

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047596**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.12

(51) Int. Cl. **C07D 513/22** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(21) Номер заявки
202290570

(22) Дата подачи заявки
2020.08.13

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

(31) **62/886,565; 63/015,903**

(32) **2019.08.14; 2020.04.27**

(33) **US**

(43) **2022.07.19**

(86) **PCT/US2020/046113**

(87) **WO 2021/030552 2021.02.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

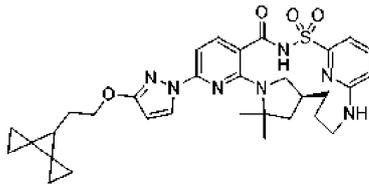
(72) Изобретатель:

**Ши И, Ганьон Кевин Дж., Ли Цицун,
Лу Дженнифер, Медек Алес, Шрестха
Муна, Уолдо Майкл, Чжан Бэйли,
Цвикер Карл Л., Андерсон Кори Дон,
Клеменс Джереми Дж., Кливленд
Томас, Кун Тимоти Ричард, Фримен
Брайан (US), Груотенхейс Питер
(умер), Адида Руа Сара Сабина,
Маккартни Джейсон, Миллер Марк
Томас, Параселли Прасуна, Пьер
Фабрис, Свифт Сара И., Чжоу
Цзинлань (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении раскрыты кристаллические формы соединения I



I,

их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты и гидраты. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие их, способы лечения муковисцидоза с их применением и способы их получения.

B1**047596****047596****B1**

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/886565, поданной 14 августа 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 63/015903, поданной 27 апреля 2020 г., раскрытия которых включены посредством ссылки в их полном объеме.

В настоящем изобретении предусмотрены модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции содержащие эти модуляторы, способы лечения муковисцидоза этими модуляторами и композициями и способы получения модуляторов.

Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которое поражает примерно 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, способа излечения не существует.

У пациентов с CF мутации в CFTR, эндогенно экспрессируемом в эпителии респираторного тракта, приводят к снижению апикальной секреции анионов, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкостей. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует излишнему накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. В дополнение к респираторному заболеванию пациенты с CF, как правило, страдают от желудочно-кишечных проблем и недостаточности поджелудочной железы, которые, если их оставить без лечения, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом фертильность снижена.

Анализ последовательности гена CFTR выявил множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G.R. et al. (1990) *Nature* 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) *Cell* 61:863-870 и Kerem, B.-S. et al. (1989) *Science* 245:1073-1080; Kerem, B.-S et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8447-8451). На сегодняшний день было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию относительно 412 таких идентифицированных мутаций, при этом существуют достаточные основания, чтобы определить 346 мутаций как вызывающие заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией F508del. Эта мутация встречается в примерно многих случаях муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

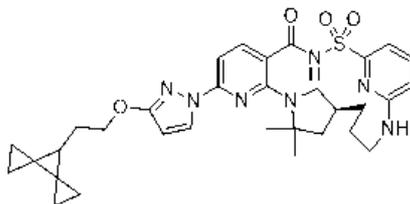
Делеция остатка 508 в CFTR препятствует укладке синтезируемого белка надлежащим образом. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикула (ER) и направленно перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т.е. CFTR, не имеющий мутаций. Помимо нарушения миграции веществ, мутация F508del приводит в результате к дефектам воротного механизма ионных каналов. Уменьшенное число каналов в мембране и дефекты воротного механизма ионных каналов в совокупности приводят к снижению транспорта анионов и жидкости через эпителий. (Quinton, P.M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными из-за мутации F508del, все еще функциональны, хотя и менее функциональны, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), *Nature Lond.* 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). В дополнение к F508del, другие мутации в CFTR, вызывающие заболевание, которые приводят в результате к дефектам миграции веществ, синтеза и/или воротного механизма ионных каналов, могут подвергаться активации или деактивации с изменением секреции анионов и модификацией прогрессирования и/или тяжести заболевания.

CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные клетки эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В клетках эпителия нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему телу, включая ткани респираторного и пищеварительного тракта. CFTR состоит из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из тандемного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотид-связывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом с множественными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и направленное перемещение веществ в клетках.

Транспорт хлоридов происходит за счет скоординированной активности ENaC (эпителиальный натриевый канал) и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, а также Na^+ - K^+ АТФазного насоса и Cl^- каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с люминальной стороны приводит к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покинуть клетку через Cl^- каналы, что приводит к векторному транспорту. Расположение Na^+ / 2Cl^- / K^+ -котранспортера, Na^+ - K^+ -АТФазного насоса и K^+ -каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлорида через CFTR на люминальной стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда сама не переносится активно, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых основным потоком натрия и хлорида.

Недавно был идентифицирован ряд соединений, модулирующих CFTR. Однако все еще необходимы соединения, которые способны лечить или уменьшать тяжесть муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, и особенно более тяжелых форм этих заболеваний.

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение, модулирующее CFTR, (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло [17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение I), и его фармацевтически приемлемые соли. Соединение I можно изобразить как характеризующееся следующей структурой:



I.

Соединение I впервые было описано в публикации патента согласно PCT № WO 2019/161078 (включен в данный документ посредством ссылки) как аморфное (свободная форма) твердое вещество и как аморфные кальциевые, натриевые и калиевые соли.

Кристаллические формы представляют интерес для фармацевтической промышленности, где контроль кристаллической (кристаллических) формы (форм) активного ингредиента может быть требуемым или даже необходимым. Воспроизводимые способы получения соединения с конкретной кристаллической формой с высокой чистотой могут требоваться для соединений, подлежащих применению в фармацевтических препаратах, поскольку разные кристаллические формы могут обладать разными свойствами. Например, разные кристаллические формы могут обладать разными химическими, физическими и/или фармацевтическими свойствами. В некоторых вариантах осуществления одна или более кристаллических форм, раскрытых в данном документе, могут проявлять более высокий уровень чистоты, химической стабильности и/или физической стабильности по сравнению с формами, полученными в WO 2019/161078. Некоторые кристаллические формы (например, формы кристаллической свободной формы, кристаллической соли, кристаллического сольвата соли и кристаллического гидрата соли соединения I (вместе называемые "кристаллические формы")) могут проявлять более низкую гигроскопичность, чем формы, полученные в WO 2019/161078. Таким образом, кристаллические формы по настоящему изобретению могут обеспечивать преимущества во время изготовления, хранения и обращения с лекарственным веществом по сравнению с аморфными формами, полученными в WO 2019/161078. Таким образом, фармацевтически приемлемые кристаллические формы соединения I могут быть в частности применимыми для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, опосредованных CFTR.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой свободную форму. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму А соединения I (свободная форма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму В соединения I (свободная форма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму С соединения I (свободная форма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D соединения I (свободная форма).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой сольват кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой гидрат кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму А в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму В в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму С в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму Е гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму F. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму G в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму H в виде гидрата кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой

гидрат натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата натриевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде натриевой соли (без примесей).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой гидрат калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A в виде гидрата аммонийной соли.

В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, при этом композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Другими аспектами настоящего изобретения являются способы лечения муковисцидоза, представляющего собой заболевание, опосредованное CFTR, включающие введение соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, необязательно в виде части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент (такой как носитель или дополнительное активное средство), субъекту, нуждающемуся в этом. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы получения кристаллических форм соединения I, раскрытых в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения муковисцидоза, представляющего собой заболевание, опосредованное CFTR, включающий введение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,6,6-триа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I) в виде одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, отдельно или в комбинации с (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамидом (соединение II) и/или N-[2,4-бис-(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамидом (соединение III) или N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил)-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамидом (соединение III-d).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения муковисцидоза, представляющего собой заболевание, опосредованное CFTR, включает введение соединения I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, в комбинации с соединением III или III-d и 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиримидин-2-ил)бензойной кислотой (соединение IV).

В некоторых вариантах осуществления соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в одной и той же композиции с соединением II и соединением III. В некоторых вариантах осуществления соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в одной и той же композиции с соединением II и соединением III-d. В некоторых вариантах осуществления соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в одной и той же композиции с соединением III и соединением IV. В некоторых вариантах осуществления соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в одной и той же композиции с соединением III-d и соединением IV.

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят совместно с отдельной композицией, содержащей соединение II и/или соединение III. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят совместно с отдельной композицией, содержащей соединение II и/или соединение III-d. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят совместно с отдельной композицией, содержащей соединение III и соединение IV. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят совместно с отдельной композицией, содержащей соединение III-d и соединение IV.

На фиг. 29 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы В в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I.

На фиг. 30 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I.

На фиг. 31 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I.

На фиг. 32 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы В в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I.

На фиг. 33 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы А сольвата с СРМЕ кальциевой соли соединения I.

На фиг. 34 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I.

На фиг. 35 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I.

На фиг. 36 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей.

На фиг. 37 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

На фиг. 38 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы D в виде гидрата натриевой соли соединения I.

На фиг. 39 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I.

На фиг. 40 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I.

На фиг. 41 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы С в виде гидрата калиевой соли соединения I.

На фиг. 42 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы D в виде гидрата калиевой соли соединения I.

На фиг. 43 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы D в виде гидрата калиевой соли соединения I.

На фиг. 44 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы А в виде гидрата аммонийной соли соединения I.

На фиг. 45 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы H в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

На фиг. 46 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы H в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

На фиг. 47 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы D соединения I (свободная форма).

На фиг. 48 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы D соединения I (свободная форма).

На фиг. 49 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I.

На фиг. 50 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР кристаллической формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I.

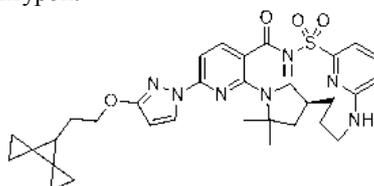
На фиг. 51 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы А в виде сольвата с IPA (влажного) натриевой соли соединения I.

На фиг. 52 представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы В в виде сольвата с IPA (сухого) в виде натриевой соли соединения I.

На фиг. 53 показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР кристаллической формы В в виде сольвата с IPA (сухого) натриевой соли соединения I.

Определения.

"Соединение I", используемое по всему тексту настоящего изобретения, относится к (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло [17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону, который может быть изображен, как характеризующийся следующей структурой:

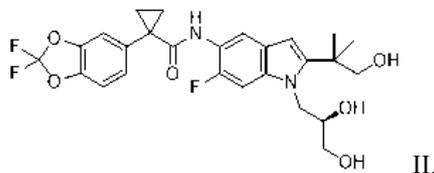


I.

Соединение I может представлять собой рацемическую смесь или энантиобогащенную (например,

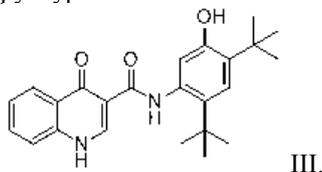
>90% э. и., >95% э. и., >98% э. и.) смесь изомеров. Соединение I может находиться в форме фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или гидрата. Соединение I и способы получения и применения соединения I раскрыты в WO 2019/161078, включенном в данный документ посредством ссылки.

"Соединение II", используемое по всему данному изобретению, относится к (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамиду, который можно изобразить как характеризующийся следующей структурой:



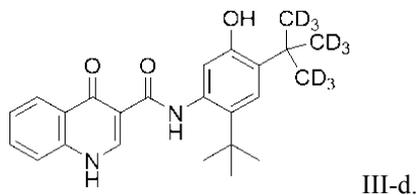
Соединение II может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение II и способы получения и применения соединения II раскрыты в WO 2010/053471, WO 2011/119984 и WO 2015/160787, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

"Соединение III", используемое по всему данному раскрытию, относится к N-[2,4-бис-(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамиду (также известному как N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутил-фенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид), который можно изобразить как характеризующийся следующей структурой:



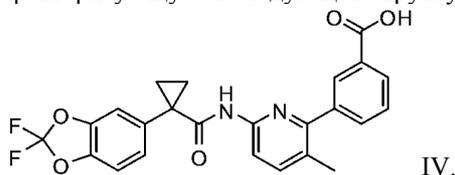
Соединение III может находиться также в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение III и способы получения и применения соединения III раскрыты в WO 2006/002421, WO 2007/079139 и WO 2010/019239, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения III (соединение III-d) используют в композициях и способах, раскрытых в данном документе. Химическим названием соединения III-d является N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил)-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид, который можно изобразить как характеризующийся следующей структурой:



Соединение III-d может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение III-d и способы получения и применения соединения III-d раскрыты в WO 2012/158885 и WO 2014/078842, включенных в данный документ посредством ссылки.

"Соединение IV", используемое в данном документе, относится к 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоте, которую можно изобразить как характеризующуюся следующей структурой:



Соединение IV может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение IV и способы получения и применения соединения IV раскрыты в WO 2007/056341, WO 2009/073757 и WO 2009/076142, включенных в данный документ посредством ссылки.

Используемый в данном документе термин "CFTR" означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

Используемые в данном документе термины "модулятор CFTR" и "соединение, модулирующее CFTR" взаимозаменяемо относятся к соединению, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятора CFTR охватывает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или усиливают функцию CFTR.

Используемый в данном документе термин "корректор CFTR" относится к соединению, которое

облегчает процессинг и миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Соединения I и II, раскрытые в данном документе, являются корректорами CFTR.

Используемый в данном документе термин "потенциатор CFTR" относится к соединению, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит в результате к усилению транспорта ионов. Соединения III и III-d, раскрытые в данном документе, являются стимуляторами CFTR. Следует понимать, что когда в данном документе приводится описание комбинации соединения I и других конкретных средств, модулирующих CFTR, ссылка на "соединение III или III-d" в связи с комбинацией означает, что либо соединение III, либо соединение III-d, но не оба, включены в комбинацию.

Используемый в данном документе термин "активный фармацевтический ингредиент" или "терапевтическое средство" ("API") относится к биологически активному соединению.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая кристаллическая форма" относится к кристаллической форме соединения I по настоящему изобретению, где кристаллическая форма (например, кристаллическая свободная форма, кристаллическая соль, кристаллический сольват соли и кристаллический гидрат соли) соединения I является нетоксичной и подходящей для применения в фармацевтических композициях.

Термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо и относятся к животному, в том числе людям.

Используемые в данном документе термины "лечение", "осуществление лечения" и подобные обычно означают облегчение CF или одного или более его симптомов или уменьшение тяжести CF или одного или более его симптомов у субъекта. Применяемое в данном документе "лечение" включает без ограничения следующее: усиление роста субъекта, увеличение набора веса, снижение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, снижение инфекций дыхательных путей и/или снижения кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из данных симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники.

Используемый в данном документе термин "в комбинации с", если относится к двум или более соединениям, средствам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов друг перед другом, одновременно или друг после друга.

Термины "приблизительно" и "примерно", при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, который понимается специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Термины "приблизительно" и "примерно" могут относиться к допустимой ошибке для конкретного значения, определяемой специалистом в данной области, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления "приблизительно" и "примерно" означают в пределах 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона.

Применяемый в данном документе термин "аморфный" относится к твердому материалу, характеризующемуся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества представляют собой в целом переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует четко определенная схема расположения, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества обычно изотропны, т.е. проявляют одинаковые свойства во всех направлениях и не имеют определенных точек плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого (четких) характеристического (характеристических) пика (пиков) кристаллического вещества на рентгенограмме, полученной при рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т.е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на XRPD-рентгенограмме появляются один или несколько широких пиков (например, атомы галогена). Широкие пики являются характерными для аморфного твердого вещества; см. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать аморфное соединение, и материал может, например, характеризоваться отсутствием четкого (четких) характеристического (характеристических) пика (пиков) кристаллического (кристаллических) пика (пиков) вещества (веществ) на своем спектре XRPD (т.е. материал не является кристаллическим, но является аморфным, как определено посредством XRPD). Вместо этого на XRPD-рентгенограмме материала могут появиться один или несколько широких пиков (например, гало); см. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. Твердый материал, содержащий аморфное соединение, может характеризоваться, например, более широким диапазоном температур плавления твердого материала по сравнению с диапазоном плавления чистого кристаллического твердого вещества. Другие методы, такие как, например, твердофазный ЯМР, также можно использовать для характеристики кристаллических или аморфных форм.

Используемые в данном документе термины "форма кристалла", "кристаллическая форма" и "форма" взаимозаменяемо означают кристаллическую структуру (или полиморф) с определенной группировкой молекулярной упаковки в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одного или более методик определения характеристик, в том числе, например, порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), рентгеновской дифракции монокристалла и ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR). Соответственно, используемые в данном документе термины "кристаллическая форма [X] соединения (I)" и "кристаллическая форма [C] калиевой соли соединения (I)" относятся к уникальным кристаллическим формам, которые могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, XRPD, рентгеновской дифракции монокристалла и ^{13}C ssNMR. В некоторых вариантах осуществления новые кристаллические формы характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или более сигналами при одном или более указанных значениях угла два-тета (2θ).

Используемый в данном документе термин "свободная форма" относится к неионизированной версии соединения в твердом состоянии. Примеры свободных форм включают свободные основания и свободные кислоты.

Используемый в данном документе термин "сольват" означает кристаллическую форму, содержащую одну или более молекул соединения по настоящему изобретению и включенные в кристаллическую решетку одну или более молекул растворителя или растворителей в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Если растворитель представляет собой воду, то сольват называют "гидратом".

В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ. Твердый материал, включающий аморфное соединение, может также, например, содержать до 30% кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления твердый материал, полученный с включением аморфного соединения, может также, например, содержать до 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% кристаллического твердого вещества. В вариантах осуществления, в которых твердый материал содержит смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ, характеристические данные, такие как XRPD, могут содержать индикаторы как кристаллических, так и аморфных твердых веществ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по настоящему изобретению может содержать не более 30% аморфного соединения. В некоторых вариантах осуществления кристаллический препарат на основе соединения I может содержать не более 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% аморфного твердого вещества.

Используемый в данном документе термин "по существу аморфный" относится к твердому материалу, характеризующемуся слабым дальним порядком в положении своих молекул или характеризующемуся его отсутствием. Например, по существу аморфные материалы характеризуются кристаллическостью менее 15% (например, кристаллическостью менее 10%, кристаллическостью менее 5% или кристаллическостью менее 2%). Также следует отметить, что термин "по сути аморфный" включает дескриптор "аморфный", который относится к материалам с отсутствующей кристаллическостью (0%).

Используемый в данном документе термин "по сути кристаллический" относится к твердому материалу, содержащему немного аморфных молекул или их отсутствием. Например, по сути кристаллические материалы содержат менее 15% аморфных молекул (например, менее 10% аморфных молекул, менее 5% аморфных молекул или менее 2% аморфных молекул). Также следует отметить, что термин "по сути кристаллический" включает дескриптор "кристаллический", который относится к материалам, которые на 100% находятся в кристаллической форме.

Используемая в данном документе кристаллическая форма является "по сути чистой", если она составляет количество по весу, равное 90% или больше от суммы всех твердых форм в образце, что определено с помощью способа в соответствии с уровнем техники, такого как количественная XRPD. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является "по сути чистой", если она составляет количество по весу, равное 95% или больше от суммы всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является "по сути чистой", если она составляет количество по весу, равное 99% или больше от суммы всех твердых форм в образце.

Используемый в данном документе термин "XRPD" означает аналитический способ определения характеристик с помощью порошковой рентгеновской дифракции. XRPD-дифрактограммы, раскрытые в данном документе, записывали при условиях окружающей среды с использованием геометрии пропуска или отражения с применением дифрактометра.

Используемый в данном документе термин "условия окружающей среды" означает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и неконтролируемые условия влажности. Термины "комнатная температура" и "температура окружающей среды" означают от 15°C до 30°C.

Используемые в данном документе термины "рентгеновская порошковая дифрактограмма", "порошковая рентгеновская дифрактограмма", "XRPD-рентгенограмма", "спектр XRPD" взаимозаменяемо относятся к экспериментально полученным дифрактограммам, на которых показаны кривые положений сигнала (на оси абсцисс) в зависимости от интенсивностей сигнала (на оси ординат). Что касается аморфного материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более ши-

роких сигналов; и что касается кристаллического материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых идентифицирован по его угловому значению, которое измерено в градусах угла 2θ ($^{\circ}2\theta$), показанному на оси абсцисс рентгеновской порошковой дифрактограммы, которое может быть выражено как "сигнал при ... градусах угла два-тета", "сигнал при значении(значениях) ... угла два-тета" и/или "сигнал при по меньшей мере ... значении(значениях) угла два-тета, выбранном(выбранных) из ...".

"Сигнал" или "пик", используемые в данном документе, означают точку на XRPD-дифрактограмме, где интенсивность, измеренная в импульсах, установлена при локальном максимуме. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что один или более сигналов (или пиков) на XRPD-дифрактограмме могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что с помощью некоторых принятых в данной области техники способов можно определить, встречается ли сигнал на дифрактограмме, или они подходят для этого, как, например, уточнение по Ритвельду.

Используемый в данном документе "сигнал при ... градусах два-тета" относится к положениям отражения рентгеновского излучения, измеренным и наблюдаемым при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}2\theta$).

Сходимость угловых значений находится в диапазоне $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$, т.е. угловое значение может быть на уровне приведенного углового значения $+0,2$ градуса угла два-тета, углового значения $-0,2$ градуса угла два-тета или любого значения между этими двумя конечными точками (угловое значение $+0,2$ градуса угла два-тета и угловое значение $-0,2$ градуса угла два-тета).

Термины "интенсивности сигнала" и "интенсивности пика" взаимозаменяемо означают относительные интенсивности сигнала в пределах данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигнала или пика, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

Используемая в данном документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является "по сути подобной таковой, показанной на [конкретной] фигуре", если перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов двух дифрактограмм. Под определением "значительное сходство" специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на XRPD-дифрактограммах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что максимальные значения сигнала на XRPD-дифрактограммах (в градусах угла два-тета) в общем обозначают, что значение идентифицировано как $\pm 0,2$ градуса угла два-тета от заявленного значения, принятая в данной области техники вариация.

Используемый в данном документе ^{13}C -спектр твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR) является "по сути подобным таковому, показанному на [конкретной] фигуре", если по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, сигналов на двух спектрах перекрываются. Под определением "значительное сходство" специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на ssNMR-спектрах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалисты средней квалификации в данной области техники поймут, что химические сдвиги на ssNMR-спектры (в данном документе обозначенные в частях на миллион (ppm)) в общем обозначают, что значение идентифицировано как $\pm 0,2$ ppm от заявленного значения, принятая в данной области техники вариация.

Термин "рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета", используемый в данном документе, означает XRPD-дифрактограмму, которая предусматривает положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}$ два-тета).

Используемый в данном документе термин "DSC" означает способ анализа с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

Используемый в данном документе термин "растворитель" относится к любой жидкости, в которой продукт является по меньшей мере частично растворимым (растворимость продукта составляет >1 г/л).

Используемый в данном документе термин "дисперсия" относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в виде дискретных элементов во втором веществе (непрерывной фазе или среде-носителе). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы размером от нанометров до нескольких микрон). Обычно дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фаза являются твердыми веществами. В фармацевтических применениях твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза); или, альтернативно, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает по-

лимер, составляющий дисперсную фазу, и лекарственное средство, составляющее непрерывную фазу. Или твердая дисперсия включает лекарственное средство, составляющее дисперсную фазу, и полимер, составляющий непрерывную фазу.

Следует отметить, что раскрытые количества соединения I приведены на основе его соли Ca. Специалист в данной области техники поймет, что, когда раскрывается количество соединения I, это также относится к количеству соединения I в кристаллической форме, которое эквивалентно или биоэквивалентно концентрации соли Ca соединения I. Например, фразу "100 мг соединения I" следует интерпретировать как также относящуюся только к 100 мг соединения I (свободная форма), а также к количеству любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, которое эквивалентно или биоэквивалентно 100 мг соли Ca соединения I.

Кристаллическая форма A соединения I (свободная форма).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма A соединения I (свободная форма). На фиг. 1 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы A соединения I (свободная форма) при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления соединения I (свободная форма) представляет собой по сути чистую кристаллическую форму A. В некоторых вариантах осуществления соединения I (свободная форма) представляет собой по сути кристаллическую форму A. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере одним сигналом, выбранным из $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя сигналами, выбранными из $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя сигналами, выбранными из $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета (т.е. одним или более сигналами из этой группы) и (b) одним, двумя, тремя или четырьмя сигналами, выбранными из $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета; (b) сигналом при $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (c) сигналом при $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналами при $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или более сигналами, выбранными из $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,1 \pm 0,2$ градуса угла

два-тета и $23,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или более пиками, выбранными из $163,2 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $104,6 \pm 0,2$ ppm, $103,9 \pm 0,2$ ppm, $58,3 \pm 0,2$ ppm, $49,7 \pm 0,2$ ppm, $43,3 \pm 0,2$ ppm и $37,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $163,2 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $104,6 \pm 0,2$ ppm, $103,9 \pm 0,2$ ppm, $58,3 \pm 0,2$ ppm, $49,7 \pm 0,2$ ppm, $43,3 \pm 0,2$ ppm и $37,0 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I (свободная форма) характеризуется моноклинной кристаллической системой, пространственной группой $P2_1$ и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Mo K_α ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$) и детектором на CCD (прибор с зарядовой связью).

a	$15,48 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$12,74 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$99,35 \pm 0,01^\circ$
c	$16,37 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы получения кристаллической формы А соединения I (свободная форма), включающие обеспечение кристаллизации аморфного соединения I в толуоле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической формы А соединения I (свободная форма).

Кристаллическая форма В соединения I (свободная форма).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В соединения I (свободная форма). На фиг. 3 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы В соединения I (свободная форма) при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления соединение I (свободная форма) представляет собой по сути чистую кристаллическую форму В. В некоторых вариантах осуществления соединение I (свободная форма) представляет собой по сути кристаллическую форму В. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K .

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более пиками, выбранными из $10,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, сигналом при $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналом при $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) двумя или более пиками, выбранными из $10,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,7 \pm 0,2$ градуса угла

два-тета, $10,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с одним или более пиками, выбранными из $142,8 \pm 0,2$ ppm, $97,8 \pm 0,2$ ppm, $18,1 \pm 0,2$ ppm и $2,3 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) двумя или более пиками, выбранными из $142,8 \pm 0,2$ ppm, $97,8 \pm 0,2$ ppm, $18,1 \pm 0,2$ ppm и $2,3 \pm 0,2$ ppm и (b) одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью пиками, выбранными из $166,3 \pm 0,2$ ppm, $137,2 \pm 0,2$ ppm, $108,1 \pm 0,2$ ppm, $37,6 \pm 0,2$ ppm, $25,3 \pm 0,2$ ppm и $20,1 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками, выбранными из $166,3 \pm 0,2$ ppm, $142,8 \pm 0,2$ ppm, $137,2 \pm 0,2$ ppm, $108,1 \pm 0,2$ ppm, $97,8 \pm 0,2$ ppm, $37,6 \pm 0,2$ ppm, $25,3 \pm 0,2$ ppm, $20,1 \pm 0,2$ ppm, $18,1 \pm 0,2$ ppm и $2,3 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 4.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения кристаллической формы В соединения I (свободная форма), включающий перемешивание формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I в жидкости, имитирующей желудочный сок после приема пищи, центрифугирование полученной взвеси, удаление жидкости и высушивание твердого вещества на воздухе с получением кристаллической формы В соединения I (свободная форма).

