,74	0,25	3,75	113,20	27,56
25,46	0,79	3,50	49,71	12,10
27,00	0,30	3,30	50,17	12,21
29,24	0,15	3,05	56,78	13,82
33,76	0,30	2,65	37,09	9,03

Сокристалл соединения А и пропилгаллата: сокристалл пропилгаллата получали измельчением с помощью жидкости соединения А (30 мг) с 1 моль-экв пропилгаллата и 5 мкл растворителя (EtOH) в планетарной мельнице Фритша с 2 небольшими шарикоподшипниками при 500 об/мин в течение 2 ч. Затем образец обрабатывали толуолом (500 мкл) и доводили до созревания, меняя температуру в течение шести 4-часовых циклов от КТ до 50°C, затем выдерживали при 5°C в течение 48 ч. Выделенные твердые вещества идентифицировали в виде сокристалла пропилгаллата.

Этот сокристалл также получали измельчением с помощью жидкости соединения А (30 мг) с 1 моль-экв пропилгаллата и 5 мкл растворителя (EtOAc) в планетарной мельнице Фритша с 2 небольшими шарикоподшипниками при 500 об/мин в течение 2 ч. Выделенные твердые вещества идентифицировали

в виде сокристалла пропилгаллата. ¹H ЯМР подтверждает химическую структуру и присутствие ~ 2,0 моль-эквивалентов пропилгаллата и ~ 0,07 моль-эквивалентов остаточного EtOAc. ЯМР сокристалла пропилгаллата: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,33-0,41 (m, 2H) 0,42-0,50 (m, 1H) 0,54-0,62 (m, 1H) 0,70-0,82 (m, 1H) 0,91-0,99 (m, 3H) 1,07-1,13 (m, 1H) 1,15-1,27 (m, 1H) 1,61-1,80 (m, 4H) 1,97-2,00 (m, 1H) 2,53-2,64 (m, 1H) 3,33-3,43 (m, 4H) 3,71-3,77 (m, 1H) 3,99-4,06 (m, 1H) 4,08-4,15 (m, 2H) 4,48-4,57 (m, 1H) 4,67-4,73 (m, 1H) 4,91-4,99 (m, 1H) 6,92-6,97 (m, 2H) 7,43-7,50 (m, 1H) 7,55-7,63 (m, 1H) 7,69-7,74 (m, 1H) 7,74-7,81 (m, 1H) 8,29-8,33 (m, 1H) 8,47-8,51 (m, 1H) 8,71-8,80 (m, 1H) 8,85-8,90 (m, 1H) 9,11-9,16 (m, 1H) 9,18-9,24 (m, 1H).

Сокристалл пропилгаллата характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 10.

Таблица 10

Положение [° 2-тета]	FWHM [° 2- тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
3,05	0,10	28,97	138,41	13,30
6,12	0,10	14,44	88,73	8,52
8,66	0,08	10,21	395,91	38,03
9,21	0,08	9,60	285,10	27,39
10,65	0,08	8,31	52,51	5,04
11,24	0,08	7,87	125,53	12,06
13,23	0,20	6,69	26,54	2,55
15,00	0,06	5,91	1041,03	100,00
17,16	0,15	5,17	50,86	4,89
17,72	0,14	5,01	577,05	55,43
18,32	0,05	4,84	204,49	19,64
18,82	0,09	4,72	405,73	38,97
19,36	0,09	4,58	249,50	23,97
20,32	0,14	4,37	395,72	38,01
20,49	0,12	4,33	339,45	32,61
21,73	0,12	4,09	164,40	15,79
22,57	0,08	3,94	324,89	31,21
22,98	0,15	3,87	107,36	10,31
23,39	0,18	3,80	160,61	15,43
23,86	0,15	3,73	90,48	8,69
25,01	0,13	3,56	126,37	12,14
25,51	0,18	3,49	187,06	17,97
26,30	0,10	3,39	139,71	13,42
26,52	0,10	3,36	167,23	16,06
28,31	0,13	3,15	150,52	14,46
28,66	0,18	3,11	73,65	7,07
29,68	0,15	3,01	28,04	2,69
30,54	0,41	2,93	19,74	1,90

Сокристалл соединения А и глицерина: сокристалл глицерина получали измельчением с помощью жидкости соединения А (30 мг) с 1 моль-экв пропилгаллата и 5 мкл растворителя (EtOAc) в планетарной мельнице Фритша с 2 небольшими шарикоподшипниками при 500 об/мин в течение 2 ч. Затем образец обрабатывали ацетоном (500 мкл) и доводили до созревания, меняя температуру в течение шести 4-часовых циклов от КТ до 50°C, затем выдерживали при 5°C в течение 48 ч. Выделенные твердые вещества идентифицировали в виде сокристалла глицерина. ¹H ЯМР подтверждает химическую структуру и присутствие ~ 2,6 моль-эквивалентов глицерина и ~ 0,11 моль-эквивалентов остаточного ацетона. Стабильно при хранении при 40°C/75% отн. вл. при хранении в течение 7 дней согласно XRPD. ЯМР сокристалла глицерина: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 (br s, 2H) 0,46 (br t, J=8,72 Гц, 1H) 0,57 (br s, 1H) 0,77 (br d, J=8,84 Гц, 1H) 1,10 (br d, J=2,53 Гц 1H) 1,73 (br s, 1H) 1,74-1,74 (m, 1H) 1,77 (d, J=3,54 Гц,

¹H) 2,07 (s, 1H) 3,23-3,31 (m, 4H) 3,24-3,31 (m, 1H) 3,27-3,31 (m, 1H) 3,31-3,46 (m, 23H) 3,35-3,46 (m, 1H) 3,49-3,52 (m, 1H) 3,71 - 3,77 (m, 1H) 4,07 (t, J=8,34 Гц, 1H) 4,40 (t, J=5,68 Гц, 5H) 4,48 (d, J=4,80 Гц, 3H) 4,52 (t, J=7,96 Гц, 1H) 4,70 (dd, J=11,24, 2,65 Гц, 1H) 4,95 (dd, J=11,49, 3,66 Гц, 1H) 7,46 (dd, J=10,74, 5,68 Гц, 1H) 7,59 (dd, J=10,99, 5,43 Гц, 1H) 7,72 (dd, J=9,47, 5,94 Гц, 1H) 7,77 (dd, J=9,35, 5,81 Гц, 1H) 8,31 (t, J=2,15 Гц, 1H) 8,49 (t, J=2,15 Гц, 1H) 8,53 (d, J=7,83 Гц, 1H) 8,75 (d, J=7,58 Гц, 1H) 8,87 (d, J=2,02 Гц, 1H) 9,13 (d, J=2,02 Гц, 1H) 9,21 (d, J=2,27 Гц, 1H).

Сокристалл соединения А и глицерина характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 11.

Таблица 11

Положение [° 2-тета]	FWHM [° 2- тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
2,87	0,61	30,77	14,43	0,63
7,90	0,06	11,19	173,39	7,54
8,17	0,06	10,83	126,26	5,49
8,38	0,08	10,55	60,82	2,64
9,70	0,08	9,12	186,10	8,09
11,85	0,08	7,47	50,19	2,18
12,38	0,08	7,15	104,08	4,52
13,13	0,20	6,74	24,53	1,07
15,60	0,08	5,68	202,49	8,80
16,39	0,06	5,41	358,00	15,56
16,84	0,10	5,26	1007,09	43,77
18,25	0,08	4,86	164,46	7,15
18,48	0,10	4,80	1779,04	77,32
18,95	0,10	4,68	411,95	17,91
19,40	0,06	4,58	936,22	40,69
20,03	0,10	4,43	166,63	7,24
21,49	0,05	4,14	2300,74	100,00
22,51	0,13	3,95	196,74	8,55
22,87	0,13	3,89	142,01	6,17
23,87	0,13	3,73	170,06	7,39
24,53	0,13	3,63	224,80	9,77
24,92	0,08	3,57	193,80	8,42
25,44	0,26	3,50	66,39	2,89
27,10	0,13	3,29	170,48	7,41
27,61	0,18	3,23	79,43	3,45
28,88	0,20	3,09	42,07	1,83
30,62	0,20	2,92	29,68	1,29

Сокристалл соединения А и пропиленгликоля: сокристалл пропиленгликоля получали измельчением с помощью жидкости соединения А (30 мг) с 1 моль-экв пропиленгликоля и 5 мкл растворителя (EtOAc) в планетарной мельнице Фритша с 2 небольшими шарикоподшипниками при 500 об/мин в течение 2 ч. Затем образец обрабатывали ацетоном (500 мкл) и доводили до созревания, меняя температуру в течение шести 4-часовых циклов от КТ до 50°C, затем выдерживали при 5°C в течение 48 ч. Выделенные твердые вещества идентифицировали в виде сокристалла пропиленгликоля.

¹H ЯМР подтверждает химическую структуру и присутствие ~ 1,0 моль-эквивалента пропиленгликоля. Стабильно при хранении при 40°C/75% отн. вл. при хранении в течение 7 дней согласно XRPD.

ЯМР пропиленгликоля: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 (br s, 2H) 0,42-0,51 (m, 1H) 0,53-0,62 (m, 1H) 0,77 (br d, J=8,84 Гц, 2H) 0,99 (d, J=6,32 Гц, 3H) 1,10 (br d, J=2,53 Гц, 1H) 1,20 (brd, J=8,08 Гц, 1H) 1,67-1,79 (m, 2H) 3,10-3,18 (m, 1H) 3,11-3,29 (m, 1H) 3,25 (dt, J=10,74, 5,49 Гц, 1H) 3,35-3,42 (m, 4H) 3,50-3,61 (m, 1H) 3,70-3,78 (m, 1H) 4,07 (br t, J=8,21 Гц, 1H) 4,41 (d, J=4,29 Гц, 1H) 4,47 (t, J=5,68 Гц, 1H)

4,52 (t, J=7,83 Гц, 1H) 4,70 (br dd, J=11,37, 2,53 Hz, 1H) 4,95 (dd, J=11,37, 3,54 Гц, 1H) 7,46 (br dd, J=10,99, 5,18 Гц, 1H) 7,59 (dd, J=10,99, 5,43 Гц, 1H) 7,68-7,73 (m, 1H) 7,77 (dd, J=9,47, 5,94 Гц, 1H) 8,28-8,33 (m, 1H) 8,45-8,51 (m, 1H) 8,51-8,56 (m, 1H) 8,75 (br d, J=7,33 Гц, 1H) 8,87 (d, J=1,77 Гц, 1H) 9,13 (d, J=1,77 Гц, 1H) 9,21 (d, J=2,02 Гц, 1H). Сокристалл соединения А и пропиленгликоля характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 12.

Таблица 12

Положение [° 2-тета]	FWHM [° 2- тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
7,87	0,06	11,23	160,28	5,25
8,16	0,08	10,84	74,47	2,44
9,69	0,06	9,13	124,64	4,08
11,84	0,08	7,47	41,96	1,37
12,36	0,05	7,16	77,17	2,53
13,08	0,15	6,77	21,61	0,71
15,61	0,08	5,68	176,30	5,77
16,36	0,09	5,42	201,92	6,61
16,82	0,08	5,27	540,59	17,70
18,26	0,06	4,86	321,63	10,53
18,39	0,06	4,82	269,95	8,84
18,93	0,09	4,69	1668,23	54,63
19,37	0,10	4,58	3053,51	100,00
20,02	0,08	4,44	106,48	3,49
20,39	0,04	4,36	246,13	8,06
21,12	0,09	4,21	184,55	6,04
21,52	0,08	4,13	388,81	12,73
21,83	0,08	4,07	113,27	3,71
22,47	0,13	3,96	268,23	8,78
22,85	0,09	3,89	135,31	4,43
23,39	0,15	3,80	44,11	1,44
23,84	0,13	3,73	115,84	3,79
24,46	0,09	3,64	291,01	9,53
25,05	0,08	3,55	97,85	3,20
25,36	0,10	3,51	37,13	1,22
26,66	0,13	3,34	45,55	1,49
27,07	0,13	3,29	107,42	3,52
27,60	0,13	3,23	66,70	2,18
28,85	0,15	3,09	44,28	1,45
30,56	0,10	2,93	46,14	1,51

Сокристалл соединения А и мальтола: сокристалл мальтола получали измельчением с помощью жидкости соединения А (30 мг) с 1 моль-экв мальтола и 5 мкл растворителя (EtOAc) в планетарной мельнице Фритша с 2 небольшими шарикоподшипниками при 500 об/мин в течение 2 ч. Затем образец обрабатывали ацетоном (500 мкл) и доводили до созревания, меняя температуру в течение шести 4-часовых циклов от КТ до 50°C, затем выдерживали при 5°C в течение 48 ч. Выделенные твердые вещества идентифицировали в виде сокристалла мальтола. ¹H ЯМР подтверждает химическую структуру и присутствие ~ 0,8 моль-эквивалентов мальтола и ~ 0,14 моль-эквивалентов остаточного ацетона. Стабильно при хранении при 40°C/75% отн. вл. при хранении в течение 7 дней согласно XRPD. ЯМР сокристалла мальтола: ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 (br s, 2H) 0,42 - 0,50 (m, 1H) 0,53-0,62 (m, 1H) 0,71-0,81 (m, 2H) 1,07-1,13 (m, 1H) 1,20 (br d, J=8,08 Гц, 1H) 1,67-1,79 (m, 2H) 2,07 (s, 1H) 2,24 (s, 2H) 3,36-3,44 (m, 5H) 3,71 -3,78 (m, 1H) 4,07 (t, J=8,34 Гц, 1H) 4,52 (t, J=7,96 Гц, 1H) 4,70 (dd, J=11,37, 2,78 Гц, 1H) 4,95 (dd, J=11,37, 3,54 Гц, 1H) 6,33 (d, J=5,56 Гц, 1H) 7,46 (dd, J=11,12, 5,81 Гц, 1H) 7,59 (dd, J=10,86,

5,56 Гц, 1H) 7,72 (dd, J=9,47, 5,94 Гц, 1H) 7,77 (dd, J=9,35, 5,81 Гц, 1H) 8,03 (d, J=5,56 Гц, 1H) 8,31 (t, J=2,15 Гц, 1H) 8,49 (t, J=2,15 Гц, 1H) 8,53 (d, J=7,58 Гц, 1H) 8,75 (d, J=7,33 Гц, 1H) 8,84 (s, 1H) 8,87 (d, J=2,02 Гц, 1H) 9,13 (d, J=1,77 Гц, 1H) 9,21 (d, J=2,27 Гц, 1H).

¹H ЯМР подтверждает химическую структуру и присутствие ~ 1,0 моль-эквивалента пропиленгликоля. Стабильно при хранении при 40°C/75% отн. вл. при хранении в течение 7 дней согласно XRPD.

Сокристалл соединения А и мальтола характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 13.

Таблица 13

Положение [° 2-тета]	FWHM [° 2- тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
4,44	0,31	19,90	24,21	11,73
6,58	0,18	13,43	42,00	20,36
7,98	0,41	11,08	26,78	12,98
8,86	0,15	9,99	75,50	36,60
13,13	0,15	6,74	34,27	16,61
13,68	0,10	6,47	48,09	23,31
14,60	0,15	6,07	46,55	22,57
15,25	0,31	5,81	48,15	23,34
16,85	0,13	5,26	154,05	74,67
18,18	0,26	4,88	115,14	55,81
19,53	0,08	4,55	206,30	100,00
21,52	0,31	4,13	50,69	24,57
23,54	0,51	3,78	89,47	43,37
25,26	0,31	3,53	46,38	22,48
26,63	0,31	3,35	56,21	27,25

Сокристалл соединения А и мальтола: сокристалл мочевины получали измельчением с помощью жидкости соединения А (30 мг) с 1 моль-экв мочевины и 5 мкл растворителя (EtOH или EtOAc) в планетарной мельнице Фритша с 2 небольшими шарикоподшипниками при 500 об/мин в течение 2 ч. Выделенные твердые вещества идентифицировали в виде сокристалла мочевины.

¹H ЯМР подтверждает химическую структуру и присутствие ~ 1,0 моль-эквивалента мочевины. Стабильно при хранении при 25° C/97% отн. вл. и 40°C/75% отн. вл. при хранении в течение 7 дней согласно XRPD.

ЯМР сокристалла мочевины: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -0,21 (br dd, J=8,84, 4,55 Гц, 1H) - 0,07-0,03 (m, 1H) 0,37 (br s, 1H) 0,46 (br t, J=8,59 Гц, 1H) 0,53-0,61 (m, 1H) 0,77 (td, J=8,97, 4,80 Гц, 1H) 1,10 (td, J=5,05, 2,78 Гц, 1H) 1,15-1,26 (m, 1H) 1,58-1,64 (m, 1H) 1,67-1,79 (m, 2H) 3,35-3,42 (m, 4H) 3,68 - 3,79 (m, 1H) 4,02-4,11 (m, 1H) 4,52 (t, J=7,96 Гц, 1H) 4,70 (br dd, J=11,24, 2,65 Гц, 1H) 4,95 (dd, J=11,37, 3,54 Гц, 1H) 5,40 (brs, 3H) 5,35-5,47 (m, 1H) 6,55 (s, 1H) 7,46 (dd, J=11,24, 5,68 Гц, 1H) 7,59 (dd, J=10,99, 5,43 Гц, 1H) 7,69-7,82 (m, 1H) 8,31 (t, J=2,15 Гц, 1H) 8,49 (t, J=2,02 Гц, 1H) 8,53 (d, J=7,58 Гц, 1H) 8,75 (d, J=7,33 Гц, 1H) 8,87 (d, J=2,02 Гц, 1H) 9,13 (d, J=2,02 Гц, 1H) 9,21 (d, J=2,27 Гц, 1H).

Сокристалл соединения А и мочевины характеризовали паттерном XRPD, содержащим пики, представленные в табл. 14.

Таблица 14

Положение [° 2-тета]	FWHM [° 2- тета]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Отн. инт. [%]
3,99	0,05	22,15	946,23	47,52
8,01	0,06	11,04	673,52	33,82
8,39	0,08	10,54	538,35	27,04
11,24	0,08	7,87	1991,25	100,00
11,63	0,06	7,61	128,89	6,47
12,03	0,06	7,36	182,97	9,19
12,22	0,08	7,24	65,14	3,27
13,24	0,08	6,69	175,95	8,84
14,96	0,10	5,92	701,61	35,23
15,21	0,06	5,83	343,50	17,25
15,98	0,13	5,55	162,31	8,15
16,93	0,05	5,24	240,73	12,09
17,16	0,14	5,17	371,57	18,66
17,47	0,06	5,08	764,91	38,41
17,62	0,09	5,03	1101,50	55,32
18,37	0,12	4,83	1422,78	71,45
18,94	0,10	4,69	461,78	23,19
19,13	0,09	4,64	575,50	28,90
19,75	0,08	4,50	137,57	6,91
20,13	0,09	4,41	198,36	9,96
20,51	0,13	4,33	741,55	37,24
20,86	0,08	4,26	168,67	8,47
21,50	0,10	4,13	136,81	6,87
22,37	0,13	3,97	238,21	11,96
22,62	0,10	3,93	188,58	9,47
22,83	0,08	3,90	190,97	9,59
23,41	0,10	3,80	126,41	6,35
23,80	0,13	3,74	108,28	5,44
24,24	0,13	3,67	135,64	6,81
24,65	0,09	3,61	702,18	35,26
24,86	0,10	3,58	609,98	30,63
25,36	0,13	3,51	155,46	7,81
25,70	0,06	3,47	439,89	22,09
25,97	0,14	3,43	425,91	21,39
26,35	0,08	3,38	214,61	10,78
26,62	0,18	3,35	490,09	24,61
27,12	0,13	3,29	90,14	4,53
28,01	0,13	3,19	352,78	17,72
28,26	0,13	3,16	236,03	11,85
28,77	0,20	3,10	196,12	9,85
29,25	0,15	3,05	318,69	16,00
29,75	0,15	3,00	51,41	2,58

Аморфная форма: соединение А (300 мг) растворяли в tBuOH:H₂O (1:1, 30 об.) при 50°C. Прозрачный раствор фильтровали с удалением любых нерастворенных частиц, которые могли действовать в ка-

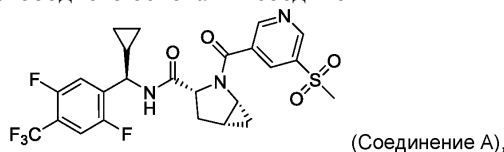
честве точек зародышеобразования. Отфильтрованный раствор немедленно замораживали на бане со смесью сухой лед/ацетон и помещали в лиофилизатор для лиофилизации. Полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD.

¹H ЯМР подтверждает структуру с ~ 0,39 моль эквивалентами остаточного tBuOH. TGA указывает на 2,9% мас./мас., в диапазоне от 50 до 96°C, что соответствует ~ 0,22 моль-экв остаточного tBuOH. Кристаллизуется при статическом хранении при 80°C/0% отн. вл. или 40°C/75% отн. вл. в течение 1 недели.

ЯМР аморфной кристаллической формы: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -0,31-0,06 (m, 1H)-0,28 -0,14 (m, 1H)-0,12-0,04(m, 1H)-0,10-0,04(m, 1H)-0,09-0,04(m, 1H) 0,37 (br s, 3H)0,52-0,67(m, 1H) 0,68-0,84 (m, 2H) 1,07-1,23 (m, 6H) 1,57-1,79 (m, 3H) 2,3 -2,36 (m, 1H) 2,53-2,79 (m, 2H) 3,68 - 3,79 (m, 1H) 4,20 (s, 1H) 4,15-4,24 (m, 1H) 4,52 (t, J=7,96 Гц, 1H) 4,64-4,78 (m, 1H) 4,95 (dd, J=11,37, 3,54 Гц, 1H) 7,41-7,52 (m, 1H) 7,59 (dd, J=11,12, 5,56 Гц, 1H) 7,77 (dd, J=9,47, 5,94 Гц, 2H) 8,27-8,34 (m, 1H) 8,49 (t, J=2,15 Гц, 2H) 8,76 (d, J=7,33 Гц, 1H) 8,87 (d, J=1,77 Гц, 1H) 9,10 - 9,17 (m, 1H) 9,21 (d, J=2,27 Гц, 1H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма свободного основания соединения А



где кристаллическая форма свободного основания представляет собой безводную форму I, характеризующуюся паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), содержащим пики при 9,78, 12,45, 15,70, 16,46 и 16,94 ± 0,2° 2-тета с использованием Cu Kα-излучения.

2. Кристаллическая форма свободного основания по п.1, дополнительно характеризующаяся пиками паттерна XRPD при 8,23, 24,40, 25,03, 25,49 и 32,03 ± 0,2° 2-тета с использованием Cu Kα-излучения.

3. Кристаллическая форма свободного основания по п.1 или 2, дополнительно характеризующаяся пиками паттерна XRPD при 19,56, 20,11, 22,99, 23,97, 29,53, 41,91 и 42,83 ± 0,2° 2-тета с использованием Cu Kα-излучения.

4. Кристаллическая форма по любому из пп.1-3, имеющая паттерн XRPD, как изображено на фиг. 1.

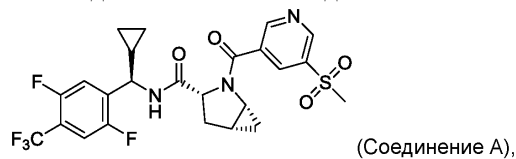
5. Кристаллическая форма по любому из пп.1-4, имеющая эндотермический переход от 147 до 157°C, измеренный с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

6. Кристаллическая форма по п.5, где эндотермический переход находится при 152 ± 3°C.

7. Кристаллическая форма по любому из пп.1-6, имеющая динамическую сорбцию пара ("DVS"), как изображено на фиг. 4.

8. Кристаллическая форма по любому из пп.1-7, имеющая результат термогравиметрического анализа ("TGA"), как изображено на фиг. 3.

9. Кристаллическая форма свободного основания соединения А



где кристаллическая форма представляет собой безводную форму IV, характеризующуюся паттерном рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), содержащим пики при 8,06, 11,29 и 14,97 ± 0,2° 2-тета с использованием Cu Kα-излучения.

10. Кристаллическая форма свободного основания по п.9, дополнительно характеризующаяся пиками паттерна XRPD при 17,19, 17,63, 18,39, 18,95, 19,17, 20,50, 24,87, 26,03, 26,62, 27,99 и 29,25 ± 0,2° 2-тета с использованием Cu Kα-излучения.

11. Кристаллическая форма свободного основания по п.9 или 10, дополнительно характеризующаяся пиками паттерна XRPD при 12,08, 20,17, 22,37, 22,86, 25,69, 28,26 и 28,73 ± 0,2° 2-тета с использованием Cu Kα-излучения.

12. Кристаллическая форма по любому из пп.9-11, имеющая паттерн XRPD, как изображено на фиг. 10.

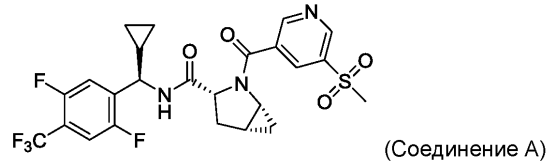
13. Кристаллическая форма по любому из пп.9-12, имеющая эндотермический переход от 160 до 175°C, измеренный с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

14. Кристаллическая форма по п.13, где эндотермический переход находится при 167 ± 3°C.

15. Кристаллическая форма по любому из пп.9-14, имеющая динамическую сорбцию пара ("DVS"), как изображено на фиг. 13.

16. Кристаллическая форма по любому из пп.9-15, имеющая результат термогравиметрического анализа ("TGA"), как изображено на фиг. 12.

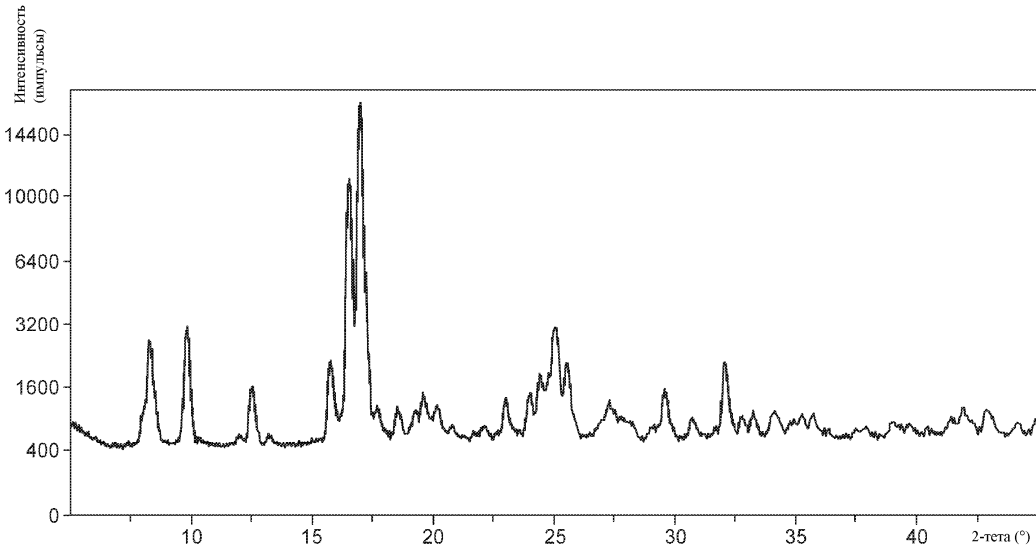
17. Сокристалл, содержащий соединение А



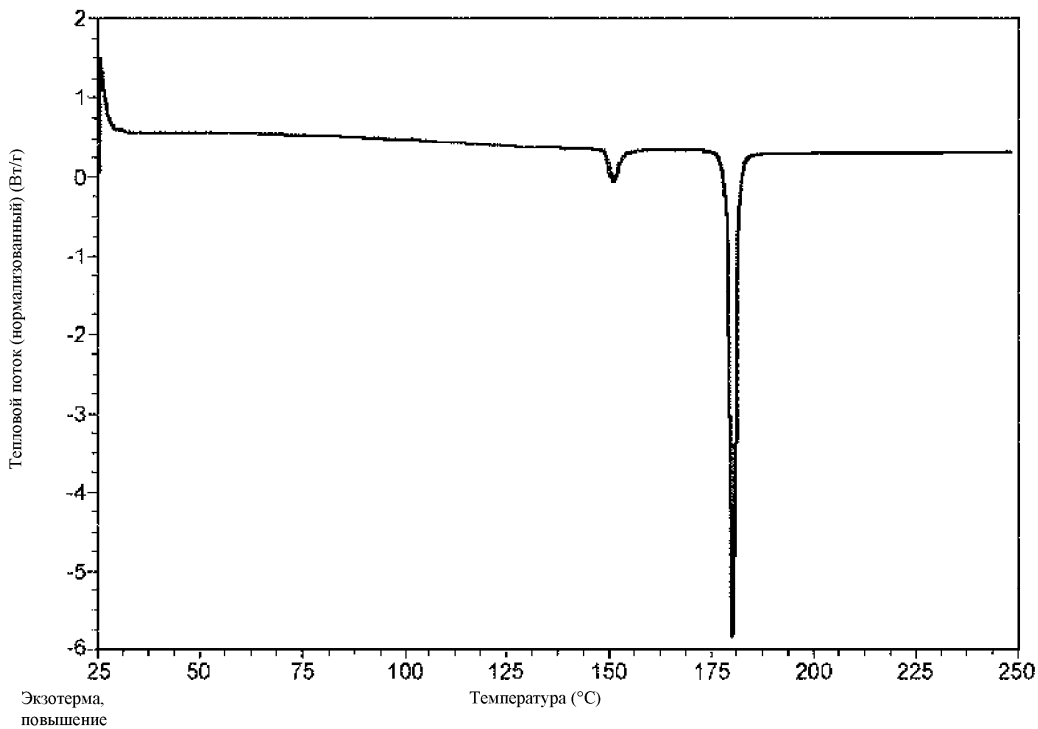
и коформер, в котором коформер представляет собой пропилгаллат, глицерин, пропиленгликоль, мальтол, мочевины или их смесь.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения А по любому из пп.1-16 или сокристалл по п.17 и фармацевтически приемлемый носитель.

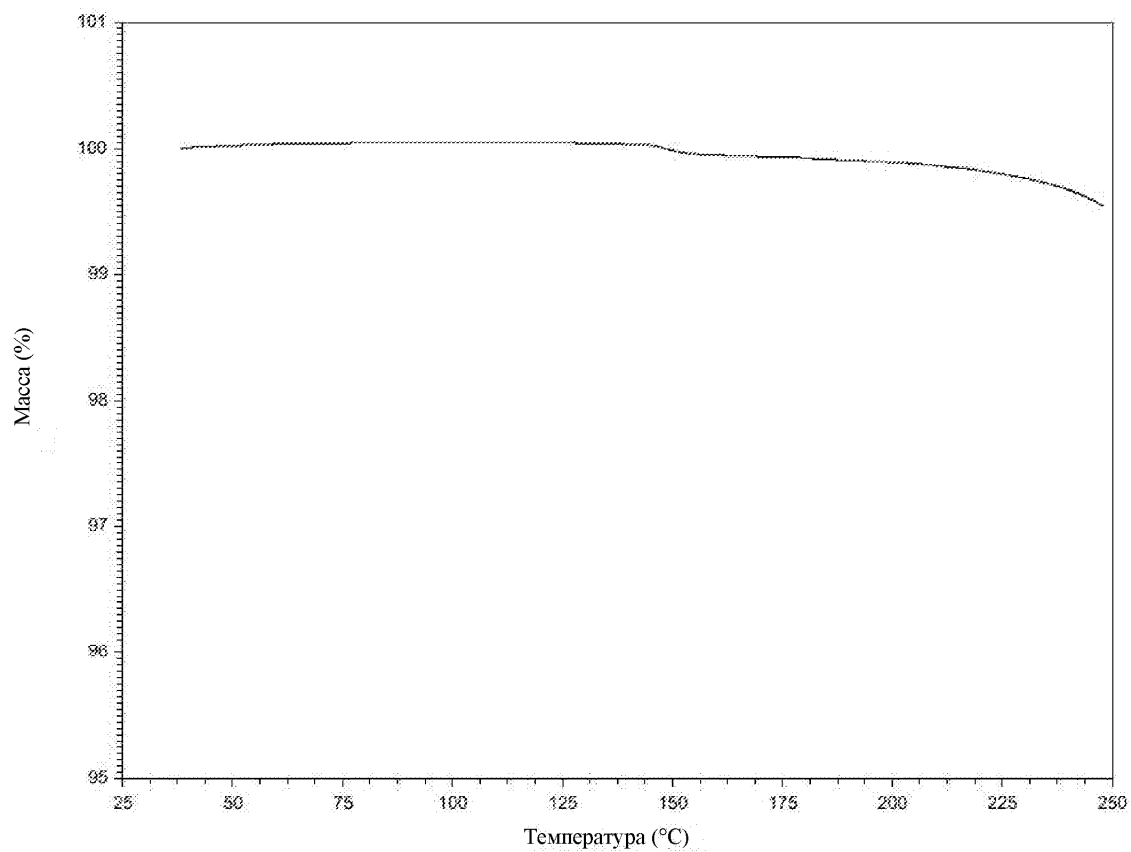
19. Способ лечения сердечной недостаточности у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту кристаллической формы соединения А по любому из пп.1-16, или сокристалла по п.17, или композиции по п.18 в количестве, эффективном для лечения сердечной недостаточности.