Кристаллическая форма С соединения I (свободная форма).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С соединения I (свободная форма). На фиг. 5 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы С соединения I (свободная форма) при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления соединение I (свободная форма) представляет собой по сути чистую кристаллическую форму С. В некоторых вариантах осуществления соединение I (свободная форма) представляет собой по сути кристаллическую форму С. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью сигналами, выбранными из $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 5.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения кристаллической формы С соединения I (свободная форма), включающий перемешивание формы А соединения I (свободная форма) в смеси изопропиловый спирт (IPA)/H₂O при 25°C с получением кристаллической формы С соединения I (свободная форма).

Кристаллическая форма D соединения I (свободная форма).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма D соединения I (свободная форма). На фиг. 47 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы D соединения I (свободная форма) при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления соединение I (свободная форма) представляет собой по сути чистую кристаллическую форму D. В некоторых вариантах осуществления соединение I (свободная форма) представляет собой по сути кристаллическую форму D. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета (т.е. любым одним, любыми двумя или всеми тремя из этой группы) и (б) сигналом при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $10,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) сигналом при $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $10,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $10,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 47.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя или более пиками, выбранными из $164,6 \pm 0,2$ ppm, $149,6 \pm 0,2$ ppm, $135,7 \pm 0,2$ ppm, $38,9 \pm 0,2$ ppm, $27,6 \pm 0,2$ ppm и $15,7 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с тремя или более пиками, выбранными из $164,6 \pm 0,2$ ppm, $149,6 \pm 0,2$ ppm, $135,7 \pm 0,2$ ppm, $113,6 \pm 0,2$ ppm, $38,9 \pm 0,2$ ppm, $27,6 \pm 0,2$ ppm и $15,7 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с четырьмя или более пиками, выбранными из $164,6 \pm 0,2$ ppm, $149,6 \pm 0,2$ ppm, $135,7 \pm 0,2$ ppm, $113,6 \pm 0,2$ ppm, $38,9 \pm 0,2$ ppm, $27,6 \pm 0,2$ ppm и $15,7 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пятью, шестью, семью или восемью пиками, выбранными из $164,6 \pm 0,2$ ppm, $149,6 \pm 0,2$ ppm, $135,7 \pm 0,2$ ppm, $113,6 \pm 0,2$ ppm, $38,9 \pm 0,2$ ppm, $27,6 \pm 0,2$ ppm и $15,7 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 48.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения кристаллической формы D соединения I (свободная форма), включающий добавление пропанола к соединению I (свободной форме), концентрирование смеси при пониженном давлении и повторение процедуры с применением толуола.

Форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая

форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I. На фиг. 6 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления гидрат кальциевой соли соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму А. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при (а) $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $10,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $17,0 \pm 0,2$ ppm или $7,8 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $17,0 \pm 0,2$ ppm и $7,8 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиками при одном или при обоих из $17,0 \pm 0,2$ ppm и $7,8 \pm 0,2$ ppm и (b) одним или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2$ ppm, $136,8 \pm 0,2$ ppm, $93,6 \pm 0,2$ ppm и $26,4 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиками при одном или при обоих из $17,0 \pm 0,2$ ppm и $7,8 \pm 0,2$ ppm и (b) двумя или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2$ ppm, $136,8 \pm 0,2$ ppm, $93,6 \pm 0,2$ ppm и $26,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиками при одном или при обоих из $17,0 \pm 0,2$ ppm и $7,8 \pm 0,2$ ppm и (b) тремя или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2$ ppm, $136,8 \pm 0,2$ ppm, $93,6 \pm 0,2$ ppm и $26,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $178,3 \pm 0,2$ ppm, $136,8 \pm 0,2$ ppm, $93,6 \pm 0,2$ ppm, $26,4 \pm 0,2$ ppm, $17,0 \pm 0,2$ ppm и $7,8 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется моноклинной кристаллической системой, пространственной группой C2 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K $_{\alpha}$ ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором CCD.

a	$11,13 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$13,77 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$101,93 \pm 0,01^\circ$
c	$22,21 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется моноклинной кристаллической системой, пространственной группой C2 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K $_{\alpha}$ ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором CCD.

a	$11,19 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$13,88 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$101,48 \pm 0,01^\circ$
c	$22,41 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I, включающий загрузку к форме А соединения I (свободная форма) и Ca(OH) $_2$ IPA/H $_2$ O при 70°C с получением формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

Форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I. На фиг. 8 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления гидрат кальциевой соли соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму В. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) одним или более сигналами, выбранными из $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) одним, двумя, тремя или четырьмя сигналами, выбранными из $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с пиком при $119,6 \pm 0,2$ ppm и/или $48,7 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с: (а) пиком при $119,6 \pm 0,2$ ppm и/или $48,7 \pm 0,2$ ppm и (б) одним или более пиками, выбранными из $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $114,3 \pm 0,2$ ppm, $97,7 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с: (а) пиком при $119,6 \pm 0,2$ ppm и/или $48,7 \pm 0,2$ ppm и (б) двумя или более пиками, выбранными из $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $114,3 \pm 0,2$ ppm, $97,7 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с: (а) пиком при $119,6 \pm 0,2$ ppm и/или $48,7 \pm 0,2$ ppm и (б) тремя или более пиками, выбранными из $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $114,3 \pm 0,2$ ppm, $97,7 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с пиками при $119,6 \pm 0,2$ ppm, $48,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $114,3 \pm 0,2$ ppm, $97,7 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с: (а) одним или более пиками, выбранными из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $119,6 \pm 0,2$ ppm, $48,7 \pm 0,2$ ppm, $24,4 \pm 0,2$ ppm и $22,5 \pm 0,2$ ppm и (б) пиками при $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $114,3 \pm 0,2$ ppm, $97,7 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления изоморфные сольваты, сольват/гидрат и гидрат характеризуются такой же XRPD-дифрактограммой, как форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Растворители могут представлять собой MeOH, EtOH, IPA и/или воду.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $32,9 \pm 0,2$ ppm и/или $23,3 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $32,9 \pm 0,2$ ppm и/или $23,3 \pm 0,2$ ppm и (б) одним или более пиками, выбранными из $176,1 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $49,3 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH каль-

циевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $32,9 \pm 0,2$ ppm и $23,3 \pm 0,2$ ppm и (b) одним или более пиками, выбранными из $176,1 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $49,3 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $32,9 \pm 0,2$ ppm, $23,3 \pm 0,2$ ppm, $176,1 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $49,3 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I характеризуется моноклинной кристаллической системой, пространственной группой $P2_1$ и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K_α ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором CCD.

a	$18,52 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$13,01 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$106,87 \pm 0,01^\circ$
c	$31,22 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I, включающий суспендирование кальциевой соли и соединения I в смеси EtOH/вода. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ получения формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I, включающий добавление MeOH к форме В в виде гидрата кальциевой соли и соединения I.

Форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I. На фиг. 11 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления гидрат кальциевой соли соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму С. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K .

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) двумя или более сигналами, выбранными из $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 11.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с одним или более пиками, выбранными из $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя или более пиками, выбранными из $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с тремя или более пиками, выбранными из $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характери-

зуется ^{13}C ssNMR-спектром с четырьмя или более пиками, выбранными из $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) одним или более пиками, выбранными из $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm и (б) одним или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2$ ppm, $155,9 \pm 0,2$ ppm, $137,7 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $112,0 \pm 0,2$ ppm, $100,0 \pm 0,2$ ppm, $37,8 \pm 0,2$ ppm, $26,4 \pm 0,2$ ppm и $19,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) одним или более пиками, выбранными из $115,7 \pm 0,2$ ppm, $96,0 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и $21,4 \pm 0,2$ ppm и (б) двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2$ ppm, $155,9 \pm 0,2$ ppm, $137,7 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $112,0 \pm 0,2$ ppm, $100,0 \pm 0,2$ ppm, $37,8 \pm 0,2$ ppm, $26,4 \pm 0,2$ ppm и $19,9 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 12.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I, включающий перемешивание формы А соединения I (свободная форма) с метоксидом кальция ($\text{Ca}(\text{OMe})_2$) в DCM (с 10% воды) и выделение и высушивание твердого вещества.

Форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I. На фиг. 13 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления гидрат кальциевой соли соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму D. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) одним или более сигналами, выбранными из $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) двумя или более сигналами, выбранными из $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) тремя или более сигналами, выбранными из $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) четырьмя или более сигналами, выбранными из $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, и $27,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5$

$\pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 13.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с одним или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с тремя или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с четырьмя или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пятью или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с шестью или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с одним или более пиками, выбранными из $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя или более пиками, выбранными из $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с: (a) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и/или $35,0 \pm 0,2$ ppm и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и/или $98,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (a) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и/или $35,0 \pm 0,2$ ppm и (b) пиками при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и $98,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (a) пиками при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и/или $98,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm, $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и $98,6 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 14.

В некоторых вариантах осуществления форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется триклинной кристаллической системой, пространственной группой P1 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 K на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K_{α} ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором на комплементарных структурах металл-оксид-полупроводник (CMOS).

a	$12,78 = 0,01 \text{ \AA}$	α	$64,93 \pm 0,02^{\circ}$
b	$16,64 = 0,01 \text{ \AA}$	β	$75,10 \pm 0,02^{\circ}$
c	$18,19 = 0,01 \text{ \AA}$	γ	$68,22 \pm 0,02^{\circ}$

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I, включающий загрузку к форме A в виде гидрата кальциевой соли соединения I смеси EtOH/вода и нагревание до 65°C .

Форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I. На фиг. 15 представлена рентгеновская порошко-

вая дифрактограмма формы Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления гидрат кальциевой соли соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму Е. В некоторых вариантах осуществления форма Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $24,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $24,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 15.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I, включающий подвергание формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I диффузии с фазовым переходом "пар-твердое вещество" в EtOAc.

Форма F соединения I.

Данные элементного анализа двух партий формы F соединения I показали присутствие как Ca, так и Na, что указывает на то, что форма F соединения I может представлять собой смешанную соль Ca-Na соединения I или смесь соли Ca и соли Na соединения I. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма F соединения I. На фиг. 16 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы F в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути кристаллическую форму F. В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления соединение I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления форма F соединения I имеет следующие характеристики.

№ партии	Ca	Соотношение соединение I:Ca	Na	Соотношение соединение I:Na
1	14%	1:2	5%	1:1
2	7%	1:1	3%	1:0,8

Форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I. На фиг. 17 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I явля-

ется по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления гидрат кальциевой соли соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму G. В некоторых вариантах осуществления форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $5,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $6,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 17.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I, включающий быстрое охлаждение раствора формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (90:10).

Форма H кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма H кальциевой соли соединения I. На фиг. 45 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы H в виде кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления соединения I представляет собой по сути чистую кристаллическую форму H кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления соединения I представляет собой по сути кристаллическую форму H кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $5,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $8,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, и $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 45.

В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется ¹³C-спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (¹³C ssNMR) с пиками при $148,9 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm и $4,8 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется ¹³C-спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (¹³C ssNMR) с: (а) пиками при $148,9 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm и $4,8 \pm 0,2$ ppm и (b) одним или более пиками, выбранными из $164,7 \pm 0,2$ ppm, $128,3 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm и $19,4 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется ¹³C-спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (¹³C ssNMR) с: (а) пиками при $148,9 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm и $4,8 \pm 0,2$ ppm и (b) двумя, тремя или четырьмя пиками, выбранными из $164,7 \pm 0,2$ ppm, $128,3 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm и $19,4 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется ¹³C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 46.

В некоторых вариантах осуществления форма H кальциевой соли соединения I характеризуется триклинной кристаллической системой, пространственной группой P1 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 K на дифрактометре Bruker с использованием синхротронного излучения ($0,7288 \text{ \AA}$) и детектора CMOS.

a	$8,65 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	$82,47 \pm 0,01^\circ$
b	$17,78 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$86,95 \pm 0,01^\circ$
c	$24,07 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	$86,56 \pm 0,01^\circ$

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы Н в виде кальциевой соли соединения I, включающий смешивание формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I в смеси IPA/вода.

Форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I. На фиг. 18 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $8,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $16,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя сигналами, выбранными из $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом, выбранным из $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 18.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I, включающий быстрое охлаждение раствора кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (85:15).

Форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I. На фиг. 19 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $4,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $5,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли со-

единения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере двумя сигналами, выбранными из $4,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 19.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I, включающий циклическое изменение температуры от 60°C до 5°C формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в смеси EtOH:н-гептан (1:1) со скоростью охлаждения, составляющей $0,2^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I. На фиг. 20 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I является по сути чисто кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I является по сути кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $5,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 20.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I, включающий получение взвеси аморфной кальциевой соли соединения I с EtOH:H₂O (9:1) при комнатной температуре.

Форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I. На фиг. 34 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I является по сути чисто кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I является по сути кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $5,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью сигналами, выбранными из $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 34.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I харак-

теризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере одним пиком, выбранным из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и $28,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере двумя пиками, выбранным из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и $28,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере тремя пиками, выбранным из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и $28,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере четырьмя пиками, выбранным из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и $28,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере пятью пиками, выбранным из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и $28,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и $28,9 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 35.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$ и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker с использованием синхротронного излучения ($0,7288 \text{ \AA}$).

a	$8,23 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$11,85 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	90°
c	$33,09 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I, включающий смешивание аморфной натриевой соли и соединения I со смесью IPA/вода при комнатной температуре в течение двух недель.

Форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей. На фиг. 36 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $12,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $12,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) с сигналом при $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 36.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей, включающий десольватирование/дегидратирование формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

Форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I. На фиг. 37 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I при комнатной температуре.

полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом, выбранным из сигналами при $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя сигналами, выбранными из сигналами при $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 49.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере одним пиком, выбранным из $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $93,1 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,6 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или более пиками, выбранными из $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $93,1 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,6 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром пиками при $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $93,1 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,6 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $177,4 \pm 0,2$ ppm, $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $30,9 \pm 0,2$ ppm, $30,2 \pm 0,2$ ppm, $27,8 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 50.

В некоторых вариантах осуществления форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой C22₂1 и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 K на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K_α ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$).

a	$12,66 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$13,16 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	90°
c	$39,93 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I, включающий нагревание формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA и воде при 65°C , охлаждение смеси до 45°C , введение затравки кристаллов формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I, охлаждение смеси до 20°C , сбор и затем промывание твердых ве-

шесть смесью IPA:вода (1:3 об.:об.), высушивание на воздухе, затем добавление к твердому веществу IPA, NaOH и воды, нагревание до 73°C, тонкая фильтрация раствора, охлаждение до 58°C, добавление воды, введение затравки кристаллов формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I при 40°C, охлаждение до 5°C, сбор твердых веществ, промывание твердых веществ смесью воды и IPA и высушивание под вакуумом при 40°C с получением формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I, включающий растворение формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I в смеси IPA/вода при 65°C, охлаждение раствора до 45°C, введение затравки, представляющей собой смесь гидрата формы A и формы E в виде натриевой соли соединения I, добавление воды, охлаждение до 20°C, сбор твердых веществ, промывание твердых веществ смесью воды и IPA и высушивание под вакуумом с получением формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I.

Форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I. На фиг. 51 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или сигналом при $3,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или сигналом при $3,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $9,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 51.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы A в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I, включающий суспендирование аморфной формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA.

Форма B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена форма B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I. На фиг. 52 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления формы B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления формы B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом, выбранным из сигналов при $7,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления формы B в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при одном, двух, трех или четырех из $7,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 52.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с по меньшей мере одним пиком, выбранным из $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $68,9 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $64,1 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $54,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm, $20,2 \pm 0,2$ ppm, $5,1 \pm 0,2$ ppm, $3,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или более пиками, выбранными из $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $68,9 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $64,1 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $54,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm, $20,2 \pm 0,2$ ppm, $5,1 \pm 0,2$ ppm, $3,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $68,9 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $64,1 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $54,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm, $20,2 \pm 0,2$ ppm, $5,1 \pm 0,2$ ppm, $3,6 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm и $3,6 \pm 0,2$ ppm.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на фиг. 53.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I, включающий суспендирование аморфной формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA, затем высушивание под вакуумом при 40°C с получением формы В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I.

Форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I. На фиг. 39 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналом при $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 39.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I, включающий осуществление реакции формы А соединения I (свободная форма) со смесью гидрид калия/вода и подвергание двум циклам нагревания и охлаждения от 60°C до комнатной температуры.

Форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I. На фиг. 40 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) $4,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, и $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом, выбранным из $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 40.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I, включающий получение взвеси аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре и затем при 60°C.

Форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I. На фиг. 41 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С в виде гидрата калиевой соли соединения I при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I является по сути чисто кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $27,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 41.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом, выбранным из $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналами при $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $20,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 44.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы А в виде гидрата аммонийной соли соединения I, включающий смешивание аморфной формы А соединения I (свободная форма) с гидроксидом аммония в воде.

Способы лечения.

Соединение I в аморфной форме или в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, выполняет функцию модулятора CFTR, т.е. оно модулирует активность CFTR в организме. Индивидуумам, страдающим от мутации в гене, кодирующем CFTR, может быть полезно получать модулятор CFTR. Мутация CFTR может повлиять на количество CFTR, т.е. число каналов CFTR на поверхности клетки, или она может повлиять на функцию CFTR, т.е. функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, вызывающие дефекты синтеза (дефект класса I), мутации, вызывающие дефекты процессинга и миграции веществ (дефект класса II), мутации, вызывающие снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают дефектные дефекты воротного механизма ионных каналов (дефект класса III), и мутации, вызывающие дефекты проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов. Некоторые мутации в гене CFTR приводят к муковисцидозу.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества соединения I в виде аморфного твердого вещества или в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, отдельно или в комбинации с другим активным ингредиентом, таким как другое средство, модулирующее CFTR. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/воротный механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по мутации N1303K.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из табл. 1.

Мутации CFTR

Мутация				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3+-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1,6 т.п.н.А→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A →C	1341+1G →A	1811+1643G →T	3120G →A	4005+1G →A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT

457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdclc3-10,14b-16		CFTRdclc19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdclc4-11		CFTRdclc22-24	2991del32	
CFTR50kdel		CFTRdele22,23	3667ins4	

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества соединения I в виде кристаллической свободной формы соединения I, формы A. В некоторых вариантах осуществления в способе используют кристаллическую свободную форму соединения I, форму B. В некоторых вариантах осуществления в способе используют кристаллическую свободную форму соединения I, форму C.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества кристаллического соединения I в форме гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму E в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму F. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму G в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму H в виде кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества кристаллической формы соединения I, где кристаллическая форма представляет собой сольват кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму C в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества кристаллической формы соединения I, где кристаллическая форма представляет собой форму A в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде натриевой соли без примесей. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата натриевой соли.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента включают введение пациенту эффективного количества кристаллической формы соединения I, где кристаллическая форма представляет собой форму A в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в спосо-

бах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза по настоящему изобретению, представляет собой форму С в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза по настоящему изобретению, представляет собой форму D в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза по настоящему изобретению, представляет собой форма А в виде гидрата аммонийной соли.

Виды комбинированной терапии.

В одном аспекте, раскрытом в данном документе, предусмотрены способы лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, соединением I в комбинации с другими фармацевтически активными средствами, включающими средства, модулирующие CFTR. В некоторых вариантах осуществления соединение I находится в аморфной форме и может быть введено в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом, таким как, например, средство, модулирующее CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из (а) соединения II и его фармацевтически приемлемых солей и (b) соединения III или соединения III-d и фармацевтически приемлемых солей соединения III или соединения III-d. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, представленные в данном документе, предусматривают аморфное соединение I и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, (соединения III или III-d) и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, представленные в данном документе, предусматривают по меньшей мере одно соединение, выбранное из аморфного соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (соединения III или III-d) соединения IV и/или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с соединениями II или их фармацевтически приемлемыми солями и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

Каждое из соединений I (в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе), II и III или III-d и их фармацевтически приемлемые соли независимо можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III или III-d и их фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере од-

по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III или III-d и их фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III или III-d и их фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления вторая фармацевтическая композиция содержит половину суточной дозы указанного по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения III, III-d и их фармацевтически приемлемых солей, и другую половину указанного по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения III, III-d и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III, III-d и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят один раз в день и вторую композицию, содержащую только соединение III, вводят один раз в день.

Любые подходящие фармацевтические композиции, известные данной области техники, можно использовать для соединения I (в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе), соединения II, соединения III, соединения III-d и их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения I и его фармацевтически приемлемых солей описаны в примерах. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения II и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения III и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, и некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в патенте США № 8865902, патенте США № 9181192, патенте США № 9512079, WO 2017/053455, и WO 2018/080591, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127421 и WO 2014/071122, включенных в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в видах комбинированной терапии по настоящему изобретению, представляет собой свободную форму соединения I, форму А. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используют кристаллическую свободную форму соединения I, форму В. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используют кристаллическую свободную форму соединения I, форму С.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, используемая в комбинированной терапии по настоящему изобретению, представляет собой гидрат кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму А в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму В в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму С в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму Е в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму F. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму G в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму H в виде кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии по настоящему изобретению используют кристаллическую форму соединения I, где кристаллическая форма представляет собой соль-

ват кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму C в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии по настоящему изобретению предусматривается кристаллическая форма соединения I, где кристаллическая форма представляет собой форму A в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде натриевой соли без примесей. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата натриевой соли.

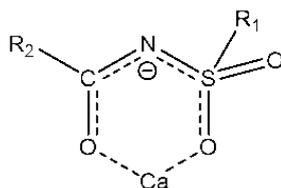
В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии по настоящему изобретению предусмотрена кристаллическая форма соединения I, где кристаллическая форма представляет собой форму A в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в комбинированной терапии по настоящему изобретению, представляет собой форму C в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой форму D в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I, применяемая в комбинированной терапии по настоящему изобретению, представляет собой форму A в виде гидрата аммонийной соли.

Координационная структура определенных кристаллических форм

Определенные кристаллические формы предусматривают соединение I, связанное координационными связями с ионами Ca. Локальная координационная структура характеризуется химической структурой, изображенной как



где R_1 и R_2 представляют собой оставшиеся части соединения I.

В каждом случае ион кальция связан координационными связями с 6, 7 либо 8 атомами, где по меньшей мере два атома представляют собой два атома кислорода из соединения I, другие атомы в координационной оболочке могут включать другие атомы из молекулы соединения I, атомы из другой молекулы соединения I, водных или спиртовых растворителей.

Фармацевтические композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение I в виде аморфного твердого вещества или в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение I в виде аморфного твердого вещества или в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой потенциатор CFTR. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение I в виде аморфного твердого вещества или в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR и один из которых представляет собой потенциатор CFTR.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических средств, бронходилататоров, антибиотиков, противомикробных средств и противовоспалительных средств.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в виде аморфно-

ществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих средств, смазочных средств.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I в фармацевтических композициях по настоящему изобретению представляет собой свободную форму соединения I, форму A. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат кристаллическую свободную форму соединения I, форму B. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат кристаллическую свободную форму соединения I, форму C.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I в фармацевтической композиции по настоящему изобретению представляет собой гидрат кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму E в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму F. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму G в виде гидрата кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму H в виде кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат кристаллическую форму соединения I, где кристаллическая форма представляет собой сольват кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму C в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат кристаллическую форму соединения I, где кристаллическая форма представляет собой форму A в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде натриевой соли без примесей. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму C в виде гидрата натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму D в виде гидрата натриевой соли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат кристаллическую форму соединения I, где кристаллическая форма представляет собой форму A в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму B в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I в фармацевтических композициях по настоящему изобретению представляет собой форму C в виде гидрата калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I в фармацевтических композициях по настоящему изобретению представляет собой форму D в виде гидрата калиевой соли.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I в фармацевтических композициях по настоящему изобретению представляет собой форму A в виде гидрата аммонийной соли.

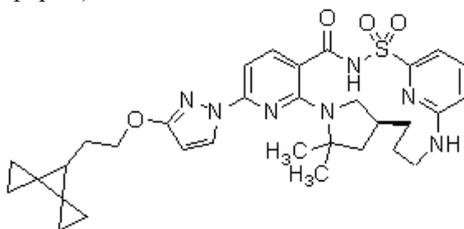
Описанные в данном документе фармацевтические композиции применимы для лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR.

Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных веществ и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, применяемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, как, например, ввиду обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым (любыми) другим (другими) компонентом (компонентами)

фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов из насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозитория), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие средства (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

Иллюстративные варианты осуществления

1. Соединение I (свободная форма)



(Соединение I),

где соединение I представляет собой по сути кристаллическую форму A (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

2. Соединение I по варианту осуществления 1, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму A.

3. Соединение I по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

4. Соединение I по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

5. Соединение I по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $11,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $23,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

6. Соединение I по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где форма A соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 1.

7. Форма A соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-6, характеризующаяся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой $P2_1$ и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения $Mo K_{\alpha}$ ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$).

a	$15,48 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$12,74 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$99,35 \pm 0,01^\circ$
c	$16,37 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

8. Форма A соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-7, где форма A соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или более пиками, вы-

бранными из $163,2 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $104,6 \pm 0,2$ ppm, $103,9 \pm 0,2$ ppm, $58,3 \pm 0,2$ ppm, $49,7 \pm 0,2$ ppm, $43,3 \pm 0,2$ ppm и $37,0 \pm 0,2$ ppm.

9. Форма А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-7, где форма А соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $163,2 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $104,6 \pm 0,2$ ppm, $103,9 \pm 0,2$ ppm, $58,3 \pm 0,2$ ppm, $49,7 \pm 0,2$ ppm, $43,3 \pm 0,2$ ppm и $37,0 \pm 0,2$ ppm.

10. Форма А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-7, где форма А соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному на фиг. 2.

11. Форма А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-10, полученная с помощью способа, включающего обеспечение кристаллизации аморфного соединения I в толуоле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической формы А соединения I (свободная форма).

12. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-11 и необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

13. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 12, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

(a) соединение III или соединением III-d или

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d.

14. Форма А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-11 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 12 или варианту осуществления 13 для применения в лечении муковисцидоза.

15. Применение формы А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-11 или композиций по варианту осуществления 12 или варианту осуществления 13 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

16. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-11 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 12 или варианту осуществления 13 субъекту, нуждающемуся в этом.