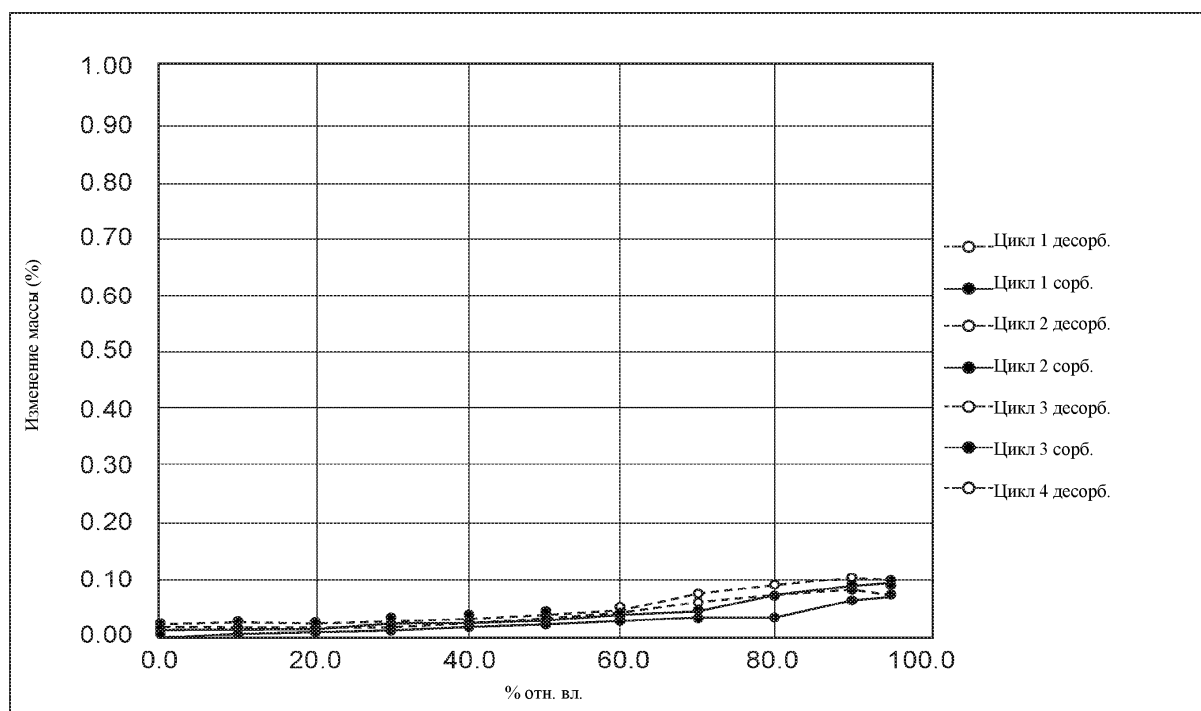
Фиг. 1



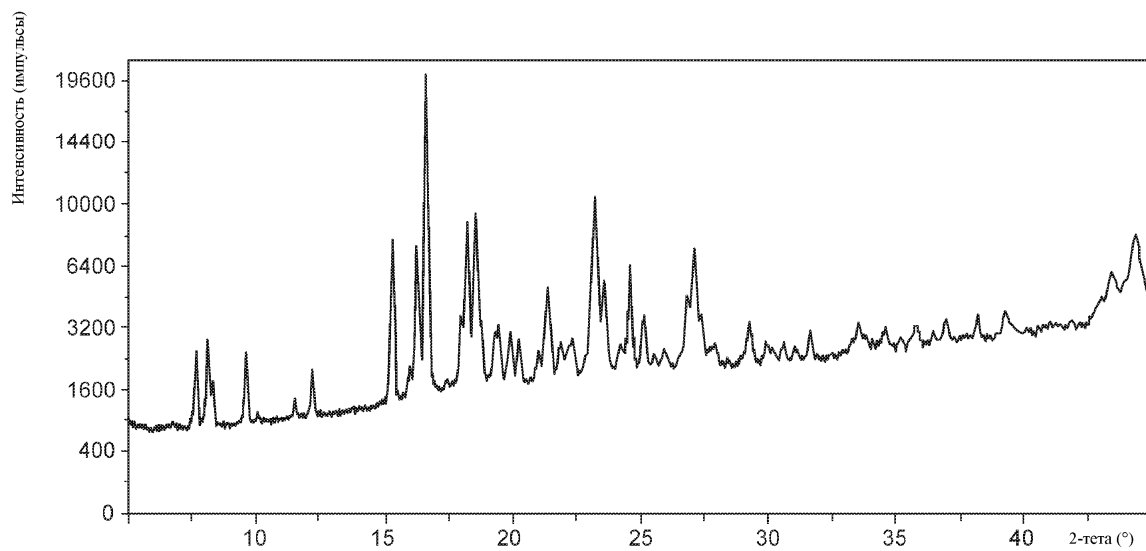
Фиг. 2



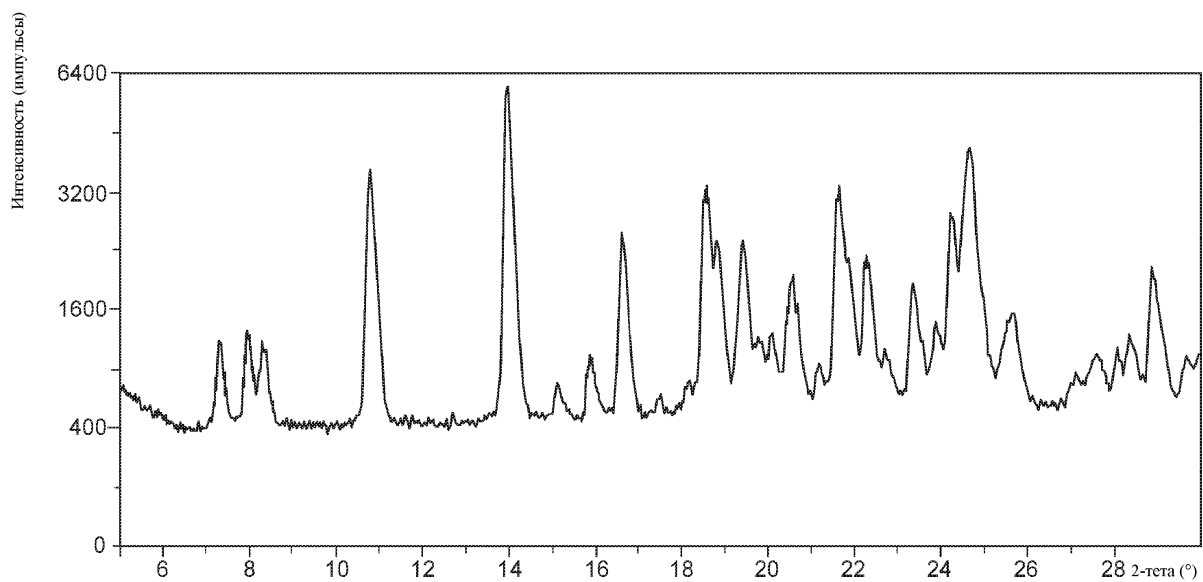
Фиг. 3



Фиг. 4

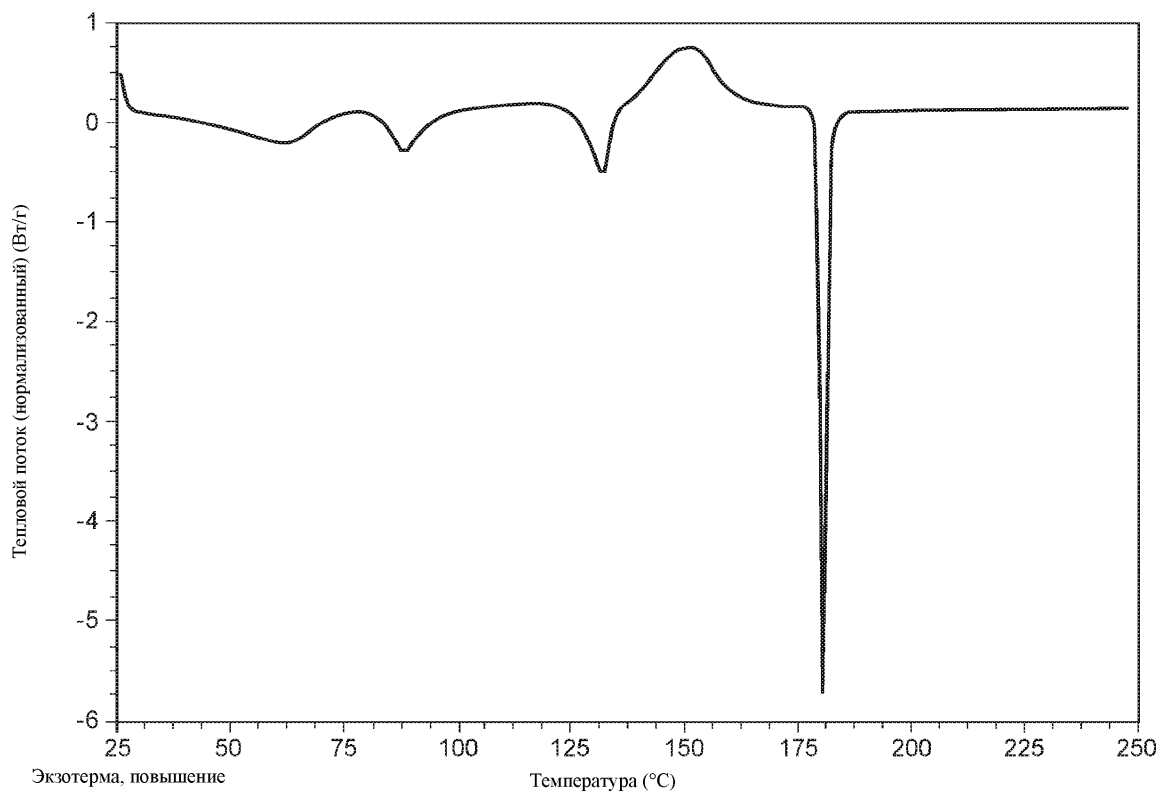


Фиг. 5

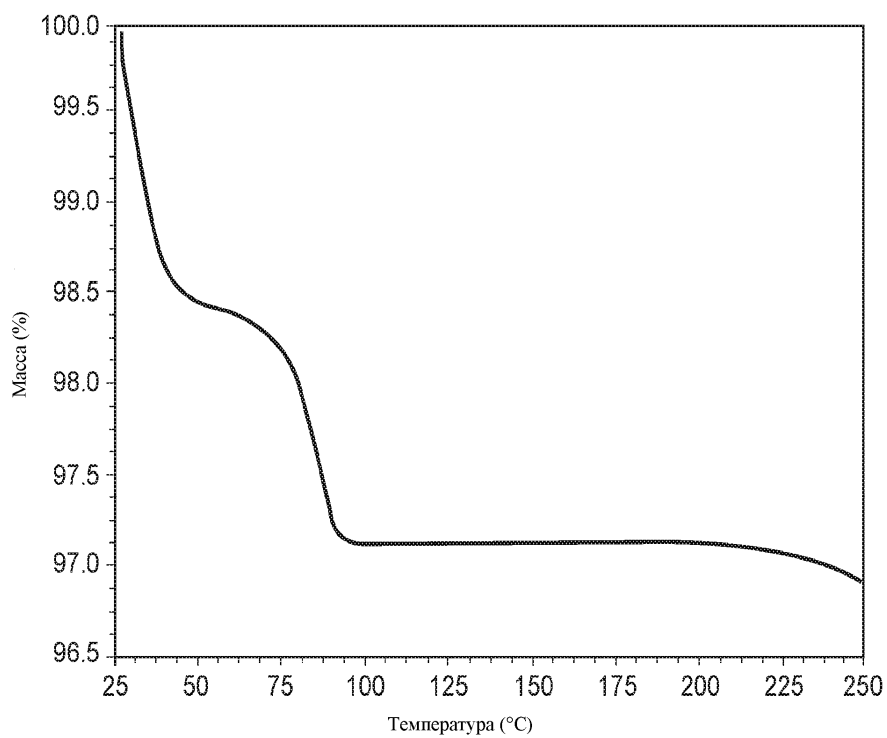


Фиг. 6

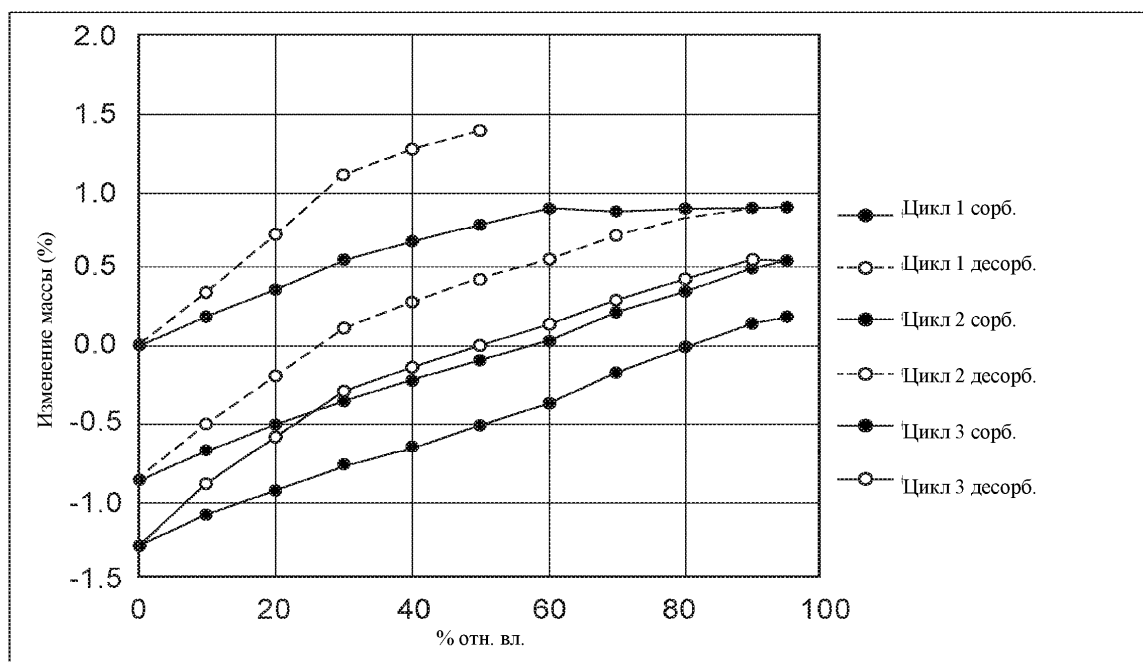
044681



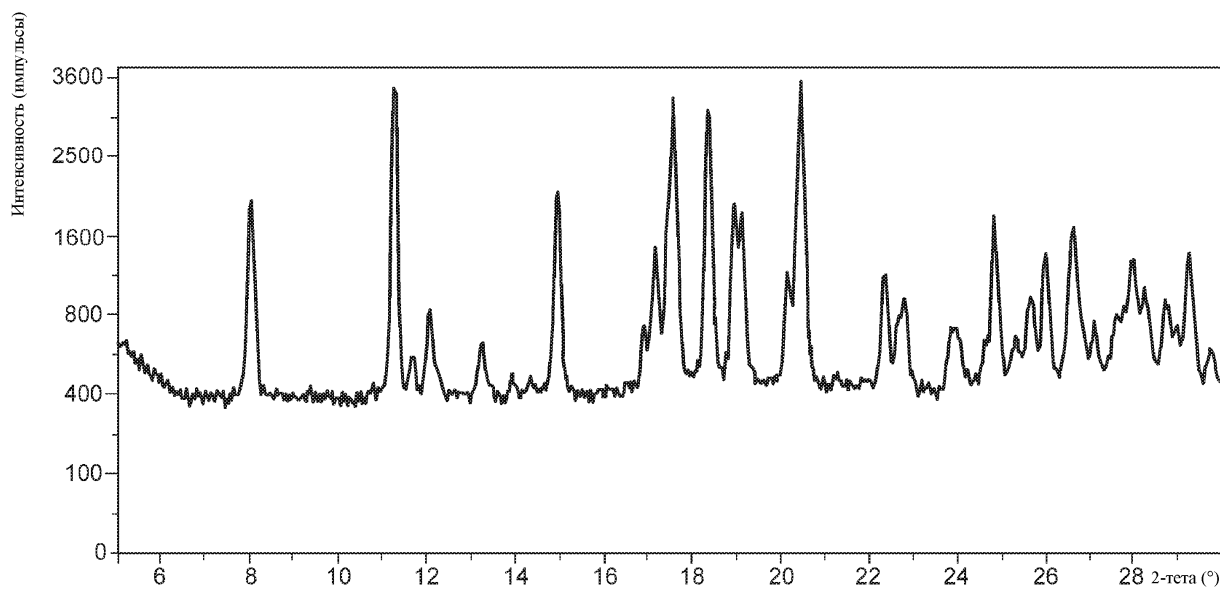
Фиг. 7



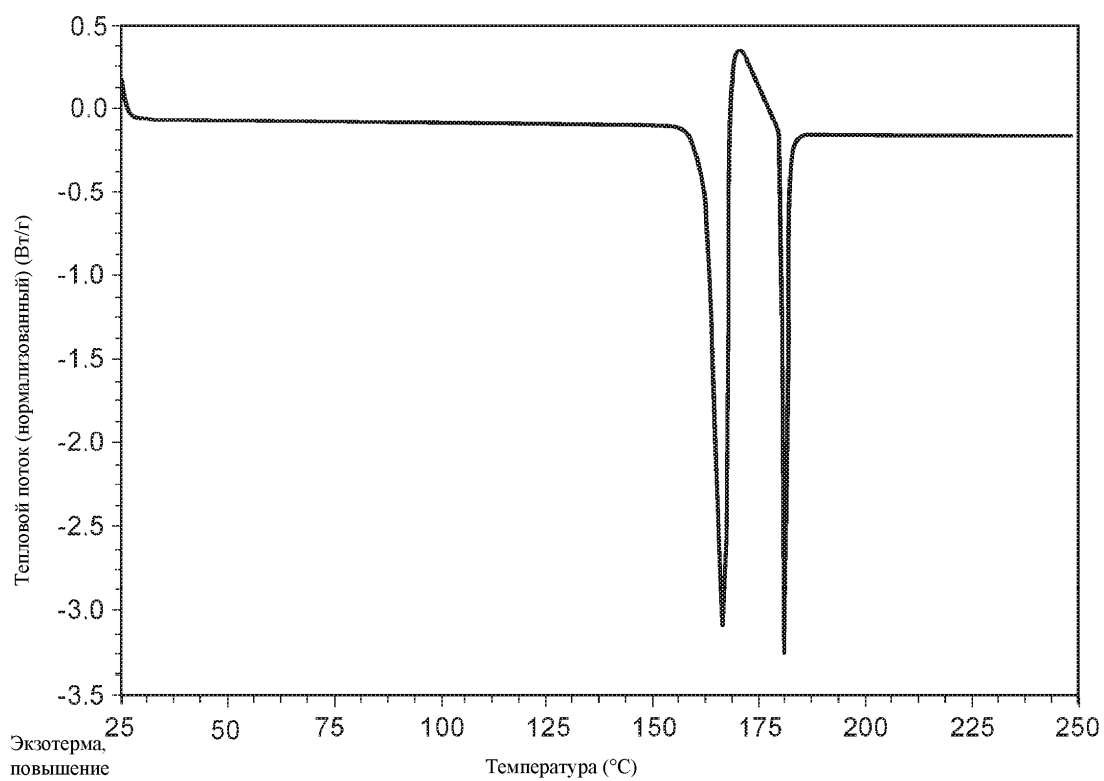
Фиг. 8



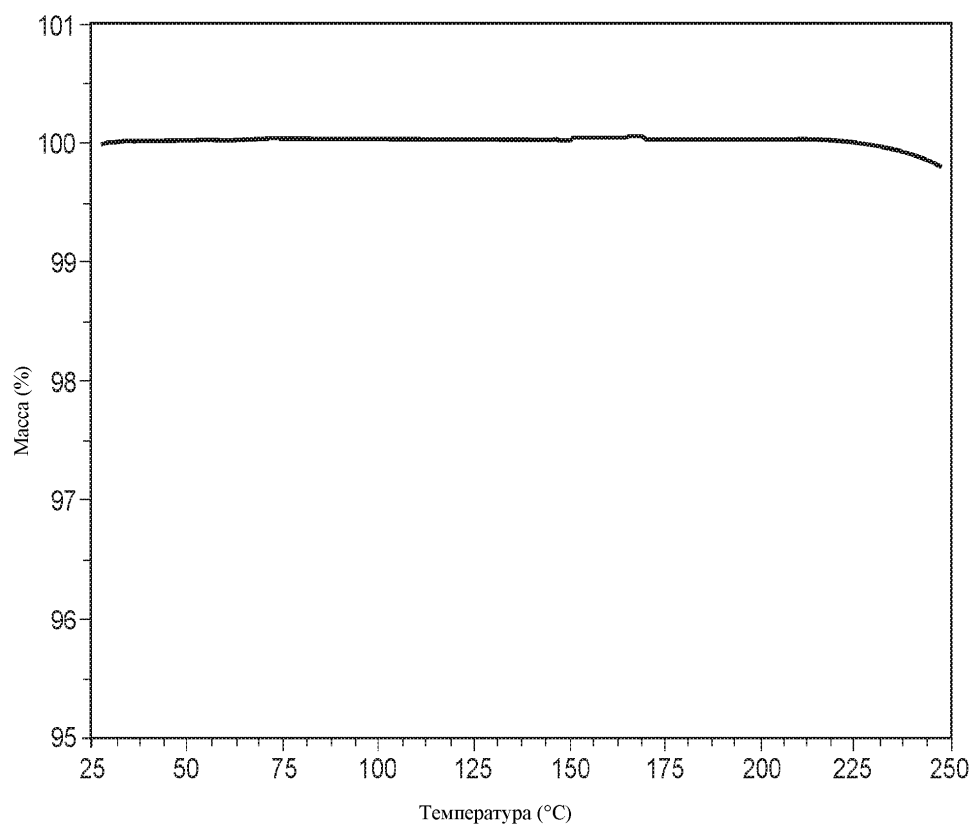
Фиг. 9



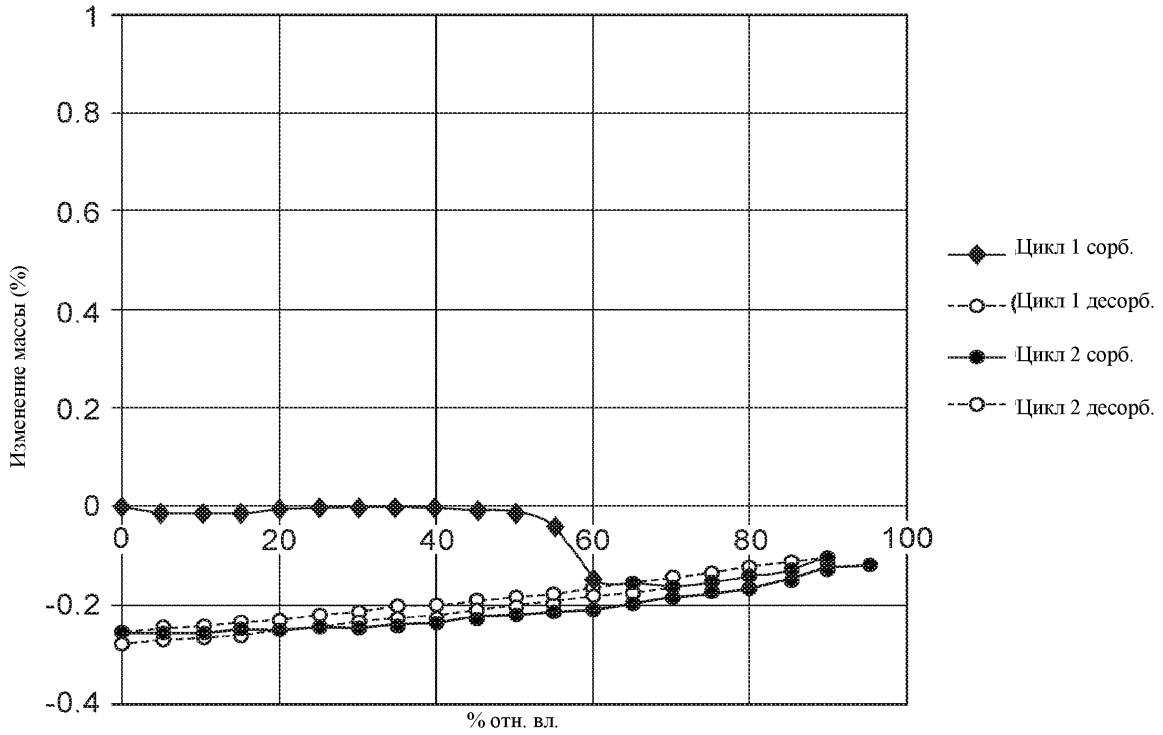
Фиг. 10



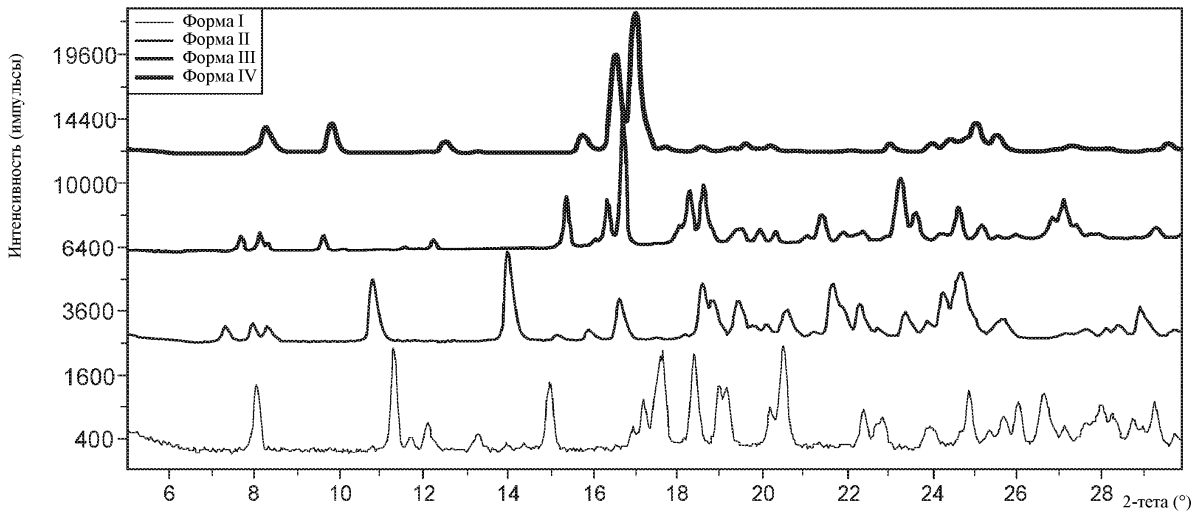
Фиг. 11



Фиг. 12

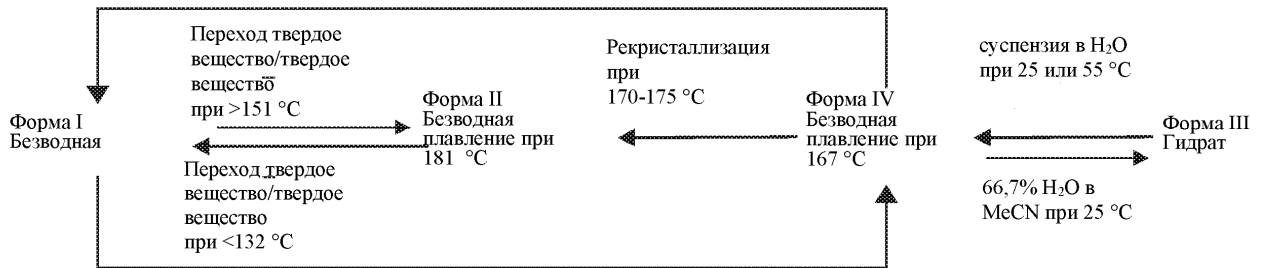


Фиг. 13



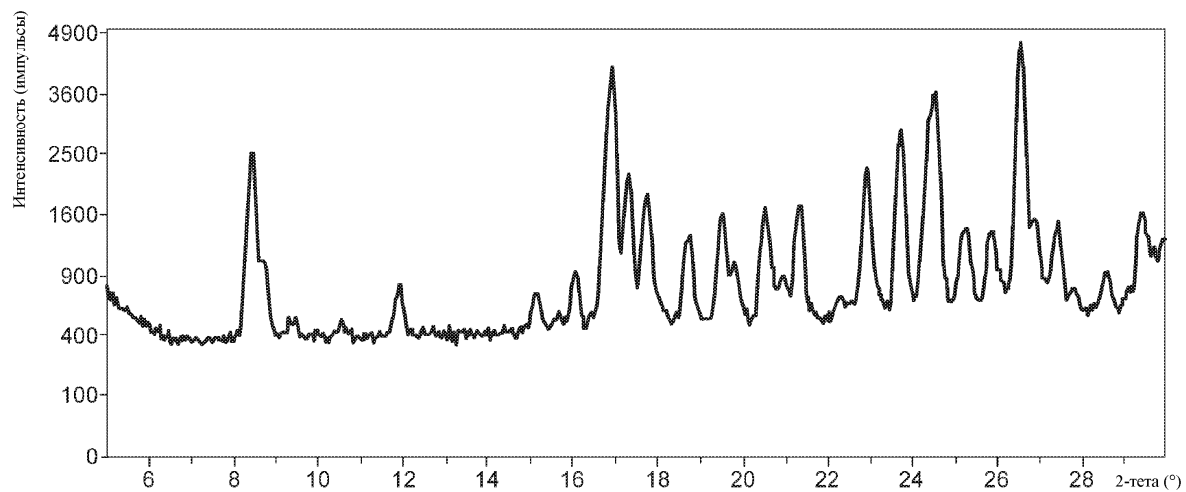
Фиг. 14

совместная суспензия в H₂O или 80% H₂O в MeCN при 50 °C

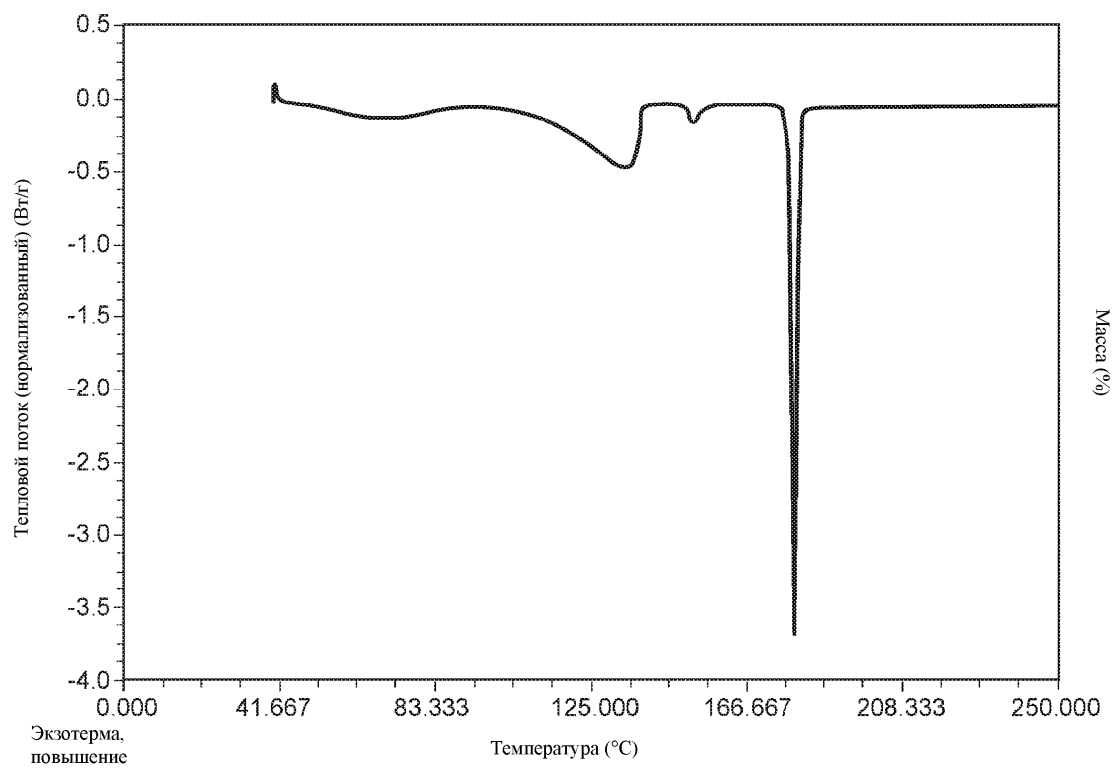


совместная суспензия в H₂O или 80% H₂O в MeCN при 25 °C