17. Соединение для применения по варианту осуществления 14, применение по варианту осуществления 15 или способ по варианту осуществления 19, где форму А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-11 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

18. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 17, где форму А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-11 вводят в комбинации с:

(a) соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

19. Композиция, способ, применение или соединение по любому из вариантов осуществления 13-18, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

20. Способ получения формы А соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 1-10, включающий обеспечение кристаллизации аморфного соединения I в толуоле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической формы А соединения I (свободная форма).

21. Соединение I (свободная форма), где соединение I представляет собой по сути кристаллическую форму В (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

22. Соединение I по варианту осуществления 21, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму В.

23. Соединение I по варианту осуществления 21 или варианту осуществления 22, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

24. Соединение I по варианту осуществления 21 или варианту осуществления 22, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $16,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

25. Соединение I по варианту осуществления 21 или варианту осуществления 22, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 3.

26. Соединение I по любому из вариантов осуществления 21-25, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с одним, двумя, тремя или четырьмя пиками, выбранными из $142,8 \pm 0,2$ ppm, $97,8 \pm 0,2$ ppm, $18,1 \pm 0,2$ ppm и $2,3 \pm 0,2$ ppm.

27. Соединение I по любому из вариантов осуществления 21-25, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) одним, двумя, тремя или четырьмя пиками, выбранными из $142,8 \pm 0,2$ ppm, $97,8 \pm 0,2$ ppm, $18,1 \pm 0,2$ ppm и $2,3 \pm 0,2$ ppm и (b) одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью пиками, выбранными из $166,3 \pm 0,2$ ppm, $137,2 \pm 0,2$ ppm, $108,1 \pm 0,2$ ppm, $37,6 \pm 0,2$ ppm, $25,3 \pm 0,2$ ppm и $20,1 \pm 0,2$ ppm.

28. Соединение I по любому из вариантов осуществления 21-25, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $142,8 \pm 0,2$ ppm, $108,1 \pm 0,2$ ppm, $97,8 \pm 0,2$ ppm, $37,6 \pm 0,2$ ppm, $18,1 \pm 0,2$ ppm и $2,3 \pm 0,2$ ppm.

29. Соединение I по любому из вариантов осуществления 21-25, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $142,8 \pm 0,2$ ppm, $166,3 \pm 0,2$ ppm, $137,2 \pm 0,2$ ppm, $25,3 \pm 0,2$ ppm и $20,1 \pm 0,2$ ppm.

30. Соединение I по любому из вариантов осуществления 21-25, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $37,6 \pm 0,2$ ppm, $166,3 \pm 0,2$ ppm, $137,2 \pm 0,2$ ppm, $25,3 \pm 0,2$ ppm и $20,1 \pm 0,2$ ppm.

31. Соединение I по любому из вариантов осуществления 21-25, где форма В соединения I (свободная форма) характеризуется ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному фиг. 4.

32. Форма В соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 21-31, полученная с помощью способа, включающего перемешивание формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I в жидкости, имитирующей желудочный сок после приема пищи.

33. Способ получения формы В соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 21-31, включающий перемешивание формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I в жидкости, имитирующей желудочный сок после приема пищи.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая форму В соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 21-32, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

35. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 34, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

36. Форма В соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 21-32 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 34 или варианту осуществления 35 для применения в лечении муковисцидоза.

37. Применение формы В соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 21-32 или фармацевтических композиций по варианту осуществления 34 или варианту осуществления 35 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

38. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы В соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 21-32 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 34 или варианту осуществления 35 субъекту, нуждающемуся в этом.

39. Соединение для применения по варианту осуществления 36, применение по варианту осуществления 37 или способ по варианту осуществления 38, где соединение I по любому из вариантов осуществления 21-32 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

40. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 35-39, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

41. Соединение I (свободная форма), где соединение I представляет собой по сути кристаллическую форму С (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

42. Соединение I по варианту осуществления 41, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму С.

43. Соединение I по варианту осуществления 41 или варианту осуществления 42, где форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

44. Соединение I по варианту осуществления 41 или варианту осуществления 42, где форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

45. Соединение I по варианту осуществления 41 или варианту осуществления 42, где форма С соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или более сигналами, выбранными из $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$

градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,4$ градуса угла два-тета.

46. Соединение I по любому из варианта осуществления 41 или варианта осуществления 42, где форма C соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 5.

47. Форма C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-46, полученная с помощью способа, включающего перемешивание формы A соединения I (свободная форма) в IPA/H₂O при 25°C.

48. Способ получения формы C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-46, включающий перемешивание формы A соединения I (свободная форма) в IPA/H₂O при 25°C.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая форму C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-47, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

50. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 49, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединением III или соединением III-d.

51. Соединения I по любому из вариантов осуществления 41-47 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 49 или варианту осуществления 50 для применения в лечении муковисцидоза.

52. Применение формы C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-47 или фармацевтических композиций по варианту осуществления 49 или варианту осуществления 50 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

53. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-47 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 49 или варианту осуществления 50 субъекту, нуждающемуся в этом.

54. Соединение для применения по варианту осуществления 51, применение по варианту осуществления 52 или способ по варианту осуществления 53, где форму C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-47 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

55. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 54, где форму C соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 41-47 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

56. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 50-55, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

57. Соединение I (свободная форма), где соединение I представляет собой по сути кристаллическую форму D (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

58. Соединение I по варианту осуществления 57, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму D.

59. Соединение I по варианту осуществления 57 или варианту осуществления 58, где форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

60. Соединение I по варианту осуществления 57 или варианту осуществления 58, где форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

61. Соединение I по любому из варианта осуществления 57 или варианта осуществления 58, где форма D соединения I (свободная форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 47.

62. Соединение I по любому из вариантов осуществления 57-61, где форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ¹³C-спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (¹³C ssNMR) с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или восемью пиками, выбранными из $164,6 \pm 0,2$ ppm, $149,6 \pm 0,2$ ppm, $135,7 \pm 0,2$ ppm, $113,6 \pm 0,2$ ppm, $63,0 \pm 0,2$ ppm, $38,9 \pm 0,2$ ppm, $27,6 \pm 0,2$ ppm и $15,7 \pm 0,2$ ppm.

63. Соединение I по любому из вариантов осуществления 57-61, где форма D соединения I (свободная форма) характеризуется ¹³C ssNMR по сути подобным таковому, показанному на фиг. 48.

64. Форма D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-63, полученная с помощью способа, включающего добавление пропанола к соединению I (свободной форме) и концентрирование смеси при пониженном давлении, повторение процедуры с применением толуола.

65. Способ получения формы D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-63, включающий добавление пропанола к соединению I (свободной форме) и концентрирование смеси при пониженном давлении, повторение процедуры с применением толуола.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая форму D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-64, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

67. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 64, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединением III-d.

68. Форма D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-64 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 66 или варианту осуществления 67 для применения в лечении муковисцидоза.

69. Применение формы D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-64 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 66 или варианту осуществления 67 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

70. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-64 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 66 или варианту осуществления 67 субъекту, нуждающемуся в этом.

71. Соединение для применения по варианту осуществления 68, применение по варианту осуществления 69 или способ по варианту осуществления 70, где форму D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-64 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

72. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 71, где форму D соединения I (свободная форма) по любому из вариантов осуществления 57-64 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

73. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 67-72, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

74. По сути кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме).

75. По сути кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 74, где менее 10% находится в аморфной форме.

76. По сути кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 74, где менее 5% находится в аморфной форме.

77. Кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I

78. Кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-77, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

79. Кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-77, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналами при одном или более из $10,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

80. Кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-77, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналами при двум или более из $10,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

81. Кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-77, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналами $10,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

82. Кристаллическая форма A в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-77, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $10,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

93. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-92, характеризующаяся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой C2 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K α ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором CCD.

a	$11,19 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$13,88 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$101,48 \pm 0,01^\circ$
c	$22,41 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

94. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

95. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

96. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

97. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и/или пиком при $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и (b) одним или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $136,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $93,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и $26,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

98. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и/или пиком при $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и (b) двумя или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $136,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $93,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и $26,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

99. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и/или пиком при $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и (b) тремя или более пиками, выбранными из $178,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $136,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $93,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и $26,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

100. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и/или пиком при $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и (b) пиками при $178,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $136,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $93,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и $26,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

101. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $17,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $7,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $178,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $136,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$, $93,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ и $26,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

102. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-93, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному фиг. 7.

103. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-102, полученная с помощью способа, включающего загрузку к форме А соединения I (свободная форма) и $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ IPA/ H_2O при 70°C .

104. Способ получения кристаллической формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-102, включающий загрузку формы А соединения I (свободной формы) и $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ IPA/ H_2O при 70°C .

105. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103.

106. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 105, дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

107. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 105 или варианту осуществления 106, дополнительно содержащая соединение III или соединение III-d.

108. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 105 или варианту осуществления 106, дополнительно содержащая: (а) соединение II и (b) соединение III или соединение III-d.

109. Кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 105-108 для применения в лечении муковисцидоза.

110. Применение кристаллической формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 или композиции по любому из вариантов осуществления 105-108 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

111. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение кристаллической формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 105-108 субъекту, нуждающемуся в этом.

112. Способ по варианту осуществления 111, где кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

113. Способ по варианту осуществления 112, где кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d.

114. Способ по варианту осуществления 112, где кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 вводят в комбинации с (а) соединением II и (b) соединением III или соединением III-d.

115. Способ по варианту осуществления 112, где кристаллическая форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 74-103 вводят в комбинации с (а) соединением IV и (b) соединением III или соединением III-d.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 107, 108 и 113-115, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

117. По сути кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

118. Соединение I по варианту осуществления 117, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму В в виде гидрата кальциевой соли.

119. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 117 или варианту осуществления 118, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

120. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 117 или варианту осуществления 118, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $12,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,7 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном, двух, трех или четырех из $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

121. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 117 или варианту осуществления 118, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 8.

122. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-121, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при одном, двум, трем, четырем или пяти из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $119,6 \pm 0,2$ ppm, $48,7 \pm 0,2$ ppm, $24,4 \pm 0,2$ ppm, $22,5 \pm 0,2$ ppm.

123. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-121, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при одном, двум, трем, четырем или пяти из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $119,6 \pm 0,2$ ppm, $48,7 \pm 0,2$ ppm, $24,4 \pm 0,2$ ppm и $22,5 \pm 0,2$ ppm и (b) одним, двумя, тремя или четырьмя пиками, выбранными из $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $97,7 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm.

124. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-121, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному на фиг. 9.

125. Кристаллическая форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $32,9 \pm 0,2$ ppm и/или пиком при $23,3 \pm 0,2$ ppm.

126. Кристаллическая форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 125, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $32,9 \pm 0,2$ ppm и/или пиком при $23,3 \pm 0,2$ ppm и (b) одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью пиками, выбранными из $176,1 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $148,9 \pm 0,2$ ppm, $49,3 \pm 0,2$ ppm и $25,9 \pm 0,2$ ppm.

127. Кристаллическая форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 125, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному на фиг. 10.

128. Кристаллическая форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 125-127, характеризующаяся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой $P2_1$ и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K α ($\lambda=1,5478$ Å) и детектором CCD.

a	$18,52 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$13,01 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$106,87 \pm 0,01^\circ$
c	$31,22 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

129. Кристаллическая форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-125, полученный с помощью способа, включающего суспендирование кальциевой соли соединения I в EtOH/вода, или кристаллическая форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 126-128, полученный с помощью способа добавления MeOH к форме В в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

130. Способ получения кристаллической формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-125, включающий суспендирование кальциевой соли соединения I в смеси EtOH/вода, или кристаллической формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 126-128, включающий добавление MeOH к форме В в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

131. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В в виде гидрата кальциевой соли соединения I или кристаллическую форму В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

132. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 131, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

133. Форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I или кристаллическая форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132 для применения в лечении муковисцидоза.

134. Применение формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I или кристаллической формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

135. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I или кристаллической формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132 субъекту, нуждающемуся в этом.

136. Соединение для применения по варианту осуществления 133, применение по варианту осуществления 134 или способ по варианту осуществления 135, где форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

137. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 136, где форму В в виде гидрата кальциевой соли соединения I или кристаллическую форму В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

138. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 132-137, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

139. По сути кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

140. Соединение I по варианту осуществления 139, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму С в виде гидрата кальциевой соли.

141. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 139 или варианту осуществления 140, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

142. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 139 или варианту осуществления 140, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

143. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 139 или варианту осуществления 140, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 11.

144. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-143, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и/или $21,4 \pm 0,2$ ppm.

145. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-143, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $115,7 \pm 0,2$ ppm, $65,9 \pm 0,2$ ppm, $52,7 \pm 0,2$ ppm и/или $21,4 \pm 0,2$ ppm и (b) пиком при $178,3 \pm 0,2$ ppm, $155,9 \pm 0,2$ ppm, $137,7 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $112,0 \pm 0,2$ ppm, $100,0 \pm 0,2$ ppm, $37,8 \pm 0,2$ ppm, $26,4 \pm 0,2$ ppm и/или $19,9 \pm 0,2$ ppm.

146. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 139 или варианту осуществления 140, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному фиг. 12.

147. Кристаллическая форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-146, полученная с помощью способа, включающего перемешивание формы А соединения I (свободная форма) с метоксидом кальция в дихлорметане (с 10% вода), и выделение и высушивание твердого вещества.

148. Способ получения кристаллической формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-146, полученной с помощью способа, включающего перемешивание формы А соединения I (свободная форма) с метоксидом кальция в дихлорметане (с 10% вода), и выделение и высушивание твердого вещества.

149. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-147, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

150. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 149, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

151. Форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-147 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 149 или варианту осуществления 150 для применения в лечении муковисцидоза.

152. Применение формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-147 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 149 или варианту осуществления 150 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

153. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 117-129 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 149 или варианту осуществления 150 субъекту, нуждающемуся в этом.

154. Соединение для применения по варианту осуществления 151, применение по варианту осуществления 152 или способ по варианту осуществления 153, где форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-147 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

155. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 154, где форму С в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 139-147 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

156. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 150-155, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

157. По сути кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме).

158. По сути кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 74, где менее 10% находится в аморфной форме.

159. По сути кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 74, где менее 5% находится в аморфной форме.

160. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I

161. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-160, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

тов осуществления 157-170, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, и/или $35,0 \pm 0,2$ ppm; и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и/или $98,6 \pm 0,2$ ppm.

176. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-170, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, и $35,0 \pm 0,2$ ppm; и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и/или $98,6 \pm 0,2$ ppm.

177. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-170, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, и/или $35,0 \pm 0,2$ ppm; и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и $98,6 \pm 0,2$ ppm.

178. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-170, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $35,0 \pm 0,2$ ppm и (b) пиками при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и $98,6 \pm 0,2$ ppm.

179. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-170, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному фиг. 14.

180. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-179, полученный с помощью способа, включающего загрузку к форме A в виде гидрата кальциевой соли соединения I смеси EtOH/вода и нагревание до 65°C .

181. Способ получения кристаллической формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I кальция по любому из вариантов осуществления 157-179, включающий загрузку формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I смеси EtOH/вода и нагревание до 65°C .

182. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180.

183. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 182, дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

184. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 182 или варианту осуществления 183, дополнительно содержащая соединение III или соединении III-d.

185. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 182 или варианту осуществления 183, дополнительно содержащая: (а) соединение II и (b) соединение III или соединении III-d.

186. Кристаллическая форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 182-185 для применения в лечении муковисцидоза.

187. Применение кристаллической формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 или композиции по любому из вариантов осуществления 182-185 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

188. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение кристаллической формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 182-185 субъекту, нуждающемуся в этом.

189. Способ по варианту осуществления 188, где кристаллическую форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

190. Способ по варианту осуществления 189, где кристаллическую форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d.

191. Способ по варианту осуществления 189, где кристаллическую форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 вводят в комбинации с (а) соединением II и (b) соединением III или соединением III-d.

192. Способ по варианту осуществления 189, где кристаллическую форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 157-180 вводят в комбинации с (а) соединением IV и (b) соединением III или соединением III-d.

193. Способ по любому из вариантов осуществления 184, 185 и 190-192, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

194. По сути кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

195. Соединение I по варианту осуществления 194, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму E в виде гидрата кальциевой соли.

196. Кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 194 или варианту осуществления 195, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $24,2 \pm 0,2$ гра-

дуса угла два-тета.

197. Кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 194 или варианту осуществления 195, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $8,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $24,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

198. Кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 194 или варианту осуществления 195, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

199. Кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 194 или варианту осуществления 195, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 15.

200. Кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-199, полученная с помощью способа, включающего подвергание формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I диффузии с фазовым переходом "пар-твердое вещество" в EtOAc.

201. Способ получения кристаллической формы E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-199, полученной с помощью способа, включающего подвергание формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I диффузии с фазовым переходом "пар-твердое вещество" в EtOAc.

202. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическая форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-200, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

203. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 202, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

204. Форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-200 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 202 или варианту осуществления 203 для применения в лечении муковисцидоза.

205. Применение формы E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-200 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 202 или варианту осуществления 203 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

206. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-200 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 202 или варианту осуществления 203 субъекту, нуждающемуся в этом.

207. Соединение для применения по варианту осуществления 204, применение по варианту осуществления 205 или способ по варианту осуществления 206, где форму E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-200 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

208. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 207, где форму E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 195-200 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

209. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 203-208, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

210. По сути кристаллическая форма F соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

211. Соединение I по варианту осуществления 210, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму F.

212. Кристаллическая форма F соединения I по варианту осуществления 210 или варианту осуществления 211, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,14 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

213. Кристаллическое соединение I F по варианту осуществления 210 или варианту осуществления 211, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

214. Кристаллическая форма F соединения I по варианту осуществления 210 или варианту осуществ-

вления 211, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 16.

215. Кристаллическая форма F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-214, полученная с помощью способа, включающего смешивание формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I с МЕК при комнатной температуре.

216. Способ получения кристаллической формы F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-214, полученной с помощью способа, включающего смешивание формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I с МЕК при комнатной температуре.

217. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-215, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

218. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 217, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

219. Форма F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-215 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 217 или варианту осуществления 218 для применения в лечении муковисцидоза.

220. Применение формы F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-215 или фармацевтических композиций по варианту осуществления 217 или варианту осуществления 218 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

221. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-215 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 217 или варианту осуществления 218 субъекту, нуждающемуся в этом.

222. Соединение для применения по варианту осуществления 219, применение по варианту осуществления 220 или способ по варианту осуществления 221, где форму F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-215 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

223. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 222, где форму F соединения I по любому из вариантов осуществления 210-215 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

224. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 218-223, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

225. По сути кристаллическая форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

226. Соединение I по варианту осуществления 225, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму G в виде гидрата кальциевой соли.

227. Кристаллическая форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 225 или варианту осуществления 226, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

228. Кристаллическая форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 225 или варианту осуществления 226, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 17.

229. Кристаллическая форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-228, полученная с помощью способа, включающего подвергание формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I диффузии с фазовым переходом "пар-твердое вещество" в EtOAc.

230. Способ получения кристаллической формы E в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-228, полученной с помощью способа, включающего подвергание формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I диффузии с фазовым переходом "пар-твердое вещество" в EtOAc.

231. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-229, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

232. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 231, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

233. Форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления

225-229 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 231 или варианту осуществления 232 для применения в лечении муковисцидоза.

234. Применение формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-229 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 231 или варианту осуществления 232 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

235. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-229 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 231 или варианту осуществления 232 субъекту, нуждающемуся в этом.

236. Соединение для применения по варианту осуществления 233, применение по варианту осуществления 234 или способ по варианту осуществления 235, где форму G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-229 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

237. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 236, где форму G в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-229 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

238. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 232-237, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

239. По сути кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

240. Соединение I по варианту осуществления 239, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму H в виде гидрата кальциевой соли.

241. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 239 или варианту осуществления 240, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

242. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 239 или варианту осуществления 240, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $5,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $8,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

243. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 239 или варианту осуществления 240, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 45.

244. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-243, характеризующаяся триклинной кристаллической системой, пространственной группой P1 и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 K на дифрактометре Bruker с использованием синхротронного излучения ($\lambda=0,7288 \text{ \AA}$).

$$8,65 \pm 0,01 \text{ \AA} \qquad 82,47 \pm 0,01^\circ$$

$$17,78 \pm 0,01 \text{ \AA} \qquad 86,95 \pm 0,01^\circ$$

$$24,07 \pm 0,01 \text{ \AA} \qquad 86,56 \pm 0,01^\circ$$

245. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-244, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $148,9 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm и $4,8 \pm 0,2$ ppm.

246. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-244, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с: (a) пиками при $148,9 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm, и $4,8 \pm 0,2$ ppm; и (b) пиком при $164,7 \pm 0,2$ ppm, $128,3 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm и/или $19,4 \pm 0,2$ ppm.

247. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-244, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному на фиг. 46.

248. Кристаллическая форма H в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариан-

тов осуществления 239-244, полученная с помощью способа, включающего смешивание формы А в виде кальциевой соли соединения I в IPA/H₂O.

249. Способ получения кристаллической формы Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-244, включающий смешивание кальциевой соли соединения I в IPA/H₂O.

250. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-245, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

251. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 250, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

252. Форма Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-245 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 250 или варианту осуществления 251 для применения в лечении муковисцидоза.

253. Применение формы Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-245 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 250 или варианту осуществления 251 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

254. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-245 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 250 или варианту осуществления 251 субъекту, нуждающемуся в этом.

255. Соединение для применения по варианту осуществления 252, применение по варианту осуществления 253 или способ по варианту осуществления 254, где форму Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-245 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

256. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 255, где форму Н в виде гидрата кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 239-245 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

257. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 251-256, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

258. По сути кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

259. Соединение I по варианту осуществления 258, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

260. Кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 258 или варианту осуществления 259, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

261. Кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 258 или варианту осуществления 259, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $8,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $16,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

262. Кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 258 или варианту осуществления 259, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами при $4,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

263. Кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 258 или варианту осуществления 259, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 18.

264. Кристаллическая форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-263, полученная с помощью способа, включающего быстрое охлаждение раствора кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (85:15).

265. Способ получения кристаллической формы А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 225-2, полученной с помощью способа, включающего быстрое охлаждение раствора кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (85:15).

266. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А в виде сольвата с EtOH

кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-264, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

267. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 266, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

268. Форма A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-264 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 266 или варианту осуществления 267 для применения в лечении муковисцидоза.

269. Применение формы A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-264 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 266 или варианту осуществления 267 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

270. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-264 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 266 или варианту осуществления 267 субъекту, нуждающемуся в этом.

271. Соединение для применения по варианту осуществления 268, применение по варианту осуществления 269 или способ по варианту осуществления 270, где форму A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-264 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

272. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 271, где форму A в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 258-264 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

273. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 267-272, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

274. По сути кристаллическая форма B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

275. Соединение I по варианту осуществления 274, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

276. Кристаллическая форма B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 274 или варианту осуществления 275, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

277. Кристаллическая форма B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 274 или варианту осуществления 175, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

278. Кристаллическая форма B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 274 или варианту осуществления 175, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 19.

279. Кристаллическая форма B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-278, полученный с помощью способа, включающего цикличное изменение температуры формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I в смеси EtOH:n-гептан (1:1) от 60°C до 5°C со скоростью охлаждения, составляющей 0,2°C/мин.

280. Способ получения кристаллической формы B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-278, полученной с помощью способа, включающего цикличное изменение температуры формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I в смеси EtOH:n-гептан (1:1) от 60°C до 5°C со скоростью охлаждения, составляющей 0,2°C/мин..

281. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-279, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

282. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 281, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

283. Форма B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-279 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 281 или варианту осуществления 282 для применения в лечении муковисцидоза.

284. Применение формы B в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из ва-

риантов осуществления 274-279 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 281 или варианту осуществления 282 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

285. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-279 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 281 или варианту осуществления 282 субъекту, нуждающемуся в этом.

286. Соединение для применения по варианту осуществления 283, применение по варианту осуществления 284 или способ по варианту осуществления 285, где форму В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-279 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

287. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 286, где форму В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 274-279 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

288. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 282-287, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

289. По сути кристаллическая форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

290. Соединение I по варианту осуществления 289, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли.

291. Кристаллическая форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 289 или варианту осуществления 290, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $5,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и при $5,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

292. Кристаллическая форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по варианту осуществления 289 или варианту осуществления 290, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 20.

293. Кристаллическая форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-292, полученная с помощью способа, включающего получение взвеси аморфной кальциевой соли соединения I с EtOH:H₂O (9:1) при комнатной температуре.

294. Способ получения кристаллической формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-292, полученной с помощью способа, включающего получение взвеси аморфной кальциевой соли соединения I с EtOH:H₂O (9:1) при комнатной температуре.

295. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-293, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

296. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 295, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

297. Форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-293 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 295 или варианту осуществления 296 для применения в лечении муковисцидоза.

298. Применение формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-293 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 295 или варианту осуществления 296 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

299. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-293 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 295 или варианту осуществления 296 субъекту, нуждающемуся в этом.

300. Соединение для применения по варианту осуществления 297, применение по варианту осуществления 298 или способ по варианту осуществления 299, где форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-293 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

301. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 300, где форму С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 289-293 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

302. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 296-301, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

303. По сути кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

304. Соединение I по варианту осуществления 303, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму A в виде гидрата натриевой соли.

305. Кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 303 или варианту осуществления 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $5,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

306. Кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 303 или варианту осуществления 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $5,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

307. Кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 303 или варианту осуществления 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 34.

308. Кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-307, характеризующаяся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $159,6 \pm 0,2$ ppm, $138,5 \pm 0,2$ ppm, $107,0 \pm 0,2$ ppm, $96,4 \pm 0,2$ ppm, $38,3 \pm 0,2$ ppm и/или $28,9 \pm 0,2$ ppm.

309. Кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-307, характеризующаяся ^{13}C ssNMR по сути подобным таковому, показанному на фиг. 35.

309(a) кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-309, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$, и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 K на дифрактометре Bruker с использованием синхротронного излучения ($\lambda=0,7288 \text{ \AA}$).

a	$8,23 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	90°
b	$11,85 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	90°
c	$33,09 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	90°

310. Кристаллическая форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-309, полученная с помощью способа, включающего смешивание аморфной натриевой соли соединения I со смесью IPA/вода при комнатной температуре в течение двух недель.

311. Способ получения кристаллической формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-309, полученной с помощью способа, включающего смешивание аморфной натриевой соли соединения I со смесью IPA/вода при комнатной температуре в течение двух недель.

312. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-310, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

313. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 312, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

314. Форма A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-310 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 312 или варианту осуществления 313 для применения в лечении муковисцидоза.

315. Применение формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-310 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 312 или варианту осуществления 313 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

316. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-310 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 312 или варианту осуществления 313 субъекту, нуждающемуся в этом.

317. Соединение для применения по варианту осуществления 314, применение по варианту осуществе-

ствления 315 или способ по варианту осуществления 316, где форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-310 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

318. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 317, где форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 303-310 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

319. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 313-318, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

320. По сути кристаллическая форма В в виде натриевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

321. Соединение I по варианту осуществления 320, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму В натриевой соли без примесей.