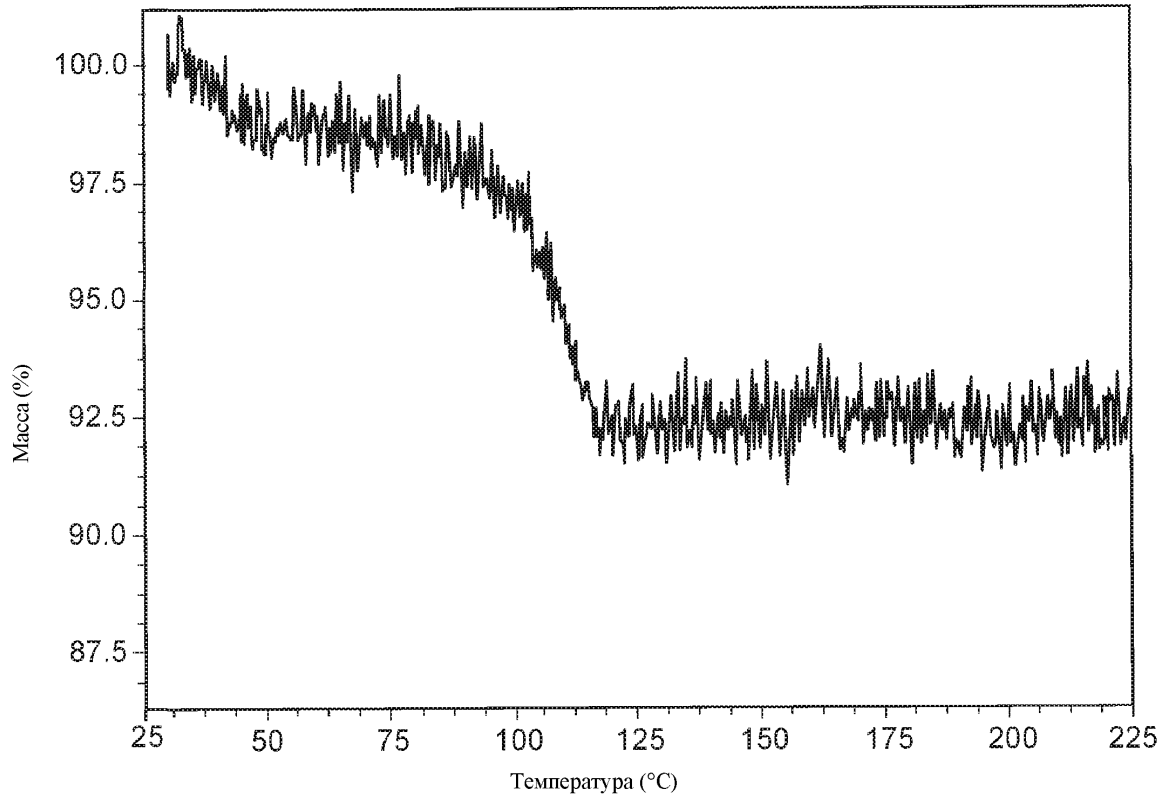
Фиг. 15



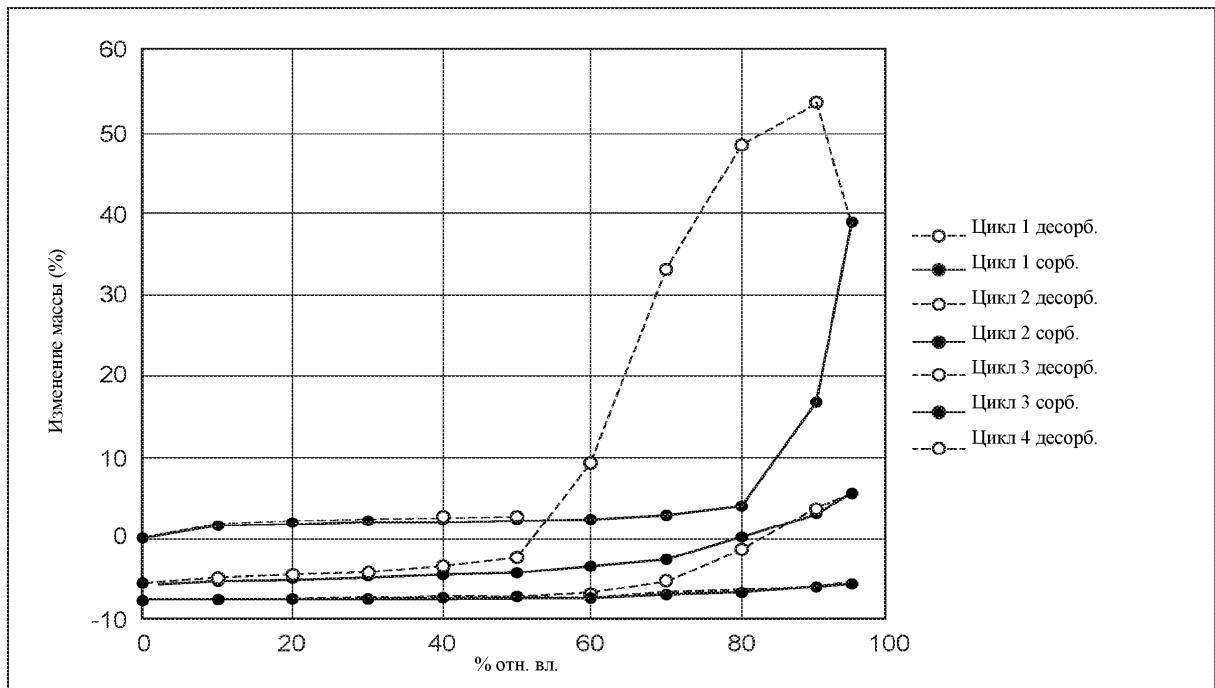
Фиг. 16



Фиг. 17

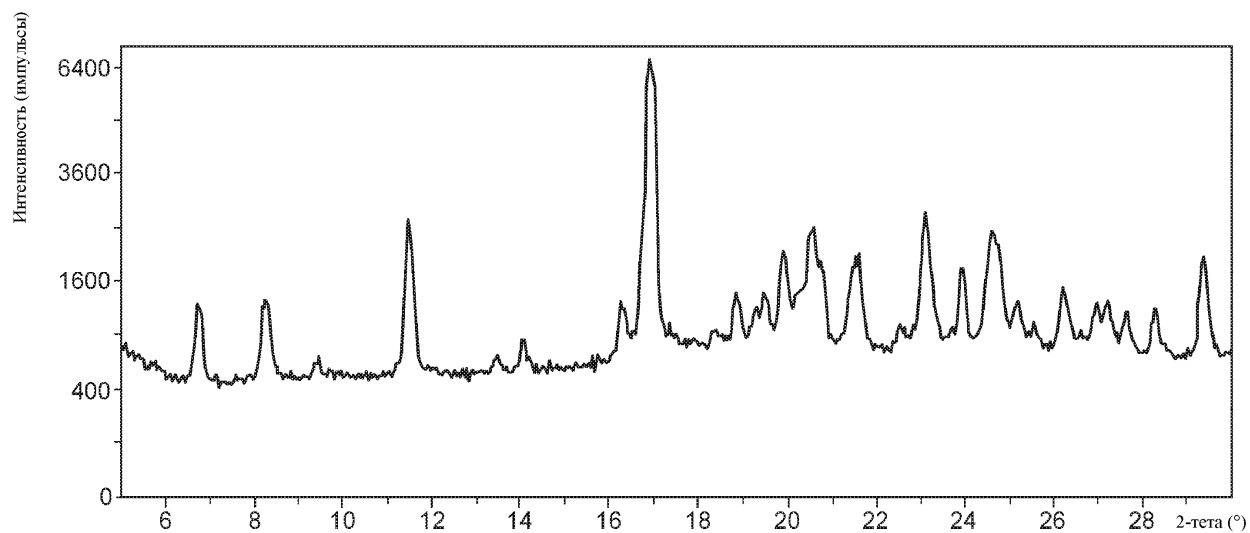


Фиг. 18

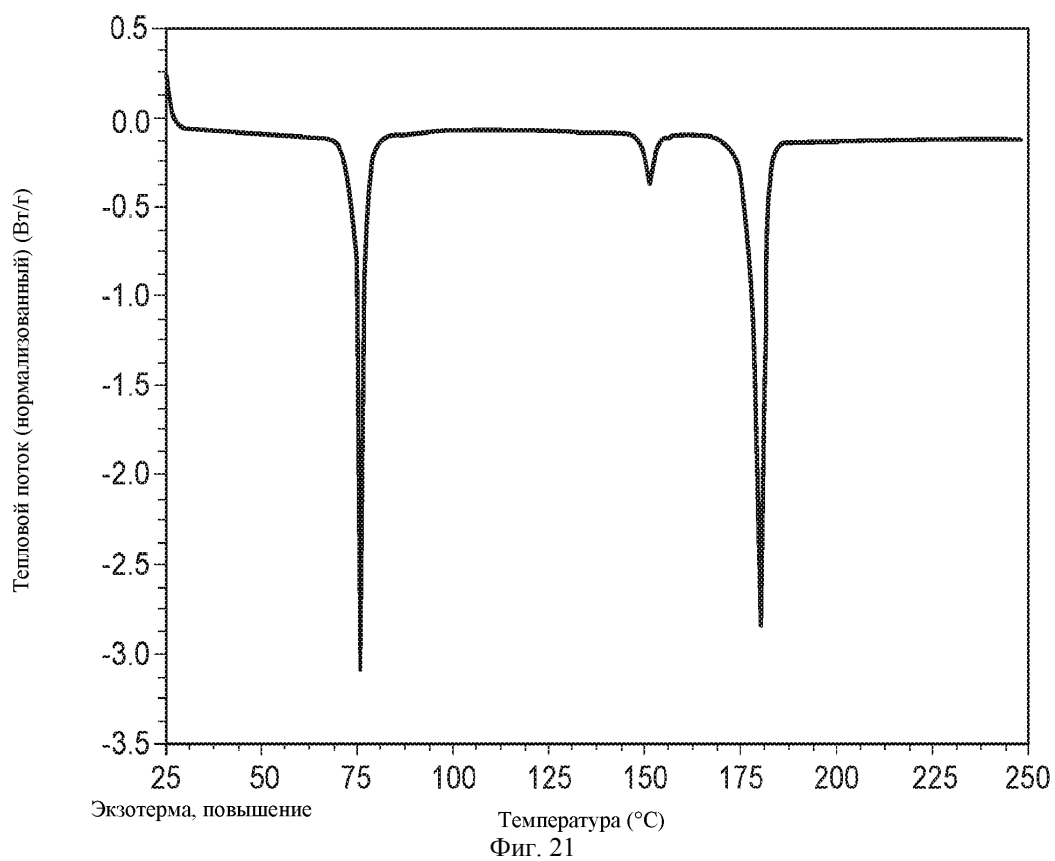


Фиг. 19

044681

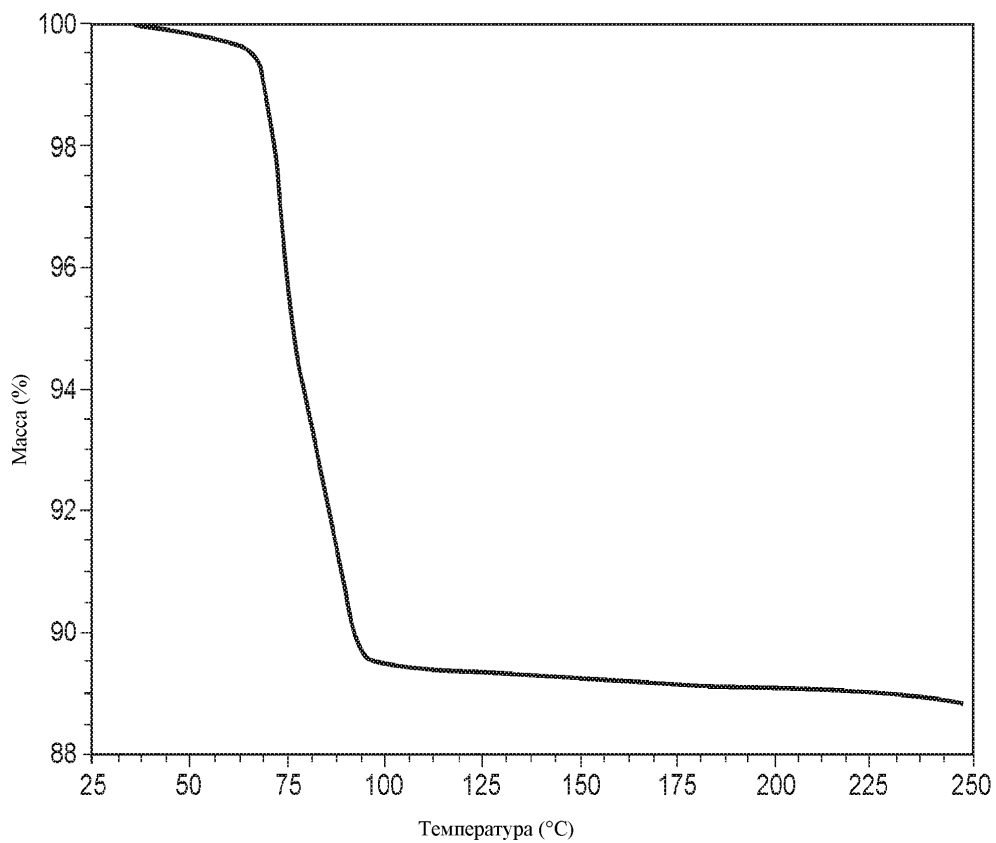


Фиг. 20

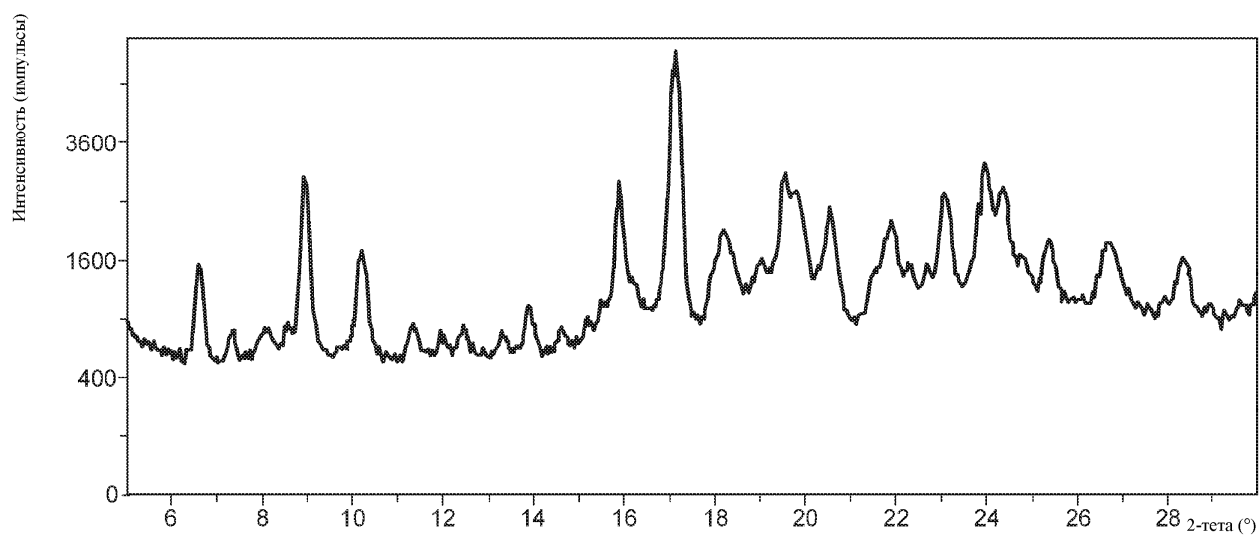


Фиг. 21

044681

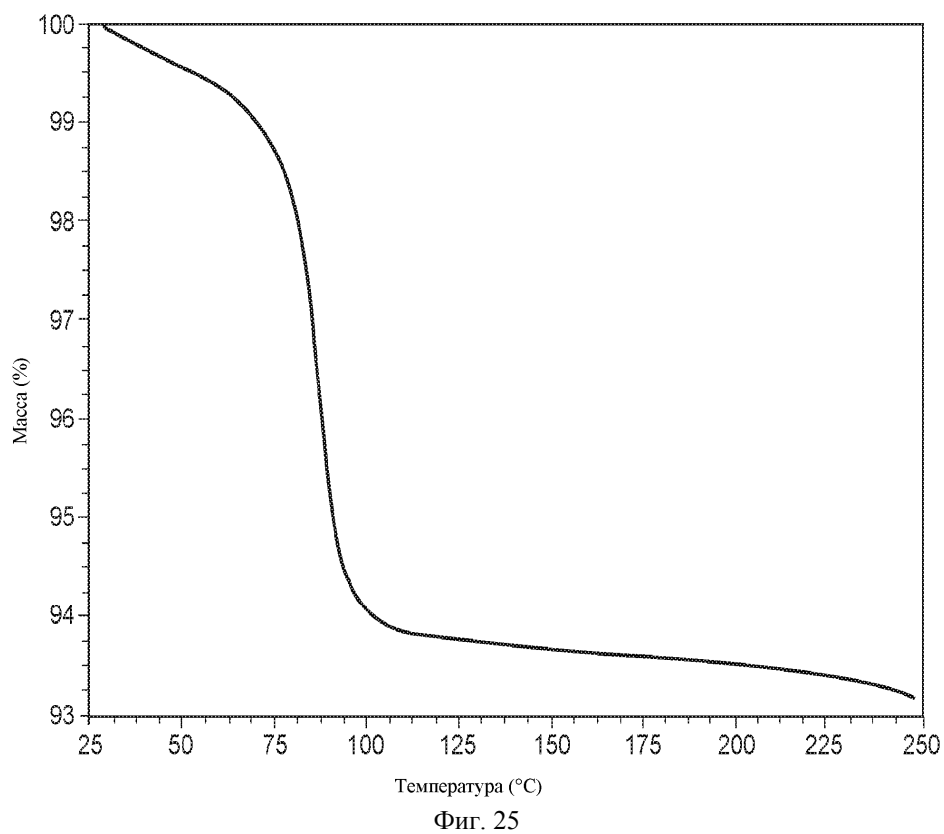
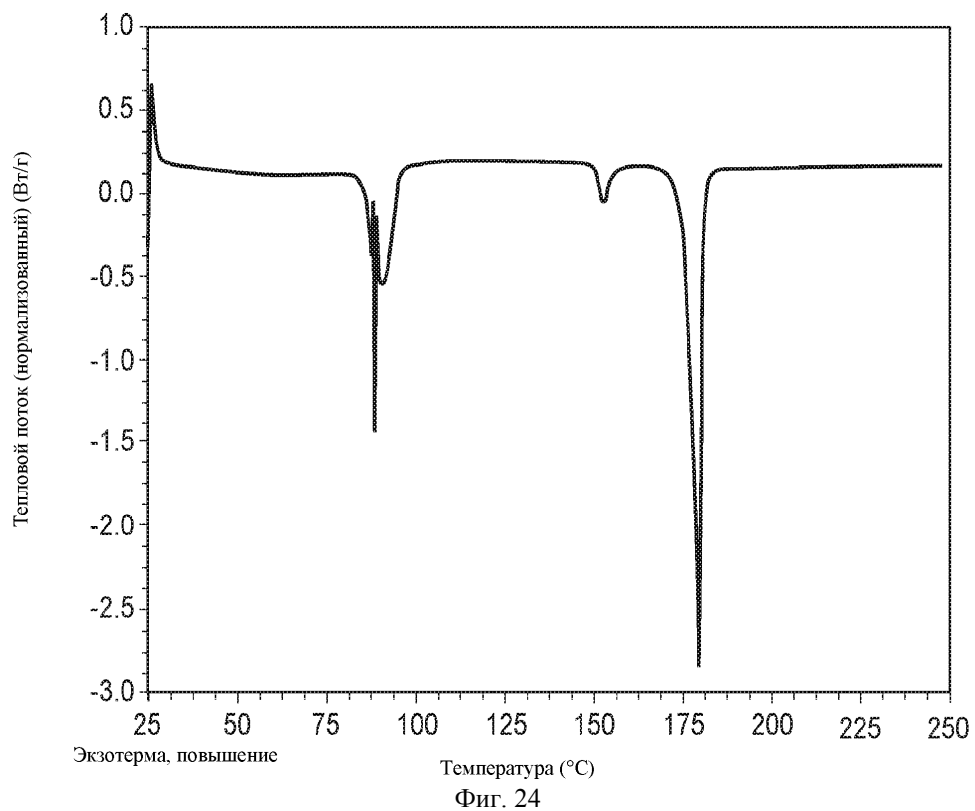