322. Кристаллическая форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей по варианту осуществления 320 или варианту осуществления 321, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

323. Кристаллическая форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей по варианту осуществления 320 или варианту осуществления 321, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $12,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

324. Кристаллическая форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей по варианту осуществления 320 или варианту осуществления 321, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 36.

325. Кристаллическая форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-324, полученная с помощью способа, включающего десольватирование/дегидратирование формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

326. Способ получения кристаллической формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-324, полученной с помощью способа, включающего десольватирование/дегидрирование формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

327. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-325, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

328. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 327, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединением III-d или

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d.

329. Форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-325 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 327 или варианту осуществления 328 для применения в лечении муковисцидоза.

330. Применение формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-325 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 327 или варианту осуществления 328 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

331. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-325 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 327 или варианту осуществления 328 субъекту, нуждающемуся в этом.

332. Соединение для применения по варианту осуществления 329, применение по варианту осуществления 330 или способ по варианту осуществления 331, где форму В натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-325 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

333. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 332, где форму В натриевой соли соединения I без примесей по любому из вариантов осуществления 320-325 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

334. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 328-333, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

335. По сути кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I (т.е. где менее

15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

336. Соединение I по варианту осуществления 335, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму С в виде гидрата натриевой соли.

337. Кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 335 или варианту осуществления 336, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

338. Кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 335 или варианту осуществления 336, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $10,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $4,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

339. Кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 335 или варианту осуществления 336, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 37.

340. Кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-339, полученный с помощью способа, включающего перемешивание аморфной натриевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре.

341. Способ получения кристаллической формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-339, полученного с помощью способа, включающего перемешивание аморфной натриевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре.

342. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическая форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-340, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

343. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 342, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

344. Форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-340 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 342 или варианту осуществления 343 для применения в лечении муковисцидоза.

345. Применение формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-340 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 342 или варианту осуществления 343 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

346. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-340 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 342 или варианту осуществления 343 субъекту, нуждающемуся в этом.

347. Соединение для применения по варианту осуществления 344, применение по варианту осуществления 345 или способ по варианту осуществления 346, где форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-340 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

348. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 347, где форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 335-340 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

349. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 343-348, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

350. По сути кристаллическая форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

351. Соединение I по варианту осуществления 350, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму D в виде гидрата натриевой соли.

352. Кристаллическая форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 350 или варианту осуществления 351, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

353. Кристаллическая форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 350 или варианту осуществления 351, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналами при $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $9,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета

и/или $27,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

354. Кристаллическая форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I по варианту осуществления 350 или варианту осуществления 351, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 38.

355. Кристаллическая форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-354, полученный с помощью способа, включающего высушивание формы C в виде гидрата натриевой соли соединения I под вакуумом при 80°C .

356. Способ получения кристаллической формы D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-354, полученного с помощью способа, включающего высушивание формы C в виде гидрата натриевой соли соединения I под вакуумом при 80°C .

357. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-355, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

358. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 357, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

359. Форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-355 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 357 или варианту осуществления 358 для применения в лечении муковисцидоза.

360. Применение формы D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-355 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 357 или варианту осуществления 358 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

361. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-355 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 357 или варианту осуществления 358 субъекту, нуждающемуся в этом.

362. Соединение для применения по варианту осуществления 359, применение по варианту осуществления 360 или способ по варианту осуществления 361, где форму D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-355 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

363. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 362, где форму D в виде гидрата натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 350-355 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

364. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 358-363, где соединения II и/или соединения III находятся в форме твердой дисперсии.

365. По сути кристаллическая форма A в виде гидрата калиевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

366. Соединение I по варианту осуществления 365, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму A в виде гидрата калиевой соли.

367. Кристаллическая форма A в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 365 или варианту осуществления 366, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

368. Кристаллическая форма A в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 365 или варианту осуществления 366, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $10,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $20,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

369. Кристаллическая форма A в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 365 или варианту осуществления 366, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 39.

370. Кристаллическая форма A в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-369, полученная с помощью способа, включающего осуществление реакции формы A соединения I (свободная форма) со смесью гидрид калия/ H_2O и подвергание двум циклам нагревания и охлаждения от 60°C до комнатной температуры.

371. Способ получения кристаллической формы A в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-369, полученного с помощью способа, включающего осуществление реакции формы A соединения I (свободная форма) со смесью гидрид калия/ H_2O и подвергание двум циклам нагревания и охлаждения от 60°C до комнатной температуры.

372. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-370, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

373. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 372, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

374. Форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-370 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 372 или варианту осуществления 373 для применения в лечении муковисцидоза.

375. Применение формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-370 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 372 или варианту осуществления 373 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

376. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-370 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 372 или варианту осуществления 373 субъекту, нуждающемуся в этом.

377. Соединение для применения по варианту осуществления 374, применение по варианту осуществления 375 или способ по варианту осуществления 376, где форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-370 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

378. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 377, где форму А в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 365-370 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

379. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 374-378, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

380. По сути кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

381. Соединение I по варианту осуществления 380, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму В в виде гидрата калиевой соли.

382. Кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 380 или варианту осуществления 381, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

383. Кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 380 или варианту осуществления 381, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

384. Кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 380 или варианту осуществления 381, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $15,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

385. Кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 380 или варианту осуществления 381, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 40.

386. Кристаллическая форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-385, полученная с помощью способа, включающего получение взвеси аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре и затем при 60°C .

387. Способ получения кристаллической формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-385, полученного с помощью способа, включающего получение взвеси аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре и затем при 60°C .

388. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-386, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

389. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 388, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

390. Форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-386 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 388 или варианту осуществления

389 для применения в лечении муковисцидоза.

391. Применение формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-386 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 388 или варианту осуществления 389 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

392. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-386 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 388 или варианту осуществления 389 субъекту, нуждающемуся в этом.

393. Соединение для применения по варианту осуществления 390, применение по варианту осуществления 391 или способ по варианту осуществления 392, где форму В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-386 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

394. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 393, где форму В в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 380-386 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

395. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 389-394, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

396. По сути кристаллическая форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

397. Соединение I по варианту осуществления 396, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму С в виде гидрата калиевой соли.

398. Кристаллическая форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 396 или варианту осуществления 397, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

399. Кристаллическая форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 396 или варианту осуществления 397, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $6,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) одним или более сигналами, выбранными из $13,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

400. Кристаллическая форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 396 или варианту осуществления 397, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 41.

401. Кристаллическая форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-400, полученная с помощью способа, включающего смешивание аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре.

402. Способ получения кристаллической формы С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-400, полученной с помощью способа, включающего смешивание аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре.

403. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-401, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

404. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 403, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d.

405. Форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-401 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 403 или варианту осуществления 404 для применения в лечении муковисцидоза.

406. Применение формы С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-401 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 403 или варианту осуществления 404 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

407. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-401 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 403 или варианту осуществления 404 субъекту, нуждающемуся в этом.

408. Соединение для применения по варианту осуществления 405, применение по варианту осуществления 406 или способ по варианту осуществления 407, где форму С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-401 вводят в комбинации с по меньшей мере од-

ним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

409. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 408, где форму С в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 396-401 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

410. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 404-409, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

411. По сути кристаллическая форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

412. Соединение I по варианту осуществления 411, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму D в виде гидрата калиевой соли.

413. Кристаллическая форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 411 или варианту осуществления 412, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

414. Кристаллическая форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 411 или варианту осуществления 412, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналом при $8,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $4,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

415. Кристаллическая форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 411 или варианту осуществления 412, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (a) сигналами при $4,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $7,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $21,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

416. Кристаллическая форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по варианту осуществления 411 или варианту осуществления 412, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 42.

417. Кристаллическая форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-416, полученная с помощью способа, включающего смешивание аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре и высушивание при 29°C под вакуумом.

418. Способ получения кристаллической формы D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-416, полученной с помощью способа, включающего смешивание аморфной калиевой соли соединения I с ACN при комнатной температуре и высушивание при 29°C под вакуумом.

419. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-417, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

420. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 419, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой соединение III или соединение III-d или

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d.

421. Форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-417 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 419 или варианту осуществления 420 для применения в лечении муковисцидоза.

422. Применение формы D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-417 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 419 или варианту осуществления 420 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

423. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-417 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 419 или варианту осуществления 420 субъекту, нуждающемуся в этом.

424. Соединение для применения по варианту осуществления 421, применение по варианту осуществления 422 или способ по варианту осуществления 423, где форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-417 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

425. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 408, где форму D в виде гидрата калиевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 411-417 вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

426. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 420-

425, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

427. По сути кристаллическая форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I (т.е. где менее 15% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 10% соединения I находятся в аморфной форме, где менее 5% соединения I находятся в аморфной форме).

428. Соединение I по варианту осуществления 427, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую форму А в виде гидрата аммонийной соли.

429. Кристаллическая форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по варианту осуществления 427 или варианту осуществления 428, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

430. Кристаллическая форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по варианту осуществления 427 или варианту осуществления 428, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с: (а) сигналом при $5,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) сигналом при $18,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $20,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

431. Кристаллическая форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по варианту осуществления 427 или варианту осуществления 428, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 44.

432. Кристаллическая форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-431, полученная с помощью способа, включающего смешивание аморфной формы А соединения I (свободная форма) с гидроксидом аммония в воде.

433. Способ получения кристаллической формы А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-431, полученной с помощью способа, включающего смешивание аморфной формы А соединения I (свободная форма) с гидроксидом аммония в воде.

434. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-432, необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

435. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 434, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-d.

436. Форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-432 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 434 или варианту осуществления 435 для применения в лечении муковисцидоза.

437. Применение формы А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-432 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 434 или варианту осуществления 435 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

438. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-432 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 434 или варианту осуществления 435 субъекту, нуждающемуся в этом.

439. Соединение для применения по варианту осуществления 436, применение по варианту осуществления 437 или способ по варианту осуществления 438, где форму А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-432 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

440. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 439, где форму А в виде гидрата аммонийной соли соединения I по любому из вариантов осуществления 427-432 вводят в комбинации с

соединением III или соединением III-d;

(i) соединением II и (ii) соединением III или соединением III-d или

(i) соединением IV и (ii) соединением III или соединением III-d.

441. Композиция, применение, способ или соединение по любому из вариантов осуществления 435-440, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

442. По сути кристаллическая форма Е в виде гидрата натриевой соли соединения I

443. Форма Е в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 442, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

444. Форма Е в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 442 или вариантом осуществления 443, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с:

(а) сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $14,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и

(b) сигналом при одном, двум, трем или четырем из $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ гра-

дуса угла два-тета, $13,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

445. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 442, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

446. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-445, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 49.

447. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-446, где форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или более пиками, выбранными из $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $93,1 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,6 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm.

448. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-447, где форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $93,1 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,6 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm.

449. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-446, где форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с пиками при $177,4 \pm 0,2$ ppm, $165,2 \pm 0,2$ ppm, $155,4 \pm 0,2$ ppm, $142,7 \pm 0,2$ ppm, $128,4 \pm 0,2$ ppm, $121,3 \pm 0,2$ ppm, $101,0 \pm 0,2$ ppm, $69,5 \pm 0,2$ ppm, $62,6 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $50,0 \pm 0,2$ ppm, $30,9 \pm 0,2$ ppm, $30,2 \pm 0,2$ ppm, $27,8 \pm 0,2$ ppm, $21,1 \pm 0,2$ ppm, $17,2 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm и $2,1 \pm 0,2$ ppm.

450. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-449, характеризующаяся ^{13}C -спектром твердофазного ЯМР по сути подобным таковому, показанному на фиг. 50.

451. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-450, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой C222₁ и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 K на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K $_{\alpha}$ ($\lambda=1,54178$ Å).

a	$12,66 \pm 0,01$ Å	α	90°
b	$13,16 \pm 0,01$ Å	β	90°
c	$39,93 \pm 0,01$ Å	γ	90°

452. Форма E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-451, полученная с помощью способа, включающего

нагревание формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA и воде при 65°C ,
охлаждение смеси до 45°C ,

введение затравки кристаллов формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I,

охлаждение смеси до 20°C ,

сбор твердых веществ,

промывание твердых веществ смесью IPA:вода (1:3 об.:об.) и высушивание на воздухе,

добавление IPA, NaOH и воды к твердым веществам,

нагревание до 73°C ,

тонкая фильтрация раствора,

охлаждение до 58°C ,

добавление воды,

введение затравки кристаллов формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I при 40°C ,

охлаждение до 5°C ,

сбор твердых веществ,

промывание твердых веществ смесью воды и IPA и

высушивание под вакуумом при 40°C

с получением формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I.

453. Способ получения формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-451, включающий

нагревание формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA и воде при 65°C ,

охлаждение смеси до 45°C,
 введение затравки кристаллов формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I,
 охлаждение смеси до 20°C,
 сбор твердых веществ, затем
 промывание твердых веществ смесью IPA:вода (1:3 об.:об.) и высушивание на воздухе,
 добавление IPA, NaOH и воды к твердым веществам,
 нагревание до 73°C,
 тонкая фильтрация раствора,
 охлаждение до 58°C,
 добавление воды,
 введение затравки кристаллов формы Е в виде гидрата натриевой соли соединения I при 40°C,
 охлаждение до 5°C,
 сбор твердых веществ,
 промывание твердых веществ смесью воды и IPA и
 высушивание под вакуумом при 40°C.

454. Форма Е в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-451, полученная с помощью способа, включающего:

растворение формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I в смеси IPA/вода при 65°C,
 охлаждение раствора до 45°C,
 введение затравки смеси формы А и формы Е в виде гидратов натриевой соли соединения I,
 добавление воды,
 охлаждение до 20°C,
 сбор твердых веществ,
 промывание твердых веществ смесью воды и IPA и
 высушивание под вакуумом

с получением формы Е в виде гидрата натриевой соли соединения I.

455. Способ получения формы Е в виде гидрата натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 442-451, включающий

растворение формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I в смеси IPA/вода при 65°C,
 охлаждение раствора до 45°C,
 введение затравки смеси формы А и формы Е в виде гидратов натриевой соли соединения I,
 добавление воды,
 охлаждение до 20°C,
 сбор твердых веществ,
 промывание твердых веществ смесью воды и IPA и
 высушивание под вакуумом.

456. По сути кристаллическая форма А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I.

457. Форма А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 456, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $3,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

458. Форма А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 456 или вариантом осуществления 457, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с

(а) сигналом при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или $3,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и

(b) сигналом при $9,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

459. Форма А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 456-458, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

460. Форма А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 456-459, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 51.

461. Форма А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 456-460, полученная с помощью способа, включающего суспендирование аморфной формы А в виде гидрата натриевой соли и соединения I в IPA.

462. Способ получения формы А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 456-460, включающий суспендирование аморфной формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA.

463. По сути кристаллическая форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I.

464. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 463, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами

при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

465. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 463 или вариантом осуществления 464, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с:

(а) сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $5,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и

(б) сигналом при одном, двум, трем или четырем из $7,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

466. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с вариантом осуществления 463, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

467. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 463-466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 52.

468. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 463-467, где форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C -спектром твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или более пиками, выбранными из $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $68,9 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $64,1 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $54,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm, $20,2 \pm 0,2$ ppm, $5,1 \pm 0,2$ ppm, $3,6 \pm 0,2$ ppm.

469. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 463-468, где форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $68,9 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $64,1 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $54,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm, $20,2 \pm 0,2$ ppm, $5,1 \pm 0,2$ ppm, $3,6 \pm 0,2$ ppm.

470. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 463-467, где форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $180,3 \pm 0,2$ ppm, $178,7 \pm 0,2$ ppm, $164,7 \pm 0,2$ ppm, $135,9 \pm 0,2$ ppm, $127,0 \pm 0,2$ ppm, $117,0 \pm 0,2$ ppm, $105,4 \pm 0,2$ ppm, $95,5 \pm 0,2$ ppm, $94,4 \pm 0,2$ ppm, $67,6 \pm 0,2$ ppm, $59,5 \pm 0,2$ ppm, $53,6 \pm 0,2$ ppm, $32,7 \pm 0,2$ ppm, $27,2 \pm 0,2$ ppm, $24,6 \pm 0,2$ ppm и $3,6 \pm 0,2$ ppm.

471. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 463-470, характеризующаяся ^{13}C -спектром твердофазного ЯМР по сути подобным таковому, показанному на фиг. 53.

472. Форма В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 463-471, полученная с помощью способа, включающего суспендирование аморфной формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA, затем высушивание под вакуумом при 40°C .

473. Способ получения формы В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 463-471, включающий суспендирование аморфной формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I в IPA, затем высушивание под вакуумом при 40°C .

Способы получения соединений и форм.

Общий порядок проведения эксперимента.

Определения некоторых сокращений для примеров ниже обобщены ниже.

Сокращение	Химическое название
ACN	Ацетонитрил
Вос ₂ O	Ди-трет-бутилдикарбонат; ангидрид Вос
BuOH	Бутанол
CaCl ₂	Хлорид кальция
Ca(OCH ₃) ₂ ; Ca(OMe) ₂	Метоксид кальция
CuI	Йодид меди
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
DCM	Дихлорметан; метиленхлорид
DMF	N, N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EtOH	Этанол
H ₂ O	Вода
IPA	Изопропанол
IPAc	Изопропилацетат
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
KOH	Гидроксид калия
MeOH	Метанол
MgCl ₂	Хлорид магния
NaOH	Гидроксид натрия
Na(OCH ₃)	Метоксид натрия
NMP	N-Метилпирролидон
NPA	N-Пропиловый спирт
Ni Ренея	Никель Ренея

Соединения II, III, III-d и IV можно получать любым подходящим способом из уровня техники, например из публикаций согласно РСТ №№ WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 и патента США № 8865902.

Эксперимент на основе твердофазного ЯМР (применяется ко всем кристаллическим формам). Применяли спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный датчиком HFX 4 мм Bruker-Biospin. Образцы помещали в роторы диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) с типичной скоростью вращения 12,5 кГц. Время релаксации протонов оценивали на основе эксперимента ¹H MAS T₁ по восстановлению показателя соотношения релаксации и применяли для настройки необходимого ожидания восстановления ¹³C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время контакта CP в экспериментах CPMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Все спектры сравнивали со внешним эталоном путем регулирования магнитного поля с установкой резонанса углерода адамантана на 29,5 ppm. Применяли последовательность развязки от протонов TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц.

Хотя некоторые кристаллические формы соединения I, описанные в примерах, являются нефармацевтическими, они применимы в получении других форм. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены кристаллические форма А (влажная) или форма В (сухая) в виде сольвата с IPA кальциевой соли соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А (влажную) или форму В (сухую) в виде сольвата с NPA кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А (влажную) или форму В (сухую) в виде сольвата с 2-BuOH кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А в виде сольвата с ацетоном кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А в виде сольвата с DCM кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А в виде сольвата с этиленгликолем

кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму В в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму В в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение I представляет собой форму А в виде сольвата с СРМЕ кальциевой соли.

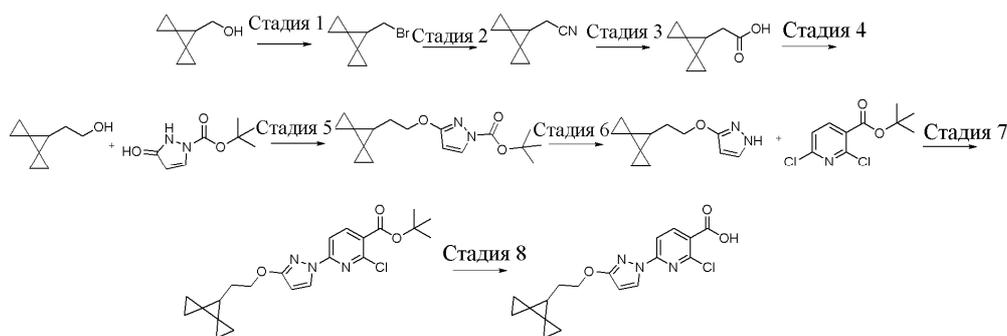
Примеры

Пример 1. Синтез (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I).

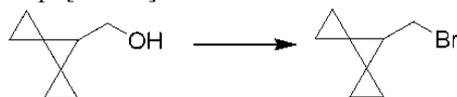
Реагенты и исходные материалы получали из коммерческих источников, если не указано иное, и использовали без очистки.

ЯМР-спектры протонов и углерода (как применимо к примеру 1) получали либо на FTNMR-спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц, работающем при резонансной частоте ^1H и ^{13}C 400 и 100 МГц соответственно, либо на ЯМР-спектрометре 300 МГц. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца при 20 Гц с цифровым разрешением 0,1834 и 0,9083 Гц/точку соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали с контролем температуры при 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и общепринятых параметров обработки.

Часть А. Синтез 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этоксипиридин-3-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты



Стадия 1. 7-(Бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Начинали перемешивание и в охлаждающую баню загружали ацетон. Сухой лед добавляли порциями в охлаждающую баню до достижения температуры емкости, составляющей -15°C. В капельную воронку загружали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 1 ч. Во время добавления в охлаждающую баню порциями добавляли сухой лед с поддержанием температуры емкости при -15°C. После завершения добавления брома бледно-желтую суспензию продолжали перемешивать при -15°C в течение 15 мин, после чего суспензию охлаждали до -30°C. В капельную воронку загружали раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Прозрачный бледно-желтый раствор затем добавляли по каплям в течение 1,5 ч с поддержанием температуры емкости при -30°C. Обеспечивали постепенное нагревание полученной прозрачной светло-желтой реакционной смеси до температуры емкости, составляющей -5°C, а затем продолжали перемешивать при -5°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в гексан (2000 мл), что приводило к образованию осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением желтого масла с присутствием некоторого количества осадка. Масло разбавляли небольшим количеством гексана, оставляли при комнатной температуре на 15 мин и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 7-

(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептана (70 г, 93%) в виде прозрачного желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,49 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,90 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,06-0,84 (m, 4H), 0,71 (ddd, $J=9,1, 5,1, 4,0$ Гц, 2H), 0,54 (dddd, $J=8,6, 4,8, 3,8, 1,0$ Гц, 2H).

Стадия 2. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-ацетонитрил



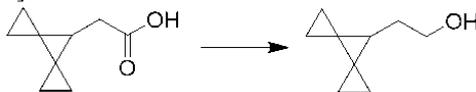
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), что обеспечивало получение прозрачного раствора янтарного цвета. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), добавляемый в виде твердого вещества, что приводило к образованию темного раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 49°C в течение 15 мин. Через несколько мин. температура емкости начинала снижаться, и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 15 ч). Темную реакционную смесь гасили ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл), затем переносили в делительную воронку и разделяли с помощью диэтилового эфира (500 мл). Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), высушивали над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного масла темно-янтарного цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,42 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,69 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,02-0,88 (m, 4H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H).

Стадия 3. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусная кислота



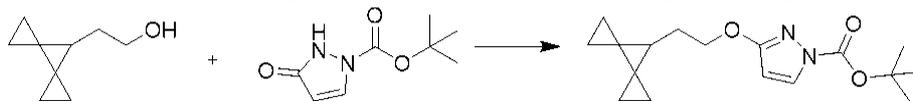
К раствору 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (2,1 г, 14,19 ммоль) в EtOH (32 мл) добавляли гидроксид натрия (5,12 г, 128,0 ммоль), затем воду (13 мл) и полученный раствор перемешивали и нагревали до 70°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу доводили до pH=1 путем добавления бн. хлористоводородной кислоты (в результате чего образовывался мутный осадок) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3X). Органические фазы высушивали (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусной кислоты (2,19 г, выход 99%, чистота 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,44 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,67 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 0,91 (ddd, $J=9,0, 5,2, 3,9$ Гц, 2H), 0,81 (dddd, $J=8,9, 5,2, 3,9, 0,5$ Гц, 2H), 0,69 (ddd, $J=8,9, 5,2, 3,9$ Гц, 2H), 0,56-0,44 (m, 2H).

Стадия 4. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанол



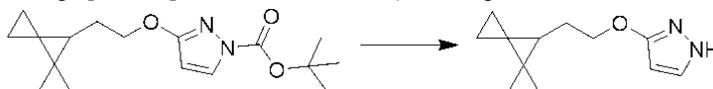
К алюмогидриду лития (827,4 мг, 902,3 мкл, 21,80 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (33,71 мл), охлажденному на бане лед/вода, добавляли 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусную кислоту (2,552 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (7,470 мл) по каплям в течение 15 мин, поддерживая температуру реакции < 20°C. Обеспечивали перемешивание смеси в общей сложности в течение 18 ч, постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Смесь охлаждали баней лед/вода и последовательно гасили путем медленного добавления воды (838,4 мг, 838,4 мкл, 46,54 ммоль), затем гидроксида натрия (1,006 мл 5 М, 5,031 ммоль), затем воды (2,493 г, 2,493 мл, 138,4 ммоль) с получением белой гранулированной взвеси, которую фильтровали через целит. Отфильтрованное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали *in vacuo* при ~300 мбар и 30°C на водяной бане. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром, высушивали (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали *in vacuo* при ~300 мбар и водяной бане 30°C, а затем ~30 с в вакууме с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанола (2,318 г, 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,64 (s, 2H), 1,68 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,82 (d, $J=14,0$ Гц, 4H), 0,65 (s, 2H), 0,50 (d, $J=3,6$ Гц, 2H).

Стадия 5. трет-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилат



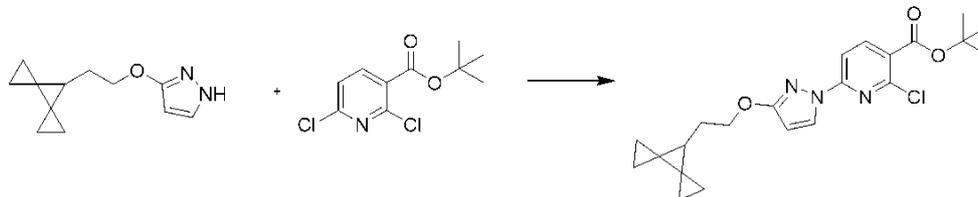
К раствору трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (2,942 г, 15,97 ммоль) и 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанола (2,318 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (36,78 мл) добавляли трифенилфосфин (4,399 г, 16,77 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопротилазодикарбоксилат (3,391 г, 3,302 мл, 16,77 ммоль) (отмечался умеренный экзотермический нагрев). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 50°C в течение 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли *in vacuo*. К неочищенному остатку добавляли толуол (23,54 мл) и смесь перемешивали в течение ночи, пока осадок постепенно кристаллизовался. После суспендирования в целите осадок отфильтровывали и промывали толуолом (8,705 мл) и снова толуолом (8,705 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя пологий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилата (3,449 г, 71%). Значение *m/z* ESI-MS расч. 304,17868, обнаруженное 305,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,82 мин (способ LC A).

Стадия 6. 3-(2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1H-пиразол



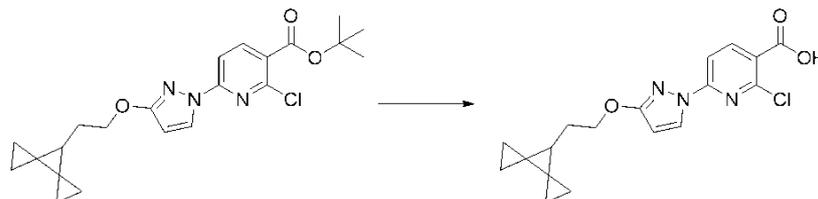
трет-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилат (5,304 г, 17,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (53,04 мл) с трифторуксусной кислотой (29,81 г, 20,14 мл, 261,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. Реакционную смесь выпаривали, и полученное масло разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, и слои отделяли. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением масла, 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1H-пиразола (3,56 г, 100%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 204,12627, обнаруженное 205,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,59 мин (способ LC A).

Стадия 7. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (4,322 г, 17,42 ммоль), 3-(2-диспиро [2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1H-пиразол (3,559 г, 17,42 ммоль) и карбонат калия (2,891 г, 20,92 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (71,18 мл). Добавляли 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (391,1 мг, 3,487 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (136,9 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и высушивали над сульфатом магния. Смесь фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (5,69 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,94 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,90 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,49 (t, J=6,6 Гц, 1H), 0,85 (d, J=1,5 Гц, 4H), 0,65 (d, J=1,5 Гц, 2H), 0,52 (d, J=1,1 Гц, 2H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 415,16626, обнаруженное 360,0 (M-tBu)⁺; время удерживания: 2,09 мин (способ LC B).

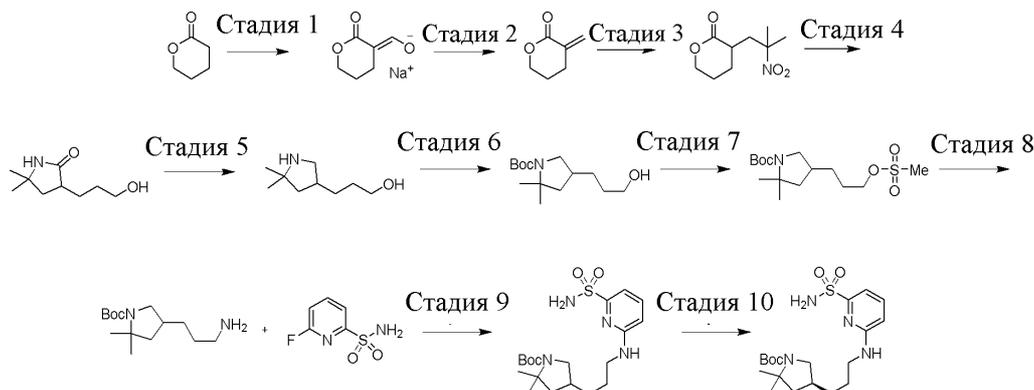
Стадия 8. 2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



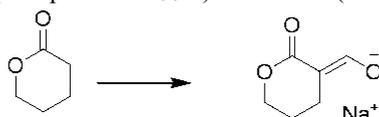
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (5,85 г, 14,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (58,5 мл) с трифторуксусной кислотой (16,26 мл, 211,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцион-

ную смесь выпаривали и к полученному твердому веществу добавляли эфир, а затем эфир удаляли при пониженном давлении. Это выпаривание из эфира повторяли еще дважды с получением белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,06 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,97 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,91 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,50 (s, 1H), 0,85 (d, J=1,5 Гц, 4H), 0,71-0,62 (m, 2H), 0,52 (d, J=1,1 Гц, 2H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 359,10367, обнаруженное $360,2 (\text{M}+1)^+$; время удерживания: 2,16 мин (способ LC B).

Часть В. Синтез трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата



Стадия 1. (E)-(2-Оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль)



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гидрид натрия (59,91 г, 60% вес./вес., 1,498 моль), а затем гептан (1,5 л), что обеспечивало получение серой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали этиловый спирт (3,451 г, 74,91 ммоль), добавляемый с помощью шприца, что приводило к выделению газа. В капельную воронку загружали прозрачный бледно-желтый раствор тетрагидропиран-2-она (150 г, 1,498 моль) и этилформиата (111 г, 1,50 моль). Раствор добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к выделению газа и постепенному экзотермическому нагреву до 45°C. Затем полученную плотную белую суспензию нагревали до 65°C в течение 2 ч, а затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 10 ч). Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой (средняя пористость) в токе азота. Осадок на фильтре промывали с вытеснением гептаном (2×250 мл) и вытягивали в течение нескольких мин. Влажный осадок с небольшим содержанием гептана переносили на стеклянный поддон и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 15 ч с получением белого твердого вещества (205 г, 1,36 моль, выход 91%) в качестве требуемого продукта, (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолата (натриевая соль).

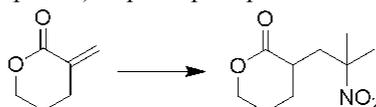
Стадия 2. 3-Метилентетрагидропиран-2-он



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевую соль) (205 г, 1,366 моль) (205 г, 1,366 моль) и тетрагидрофуран (1640 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали параформальдегид (136,6 г, 4,549 моль), добавляемый в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до 63°C и условия поддерживали в течение 15 ч. При нагревании реакционная смесь становилась слегка гелеобразной. Белую гелеобразную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части тетрагидрофурана. Оставшийся остаток разделяли с помощью этилацетата (1000 мл), насыщенного хлорида натрия (500 мл) и насыщенного гидрокарбоната натрия (500 мл) в делительной воронке. Органический слой удаляли, а оставшийся

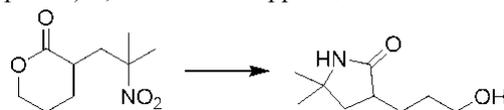
водный слой экстрагировали этилацетатом (5×300 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия (500 г) и затем фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этилацетатом (250 мл). Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла (135 г) в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка) с элюированием градиентом от 100% гексана до 60% этилацетата в гексане на протяжении 1 ч, собирая фракции по 450 мл. Продукт детектировали с помощью анализа TLC на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат 3:1 и визуализировали под УФ. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (132 г, 1,18 моль, выход 72% с содержанием 16 мас.% остаточного этилацетата по данным ЯМР) в качестве требуемого продукта, 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 6,18 (q, J=1,9 Гц, 1H), 5,60 (q, J=1,9 Гц, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 2,61 (ddt, J=7,0, 6,3, 2,0 Гц, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H).

Стадия 3. 3-(2-Метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, применяемой в качестве вторичной защитной оболочки, зондом для контроля температуры J-Кет, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-нитропропан (104,9 г, 1,177 моль). Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,41 г, 147,2 ммоль), добавляемый в чистом виде, что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора. Экзотермического эффекта не наблюдали. В капельную воронку загружали раствор 3-метил-тетрагидропиран-2-она (110 г, 981,0 ммоль) в ацетонитриле (1100 мл), который добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 24°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 3,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (1000 мл) и разделяли с помощью 500 мл смеси 3:2 1-молярного раствора лимонной кислоты/насыщенного раствора хлорида натрия. Полученная в результате органическая фаза представляла собой прозрачный бледно-голубой раствор, а водная фаза представляла собой слегка мутный очень бледный голубой раствор. Органический слой удаляли и оставшийся водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), высушивали над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл. Прозрачный бледно-голубой раствор дихлорметана разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл с получением суспензии. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 250 мл. Полученную в результате суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (приблизительно 12 ч). Твердое вещество собирали при помощи вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2×150 мл), а затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 5 ч с получением (160 г, 0,795 моль, выход 81%) белого твердого вещества в качестве требуемого продукта, 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 4,34 (ddd, J=11,1, 9,3, 4,3 Гц, 1H), 4,20 (dt, J=11,1, 5,1 Гц, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,56 (dd, J=14,9, 5,2 Гц, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,0 Гц, 6H), 1,44 (dddd, J=12,8, 11,5, 8,1, 6,6 Гц, 1H).

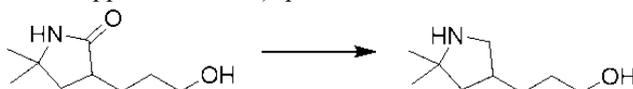
Стадия 4. 3-(3-Гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали тефлоновой магнитной мешалкой, колбонагревателем, зондом для контроля/контроллером температуры J-Кет и резиновыми прокладками. В сосуд загружали 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он (25 г, 124,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и суспензию нагревали до 40°C в течение 10 мин, что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Затем сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и раствор дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем в сосуд загружали никель Ренея (8,019 г, 50% масс./масс., 68,31 ммоль), и затем сосуд снабжали прокладками. Сосуд вакуумировали и помещали в атмосферу водорода. Процесс повторяли в течение трех циклов. Затем сосуд помешали в атмосферу водорода с давлением 1 атм. и реакционную

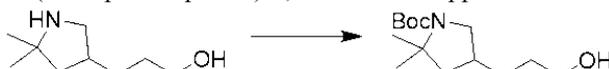
смесь постепенно нагревали до 60°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этанолом (2×100 мл) и вытягивали до тех пор, пока он слегка не смачивался этиловым спиртом, затем смачивали водой, и использованный никелевый катализатор Ренея сливали под водой. Прозрачный фильтрат бледно-янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении до прозрачного вязкого масла светло-янтарного цвета. Масло разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл с получением суспензии. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл. Полученную в результате суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (приблизительно 12 ч). Твердое вещество собирали при помощи вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2×50 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 3 ч с получением белого твердого вещества (19 г, 0,111 моль, выход 89%) в качестве продукта, 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,63 (s, 1H), 3,38 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,37 (tdd, J=9,8, 8,5, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=12,3, 8,6 Гц, 1H), 1,72 (tdd, J=9,6, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,52-1,32 (m, 3H), 1,28-1,03 (m, 7H).

Стадия 5. 3-(5,5-Диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота гранулы алюмогидрида лития (19,39 г, 510,9 ммоль). Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (500 мл, 20 мл/г). Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 20°C. Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч с обеспечением растворения осадков. Температуру емкости полученной серой суспензии записывали на уровне 24°C. В капельную воронку загружали раствор 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (25 г, 146,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 90 мин. Для достижения однородности требовалось небольшое нагревание. После завершения добавления температура емкости полученной сероватой суспензии записывали на уровне 24°C. Затем смесь нагревали до температуры емкости, составляющей 65°C, и условия поддерживали в течение 72 ч. Анализ реакционной смеси на этом этапе показал, что все еще остается некоторое количество остаточного исходного материала и отсутствуют изменения в образовании продукта. Впоследствии реакцию останавливали на этом этапе. Колбонагреватель удаляли и сосуд снабжали охлаждающей баней. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани со смесью колотый лед/вода, а затем гасили путем очень медленного добавления воды по каплям (19,93 мл), после чего 15 вес.% раствора гидроксида натрия (19,93 мл) и затем, наконец, воды (59,79 мл). Температуру емкости полученной белой суспензии записывали на уровне 5°C. Охлаждающую баню удаляли и сосуд снова снабжали колбонагревателем. Суспензию нагревали до 60°C и условия поддерживали в течение 30 мин. Теплую суспензию фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Затем осадок на фильтре промывали с вытеснением тетрагидрофураном при 60°C (2×250 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (23,5 г, 0,149 моль, выход 99%) прозрачного светло-желтого вязкого масла в качестве требуемого продукта, 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 3,37 (dt, J=8,3, 6,4 Гц, 3H), 2,95 (dd, J=10,6, 7,6 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=10,7, 7,7 Гц, 1H), 2,04 (dt, J=16,1, 8,1 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=12,2, 8,2 Гц, 1H), 1,50-1,24 (m, 5H), 1,11-0,94 (m, 7H).

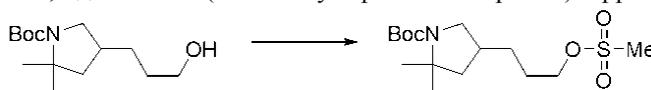
Стадия 6. трет-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (15 г, 95,39 ммоль) и дихлорметан (225 мл, 15 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали измельченный лед/воду и температуру емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (12,55 г, 124,0 ммоль), который добавляли последовательно в чистом виде по каплям в течение 5 мин. Экзотермического эффекта не наблюдалось. Затем в капельную воронку загружали ди-трет-бутилдикарбонат (22,89 г, 104,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (225 мл). Затем прозрачный блед-

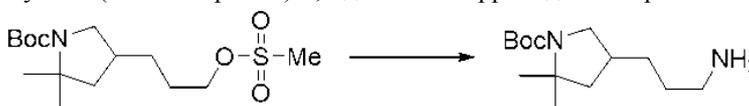
но-желтый раствор добавляли по каплям на протяжении 30 мин, что в результате приводило к слабому выделению газа. Экзотермического эффекта не наблюдали. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали полученному в результате прозрачному светло-желтому раствору нагревание до комнатной температуры, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли с водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (75 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (30 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка с дихлорметаном) с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане на протяжении 60 мин, собирая фракции по 50 мл. Фракции требуемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22 г, 0,0855 моль, выход 90%) в виде прозрачного бледно-желтого вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,38 (td, J=5,2, 1,4 Гц, 1H), 3,54 (dt, J=10,3, 6,7 Гц, 1H), 3,38 (td, J=6,6, 3,5 Гц, 2H), 2,76 (q, J=10,3 Гц, 1H), 2,07 (td, J=11,6, 5,7 Гц, 1H), 1,87 (ddd, J=16,7, 12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,37 (dd, J=14,2, 10,4 Гц, 17H), 1,24 (s, 3H).

Стадия 7. трет-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



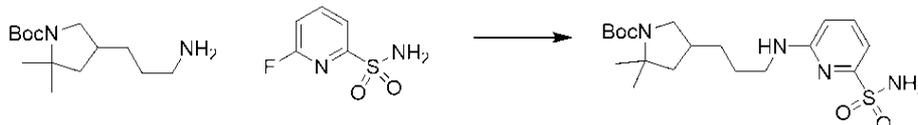
трет-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (50,5 г, 196,22 ммоль) и триэтиламин (39,711 г, 54,698 мл, 392,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и полученный раствор охлаждали на бане с ледяной водой в течение 30 мин. По каплям в течение 30 мин добавляли метилхлорид (24,725 г, 16,706 мл, 215,84 ммоль), затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и водой (2×100 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (64,2 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 335,1766, обнаруженное 336,4 (M+1)⁺; время удерживания: 5,54 мин (способ LC Q).

Стадия 8. трет-Бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (64,2 г, 191,38 ммоль) растворяли в диоксане (650 мл), и затем добавляли гидроксид аммония (650 мл), и полученную смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли 1 М гидроксидом натрия (200 мл), а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×650 мл). Водную фазу отбрасывали, а объединенные органические фазы экстрагировали водой (2×200 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (48,9 г, 95%) в виде бледно-желтого масла. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 256,2151, обнаруженное 257,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,70 мин (способ LC Q).

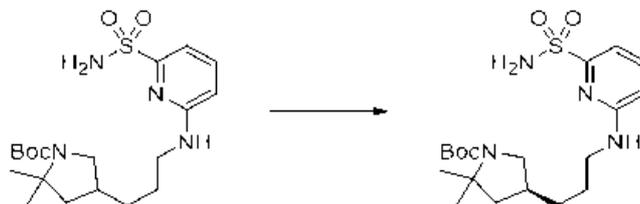
Стадия 9. трет-Бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (8,91 г, 34,8 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (6,13 г, 34,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 4 ч (всего 16 ч). Реакционную смесь медленно выливали в хлористоводородную кислоту (35 мл 1 М раствора, 35,00 ммоль) в воде (200 мл) (некоторое пенообразование) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Органическую фазу отделяли и промывали 100 мл солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-100% этилацетатом в гексане. Собирали как чистую фракцию (9,0 г), так и фракцию с примесями (3 г).

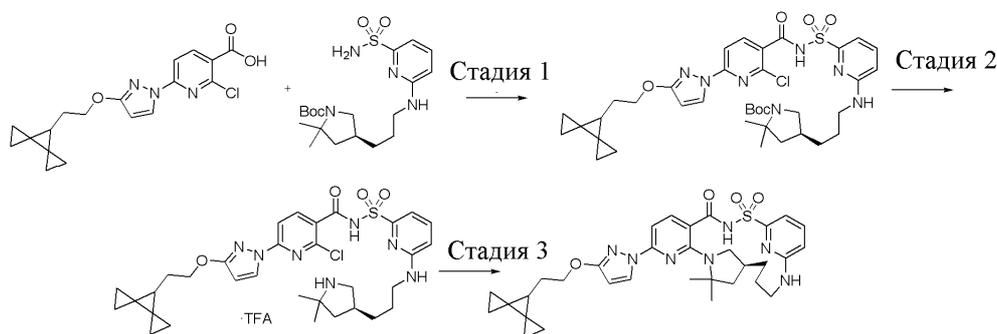
Очищали фракции с примесями с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-100% этилацетатом в гексане с получением в итоге трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 7,52 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (dd, $J=7,2, 0,7$ Гц, 2H), 6,61 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,55 (q, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,79 (q, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,13 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,51 (dt, $J=18,0, 9,3$ Гц, 2H), 1,37 (dd, $J=12,9, 10,6$ Гц, 15H), 1,24 (s, 3H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 412,21442, обнаруженное 413,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,34 мин (способ LC D).

Стадия 10. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат

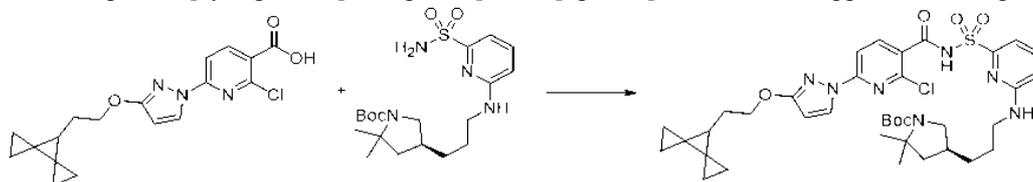


Рацемический трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7 г, 16,97 ммоль) подвергали хиральному разделению посредством SFC-хроматографии с использованием ChiralPak IG (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% метанол/60% диоксид углерода при скорости 70 мл/мин в течение 11,0 мин (объем внесения=500 мкл 32 мг/мл раствора в метаноле) с получением в качестве первого элюируемого пика трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (3,4481 г, 99%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 412,21442, обнаруженное 413,2 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 0,63 мин (способ LC A).

Часть С. Синтез (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I)



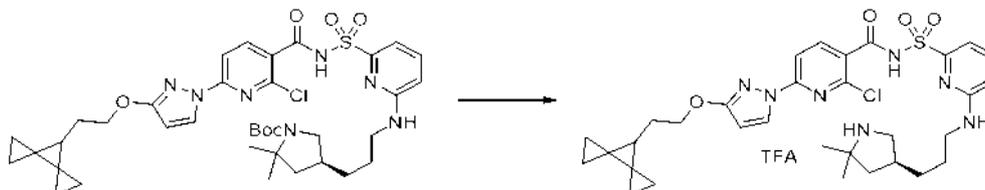
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,2 г, 14,45 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли карбонилдиимидазол (2,8 г, 16,51 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. К этой смеси добавляли трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (6,0 г, 14,54 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), затем 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,5 мл, 43,47 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и смесь подкисляли водной хлористоводородной кислотой (15 мл 6 М, 90,00 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением белого осадка. Осадок суспендировали в ацетонитриле, твердое вещество собирали фильтрованием с использованием стеклянной фритты среднего размера и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением желтого масла. Неочи-

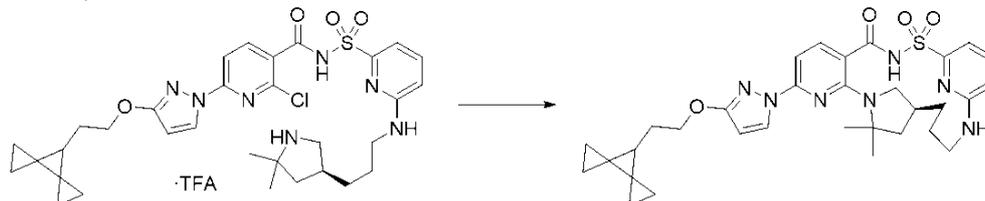
шенное масло разбавляли ацетонитрилом и некоторым количеством N-метил-2-пирролидона и подвергали хроматографии на колонке C_{18} с обращенной фазой на 415 г с элюированием 50-100% ацетонитрилом в воде с получением трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 41%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 753,30756, обнаруженное 754,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,79 мин (способ LC D).

Стадия 2. 2-Хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



К раствору трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,9 г, 7,821 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и толуоле (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,0 мл, 77,88 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C, с получением густого желтого масла. Масло разбавляли толуолом (125 мл) и растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C. Масло разбавляли толуолом и растворитель удаляли *in vacuo* с получением густого вязкого желтого масла, 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (6,0 г, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 653,2551, обнаруженное 654,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,6 мин (способ LC B).

Стадия 3. (14S)-8-[3-(2-{Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение I)



К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (6,0 г, 7,810 ммоль) в NMP (140 мл) добавляли карбонат калия (5,3 г, 38,35 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Затем смесь нагревали при 150°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (300 мл) с получением белесого твердого осадка. Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (12 мл 6 М, 72,00 ммоль) с получением пенистой взвеси. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием стеклянной fritты среднего размера. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (500 мл) и промывали с помощью 200 мл солевого раствора. Водная фаза была слегка мутной, поэтому ее подкисляли небольшим количеством бн. хлористоводородной кислоты и возвращали к органической фазе. Водную фазу отделяли, а органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением светло-желтого масла. Этот неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и подвергали хроматографии на колонке C_{18} с обращенной фазой на 415 г с элюированием 50-100% ацетонитрилом в воде. Продукт выделяли в виде пены кремового цвета. Пену высушивали *in vacuo* при 45°C в течение 48 ч с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I) (3,32 г, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,21 (td, J=6,7, 1,3 Гц, 2H), 3,92 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (t, J=6,5 Гц, 1H), 1,31 (q, J=12,2 Гц, 1H), 0,89-0,77 (m, 4H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,53-0,45 (m, 2H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 617,27844, обнаруженное 618,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 10,29 мин (способ LC F).

Соли Ca^{2+} , Na^+ и K^+ соединения I получали путем смешивания соединения I с $Ca(OCH_3)_2$, $Na(OCH_3)$

и КОН соответственно: смешивание соединения I (1 г) и $\text{Ca}(\text{OCH}_3)_2$ (83 мг) в метаноле (65 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем при 65°C в течение 30 мин; смешивание соединения I (0,6 г (1 ммоль)) в MeOH (40 мл) с 25 вес.% $\text{Na}(\text{OCH}_3)$ в MeOH (250 мл (1 молярный экв.)) при 60°C в течение 20 мин и смешивание соединения I (0,6 г) в ацетон (11 мл) с 1н. КОН (1 молярный экв.) при 50°C в течение 1 ч. После фильтрования полученных горячих растворов фильтраты выпаривали до сухого состояния с получением требуемых аморфных солей соответственно.

Пример 2. Форма А соединения I (свободная форма).

Реактор оснащали верхнеприводной мешалкой, обратным холодильником, линией ввода и вывода N_2 и зондом для контроля температуры. Смесь (14S)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (120 г 86% вес./вес. с IPAc [103,2 г (14S)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона], 0,21 моль, 1 экв.), 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1Н-пиразола (42,6 г, 0,21 моль, 1 экв.), K_2CO_3 с мешем 325 (63,4 г, 0,46 моль, 2,2 экв.), CuI (3,3 г, 17,2 ммоль, 0,083 экв.) и BuOAc (740 мл) загружали в реактор. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Затем в реактор загружали DMF (300 мл, 2,9 об.) и N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (14,6 г или 16,2 мл, 0,1 моль, 0,49 экв.) и смесь продували N_2 /вакуум/ N_2 в течение трех циклов. Затем смесь нагревали до 120°C в течение 4 ч, затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды. Добавляли по каплям 10% водн. вес./об. щавелевую кислоту (860 мл, 0,96 моль, 4,6 экв.) и смесь перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч. Затем смесь фильтровали с удалением суспендированных твердых веществ. Удаленные твердые вещества промывали с помощью (2×120 мл). Слои из фильтрата разделяли. Органический слой промывали с помощью 8% водн. вес./об. цитрата тринатрия (600 мл). Солевой раствор добавляли при необходимости для способствования разделению фаз. Органический слой промывали с помощью 1:1 об./об. смеси вода/солевой раствор (400 мл). Органический слой фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали с помощью IPAc (150 мл). Фильтрат концентрировали, затем добавляли 800 мл 1-PrOH (7,8 об.) и смесь концентрировали. Эту стадию повторяли еще один раз. Добавляли толуол (800 мл) и смесь концентрировали. Эту стадию повторяли еще один раз с получением густой взвеси. Неочищенную смесь концентрировали до объема 300 мл (2,9 об.) толуола. После перемешивания взвеси в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования и промывания твердого вещества толуолом (2×100 мл, 0,97 об.). Твердое вещество высушивали под вакуумом со впуском азота при 50°C до тех пор, пока потери при высушивании не составляли более 1,0%, с получением соединения I в виде белого/грязно-белого твердого вещества (107,0 г, 83%, чистота согласно HPLC 94,5% (AUC)).

Перекристаллизация. Форму А соединения I [22,2 г, 94,6% (AUC) форма А соединения I] суспендировали в толуоле (440 мл, 20 об. В пересчете на форму А соединения I) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. После выдерживания с обратным холодильником в течение не менее чем 2 ч обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды в течение 8 ч. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования, промывая твердое вещество толуолом (40 мл, 1,8 об.). Твердое вещество высушивали под вакуумом со впуском азота при 50°C до тех пор, пока потери при высушивании не составляли более 1,0%, с получением формы А соединения I в виде белого/грязно-белого твердого вещества (18,8 г, 84%, чистота согласно HPLC 96,8% (AUC)).

Вторая перекристаллизация. Форму А соединения I [17,5 г, 97,0% (AUC) форма А соединения I] суспендировали в толуоле (350 мл, 20 об. В пересчете на форму А соединения I) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. После выдерживания с обратным холодильником в течение не менее чем 2 ч обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды в течение 8 ч. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования, промывая твердое вещество толуолом (40 мл, 1,8 об.). Твердое вещество высушивали под вакуумом со впуском азота при 50°C до тех пор, пока потери при высушивании не составляли более 1,0% с получением формы А соединения I (свободная форма) в виде белого/грязно-белого твердого вещества (15,7 г, 89%, чистота согласно HPLC 98,4% (AUC)).

Свободная форма А соединения I является наиболее устойчивой полиморфной формой с активностью в воде, составляющей ≤0,95, при температуре окружающей среды.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограмму получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. XRPD-дифрактограмма формы А соединения I (свободная форма) представлена на фиг. 1, и данные XRPD обобщены ниже в табл. 2.