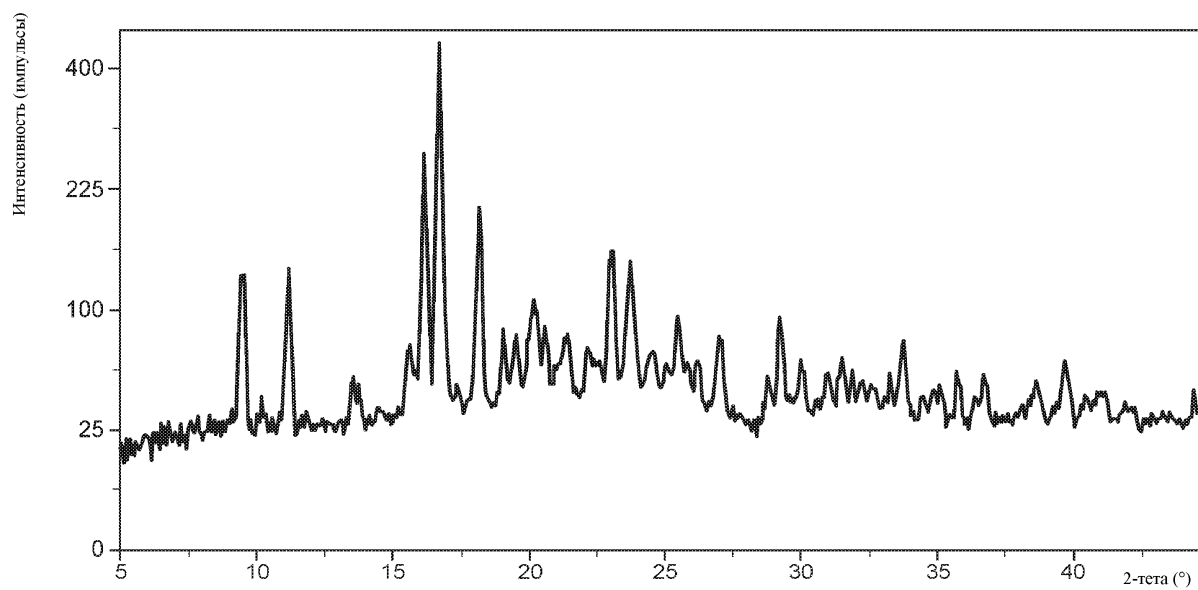
Фиг. 22



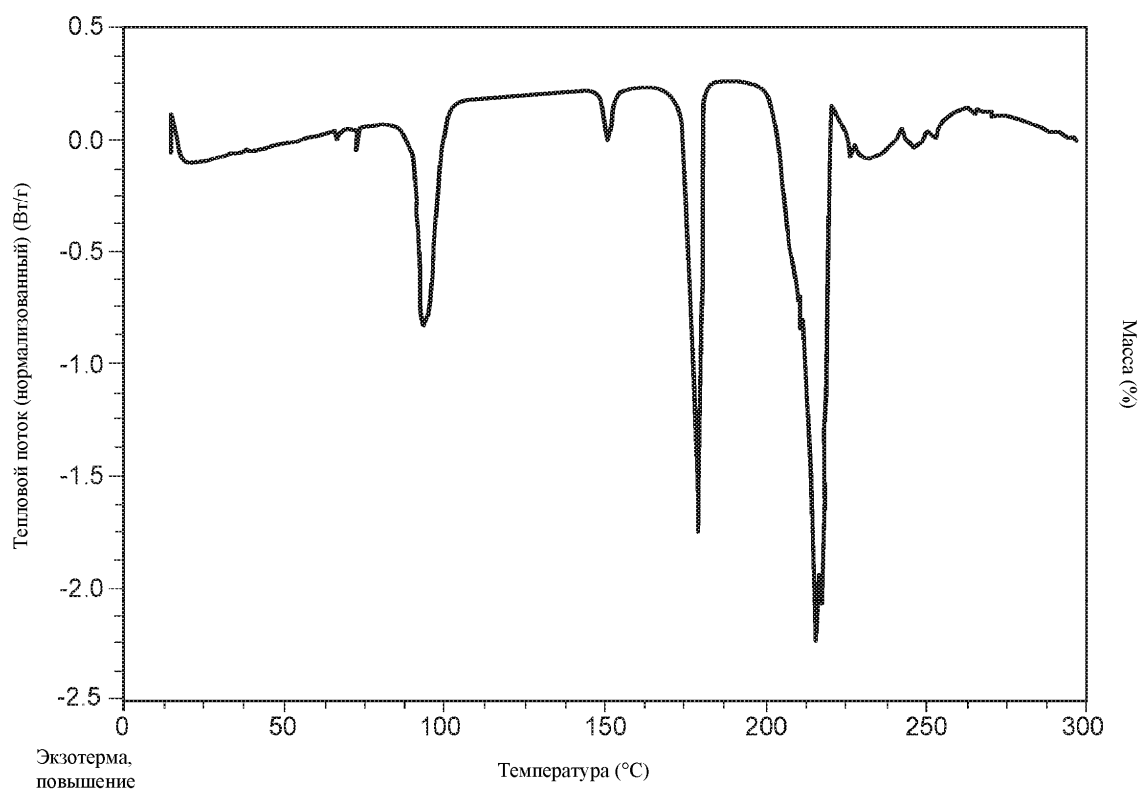
Фиг. 23

044681

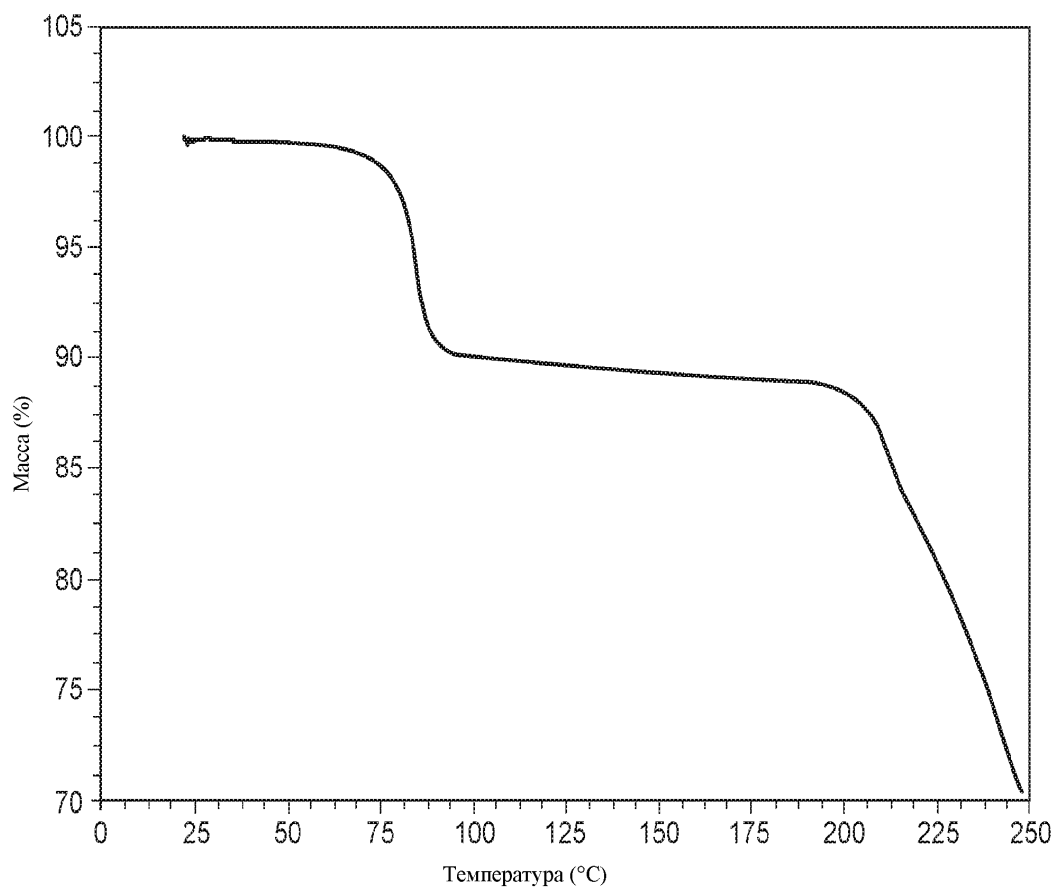




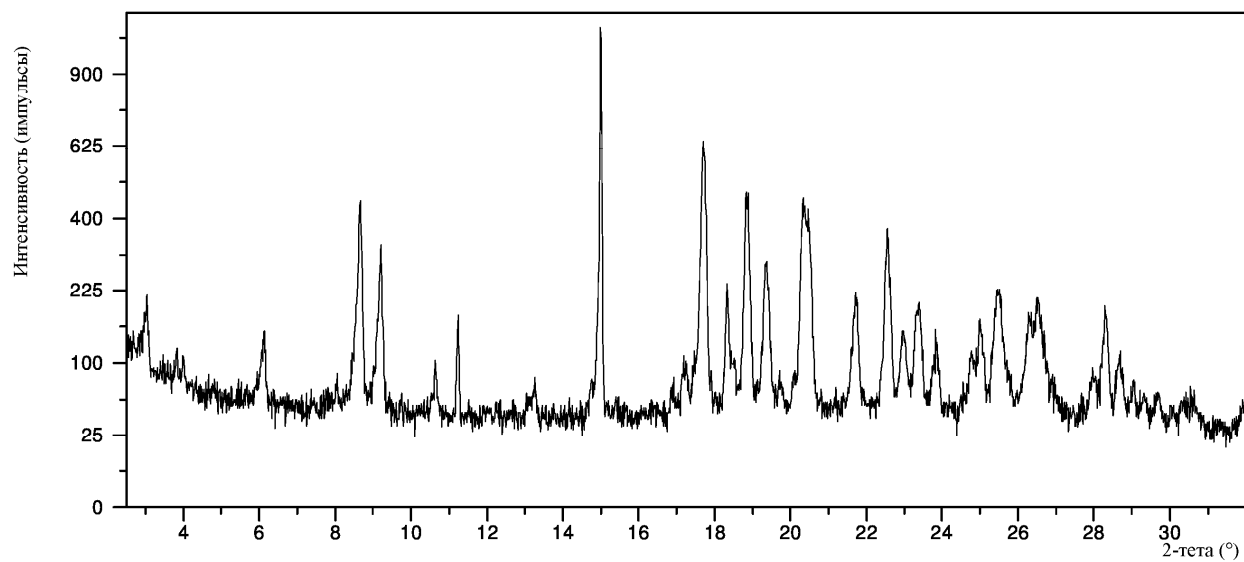
Фиг. 26



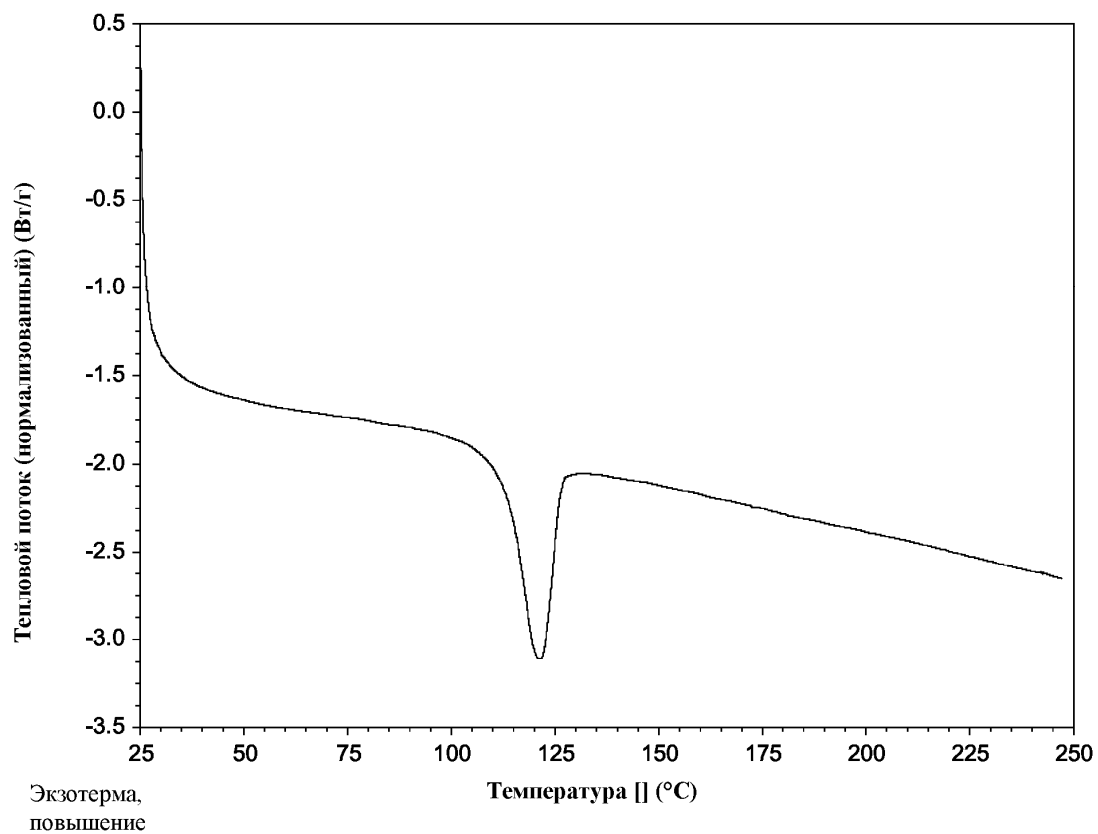
Фиг. 27



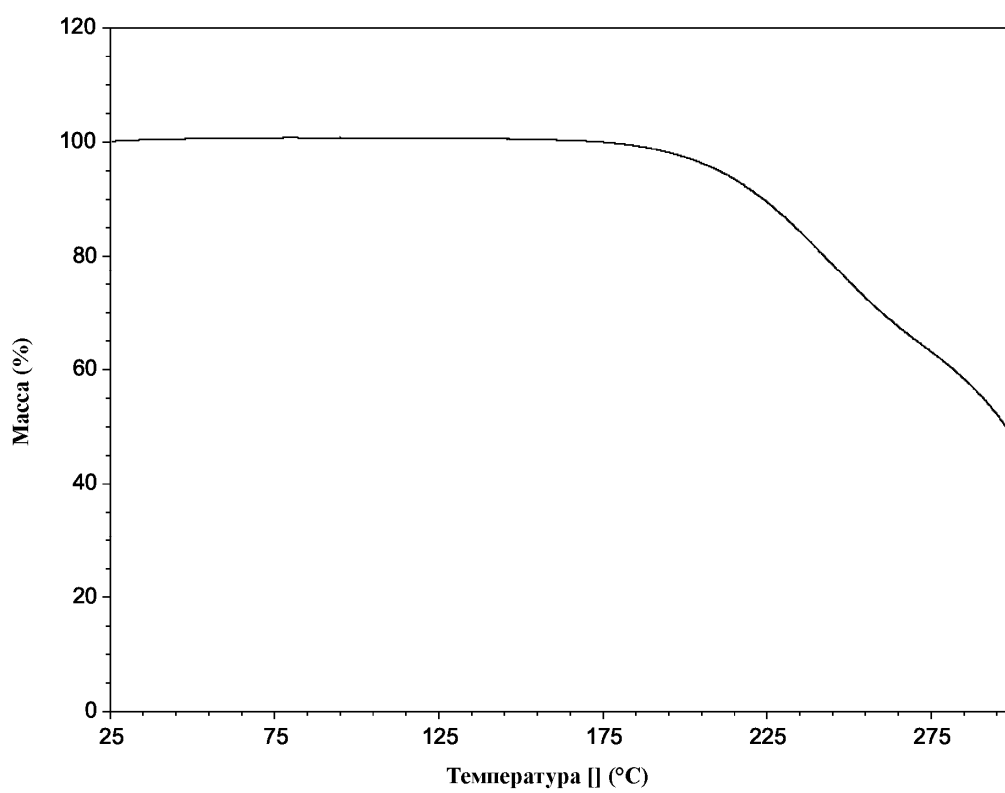
Фиг. 28



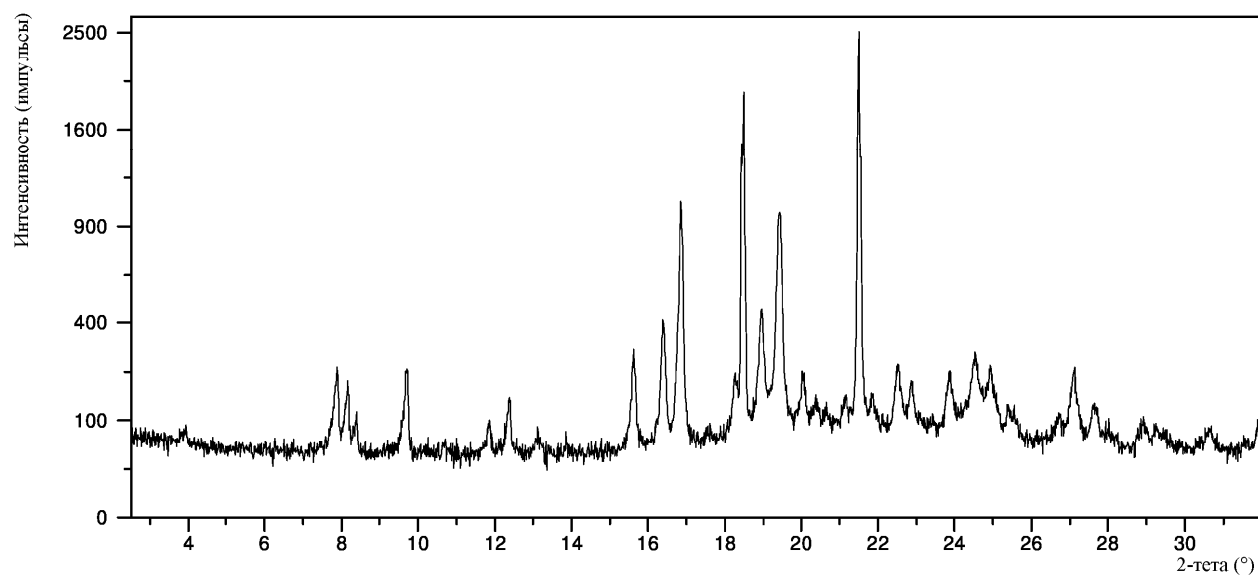
Фиг. 29



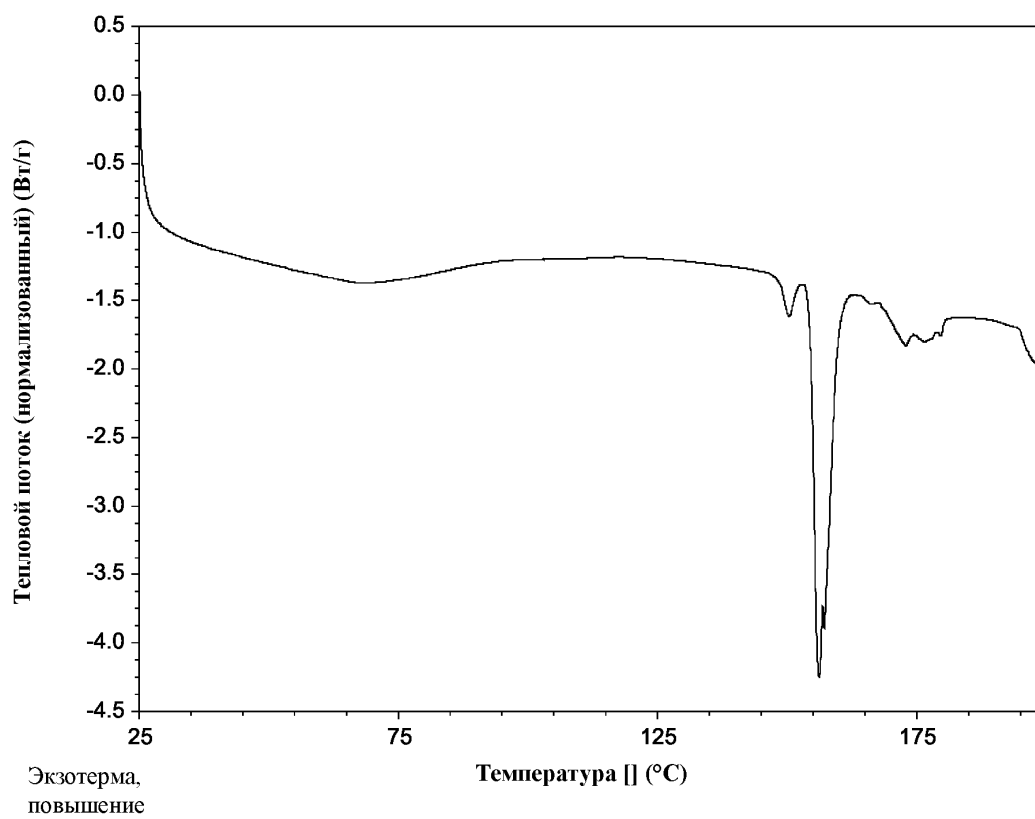
Фиг. 30



Фиг. 31