Таблица 2

Сигналы XRPD кристаллической формы А соединения I (свободная форма)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	20,0	100,0
2	23,1	63,9
3	16,6	56,4
4	23,3	52,3
5	9,2	51,2
6	24,3	42,0
7	18,1	41,9
8	16,5	40,7
9	11,2	38,6
10	21,8	37,2
11	11,3	33,3
12	18,0	32,9
13	14,0	31,8
14	24,4	29,5
15	22,9	29,4
16	23,8	29,3
17	5,7	26,2
18	18,7	24,6
19	18,8	24,6
20	18,5	22,4
21	22,5	19,2
22	20,4	17,7
23	15,1	14,9
24	26,5	14,3
25	13,7	13,8
26	22,2	13,8
27	27,3	11,9
28	15,0	11,7
29	14,8	10,4

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Монокристаллы, характеризующиеся структурой формы А соединения I (свободная форма), выращивали из смеси ацетон/гептан. Данные рентгеновской дифракции получали при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Mo K_α (λ=0,71073 Å) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Подтверждение структуры монокристалла формы А соединения I (свободная форма)

Кристаллическая система	Моноклинный
Пространственная группа	P2 ₁
a (Å)	15,477(3)
b (Å)	12,741(2)

c (Å)	16,369(3)
α (°)	90
β (°)	99,350(5)
γ (°)	90
V (Å ³)	3185,1(9)
Z/Z'	2/2
Температура	298 К

С. Твердофазный ЯМР.

1. Эксперимент на основе твердофазного ЯМР (применяется ко всем кристаллическим формам соединения I).

Применяли спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный датчиком HFХ 4 мм Bruker-Biospin. Образцы помещали в роторы ZrO₂ диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) со скоростью вращения, выставленной, как правило, на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли с применением эксперимента ¹H MAS T₁ по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ¹³C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время контакта CP углерода в эксперименте СРMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Соответствие углерода условию Хартманна-Хана оптимизировали на внешнем эталонном образце (глицин). Спектры углерода записывали с помощью развязки по протонам с применением последовательности развязки TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц.

2. Твердофазный ЯМР формы А соединения I (свободная форма).

Данные твердофазного ¹³C ЯМР формы А соединения I (свободная форма) представлены на фиг. 2 и обобщены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Твердофазный ЯМР формы А соединения I (свободная форма)

№ пика	Химический сдвиг [ppm] ± 0,2 ppm	Интенсивность [отн.]
1	165,9	42,7
2	164,6	16,9
3	163,2	16,6
4	159,8	29,3
5	158,5	14,9
6	157,6	11,6
7	154,1	17,7
8	153,2	22,5
9	151,3	30,6
10	143,8	51,7

11	136,9	53,8
12	130,2	48,5
13	116,4	52,2
14	115,1	20,7
15	113,7	37,4
16	112,9	26,1
17	104,6	27,2
18	103,9	29,5
19	95,7	49,9
20	69,1	67,4
21	63,6	31,9
22	61,8	47,4
23	58,3	25,8
24	49,7	30,8
25	47,2	26,4
26	43,3	28,8
27	39,6	22,8
28	37,0	32,0
29	33,9	38,8
30	31,9	53,4
31	30,5	94,5
32	29,5	35,6
33	26,9	41,6
34	25,6	100,0
35	19,9	72,7
36	19,0	67,8
37	6,6	82,8
38	3,7	78,1

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлэвер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлэвер). На термограмме показан один эндотермический пик плавления при ~227°C.

Пример 3. Форма В соединения I (свободная форма).

100 мг формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I перемешивали в 5 мл FESSIF V2 (кишечная жидкость, выделение которой стимулировано приемом пищи, приобретенная у Biorelevant) при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Взвесь центрифугировали и жидкость удаляли. Твердое вещество дважды промывали водой и высушивали на воздухе. Полученное твердое вещество представляло собой форму В соединения I (свободная форма).

A. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограмму получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. XRPD-дифрактограмма формы В соединения I (свободная форма) представлена на фиг. 3 и обобщена в табл. 5.

Таблица 5

Сигналы XRPD кристаллической формы В соединения I (свободная форма)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	16,3	100,0
2	5,5	84,6
3	17,7	67,6
4	15,2	46,1
5	21,7	44,0
6	27,2	41,6
7	5,7	35,9
8	10,8	20,5
9	23,6	18,8
10	28,3	13,6
11	25,5	12,1
12	25,9	11,2
13	24,4	10,3

В. Твердофазный ЯМР.

Данные твердофазного ^{13}C ЯМР формы В соединения I (свободная форма) представлены на фиг. 4 и обобщены в табл. 6.

Таблица 6

Твердофазный ЯМР формы В соединения I (свободная форма)

№ пика	Химический сдвиг [ppm] \pm 0,2 ppm	Интенсивность [отн.]
1	168,8	16,4
2	168,3	33,8
3	166,3	36,4
4	158,5	27,0
5	155,5	37,3
6	152,5	16,3
7	150,6	25,4
8	142,8	58,5
9	137,2	66,9
10	129,1	41,6
11	116,8	47,7
12	112,6	42,7
13	108,1	61,0
14	97,8	66,2
15	96,7	55,7
16	69,3	67,4
17	64,4	27,7
18	64	56,8
19	56,7	45,0
20	50,9	65,2
21	41,4	42,9
22	37,6	84
23	31,3	7,6
24	30,6	65,4
25	28,9	91,1
26	27,9	77,5
27	27,3	67,2
28	25,3	89,2
29	22,5	64,1
30	20,1	100,0
31	18,1	97,2
32	6,5	47,4
33	6,0	56,0
34	4,9	55,6
35	2,3	39,8

Пример 4. Форма С соединения I (свободная форма).

Форму С соединения I (свободная форма) получали путем перемешивания формы А соединения I (свободная форма) в IPA/H₂O (об./об., 75/25) при 25°C в течение 24 ч.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2-тета калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы С соединения I (свободная форма) показана на фиг. 5 и обобщена в табл. 7.

Таблица 7

Сигналы XRPD кристаллической формы С соединения I (свободная форма)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	6,3	100,0
2	20,4	55,0
3	14,8	43,7
4	20,1	32,0
5	19,2	18,8
6	18,5	18,6
7	15,5	13,1
8	23,8	11,6
9	26,4	11,2

Пример 5. Форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

Форма А в виде гидрата кальциевой соли соединения I представляет собой наиболее предпочтительную с точки зрения кинетики форму в виде гидрата кальциевой соли, которая обеспечивает большую сольватацию, растворимость и влияние, чем другие формы в виде гидрата кальциевой соли.

Форму А в виде гидрата кальциевой соли соединения I получали путем загрузки 0,2 ммоль формы А соединения I (свободная форма) и 0,1 ммоль сухого порошка $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ IPA при ~45 мг/мл, и подливали ~10% воды, и нагревали до 70°C. Изначально, все твердые вещества растворялись. Через 5 мин осаждалось белое твердое вещество. Полученную взвесь перемешивали в течение 4 д. при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли в качестве формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при 40°C в течение ночи (выделенный выход ~78%).

В альтернативном способе получения формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I применяли 10 г формы А соединения I (свободная форма), к которой загружали 63 мл IPA и 7 мл воды. Взвесь нагревали до 55-65°C. К смеси загружали 1,1 экв. NaOH. Смесь перемешивали до получения однородного раствора. Затем раствор охлаждали до 25°C и вводили в качестве затравки 0,1 г формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I. Взвесь перемешивали в течение 18 ч. Затем раствор нагревали до 45°C. В взвесь вводили в качестве затравки 0,1 г формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Добавляли раствор 0,55 экв. CaCl_2 , 9 мл IPA и 1 мл воды в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч. Взвесь охлаждали до 20°C в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и полученный влажный осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл воды. Обеспечивали высушивание на воздухе промытого влажного осадка на фильтре в течение 1 ч. Высушенный на воздухе влажный осадок на фильтре переносили в вакуумную печь при 45°C со впуском небольшого количества азота на 20 ч с получением кристаллической формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I (8,5 г, выделенный выход 82%).

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. XRPD-дифрактограмма формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I показана на фиг. 6 и обобщена в табл. 8.

Таблица 8

Сигналы XRPD кристаллической формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	18,0	100,0
2	4,2	81,7
3	19,7	71,2
4	22,3	59,5
5	17,8	57,1
6	24,4	54,9
7	10,5	52,5
8	10,6	51,9
9	14,2	50,9
10	20,7	48,8
11	25,1	48,1
12	19,6	42,1
13	14,8	36,8
14	17,3	35,8
15	25,3	31,2
16	15,3	29,2
17	21,1	28,9
18	12,2	26,6
19	21,9	26,5
20	22,0	24,5
21	13,6	19,1
22	11,8	16,6
23	28,7	15,9
24	25,8	14,6
25	8,3	10,3

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Кристаллы, характеризующиеся структурой формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I выращивали путем растворения 1 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в 350 мкл смеси дихлорэтан/этанол 90/10, а затем осаждали по механизму пар-кристалл с помощью пентана в течение нескольких дней. Данные рентгеновской дифракции получали как при 100 К, так и при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K α ($\lambda=1,5478$ Å) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в табл. 9 ниже.

Таблица 9

Подтверждение структуры монокристалла формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Кристаллическая система	Моноклинный	Моноклинный
Пространственная группа:	C2	C2
a (Å)	11,1298(4)	11,1871(10)
b (Å)	13,7688(5)	13,8793(12)
c (Å)	22,2139(8)	22,4114(18)
α (°)	90	90
β (°)	101,9330(10)	101,477(4)

γ (°)	90	90
V (Å ³)	3330,6(2)	3410,2(5)
Z/Z'	2/0,5	2/0,5
Температура	100 К	298 К

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³С ЯМР формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 7 и обобщен в табл. 10.

Таблица 10

Твердофазный ЯМР формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] ± 0,2	Интенсивность [отн.]
1	178,3	27,0
2	165,2	38,8
3	158,2	27,6
4	155,8	32,7
5	153,1	20,5
6	150,9	29,9
7	143,4	42,1
8	136,8	41,3
9	127,9	31,5
10	116,3	27,4
11	114,6	48,2
12	112,1	47,4
13	98,6	27,4
14	93,6	41,2
15	69,5	33,0
16	68,6	17,0
17	63,8	55,6
18	57,7	43,1
19	51,8	50,2
20	42,9	34,2
21	37,2	49,9
22	31,2	16,9
23	29,6	48,1
24	26,4	100,0
25	20,8	77,4
26	17,0	65,8
27	7,8	44,7
28	5,3	48,8
29	2,6	18,7

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC-термограмму получали с применением TA Instruments DSC Q2000. Образец нагревали при 10°C/мин от 30°C до 350°C. На термограмме показан эндотермический пик при ~223°C.

Пример 6. Форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

К 25 г формы А соединения I (свободная форма) загружали 50 мл этанола и 100 мл воды. Взвесь нагревали до 55-65°C. К смеси загружали 1,1 экв. NaOH. Смесь перемешивали до получения однородного раствора. Затем раствор охлаждали до 25°C и вводили в качестве затравки 0,25 г формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I. Взвесь перемешивали в течение 20 ч. Затем раствор нагревали до 45°C. В взвесь вводили в качестве затравки 0,1 г кальциевой соли соединения I (форма была не важной). Добавляли раствор 0,55 экв. CaCl₂, 8 мл этанола и 16 мл воды в течение периода времени, составлявшего 5 ч.

Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч. Взвесь охлаждали до 20°C в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и обеспечивали высушивание на воздухе в течение 1 часа. Высушенный на воздухе влажный осадок на фильтре переносили в ненагретую вакуумную печь со впуском небольшого количества азота на 20 ч с получением 21 г кристаллической формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I (выделенный выход 81%).

Форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I является наиболее устойчивой полиморфной формой в воде при температуре окружающей среды. Изоморфные формы В в виде сольватов, сольватов/гидратов и гидратов кальциевой соли соединения I характеризуются такой же XRPD-дифрактограммой, как форма В в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Растворители могут представлять собой низкомолекулярные спирты, такие как MeOH, EtOH, IPA, и/или воду.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. XRPD-дифрактограмма формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I представлена на фиг. 8 и обобщена в табл. 11.

Таблица 11

Сигналы XRPD кристаллической формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	14,6	100,0
2	17,7	98,2
3	13,1	94,6
4	20,4	86,5
5	21,3	71,8
6	16,2	71,7
7	19,9	65,8
8	22,3	65,0
9	20,3	62,7
10	21,4	61,9
11	14,8	60,9
12	8,5	59,6
13	18,9	59,5
14	20,6	59,4
15	14,5	53,7
16	21,1	50,6
17	22,4	49,9
18	17,4	47,8
19	12,2	47,4
20	25,2	44,4
21	19,6	43,4
22	19,6	42,6
23	5,9	42,4
24	23,8	41,4
25	16,7	33,3
26	24,2	32,4
27	24,4	30,8
28	15,1	27,4
29	22,8	27,3
30	25,5	26,3
31	23,5	25,8
32	13,6	24,7

33	18,1	23,5
34	9,5	23,1
35	11,7	22,5
36	11,2	22,1
37	8,8	20,4
38	16,9	18,1
39	11,4	16,5
40	28,5	14,9
41	6,6	12,4
42	26,4	11,6
43	24,8	11,2
44	5,5	10,7
45	29,2	10,3

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Кристаллы, характеризующиеся структурой формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I, выращивали путем растворения 1 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в 350 мкл кипящей смеси метанол/дихлорметан 80/20, которой затем обеспечивали охлаждение в течение нескольких дней. Данные рентгеновской дифракции получали при 100К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K α ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в табл. 12 ниже.

Таблица 12

Подтверждение структуры монокристалла формы В
в виде гидрата/сольвата кальциевой соли соединения I

Кристаллическая система	Моноклинный
Пространственная группа:	P2 ₁
a (Å)	18,5188(5)
b (Å)	13,0054(4)
c (Å)	31,2178(9)
α (°)	90
β (°)	106,8650(10)
γ (°)	90
V (Å ³)	7195,3(4)
Z/Z'	2/2
Температура	100 К

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 9 и обобщен в табл. 13.

Таблица 13

Твердофазный ЯМР формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	177,8	12,1
2	176,4	12,9
3	175,8	25,8
4	166,5	20,9
5	164,7	42,9
6	160,9	13,0
7	160,3	16,6
8	159,5	20,6
9	159,0	17,4
10	158,6	9,1
11	157,3	28,3
12	154,5	12,7
13	153,4	22,0
14	152,3	9,5
15	148,9	41,8
16	148,3	19,8
17	146,6	15,7
18	143,0	10,1
19	141,7	15,7
20	139,7	21,1
21	139,1	14,0
22	138,5	11,5
23	137,7	21,0
24	129,3	23,8
25	128,2	25,6
26	127,7	19,8
27	126,9	23,2
28	119,6	16,8
29	118,8	12,8

047596

30	118,0	18,6
31	116,6	11,2
32	114,3	41,3
33	113,7	17,6
34	112,7	15,9
35	110,1	24,0
36	109,0	18,4
37	97,7	48,3
38	96,8	27,4
39	95,7	25,4
40	95,1	11,0
41	94,6	22,6
42	93,6	23,1
43	92,4	15,7
44	69,8	18,7
45	69,1	12,4
46	64,3	33,3
47	63,5	31,9
48	63,0	38,9
49	62,0	34,4
50	60,6	18,7
51	58,7	6,6
52	57,5	23,4
53	56,4	10,3
54	51,8	26,4
55	50,3	46,9
56	49,3	11,9
57	48,7	15,9
58	41,2	21,5
59	39,0	28,8
60	38,2	31,6
61	37,1	15,2
62	33,8	16,9
63	31,5	20,2

64	30,3	35,1
65	29,2	38,4
66	28,9	45,6
67	28,4	34,4
68	27,8	49,0
69	26,7	44,5
70	25,9	100,0
71	24,4	34,0
72	22,5	39,8
73	20,5	19,6
74	19,5	71,4
75	18,9	34,2
76	18,4	28,0
77	6,5	17,2
78	5,4	20,5
79	5,0	20,8
80	4,0	15,8

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии формы В в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при ~61°C и ~110°C.

E. Форма В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I.

Форму В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I получали путем добавления одной капли MeOH к высушенной на воздухе форме В в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 10 и обобщен в табл. 14.

Таблица 14

Твердофазный ЯМР формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	177,6	15,9
2	176,1	35,0
3	166,5	19,2
4	164,7	49,6
5	162,1	7,4
6	161,2	9,8
7	159,4	32,7
8	157,7	29,5
9	154,4	15,2
10	153,3	25,8
11	152,5	18,2
12	148,9	53,9
13	146,7	8,3
14	143,5	8,7
15	142,1	10,5
16	140,5	10,1
17	138,7	15,1
18	137,7	12,6
19	129,5	16,6
20	128,4	18,6
21	127,7	23,4
22	127,2	16,2
23	118,9	25,9
24	118,5	28,9
25	116,8	11,3
26	114,4	22,8
27	113,2	13,8
28	112,6	21,5
29	110,2	18,2
30	109,0	7,9
31	108,1	11,6
32	107,5	6,8
33	97,8	29,8
34	96,9	24,2
35	96,2	18,0

047596

36	95,7	26,4
37	94,9	22,0
38	93,8	20,1
39	93,0	12,5
40	69,4	15,1
41	64,4	40,2
42	63,6	36,9
43	63,0	37,8
44	62,0	33,0
45	61,4	12,5
46	60,6	16,6
47	60,2	10,3
48	58,6	7,5
49	57,3	19,2
50	56,5	14,9
51	55,7	9,1
52	52,1	20,6
53	50,5	50,3
54	49,3	75,6
55	41,8	9,2
56	40,7	24,2
57	38,8	23,7
58	38,3	32,0
59	37,3	14,2
60	33,9	27,2
61	32,9	16,8
62	31,3	16,6
63	30,6	24,1
64	30,1	36,7
65	28,9	55,1
66	28,3	34,0
67	28,0	46,7
68	26,8	31,0
69	26,5	46,2
70	25,9	100,0
71	25,1	22,9
72	24,6	40,1
73	23,3	18,7
74	22,7	35,6
75	20,4	24,6
76	19,5	63,4
77	18,7	31,6
78	5,9	20,4
79	4,1	16,3

Г. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии формы В в виде гидрата/сольвата с MeOH кальциевой соли соединения I.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при ~64°C и ~113°C.

Пример 7. Форма С в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Прямая кристаллизация - 1 г формы А соединения I (свободная форма) вводили в реакцию с метоксидом кальция ($\text{Ca}(\text{OMe})_2$) в виде твердого вещества при молярном соотношении 2/1 в DCM при 40 мг/мл. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ~10% воды подливали на следующий день. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 недели. Выделенное твердое вещество представляло собой форму С в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

Преобразование из аморфной кальциевой соли - 1 г формы А соединения I (свободная форма) загружали в круглую колбу. Добавляли $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ при молярном соотношении 1:1. Затем в колбу добавляли метанол с получением ~15 мг/мл соединения I. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 30 мин до 1 ч. Большую часть твердого вещества растворяли. Затем раствор нагревали до 60°C в течение 30 мин с растворением оставшегося твердого вещества. Раствор подвергали вакуумной фильтрации, пока он был горячим, и подвергали ротационному выпариванию с получением белой-грязно-белой аморфной кальциевой соли соединения I. Материал дополнительно высушивали в вакууме при 30°C в течение 2-3 д. Полученное твердое вещество представляло собой аморфную форму соли Ca соединения I. 45 мг аморфной кальциевой соли соединения I перемешивали в DCM при 30 мг/мл в течение по меньшей мере 2,5 недели при комнатной температуре. Твердое вещество, выделенное посредством фильтрации данной суспензии, представляло собой форму С в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди (1,54060 Å). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей 2,12 градуса 2-тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2-тета с размером шага, составляющим 0,017 градуса, и временем шага сканирования, составляющим 15,5 с. XRPD-дифрактограмма формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I показана на фиг. 11 и обобщена в табл. 15.

Таблица 15

Сигналы XRPD кристаллической формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	15,8	100,0
2	20,8	55,4
3	10,3	46,0
4	22,6	31,6
5	17,4	31,5
6	21,6	31,0
7	15,0	29,4
8	24,2	29,4
9	4,0	23,5
10	14,3	21,6
11	21,3	20,9
12	20,0	17,7
13	24,4	15,6
14	19,0	13,9
15	25,1	13,8
16	26,3	13,4
17	13,3	13,0
18	28,3	11,8
19	11,8	11,6
20	23,1	11,5

В. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 12 и обобщен в табл. 16.

Таблица 16

Твердофазный ЯМР формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	178,3	21,8
2	165,9	19,9
3	165,2	19,8
4	158,5	25,6
5	155,9	34,0
6	154,0	11,2
7	152,9	9,8
8	151,5	16,3
9	150,6	15,6
10	143,5	25,3
11	142,7	27,1
12	137,7	49,3
13	129,6	22,5
14	128,0	26,1
15	117,4	18,3
16	115,7	19,2
17	114,6	40,2
18	114,3	38,1
19	112,9	34,1
20	112,0	35,3
21	100,0	22,9
22	96,0	37,4
23	95,6	30,7
24	93,7	25,4

25	68,5	9,8
26	65,9	17,2
27	64,1	47,5
28	57,6	42
29	52,7	34,2
30	51,2	34,0
31	43,6	22,3
32	42,7	24,7
33	37,8	70,6
34	30,0	32,6
35	29,5	32,2
36	27,9	45,3
37	27,1	55,3
38	26,4	100,0
39	21,4	10,2
40	19,9	44,2
41	19,2	28,6
42	18,9	30,4
43	6,7	7,8
44	4,7	10,0

С. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлэвер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые укупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлэвер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при ~137°C и ~203°C.

Пример 8. Форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

Форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I является наиболее устойчивой формой гидрата кальциевой соли в определенных условиях, как, например, в смеси этанола и воды.

К примерно 25 мг формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I загружали 0,5 мл смеси EtOH:вода 67:33 вес./вес. Взвесь нагревали до 65°C в течение 8 д. Полученное твердое вещество, собранное с помощью вакуумной фильтрации, представляло собой форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

В качестве альтернативы форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I получали из 89 г формы A в виде гидрата натриевой соли соединения I, к которому загружали 1080 мл IPA и 120 мл воды. Взвесь нагревали до 55-65°C. К взвеси загружали 18 г затравки, представлявшей собой форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Взвесь подвергали влажному помолу, в то же время добавляли раствор 0,55 экв. CaCl₂, 81 мл IPA и 9 мл воды в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Обеспечивали работу мельницы для влажного помола до тех пор, пока не с помощью порошковой рентгеновской дифракции не подтверждали, что вся взвесь представляла собой форму D в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и осадок на фильтре промывали с помощью 350 мл воды. Обеспечивали высушивание на воздухе промытого влажного осадка на фильтре в течение 1 ч. Высушенный на воздухе осадок на фильтре переносили в вакуумную печь при 45°C со впуском небольшого количества азота на 20 ч с получением кристаллической формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I (83,15 г, выделенный выход 90,6%).

Форма D в виде гидрата кальциевой соли соединения I является наиболее устойчивой полиморфной формой в смеси IPA/вода с активностью в воде, составляющей 0,1-0,95, при температурах от температуры окружающей среды до 60°C.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме отражения с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в кювету с заполнением в

задней части и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49,725 с на шаг. XRPD-дифрактограмма формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I показана на фиг. 13 и обобщена в табл. 17.

Таблица 17

Сигналы XRPD кристаллической формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	16,2	100,0
2	22,8	79,8
3	6,1	79,3
4	19,7	61,5
5	15,5	53,6
6	15,4	53,0
7	22,1	52,9
8	21,5	49,1
9	5,5	47,0
10	23,0	43,3
11	18,1	41,5
12	18,2	38,9
13	15,8	36,7
14	17,5	34,6
15	25,9	34,1
16	25,4	16
17	12,9	17
18	20,2	18
19	19,4	19
20	23,7	20
21	20,7	21
22	16,4	22
23	20,6	23
24	13,8	30,5
25	7,5	28,4
26	19,03	28,2
27	19,0	27,7
28	29,1	27,5
29	24,6	26,3
30	27,6	25,1
31	29,8	33,6
32	8,8	33,5
33	26,5	33,2
34	14,4	32,4
35	11,3	32,1
36	24,1	31,3

37	28,7	31,2
38	27,3	30,6
39	18,6	17,4
40	23,3	16,3
41	15,0	15,7
42	11,0	15,3
43	9,5	13,4
44	6,5	12,6
45	10,3	12,2

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Кристаллы выбирали из формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I, обработанных способом в смеси этанол/вода. Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K α ($\lambda=1,5478$), предоставляемым вращающимся анодом Rigaku MM007HF, и детектором CMOS. Структуру расшифровывали и уточняли с применением программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты обобщены в табл. 18.

Таблица 18

Подтверждение структуры монокристалла формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	P1
a (Å)	12,783(3)
b (Å)	16,639(3)
c (Å)	18,190(4)
α (°)	64,932(12)
β (°)	75,095(14)
γ (°)	68,220(13)
V (Å ³)	3231,3(13)
Z/Z'	1/1
Температура	100 К

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 14 и обобщен в табл. 19.

Таблица 19

Твердофазный ЯМР формы D в виде гидрата кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	179,8	22,0
2	176,9	14,0
3	176,3	13,7
4	165,8	34,1
5	164,4	33,6
6	160,9	33,0
7	159,9	32,8
8	158,5	23,1
9	154,8	22,2
10	154,3	24,4
11	153,3	16,2
12	149,5	33,1
13	147,9	20,4
14	143,8	28,0
15	142,5	27,7
16	142,0	29,6
17	140,4	25,0
18	139,5	19,3
19	137,3	20,4
20	136,7	29,3
21	130,2	29,6
22	127	16,4
23	125,6	28,3
24	120,9	11,5
25	118,5	47,2
26	117,5	27,1
27	115,0	7,6
28	113,8	15,0
29	112,0	10,9
30	110,7	42,5
31	108,8	10,6
32	100,1	13,7
33	98,6	36,6

34	95,2	23,9
35	94,7	41,8
36	93,2	26,1
37	92,6	22,0
38	70,1	27,2
39	68,3	42,8
40	63,5	46,0
41	62,3	30,6
42	61,4	24,0
43	58,4	4,2
44	56,7	20,9
45	55,2	28,2
46	52,1	22,1
47	51,8	23,1
48	50,3	16,2
49	49,4	30,2
50	44,3	11,2
51	40,4	9,3
52	39,3	38,6
53	35,0	41,6
54	33,4	35,8
55	32,0	41,7
56	29,8	45,0
57	28,4	45,8
58	26,9	43,7
59	24,7	31,2
60	20,1	100,0
61	18,8	62,3
62	18,5	64,2
63	18,2	58,0
64	6,5	60,3
65	5,1	47,4
66	4,7	47,8
67	3,8	54,4
68	3,3	52,2
69	1,6	22,5

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при ~182°C и ~208°C.