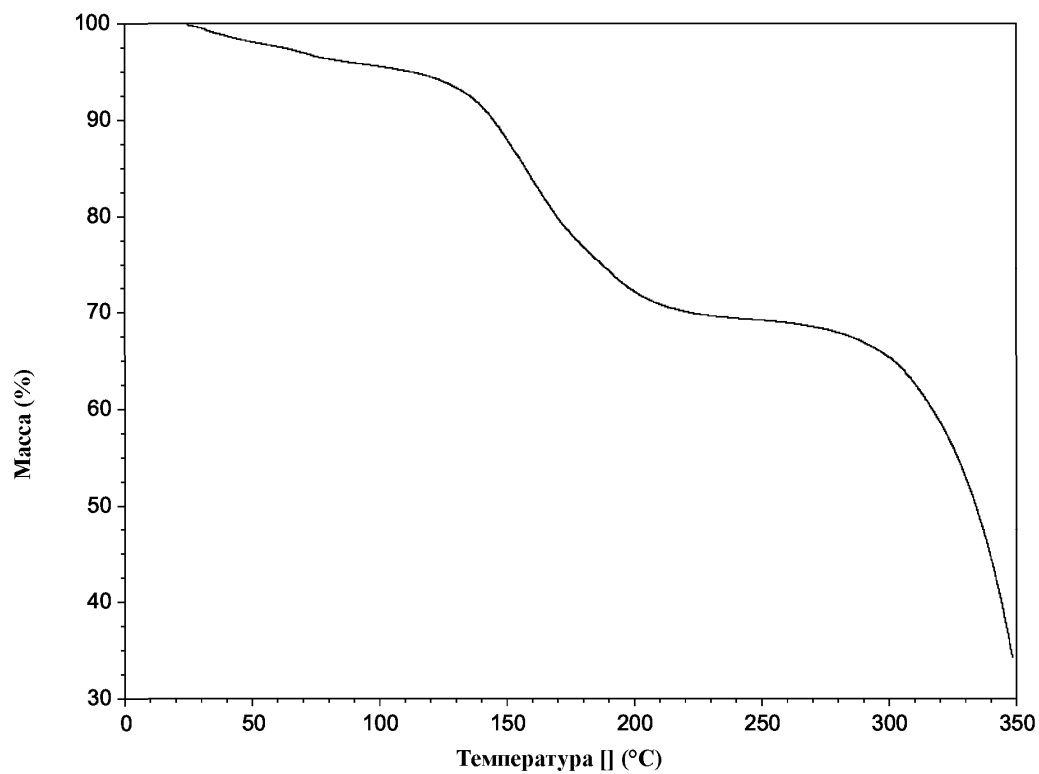


Фиг. 32

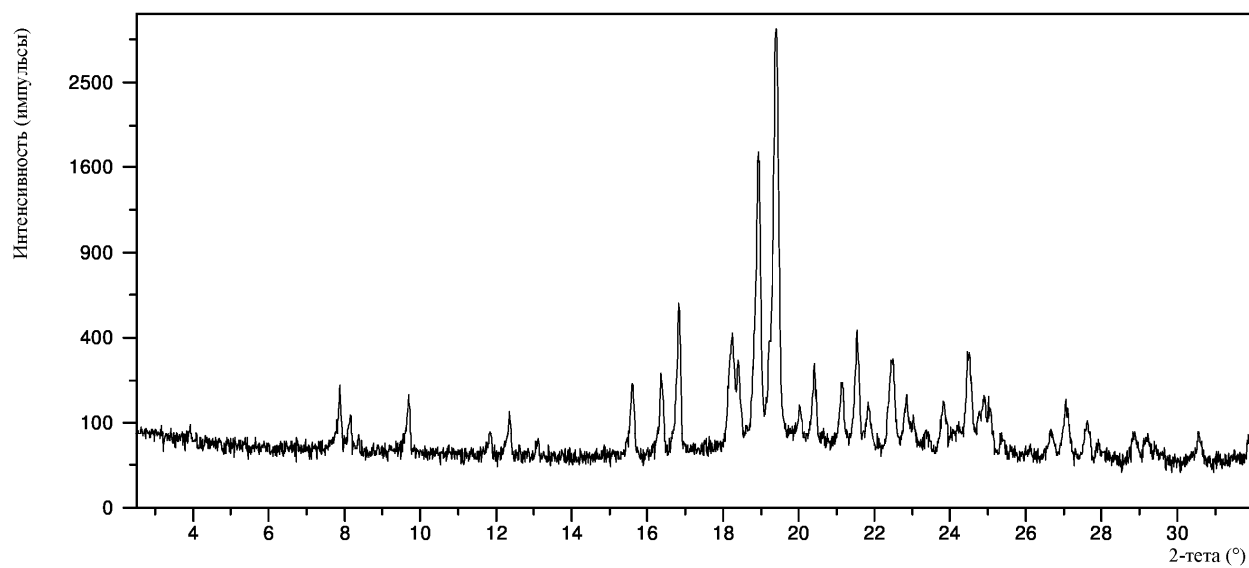


Фиг. 33

044681

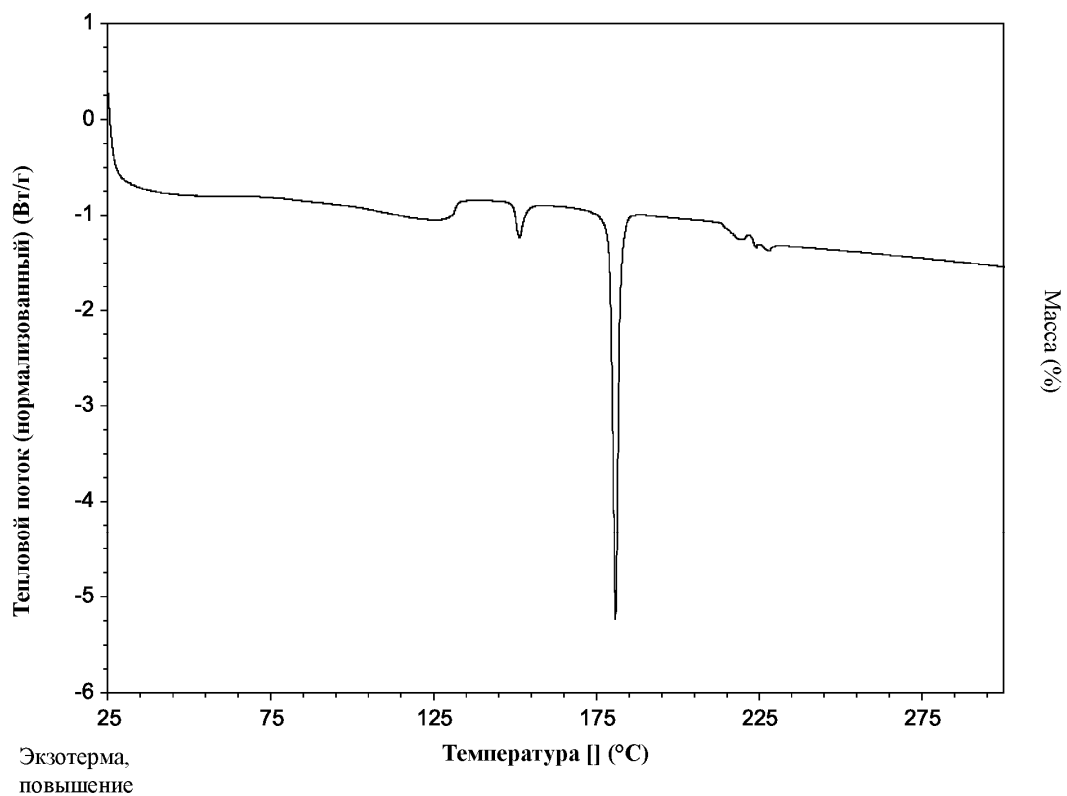


Фиг. 34

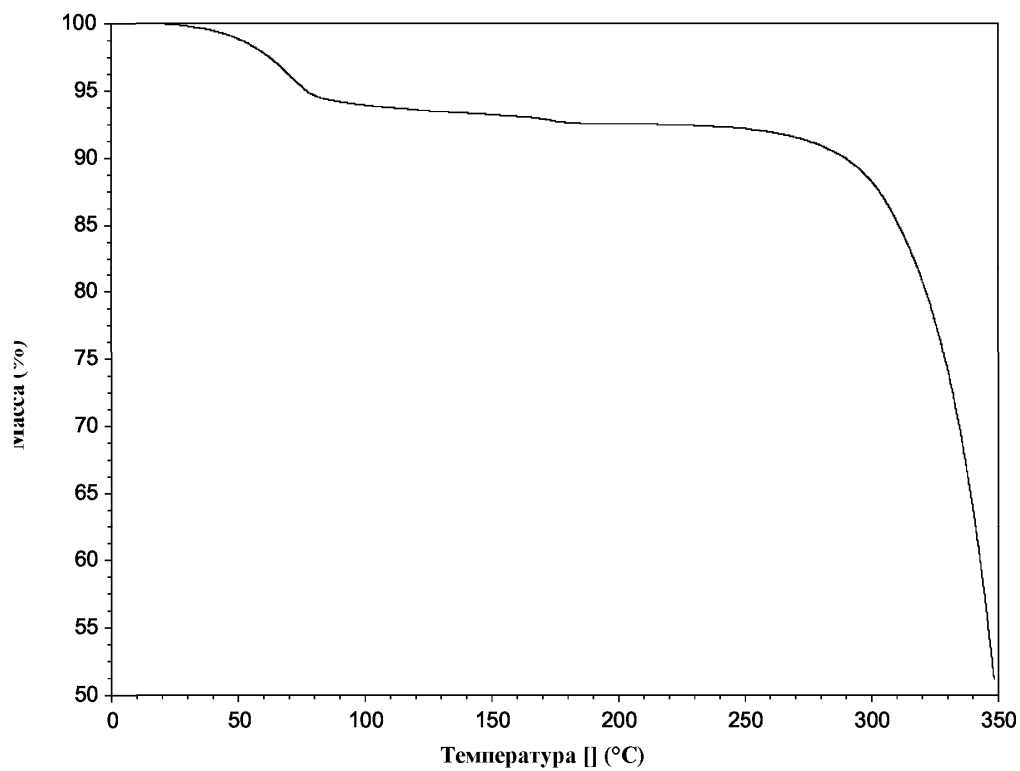


Фиг. 35

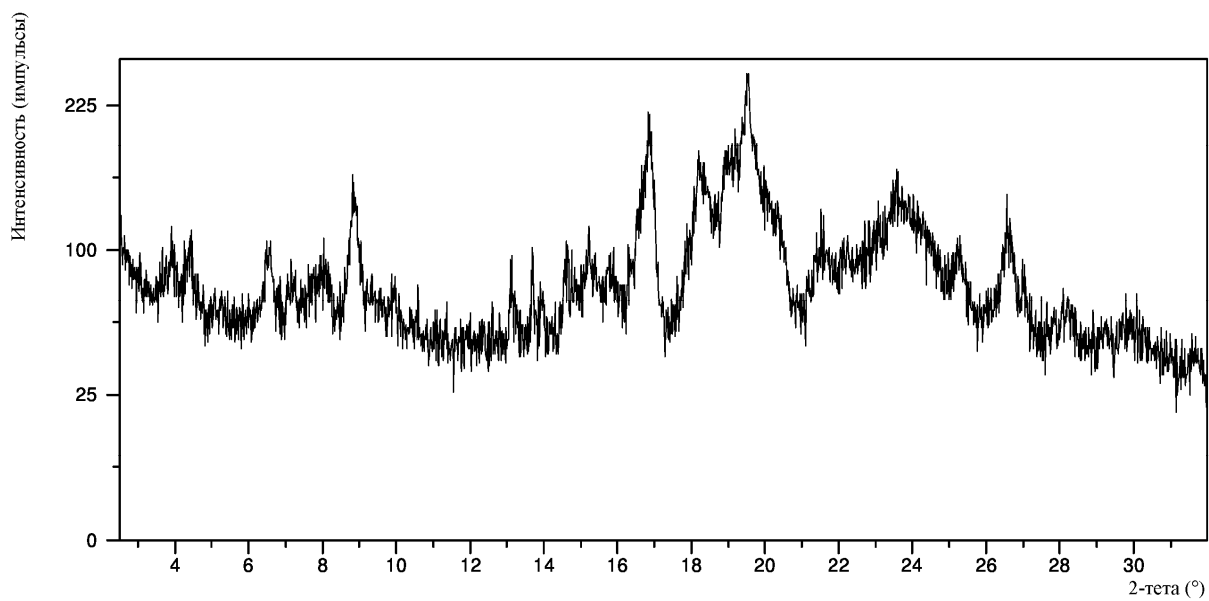
044681



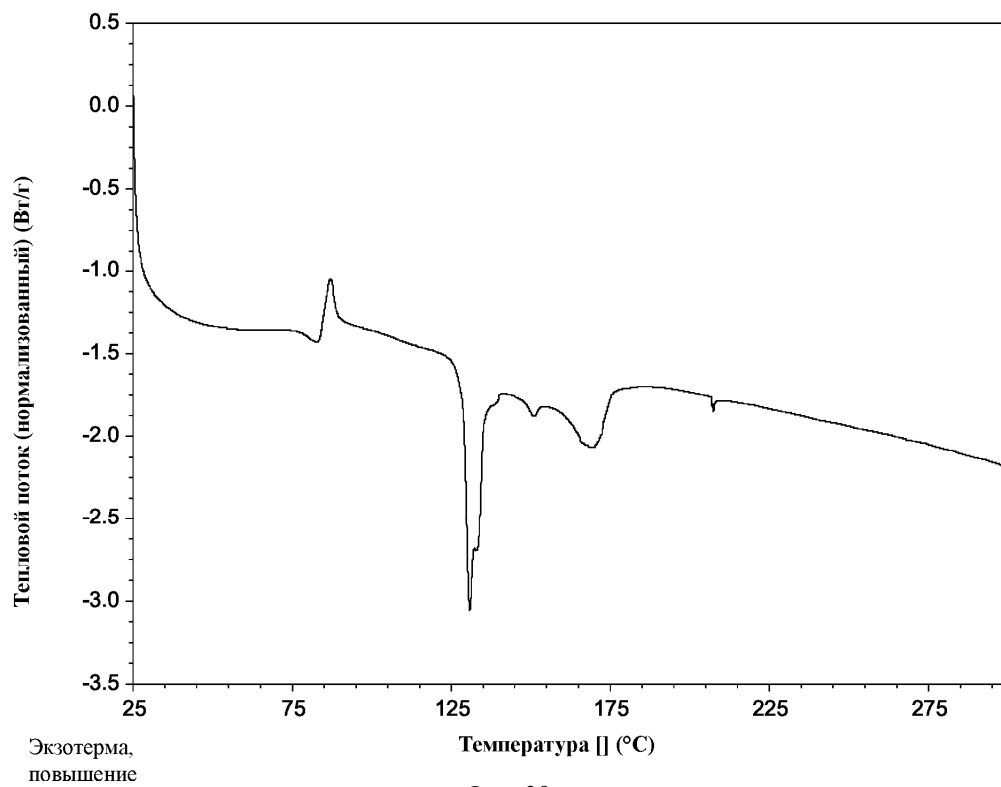
Фиг. 36



Фиг. 37

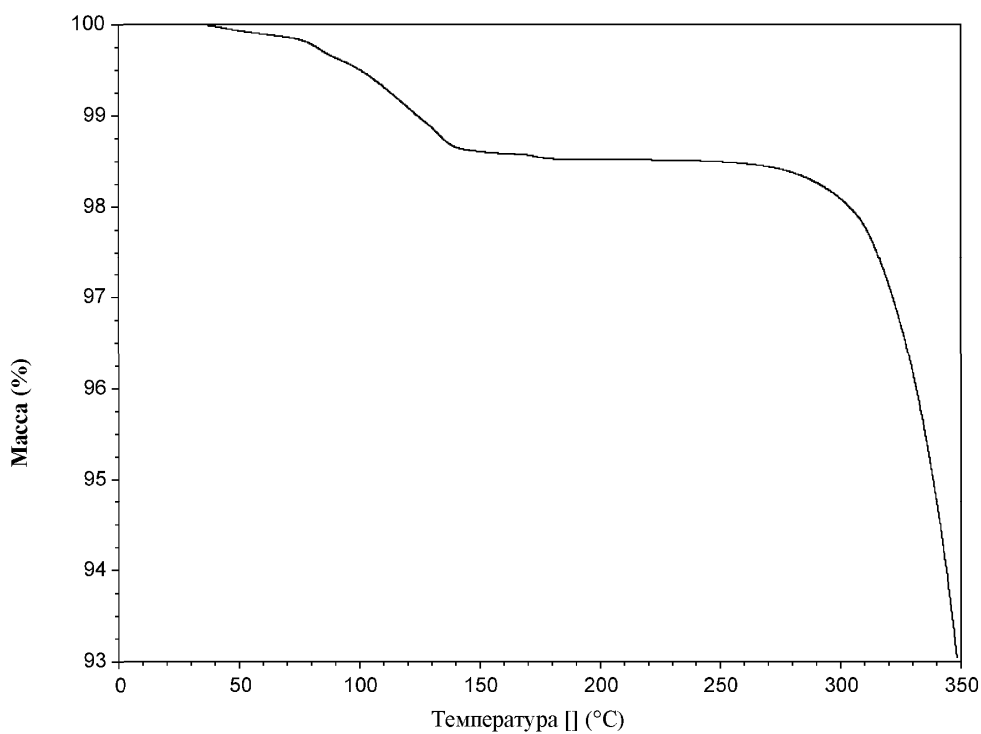


Фиг. 38

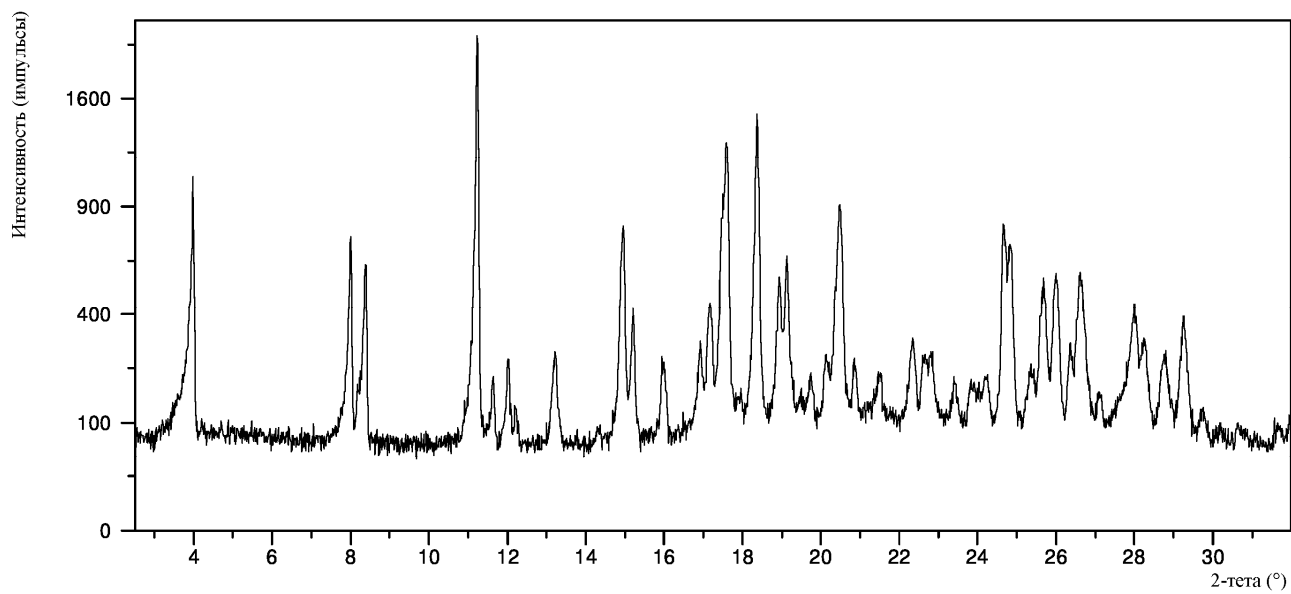