Пример 9. Форма E в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

Форму E в виде кальциевой соли соединения I получали путем осаждения по механизму пар-кристалл формы A в виде гидрата кальциевой соли соединения I в EtOAc.

A. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD проводили с помощью Panalytical X'Pert3 для порошковой XRPD в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2-тета калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. XRPD-

дифрактограмма формы Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I показана на фиг. 15 и обобщена в табл. 20.

Таблица 20

Сигналы XRPD кристаллической формы Е в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	4,0	100,0
2	8,0	5,9
3	12,0	3,9
4	24,2	1,5
5	28,3	1,5

Пример 10. Форма F соединения I.

Форму F соединения I получали путем суспендирования формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в МЕК при комнатной температуре.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой XRPD в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2 θ калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. XRPD-дифрактограмма формы F соединения I показана на фиг. 16 и обобщена в табл. 21.

Таблица 21

Сигналы XRPD кристаллической формы F соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	9,14	100,0
2	9,06	89,3
3	5,3	48,5
4	7,5	48,2
5	10,6	23,7
6	11,9	18,5

Форма F соединения I характеризуется следующей таблицей результатов элементного анализа.

№ партии	Ca	Соотношение соединение I:Ca	Na	Соотношение соединение I:Na
1	14%	1:2	5%	1:1
2	7%	1:1	3%	1:0,8

Пример 11. Форма G в виде гидрата кальциевой соли соединения I.

Форму G в виде гидрата кальциевой соли соединения I получали путем быстрого охлаждения раствора формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (об.:об., 90:10).

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой XRPD в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2-тета калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. XRPD-дифрактограмма формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I показана на фиг. 17 и обобщена в табл. 22.

Таблица 22

Сигналы XRPD кристаллической формы G в виде гидрата кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	5,9	100,0
2	14,8	67,3
3	14,7	63,9
4	6,0	58,4
5	8,8	17,4
6	11,8	14,6
7	11,9	8,8
8	26,6	6,5

Пример 12. Форма А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I.

Форму А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I получали путем быстрого охлаждения раствора формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (85:15, об.:об.) непосредственно от 50°C до -20°C.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2θ калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I показана на фиг. 18 и обобщена в табл. 23.

Таблица 23

Сигналы ХРПД формы А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I

Пики ХРПД	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	4,1	100,0
2	17,1	26,9
3	4,8	23,9
4	8,2	19,7
5	8,5	19,2
6	5,6	16,6
7	16,5	14,2
8	20,3	11,1
9	11,1	10,8
10	14,2	10,7
11	9,5	10,4
12	7,0	10,4
13	16,1	10,2

Пример 13. Форма В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I.

Форму В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I получали путем циклического изменения температуры от 60°C до 5°C формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в смеси EtOH: n-гептан (1:1, об.:об.) со скоростью охлаждения, составляющей 0,2°C/мин.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД формы В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2-тета калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы А в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I показана на фиг. 19 и обобщена в табл. 24.

Таблица 24

Сигналы ХРПД формы В в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I

Пики ХРПД	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	4,5	100,0
2	5,0	32,1
3	15,4	12,0
4	20,3	11,2

Пример 14. Форма С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I.

Форму С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I получали путем суспендирования аморфной формы в виде кальциевой соли соединения I в EtOH:H₂O (9:1, об.:об.) при комнатной температуре.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД для формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2-тета калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I показана на фиг. 20 и обобщена в табл. 25.

Таблица 25

Сигналы XRPD формы С в виде сольвата с EtOH кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	4,2	100,0
2	5,0	43,2
3	5,7	13,5

Пример 15. Сольват с IPA кальциевой соли соединения I.

~150 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I отвешивали в флакон объемом 4 мл. Добавляли 3 мл IPA (~50 мг/мл соли Ca соединения I). Смесь перемешивали при комнатной в течение 4 д. Сольват с IPA кальциевой соли соединения I в виде твердого вещества выделяли путем фильтрования с помощью центрифугирования.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин.

Данный материал является лабильным. Порошковая рентгеновская дифрактограмма изменялась в зависимости от того, как высушивали образцы. XRPD-дифрактограмма формы А в виде влажного сольвата с IPA кальциевой соли соединения I показана на фиг. 21А и обобщена в табл. 26. XRPD-дифрактограмма высушенной на воздухе формы В в виде сольвата с IPA кальциевой соли соединения I показана на фиг. 21В и обобщена в табл. 27.

Таблица 26

Форма А в виде сольвата с IPA кальциевой соли соединения I (влажный образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	19,7	100,0
2	19,9	78,9
3	18,5	71,5
4	21,0	68,4
5	21,4	64,2
6	12,8	63,0
7	18,1	60,6
8	19,1	58,5
9	5,3	57,9
10	19,4	55,2
11	15,9	52,9
12	15,6	51,7
13	20,2	51,7
14	6,7	49,5
15	23,3	47,6
16	10,4	42,9
17	17,9	41,6
18	24,3	40,5
19	16,7	39,1
20	22,5	35,2
21	22,8	31,6
22	17,6	30,3
23	17,4	29,0
24	9,9	25,1
25	25,8	23,3
26	26,0	23,3
27	15,2	19,3
28	14,0	15,3
29	9,5	14,2
30	8,9	10,9
31	6,1	10,0

Таблица 27

Форма В в виде сольвата с IPA кальциевой соли соединения I (высушенный на воздухе образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	5,3	100,0
2	6,3	48,6
3	8,8	43,9
4	15,7	29,8
5	13,1	24,4
6	19,9	23,6
7	17,9	19,6
8	21,6	17,2
9	4,4	10,0

Пример 16. Сольват с NPA кальциевой соли соединения I.

~45 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I перемешивали в ~0,5 мл NPA при комнатной температуре. В смесь добавляли по ~5 мг каждой из форм В и D в виде гидратов кальциевой соли соединения I. Смесь перемешивали при комнатной в течение 13 д. Твердое вещество выделяли путем фильтрования с помощью центрифугирования.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг.

Данный материал является лабильным. Порошковая рентгеновская дифрактограмма изменялась в зависимости от того, как высушивали образцы. XRPD-дифрактограмма формы А в виде влажного сольвата с NPA кальциевой соли соединения I показана на фиг. 22А и обобщена в табл. 28. XRPD-дифрактограмма высушенной на воздухе формы В в виде сольвата с NPA кальциевой соли соединения I показана на фиг. 22В и обобщена в табл. 29.

Таблица 28

Форма А в виде сольвата с NPA кальциевой соли соединения I (влажный образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	6,5	100,0
2	5,2	33,7
3	10,5	13,5
4	15,9	10,1

Таблица 29

Форма В в виде сольвата с NPA кальциевой соли соединения I (высушенный на воздухе образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	6,9	100,0
2	5,5	65,5
3	6,4	47,4
4	7,1	31,5

Пример 17. Сольват с 2-BuOH кальциевой соли соединения I.

50 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I перемешивали в 1 мл 2-бутанола при комнатной температуре в течение 4 д. с получением сольвата с 2-BuOH кальциевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг.

Данный материал является лабильным. Порошковая рентгеновская дифрактограмма изменялась в зависимости от того, как высушивали образцы. XRPD-дифрактограмма формы А в виде влажного сольвата с 2-BuOH кальциевой соли соединения I показана на фиг. 23А и обобщена в табл. 30. XRPD-дифрактограмма высушенной на воздухе формы В в виде сольвата с 2-BuOH кальциевой соли соединения I показана на фиг. 23В и обобщена в табл. 31.

Таблица 30

Форма А в виде сольвата с 2-BuOH кальциевой соли соединения I (влажный образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	5,8	100,0

2	5,3	56,0
3	7,7	39,0
4	8,8	24,1
5	8,6	18,2
6	20,9	12,1
7	11,3	11,5

Таблица 31

Форма В в виде сольвата с 2-БуОН кальциевой соли соединения I (высушенный на воздухе образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	5,2	100,0
2	6,1	22,6
3	8,7	2,9

Пример 18. Форма А в виде сольвата с ацетоном кальциевой соли соединения I.

Форму А в виде сольвата с ацетоном кальциевой соли соединения I получали путем суспендирования аморфной формы в виде кальциевой соли соединения I в ацетоне при 4°C. Данный материал был очень лабильным. Его быстро высушивали с получением формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I при высушивании на воздухе.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг. XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата с ацетоном кальциевой соли соединения I показана на фиг. 24 и обобщена в табл. 32.

Таблица 32

Форма А в виде сольвата с ацетоном кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	20,5	100,0
2	22,4	80,8
3	23,9	75,6
4	4,3	59,5
5	9,6	57,9
6	26,0	41,6

Пример 19. Форма А в виде сольвата с DCM кальциевой соли соединения I.

Форму А в виде сольвата с DCM кальциевой соли соединения I получали путем добавления DCM к форме С в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Данный материал был очень лабильным. Его быстро высушивали с получением формы С в виде гидрата кальциевой соли соединения I при фильтрации.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата с DCM кальциевой соли соединения I показана на фиг. 25 и обобщена в табл. 33.

Таблица 33

Форма А в виде сольвата с DCM кальциевой соли соединения I (высушенный на воздухе образец)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	9,9	100,0
2	4,3	86,5
3	23,9	33,1
4	20,6	29,4

В. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы А в виде сольвата с DCM кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 26 и обобщен в табл. 34.

Таблица 34

Твердофазный ЯМР формы А в виде сольвата с DCM кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	176,7	36,4
2	165,5	24,3
3	165,1	28,8
4	159,0	32,3
5	156,5	44,6
6	153,8	21,6

7	149,6	33,3
8	143,9	48,3
9	139,7	52,3
10	129,5	46,3
11	115,4	48,6
12	113,8	77,6
13	113,2	80,4
14	98,8	36,1
15	98,4	35,2
16	93,6	9
17	93,1	28,8
18	92,5	32,4
19	69,7	25,6
20	69,2	35,4
21	63,9	72,6
22	58,5	54,7
23	57,1	8,9
24	55,2	33,9
25	54,9	34,5
26	54,6	88,7
27	51,5	52,9
28	42,9	43,8
29	39,4	44,8
30	39,0	50,6
31	30,7	14,6
32	29,2	75,3
33	28,1	67,4
34	27,6	100,0
35	27,2	77,5
36	25,2	58,6
37	19,8	72,6
38	19,2	63,0
39	7,6	18,4
40	6,1	14,5
41	5,0	15,5
42	3,5	14,0

Пример 20. Форма А в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I.

75 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I перемешивали в 1 мл этиленгликоля при комнатной температуре в течение 4 д. Образец выделяли путем фильтрования с помощью центрифугирования, затем высушивали при 60°C в течение 3 д. с получением формы А в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг. XRPD-

дифрактограмма формы А в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I показана на фиг. 27 и обобщена в табл. 35.

Таблица 35

Форма А в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	3,4	100,0
2	18,8	31,8
3	11,0	27,0
4	14,2	17,4
5	12,2	15,8
6	19,7	15,4
7	24,7	12,4

В. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы А в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 28 и обобщен в табл. 36.

Таблица 36

Твердофазный ЯМР формы А в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	175,7	8,9
2	174,5	6,7
3	165,0	61,5
4	159,7	26,1
5	158,7	12,9
6	153,5	24,2
7	149,7	37,9
8	141,8	14,7
9	140,5	28,1
10	131,2	48,7
11	118,0	24,1
12	112,2	19
13	98,1	17,7
14	94,7	67,2
15	67,5	46,6
16	63,4	17,7
17	61,5	100
18	58,1	45,6
19	50,7	47,1
20	38,9	76,1
21	30,5	72,0
22	29,1	45,0
23	27,2	63,5
24	26,6	53,8
25	22,1	40,2
26	20,7	75,8
27	17,6	73,1
28	8,0	48,3
29	7,1	72,2
30	5,4	38,4

Пример 21. Форма В в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I.

Форму В в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I получали путем суспендирования формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в этиленгликоле при 80°C.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2-тета калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы В в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I показана на фиг. 29 и обобщена в табл. 37.

Таблица 37

Форма В в виде сольвата с этиленгликолем кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	3,9	100,0
2	22,0	38,7
3	23,4	27,6
4	21,1	27,0
5	20,7	25,8
6	5,0	24,6
7	21,5	21,3
8	18,1	20,2
9	11,6	17,6
10	12,5	15,3
11	14,2	14,7
12	24,4	14,3
13	16,7	14,1

Пример 22. Форма А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I.

50 мг формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I перемешивали в 1 мл 1,2-диметоксиэтана при комнатной температуре в течение 4 д. с получением формы А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг. XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I показана на фиг. 30 и обобщена в табл. 38.

Таблица 38

Форма А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	7,7	100,0
2	10,1	25,7
3	4,6	24,5
4	20,9	17,2
5	17,5	13,4
6	13,7	10,6

В. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 31 и обобщен в табл. 39.

Твердофазный ЯМР формы А в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	181,5	9,9
2	180,1	15,1
3	177,7	12,6
4	176,2	11,9
5	164,6	49,3
6	162,0	34,1
7	160,7	25,4
8	159,5	30,5
9	154,9	27,8
10	149,8	45,8
11	148,9	43,2
12	142,5	32,3
13	141,6	35,4

14	138,8	40,7
15	127,3	50,9
16	120,1	28,9
17	119,4	33,5
18	115,8	29,6
19	115,0	25,3
20	111,2	52,0
21	107,9	10,7
22	100,3	17,7
23	99,4	31,4
24	98,3	27,0
25	96,8	30,4
26	95,0	49,3
27	92,5	17,4
28	71,1	53,6
29	67,7	27,8
30	63,7	58,3
31	63,3	53,6
32	62,3	58,1
33	61,5	27,1
34	58,7	15,3
35	57,7	15,9
36	55,8	37,3
37	53,8	13,4
38	51,8	42,3
39	49,3	29,4
40	46,0	11,7
41	42,0	21,3
42	40,4	39,6
43	39,2	26,1
44	34,9	37,6
45	31,8	93,6
46	29,3	71,3
47	27,3	100,0
48	24,2	64,2
49	22,2	66,0
50	20,5	92,0
51	19,7	96,4
52	19,1	89,6
53	18,1	64,4
54	11,1	50,6
55	5,9	72,1
56	4,0	73,7

Пример 23. Форма В в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I.

Форму В в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I получают путем суспендирования формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I в 1,2-диметоксиэтаноле при комнатной температуре.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2θ калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы В в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I показана на фиг. 32 и обобщена в табл. 40.

Таблица 40

Форма В в виде сольвата с 1,2-диметоксиэтаном кальциевой соли соединения I

Пики ХРПД	Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	4,6	100,0
2	7,7	43,7
3	9,1	30,4
4	13,7	27,4
5	12,1	23,7
6	22,9	20,6
7	10,1	19,2
8	16,5	18,0
9	17,0	14,4
10	21,9	13,6
11	19,9	11,8
12	20,7	11,6
13	15,1	10,7
14	23,8	10,4

Пример 24. Форма А в виде сольвата с СРМЕ кальциевой соли соединения I.

Форму А в виде сольвата с циклопентилметиловым эфиром (СРМЕ) кальциевой соли соединения I получали путем суспендирования формы А в виде кальциевой соли соединения I в IPA/СРМЕ (1:1, об./об.) при комнатной температуре.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ХРПД в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2θ калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical. ХРПД-дифрактограмма формы А в виде сольвата с СРМЕ кальциевой соли соединения I показана на фиг. 33 и обобщена в табл. 41.

Таблица 41

Форма А в виде сольвата с СРМЕ кальциевой соли соединения I

Пики ХРПД	Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	5,5	100
2	16,6	4,38
3	11,0	3,86

Пример 25. Форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I.

К приблизительно 60 мг аморфного материала натриевой соли соединения I загружали либо смесь IPA/вода (>4% воды по объему), либо смесь АСN/вода (>1% воды по объему) при 40 мг/мл и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 недель. Твердое вещество выделяли в качестве формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при 40°C в течение выходных дней.

В качестве альтернативы к 100 г соединения I (свободная форма) загружали 400 мл IPA и 400 мл воды. Взвесь нагревали до 55-65°C. К взвеси загружали 1,1 экв. NaOH. Обеспечивали перемешивание смеси до получения однородного раствора. Затем раствор охлаждали до 40°C и вводили в качестве заправки 1 г формы А в виде гидрата соли Na соединения I. Загружали воду (800 мл) в течение периода, составлявшего 5 ч. Обеспечивали перемешивание полученной взвеси в течение 2 ч. Взвесь охлаждали до 20°C в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и влажный осадок на фильтре промывали с помощью 500 мл воды. Обеспечивали высушивание на воздухе промытого влажного осадка на фильтре в течение 1 ч. Высушенный на воздухе осадок на фильтре переносили в вакуумную печь при 45°C со впуском небольшого количества азота на 20 ч с получением 96,2 г кристаллической формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I (выделенный выход 93%).

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХРПД-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. ХРПД-дифрактограмма формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I показана на фиг. 34 и обобщена в табл. 42.

Таблица 42

Форма А в виде гидрата натриевой соли соединения I		
Пики ХРПД	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	5,4	100,0
2	15,9	63,5
3	17,6	43,0
4	15,3	23,7
5	18,6	16,8
6	21,3	15,8
7	23,9	14,0
8	20,0	11,1
9	26,7	10,3

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker с использованием синхротронного излучения (0,7288 Å), предоставляемого beamline 12.2.1 на объекте специализированного источника излучения Национальной лаборатории Лоуренса в Беркли, и детектора CMOS. Структуру расшифровывали и уточняли с применением программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты обобщены в табл. 43 ниже.

Таблица 43

Подтверждение структуры монокристалла формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа:	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	8,2320(3)
b (Å)	11,8526(4)
c (Å)	33,0905(12)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	3228,7(2)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I (275 К; CZ; ¹H T₁=5,4 м; D₁=7 с) представлен на фиг. 35 и обобщен в табл. 44.

Таблица 44

Твердофазный ЯМР формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	177,0	18,0
2	166,3	27,2
3	159,6	51,8
4	153,1	13,8
5	148,6	17,7
6	140,6	32,6
7	138,5	40,8
8	129,2	30,2
9	118,3	22,4
10	114,7	35,3
11	107,0	42,3
12	97,1	37,7
13	96,4	50,4
14	70,6	51,9
15	63,4	46,9
16	56,6	36,9
17	51,9	58,4
18	40,0	32,1
19	38,3	50,3
20	31,5	29,5
21	28,9	100,0
22	28,5	56,3
23	28,1	51,5
24	26,2	72,6
25	21,9	46,7
26	19,7	77,5
27	18,4	76,5
28	6,5	80,3
29	1,2	22,5

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC-термограмму получали с применением TA Instruments DSC Q2000. Образец нагревали при 10°C/мин от 30°C до 350°C. На термограмме показаны два эндотермических пика при ~108°C и ~290°C.

Пример 26. Форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей.

Форму В в виде натриевой соли соединения I без примесей получали с помощью десольватирования/дегидратирования ~10 мг формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I для TGA при 10°C/мин до 306°C.

A. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди (1,54060 Å). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей 2,12 градуса 2-тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2-тета с размером шага, составляющим 0,017 градуса, и временем шага сканирования, составляющим 15,5 с. XRPD-дифрактограмма формы В в виде натриевой соли соединения I без примесей показана на фиг. 36 и обобщена в табл. 45.

Таблица 45

Форма В в виде натриевой соли соединения I без примесей

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	20,5	100,0
2	18,1	75,5
3	11,0	65,9
4	22,2	54,1
5	14,3	50,0
6	17,4	42,8
7	21,5	38,2
8	15,3	38,0
9	15,6	33,6
10	22,6	31,9
11	20,8	28,5
12	12,8	25,0
13	20,1	22,1
14	25,5	20,3
15	23,4	17,6
16	11,7	17,0
17	24,7	16,9
18	18,5	16,1
19	16,3	15,0
20	18,8	12,0
21	29,9	11,5
22	26,2	10,5

В. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые укупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 350°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показан эндотермический пик при ~338°C.

Пример 27. Форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

К ~66 мг аморфной натриевой соли соединения I загружали ACN при 45 мг/мл и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 д. Твердое вещество выделяли с помощью вакуумной фильтрации и высушивали на воздухе с получением формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди (1,54060 Å). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей 2,12 градуса 2-тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2-тета с размером шага, составляющим 0,017 градуса, и временем шага сканирования, составляющим 15,5 с. XRPD-дифрактограмма формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I показана на фиг. 37 и обобщена в табл. 46.

Форма С в виде гидрата натриевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	6,1	100,0
2	13,4	95,8
3	19,2	84,8
4	21,7	64,6
5	20,0	57,1
6	19,5	56,9
7	20,7	48,4
8	10,3	46,8
9	7,9	45,2
10	18,8	43,9
11	15,9	43,2
12	4,5	38,6
13	23,6	32,5
14	17,0	30,9
15	22,5	29,8
16	11,3	26,4
17	25,2	26,1
18	18,4	25,8
19	22,0	24,8
20	23,4	23,2
21	14,2	22,3
22	24,4	21,8
23	26,1	21,1
25	24,2	21,0
26	25,5	20,1
27	26,8	17,4
28	23,0	16,9
32	16,7	11,5
36	9,0	10,8

В. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 350°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме наблюдали эндотермические пики при ~51°C, ~339°C и экзотермический пик при 301°C.

Пример 28. Форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I.

Форму D в виде гидрата натриевой соли соединения I получали путем вакуумного высушивания формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I под вакуумом при 80°C в течение ночи.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди (1,54060 Å). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей 2,12 градуса 2-тета, из-

меренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2-тета с размером шага, составляющим 0,017 градуса, и временем шага сканирования, составляющим 15,5 с. XRPD-дифрактограмма формы D в виде гидрата натриевой соли соединения I показана на фиг. 38 и обобщена в табл. 47.

Таблица 47

Форма D в виде гидрата натриевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	5,3	100,0
2	18,5	90,5
3	19,9	78,7
4	17,5	59,7
5	15,9	44,5
6	15,1	43,6
7	6,3	35,0
8	14,8	32,8
9	19,0	32,5
10	22,4	32,2
11	10,9	31,7
12	21,1	31,7
13	23,8	31,7
14	22,8	30,0
15	7,8	26,8
16	24,0	26,6
17	25,3	23,1
18	24,3	20,1
19	27,3	18,8
20	22,2	18,5
21	4,9	17,0
22	26,0	16,2
23	29,1	15,2
24	26,3	15,1
25	13,5	14,1
26	9,3	13,7
27	11,9	13,7
28	16,8	13,3
30	9,8	10,0
31	20,8	10,0

В. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при ~137°C и ~203°C.

Пример 29. Форма A в виде гидрата калиевой соли соединения I.

Форму A в виде гидрата калиевой соли соединения I получали путем осуществления реакции фор-

мы А соединения I (свободная форма) с 0,1 н. гидроксидом калия в воде при молярном соотношении 1:1. Реакционную смесь подвергали циклам нагревания и охлаждения от 60°C до комнатной температуры в течение 2 циклов с охлаждением на воздухе и перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно одной недели.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди (1,54060 Å). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей 2,12 градуса 2-тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2-тета с размером шага, составляющим 0,017 градуса, и временем шага сканирования, составляющим 15,5 с. XRPD-дифрактограмма формы А в виде гидрата калиевой соли соединения I показана на фиг. 39 и обобщена в табл. 48.

Таблица 48

Форма А в виде гидрата калиевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	20,4	100,0
2	25,8	47,9
3	15,3	47,4
4	26,4	44,5
5	29,9	42,8
6	29,1	33,9
7	20,1	33,8
8	10,7	32,5
9	24,4	32,4
10	27,0	32,1
11	24,0	30,8
12	23,5	30,2
13	27,3	28,6
14	16,8	28,2
15	11,4	25,6
16	19,6	23,8
17	27,9	22,9
18	21,4	21,1
19	25,4	20,8
20	13,5	20,4
21	18,2	18,5
22	21,9	16,0
23	13,0	15,0
24	22,5	14,1
25	18,6	12,7
26	12,4	12,0
27	13,9	11,4

В. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Образцы весом примерно 1-10 мг отвешивали в герметичные емкости, которые укупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные

собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при $\sim 75^{\circ}\text{C}$ и $\sim 98^{\circ}\text{C}$.

Пример 30. Форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I.

Форму В в виде гидрата калиевой соли соединения I получали путем суспендирования аморфной калиевой соли соединения I в ACN при комнатной температуре в течение 3 или 4 недель и продолжали суспендирование при 60°C в течение 6 ч.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди ($1,54060 \text{ \AA}$). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей $2,12$ градуса 2 -тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2 -тета с размером шага, составляющим $0,017$ градуса, и временем шага сканирования, составляющим $15,5$ с. XRPD-дифрактограмма формы В в виде гидрата калиевой соли соединения I показана на фиг. 40 и обобщена в табл. 49.

Таблица 49

Форма В в виде гидрата калиевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2 -тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	6,8	100,0
2	21,5	84,2
3	4,7	69,9
4	12,0	65,0
5	15,2	60,9
6	14,0	56,8
7	19,0	43,0
8	12,8	40,3
9	16,1	39,3
10	23,3	38,7
11	20,4	36,5
12	8,0	35,9
13	24,0	34,9
14	19,5	33,2
15	25,6	27,2
16	27,6	24,9
17	18,3	22,1
18	16,4	21,1
19	24,4	19,2
20	24,6	17,2
21	4,3	16,6
22	20,1	16,5
23	9,3	15,5
24	17,1	14,5
25	14,8	14,0
26	20,8	12,6
27	28,2	12,5
28	11,2	11,1
29	22,1	10,7

30	25,3	10,2
31	26,3	10,2

Пример 31. Гидраты форм С и D калиевой соли соединения I.

Примерно 1 г аморфной калиевой соли соединения I перемешивали в ~8,5 мл АСN при температуре окружающей среды в течение 10 д. Эту смесь фильтровали. Полученное твердое вещество представляло собой форму С в виде гидрата калиевой соли соединения I. Форму С в виде гидрата калиевой соли соединения I высушивали при ~29°C под вакуумом. Полученное твердое вещество представляло собой форму D в виде гидрата калиевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

ХRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. ХRPD-дифрактограммы формы С и формы D в виде гидратов калиевой соли соединения I показаны на фиг. 41 и 42 и обобщены в табл. 50 и 51.