Фиг. 39

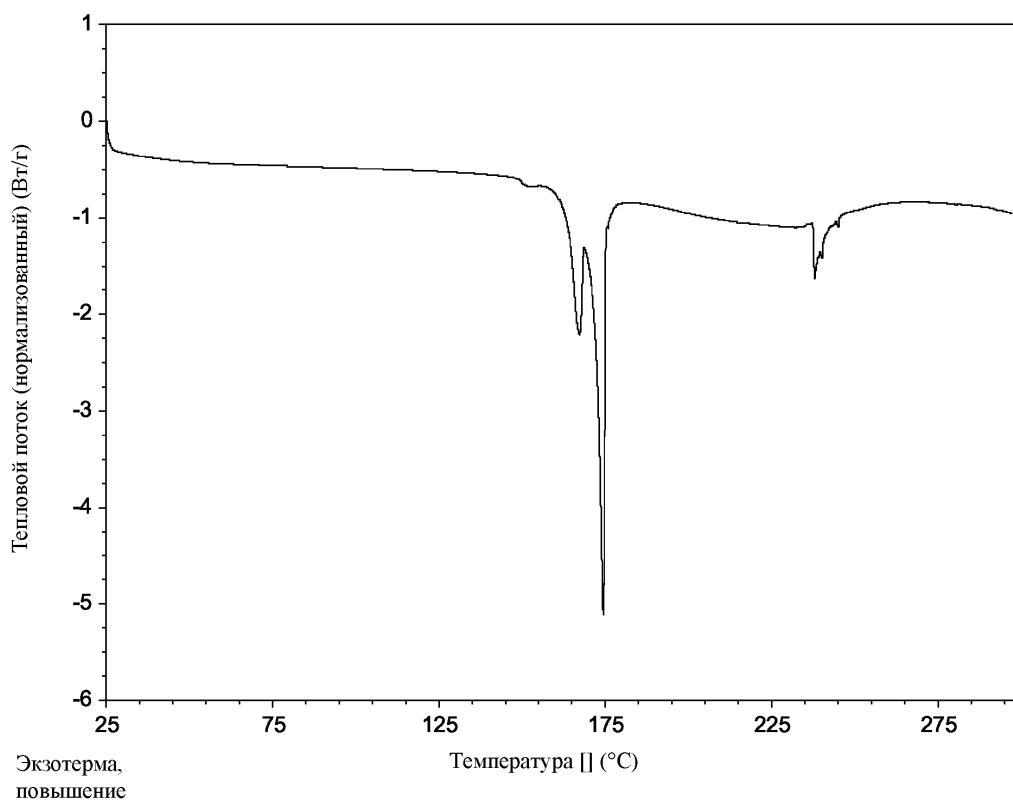
044681



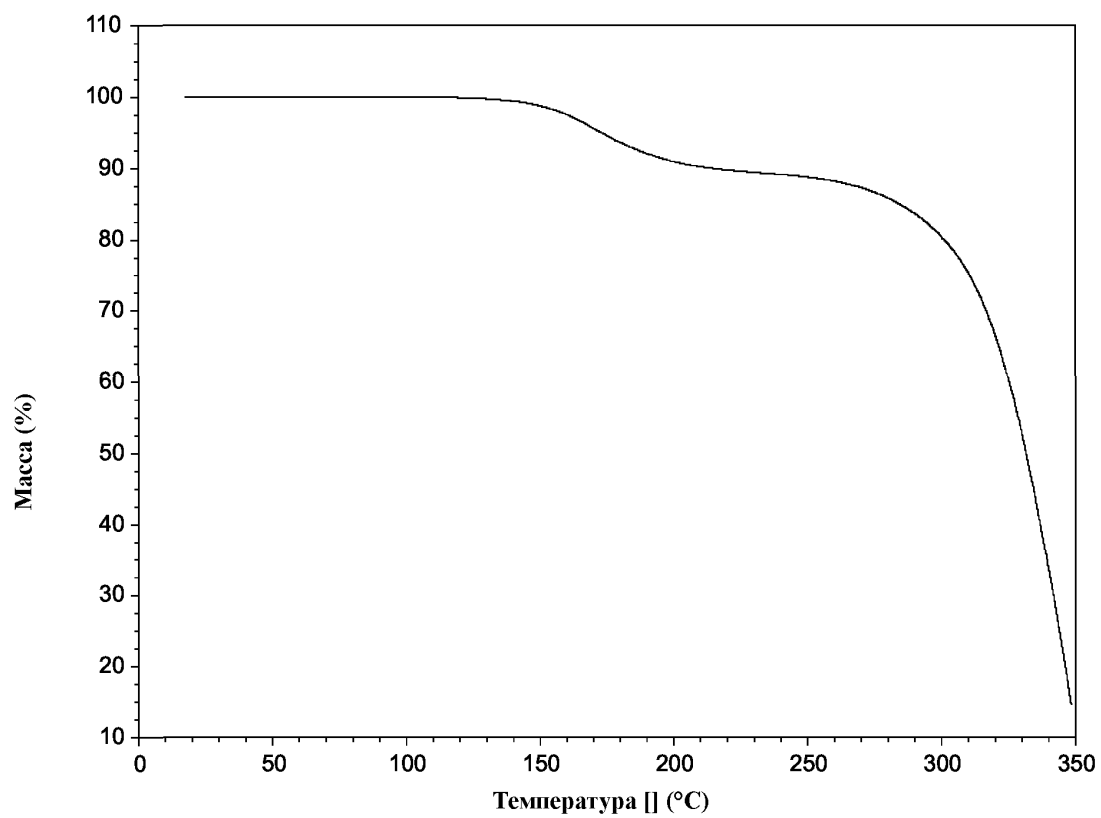
Фиг. 40



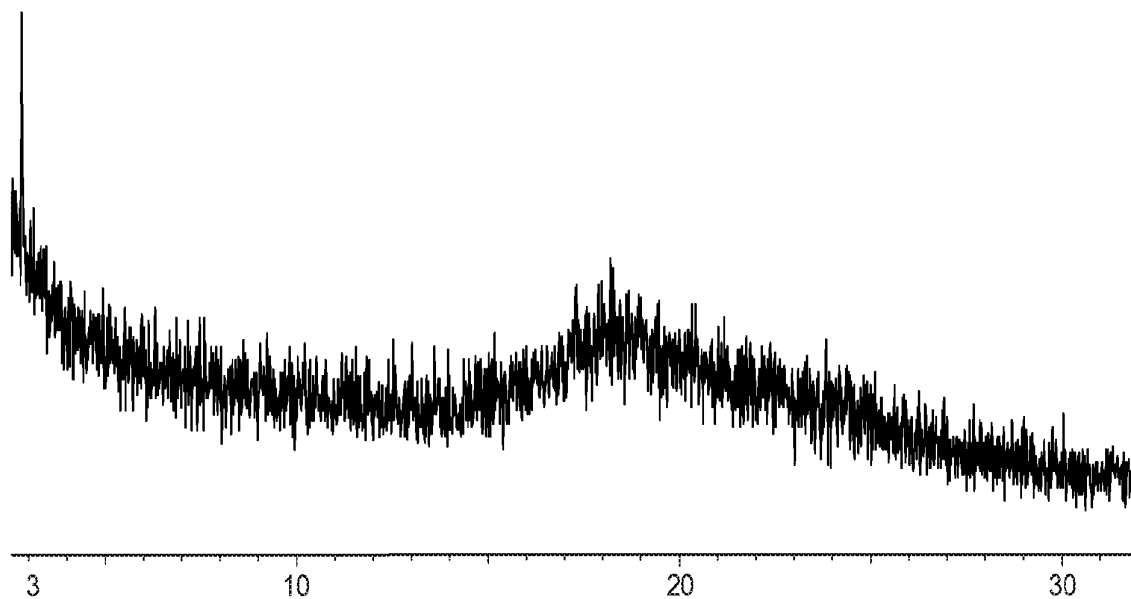
Фиг. 41



Фиг. 42



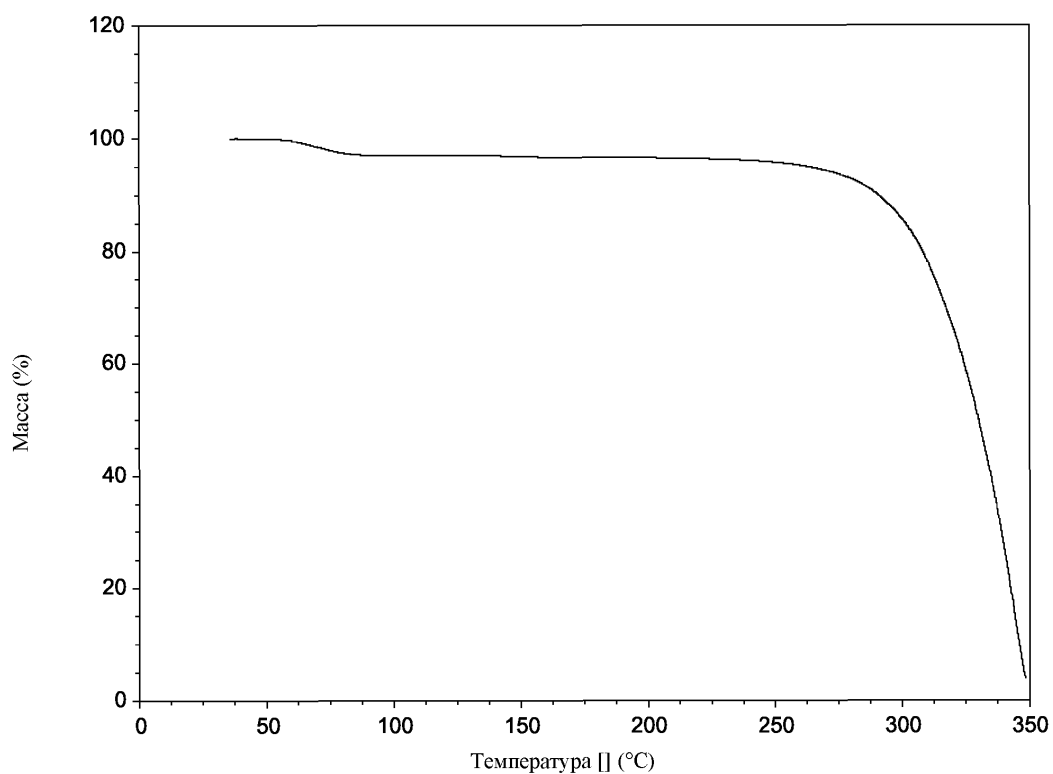
Фиг. 43



Файл: MW-1641_37-01_EMP_01.raw 2-Тета - масштаб

Операции: Импорт:

Фиг. 44



Фиг. 45



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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