Таблица 50

Форма С в виде гидрата калиевой соли соединения I

Пики ХRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	6,3	100,0
2	4,8	79,7
3	14,2	74,3
4	19,0	33,9
5	19,7	31,2
6	15,3	28,7
7	21,3	27,2
8	23,8	26,0
9	11,2	24,4
10	25,5	24,0
11	23,0	23,5
12	16,1	22,2
13	11,6	20,7
14	12,0	20,4
15	20,5	20,3
16	24,4	19,4
17	7,7	19,2
18	18,5	18,5
19	16,4	17,0
20	6,7	16,8
21	15,8	15,5
22	26,5	13,3
23	12,7	13,1
24	13,5	10,9
25	9,5	10,3
26	27,1	10,2

Форма D в виде гидрата калиевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	4,8	100,0
2	4,4	56,1
3	14,3	51,6
4	15,3	50,6
5	13,1	50,1
6	7,0	44,0
7	21,9	43,9
8	12,2	42,4
9	18,5	32,2
10	24,2	29,7
11	25,1	26,3
12	19,7	24,4
13	8,1	21,1
14	26,4	20,1
15	22,9	19,1
16	17,4	17,6
17	16,4	15,1
18	8,8	11,2

В. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы С в виде гидрата калиевой соли соединения I представлен на фиг. 43 и обобщен в табл. 52.

Таблица 52

Твердофазный ЯМР формы D в виде гидрата калиевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	178,9	21,6
2	165,8	16,8
3	164,1	18,0
4	162,6	27,6
5	159,6	39,7
6	151,9	24,6
7	148,3	40,0
8	144,7	24,9
9	143,0	11,8
10	142,1	10,8
11	138,2	32,1
12	127,5	65,6
13	120,1	14,9
14	118,7	20,2
15	115,4	14,4
16	113,5	15,1
17	111,2	34,4
18	108,0	18,3
19	96,9	71,5
20	72,7	8,1
21	72,0	9,5
22	71,2	8,6
23	68,1	13,0
24	64,2	52,1
25	63,5	100,0
26	55,5	38,0
27	52,2	30,4
28	51,2	19,1
29	49,5	18,6
30	43,1	14,3
31	39,2	36,9

32	37,6	48,2
33	31,0	35,3
34	28,2	77,3
35	27,8	73,8
36	26,5	74,1
37	25,2	46,5
38	23,7	40,3
39	21,3	53,9
40	20,0	56,4
41	17,9	39,1
42	16,9	50,4
43	16,0	57,9
44	5,9	73,1
45	4,0	55,8

Пример 32. Форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I.

Получали стоковую суспензию формы А соединения I (свободная форма) в ацетоне при концентрации 0,1 М и вводили в реакцию с гидроксидом аммония в воде при молярном соотношении 1:1. Обеспечивали перемешивание прозрачного раствора при комнатной температуре в течение 2 недель. Это приводило к получению светло-коричневого твердого вещества.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерение с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили с применением дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с источником излучения ионов меди (1,54060 Å). Оптическая система падающего пучка излучения содержала разные щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения на образце и на сторонах отклоненных пучков. Применяли быстрый линейный твердофазный детектор с активной длиной, составляющей 2,12 градуса 2-тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка помещали в предназначенную зону кремниевой кюветы с нулевым фоном и вращение осуществляли с получением лучших статистических данных. Симметричное сканирование проводили от 4 до 40 градусов 2-тета с размером шага, составляющим 0,017 градуса, и временем шага сканирования, составляющим 15,5 с. XRPD-дифрактограмма формы А в виде гидрата аммонийной соли соединения I показана на фиг. 44 и обобщена в табл. 53.

Таблица 53

Форма А в виде гидрата аммонийной соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	5,5	100,0
2	15,3	44,9

3	17,7	44,9
4	19,6	35,4
5	20,9	30,6
6	18,0	25,7
7	16,3	25,2
8	23,6	24,5
9	18,7	18,8
10	24,4	17,7
11	14,2	16,0
12	18,9	15,6
13	21,1	12,6
14	21,7	12,0
15	7,5	11,7
16	13,9	11,2
17	22,4	10,8

Пример 33. Форма Н кальциевой соли соединения I.

К 49,5 г натриевой соли соединения I загружали 222,75 мл этанола и 24,75 мл воды. Взвесь нагревали до 45°C и вносили в качестве затравки 0,495 г формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I. Загружали раствор 4,723 г хлорида кальция, 4,26 мл этанола и 0,47 мл воды в течение периода времени, составлявшего 4 ч. Взвесь перемешивали при 45°C в течение 3 дней. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре переносили в вакуумную печь со впуском небольшого количества азота. К 5,12 г сухого продукта, полученного выше, загружали 30 мл IPA и 20 мл воды. Взвесь нагревали до 25°C. Взвесь перемешивали в течение 12 ч. Загружали 50 мл IPA в течение периода времени, составлявшего 5 часов. Обеспечивали перемешивание взвеси в течение 6 дней. 1 мл взвеси переносили в отдельный флакон и встряхивали при 25°C в течение 18 дней. Затем 1 мл взвеси хранили при комнатной температуре, а твердые вещества содержали форму Н кальциевой соли соединения I.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

XRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об/мин. XRPD-дифрактограмма формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I показана на фиг. 45 и обобщена в табл. 54.

Таблица 54

Сигналы XRPD кристаллической формы Н в виде кальциевой соли соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	14,5	100,0
2	5,8	76,2
3	13,0	72,6
4	17,5	62,5
5	20,2	57,7
6	17,3	51,0
7	16,0	50,6
8	19,5	48,5
9	18,7	43,9
10	19,8	40,7
11	21,1	40,0
12	22,0	38,9
13	22,2	34,0
14	12,0	31,1
15	21,3	30,4
16	23,6	29,5
17	8,3	29,0
18	25,0	28,6
19	11,6	28,1
20	23,3	27,8
21	16,6	22,5
22	8,7	22,3
23	24,0	21,7
24	25,2	20,6
25	24,3	19,2
26	11,0	19,1
27	26,3	18,6
28	17,9	18,3
29	22,6	18,3
30	11,2	16,3
31	29,0	15,1
32	14,9	15,0
33	28,3	14,7
34	13,4	13,5
35	26,1	13,3
36	9,3	12,8
37	16,8	11,6
38	24,6	11,5
39	27,9	10,6
40	13,8	10,1

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker с использованием синхротронного излучения (0,7288 Å), предоставляемого beamline 12.2.1 на объекте специализированного источника излучения Национальной лаборатории Лоуренса в Беркли, и детектора CMOS. Структуру расшифровывали и уточняли с применением программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты обобщены в табл. 55 ниже.

Таблица 55

Подтверждение структуры монокристалла формы Н в виде кальциевой соли соединения I

Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа:	P1
a (Å)	8,6511(4)
b (Å)	17,7759(9)
c (Å)	24,0661(12)
α (°)	82,471(3)
β (°)	86,951(2)
γ (°)	86,564(2)
V (Å ³)	3658,6(3)
Z/Z'	1/2
Температура	100 К

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы Н в виде кальциевой соли соединения I представлен на фиг. 46 и обобщен в табл. 56.

Таблица 56

Твердофазный ЯМР формы Н в виде кальциевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	177,4	7,3
2	176,8	8,6
3	175,5	14,5
4	166,8	16,4
5	164,7	39,3
6	160,7	23,5
7	159,6	17,2
8	158,7	14,6
9	157,8	14,4
10	157,3	16,4
11	157,0	11,1
12	155,0	9
13	153,4	16,7
14	152,7	8,9
15	148,9	35,9
16	147,0	11,8
17	143,0	13,3
18	141,4	20,8
19	140,3	15,1
20	139,0	17,8
21	138,7	18,8
22	138,0	19,5
23	129,4	18,8
24	128,3	34,7
25	126,7	26,0
26	118,9	18,3
27	117,0	24,7
28	115,1	22,7
29	113,7	22,3
30	113,3	23,0
31	111,4	12,0
32	110,4	26,2

047596

33	110,1	13,6
34	98,0	21,6
35	97,5	29,1
36	97,1	28,0
37	96,4	17,9
38	95,9	22,2
39	94,6	20,3
40	93,7	25,8
41	92,5	22,6
42	69,7	34,0
43	68,9	11,9
44	64,6	24,0
45	63,3	51,5
46	61,7	28,3
47	60,9	21,2
48	57,7	23,0
49	56,6	16,2
50	51,6	27,8
51	49,5	31,5
52	49,0	28,4
53	42,8	11,1
54	41,5	19,5
55	38,9	33,8
56	38,6	42,0
57	37,9	25,4
58	33,6	14,0
59	31,8	20,3
60	31,2	36,8
61	30,2	26,2
62	29,2	27,5
63	28,7	38,1
64	27,2	100,0
65	26,9	58,4
66	25,7	30,9
67	23,9	25,2
68	22,1	32,1
69	20,5	20,5
70	19,7	31,9
71	19,4	75,5
72	18,9	33,5
73	18,2	44,4
74	6,3	29,0
75	4,8	45,1
76	3,3	36,3
77	2,8	30,5

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

DSC-термограмму получали с применением TA Instruments DSC Q2000. Образец нагревали при 10°C/мин от 30°C до 400°C. На термограмме показаны эндотермические пики при ~69°C и ~113°C.

Пример 34. Форма D соединения I (свободная форма).

Меченную при карбониле углеродом ¹³C форму D соединения I (свободная форма) получали путем фильтрования с удалением суспендированных твердых веществ, полученных в ходе реакции. Удаленные твердые вещества промывали изопропилацетатом (2×30 мл). Слои из фильтрата разделяли с получением мелкодисперсного суспендированного твердого вещества в слое эмульсии. Водный слой отбрасывали. Органический слой промывали с помощью 8% водн. вес./об. цитрата тринатрия (120 мл). Добавляли солевой раствор (2×10 мл) со способствованием разделению фаз. Водный слой отбрасывали. Органический слой промывали смесью вода:солевой раствор 1:1 об.:об. (80 мл). Мелкодисперсное суспендированное твердое вещество в слое эмульсии все еще оставалось. Водный слой отбрасывали. Органический слой осветляли фильтрованием через слой фильтровального средства на основе целита. Осадок на фильтре промывали изопропилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и добавляли пропанол (180 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту стадию повторяли. К смеси добавляли толуол (180 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту стадию повторяли с получением густой взвеси, которую дополнительно концентрировали до 60 мл толуола. После перемешивания взвеси в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования и осадок на фильтре промывали толуолом (2×20 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом со впуском азота при 50°C до тех пор, пока потери при высушивании не составляли более 1%, с получением 13,2 г (выделенный выход 65%) продукта в виде белого-грязно-белого твердого вещества.

A. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры XRPD записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг. XRPD-дифрактограмма формы D соединения I (свободная форма) представлена на фиг. 47, и данные XRPD обобщены ниже в табл. 57.

Таблица 57

Сигналы XRPD кристаллической формы D соединения I (свободная форма)

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	3,7	100,0
2	7,4	82,3
3	7,3	62,6
4	17,3	45,8
5	10,4	40,0
6	12,2	36,0
7	16,1	31,7
8	17,0	29,4
9	20,8	28,4
10	18,4	27,2
11	8,2	25,9
12	22,4	24,7
13	19,7	23,4
14	13,0	20,1
15	23,4	16,9
16	21,6	11,5
17	8,4	10,7
18	25,4	10,7

В. Твердофазный ЯМР.
 Данные твердофазного ^{13}C ЯМР формы D соединения I (свободная форма) представлены на фиг. 48 и обобщены в табл. 58 ниже.

Таблица 58

Твердофазный ЯМР формы D соединения I (свободная форма)		
№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	166,1	100,0
2	164,6	75,7
3	158,9	1,8
4	155,2	1,5
5	153,7	0,8
6	152,7	1,0
7	152,2	0,5
8	151,3	1,3
9	149,6	1,2
10	142,2	1,0
11	141,1	1,8
12	135,7	1,6
13	130,7	0,6
14	129,2	0,7
15	128,1	1,3
16	114,2	1,4
17	113,6	2,3
18	111,6	0,6
19	110,9	0,7
20	110,2	0,6
21	108,3	0,8
22	107,4	1,2
23	96,8	1,7
24	94,9	1,0
25	94,2	1,3
26	69,8	0,4
27	68,8	0,9
28	68,0	0,5
29	66,8	1,4
30	65,7	1,4
31	63,9	0,7
32	63,0	3,8

33	61,0	1,4
34	59,9	1,5
35	52,5	1,8
36	51,6	1,5
37	50,5	0,8
38	39,5	3,6
39	38,9	1,9
40	37,5	1,1
41	31,8	1,2
42	30,6	1,0
43	29,3	1,3
44	27,6	2,3
45	26,1	2,8
46	25,6	2,4
47	24,9	2,8
48	23,2	0,7
49	21,6	1,3
50	20,9	1,5
51	20,0	1,6
52	19,7	1,6
53	18,9	1,5
54	16,5	1,5
55	15,7	1,7
56	14,0	0,5
57	6,6	1,0
58	5,9	1,0
59	5,1	1,0
60	4,0	1,0

Пример 35. Форма Е в виде гидрата натриевой соли соединения I.

Форма Е в виде гидрата натриевой соли соединения I обеспечивает соль кальция и соединения I при большей чистоте, чем при получении с применением аморфной натриевой соли соединения I, что может быть подтверждено с применением аналитических методик, таких как HPLC или ssNMR.

1 г формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I, 5 мл IPA и 5 мл воды загружали в сосуд Easymax объемом 50 мл и нагревали до 65°C. Полученный раствор охлаждали до 45°C за 20 мин. В качестве затравки 0,01 г формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I добавляли в раствор. Смесь выдерживали при 45°C в течение 1 ч. Затем 10 мл воды загружали в сосуд в течение 5 ч. Смесь охлаждали до 20°C в течение 4 ч. Осажденные твердые вещества отфильтровывали, фильтр промывали с помощью 10 мл смеси IPA:воды 1:3 об.:об. и высушивали на воздухе. Конечное твердое вещество представляло собой смесь формы А и формы Е в виде гидратов натриевой соли соединения I.

~522,3 г гидрата натриевой соли соединения I (смесь формы А и формы Е), 2,64 кг IPA, 43,5 г 2,0 М NaOH и 3,54 кг воды загружали в лабораторный реактор, снабженный рубашкой, объемом 10 л и нагревали до 73°C. Полученный раствор осветляли фильтрованием и охлаждали до 58°C. В раствор добавляли 6,18 кг воды. Затем в качестве затравки 4,9 г формы Е в виде гидрата натриевой соли соединения I добавляли в раствор при 40°C. Смесь охлаждали до 5°C в течение 12 ч, а затем выдерживали при 5°C в течение ночи. Осажденные твердые вещества отфильтровывали и промывали смесью 1,745 кг воды+0,58 кг IPA, а затем высушивали под вакуумом при 40°C. Конечное твердое вещество представляло собой форму Е в виде гидрата натриевой соли соединения I.

Альтернативный путь получения.

Форму А в виде гидрата натриевой соли соединения I (20 г, 31,213 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси IPA/вода 1:1 (200 мл, 10 объемов) при 65°C. Раствор охлаждали до 45°C и вводили в качестве затравки смесь формы А и формы Е в виде гидратов натриевой соли соединения I (200 мг, 1% вес./вес., смесь форм А и Е). Затем в однородный раствор с затравкой загружали воду (200 мл) в течение 5 часов. Затем

раствор охлаждали до 20°C в течение 5 часов. Твердые вещества выделяли путем фильтрования, промывали с помощью минимального количества смеси IPA/вода (1:3) и высушивали в вакуумной печи до достижения постоянного веса. Выход формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I составлял 97,49%.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг.

XRPD-дифрактограмма формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I представлена на фиг. 49, и данные XRPD обобщены ниже в табл. 59.

Таблица 59

Сигналы XRPD кристаллической формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I

№ пика	Угол (градусы 2-тета ±0,2)	Интенсивность, %
1	4,3	100,0
2	10,6	69,8
3	13,4	47,0
4	13,0	41,8
5	11,7	25,3
6	17,3	22,2
7	22,3	21,3
8	20,0	21,2
9	19,2	20,4
10	23,1	20,3
11	14,1	19,9
12	21,4	17,4
13	14,9	16,0
14	21,5	14,4
15	18,8	12,2
16	14,2	10,6
17	18,1	10,2

В. Подтверждение структуры монокристалла.

Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K_α (λ=1,54178 Å) и детектором CMOS. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в табл. 60 ниже.

Таблица 60

Подтверждение структуры монокристалла формы E в виде гидрата натриевой соли соединения I

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	C222 ₁
a (Å)	12,6556(9)
b (Å)	13,1640(7)
c (Å)	39,928(4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90

$V (\text{Å}^3)$	6651,9(9)
Z/Z'	8/1
Температура	100 К

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы С в виде гидрата натриевой соли соединения I представлен на фиг. 50 и обобщен в табл. 61.

Таблица 61

Твердофазный ЯМР формы Е в виде гидрата натриевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	177,4	20,5
2	165,2	33,0
3	161,3	17,9
4	155,4	22,1
5	153,6	15,5
6	149,9	22,6
7	142,7	34,7
8	140,3	28,1
9	128,4	37,2
10	121,3	22,8
11	113,5	36,9
12	111,5	12,1
13	111,1	23,8
14	101,0	41,1
15	93,1	44,7
16	69,5	53,4
17	62,6	36,9
18	61,9	10,0
19	55,2	28,4
20	50,6	13,2
21	50,0	40,2
22	38,2	25,7
23	30,9	51,6
24	30,2	51,3
25	29,0	51,2
26	27,8	58,0
27	26,8	59,4
28	25,8	53,9
29	21,1	100,0
30	17,2	75,9
31	7,2	41,3
32	6,5	46,0
33	5,9	41,9
34	2,1	35,8

Пример 36. Сольват с IPA натриевой соли соединения I.

К ~200 мг аморфной формы А в виде гидрата натриевой соли соединения I загружали 2 мл IPA. Взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 дней. Полученное твердое вещество представляло собой сольват с IPA натриевой соли соединения I. Сольват является лабильным и изменяет форму при вакуумном высушивании при 40°C в течение ночи.

А. Порошковая рентгеновская дифракция.

Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на шаг.

XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I и формы В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли и соединения I представлены на фиг. 51 и 52, соответственно, и данные XRPD обобщены ниже в табл. 62 и 63 соответственно.

Таблица 62

Сигналы XRPD кристаллической формы А в виде сольвата с IPA (влажный) натриевой соли соединения I

№ пика	Угол (градусы 2-тета ±0,2)	Интенсивность, %
1	3,6	100,0
2	3,5	94,3
3	9,5	12,4

Таблица 63

Сигналы XRPD кристаллической формы В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I

№ пика	Угол (градусы 2-тета ±0,2)	Интенсивность, %
1	4,0	100,0
2	18,5	19,3
3	5,3	19,3
4	9,7	17,7
5	20,0	15,6
6	7,9	11,4
7	11,0	10,3
8	13,9	10,2

С. Твердофазный ЯМР.

Спектр твердофазного ¹³С ЯМР формы В в виде сольвата с IPA (сухой) натриевой соли соединения I представлен на фиг. 53 и обобщен в табл. 64.

Таблица 64

Твердофазный ЯМР формы В в виде сольвата с ПА (сухой) натриевой соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$	Интенсивность [отн.]
1	180,3	10,9
2	178,7	16,6
3	166,2	11,4
4	164,7	31,4
5	161,6	39,1
6	159,5	45,4
7	153,0	20,1
8	149,6	37,9
9	142,0	23,1
10	140,3	34,5
11	138,4	18,1
12	135,9	76,1
13	129,2	18,4
14	127,7	33,6
15	127,0	31,0
16	118,1	24,0
17	117,0	24,8
18	114,1	48,1
19	106,8	18,3
20	105,4	34,6

21	97,1	30,2
22	96,1	48,3
23	95,5	50,2
24	94,4	30,8
25	70,5	14,0
26	68,9	21,7
27	67,6	27,8
28	64,1	37,5
29	63,5	26,2
30	61,8	80,9
31	59,5	51,8
32	56,4	13,8
33	54,5	27,0
34	53,6	38,7
35	51,7	20,6
36	39,7	82,8
37	32,7	58,2
38	31,5	39,3
39	30,5	37,6
40	28,7	55,5
41	27,2	100,0
42	26,1	97,5
43	24,6	61,5
44	20,2	53,5
45	19,5	80,2
46	18,4	58,0
47	6,4	44,8
48	5,1	57,1
49	3,6	47,6

Пример 37. Получение таблетки, содержащей 5 мг соединения I.

Микрокристаллическую целлюлозу пропускали через сито из нержавеющей стали (30 меш) и загружали 210,1 г в контейнер Bohle объемом 10 л. Соединение I пропускали через сито из нержавеющей стали (30 меш) и загружали 210,0 г в контейнер Bohle на 10 л. Контейнер герметично закрывали и компоненты смешивали в течение 2 мин при скорости 32 об/мин с получением смеси микрокристаллической целлюлозы/соединения I. Смесь микрокристаллической целлюлозы/соединения I выгружали в контейнер из нержавеющей стали. Следующие материалы просеивали через сито из нержавеющей стали на 30 меш и добавляли в контейнер Bohle объемом 10 л в следующем порядке: лактоза (примерно половина от 1022,2 г), микрокристаллическая целлюлоза (примерно половина от 812 г), смесь микрокристаллической целлюлозы/соединения I, поливинилпирролидон/винилацетат (210,1 г), натрий-кроскарбоксиметил-целлюлоза (133 г), микрокристаллическая целлюлоза (оставшаяся половина от количества 812 г) и лактоза (оставшаяся половина от количества 1022,2 г). Контейнер герметично закрывали и компоненты смешивали в течение 18,5 мин при скорости 32 об/мин. Стеарилфумарат натрия ргив® пропускали через сито из нержавеющей стали на 60 меш и 53,1 г загружали в контейнер Bohle. Контейнер герметично закрывали и компоненты смешивали в течение 4 мин при скорости 32 об/мин. Контейнер проверяли на однородность. Смесь добавляли в пресс для таблеток Piccola и прессовали в таблетки весом 67,0 мг.

Состав таблетки на основе соединения I

Компонент	% вес./вес. таблетки (прибл.)	Количество в таблетке (прибл.)
Соединение I (форма A в виде гидрата соли Ca)	8	5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (предварительная смесь)	8	5 мг
Поливинилпирролидон/винилацетат	8	5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (таблеточная смесь)	31	21 мг
Лактозы моногидрат	38	26 мг
Кроскарбоксиметилцеллюлоза натрия	5	3 мг
Стеарилфумарат натрия ргив®	2	1 мг

Пример 38. Анализ биологической активности.

Растворы.

Основная среда (ADF+++), состояла из Advanced DMEM/Ham F12, 2 mM Glutamax, 10 mM HEPES, 1 мкг/мл пенициллин/стрептомицин.

Поддерживающая среда для энтероидов кишечника (IEMM) состояла из ADF+++; 1x добавки B27, 1x добавки N₂, 1,25 mM N-ацетилцистеина, 10 mM никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрин, 1 мкг/мл hR-спондина 1, 100 нг/мл h-ноггина, ингибитора TGF- β 1 типа A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора MAPK P38 SB202190.

Буфер для бани 1 состоял из 1 mM MgCl₂, 160 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM глюкозы, 2 mM CaCl₂.

Буфер, не содержащий хлоридов, состоял из 1 mM глюконата магния, 2 mM глюконата кальция, 4,5 mM глюконата калия, 160 mM глюконата натрия, 10 mM HEPES, 10 mM глюкозы.

Раствор красителя для бани 1 состоял из буфера для бани 1, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

Раствор красителя, не содержащий хлоридов, состоял из буфера, не содержащего хлоридов, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилоксанола, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 μ M Chicago Sky Blue.

Стимулирующий раствор с красителем, не содержащим хлоридов, состоял из раствора красителя, не содержащего хлоридов, 10 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ соединения III.

Культура клеток.

Клетки эпителиальных энтероидов кишечника человека получили из Института биологии развития и исследований стволовых клеток им. Хубрехта, Утрехт, Нидерланды, и размножали в T-колбах, как описано ранее (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S and M Beekman JM. Функциональный CFTR-анализ с использованием первичных органоидов на основе кишечника для моделирования муковисцидоза описан в Nat Med. 2013 Jul; 19(7):939-45.

Сбор и посев клеток энтероидов.

Жизнеспособность клеток восстанавливали в растворе для восстановления жизнеспособности клеток, собирали путем центрифугирования при 650 об/мин в течение 5 мин при 4°C, ресуспендировали в TryPLE и инкубировали в течение 5 мин при 37°C. Затем клетки собирали путем центрифугирования при 650 об/мин в течение 5 мин при 4°C и ресуспендировали в IEMM, содержащей 10 мкМ ингибитор ROCK (RI). Суспензию клеток пропускали через клеточное сито с размером пор 40 мкм и ресуспендировали при 1x10⁶ клеток/мл в IEMM, содержащей 10 мкМ RI. Клетки высевали при 5000 клеток/лунка в многолуночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, влажности 95% и 5% CO₂ перед анализом.

Анализ мембранного потенциала с красителем.

Клетки энтероидов инкубировали с тестируемым соединением в IEMM в течение 18-24 ч при 37°C, влажности 95% и 5% CO₂. После инкубирования соединений использовали анализ мембранного потенциала с красителем с помощью FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности тестируемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после резкого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ соединения III. Вкратце, клетки промывали 5 раз в буфере для бани 1. Добавляли раствор красителя для бани 1, и клетки инкубировали в течение 25 мин при комнатной температуре. После инкубирования с красителем клетки промывали 3 раза раствором красителя, не содержащим хлоридов. Транспорт хлоридов иницировали путем добавления стимулирующего раствора краси-

теля, не содержащего хлоридов, и считывали сигнал флуоресценции в течение 15 мин. Транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия определяли по AUC ответа в виде флуоресценции на резкое воздействие форсколина и 300 нМ соединения III. Затем транспорт хлоридов выражали как процент от транспорта хлоридов после обработки тройной контрольной комбинацией с 3 мМ соединения I, 3 мМ соединения II и 300 нМ соединения III для острой реакции (% активности).

Нижеследующее отражает данные в табл. 66.

Максимальная активность: +++ означает > 60%; ++ означает 30-60%; + означает < 30%. EC₅₀: +++ составляет <1 мкМ; ++ составляет 1-3 мкМ; + составляет >3 мкМ; и ND представляет "не определено".

Таблица 66

Данные анализа соединения I

Молекула	Максимальная активность	EC ₅₀
Соединение I	+++	+++

Пример 39. Соединение I увеличивает транспорт хлоридов отдельно и в комбинации с соединением II и/или соединением III в F508del/F508del HBE и F508del/MF HBE.

Проводили исследования в камере Уссинга для измерения опосредованного F508del CFTR транспорта хлоридов в клетках HBE, полученных от 3 гомозиготных по F508del доноров и 5 доноров F508del/MF (G542X, 3 донора; E585X, 1 донор; 3905InsT, 1 донор). В качестве положительного контроля в каждый эксперимент включали максимально эффективные концентрации N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (см. WO 2018/064632) и N-[(6-амино-2-пиридил)сульфонил]-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (см. WO 2016/057572) в комбинации с соединением II/соединением III.

В этих клеточных линиях CF опосредованный CFTR транспорт хлоридов был низким в отсутствие модуляторов CFTR, что согласуется с низким содержанием CFTR на поверхности клетки или его отсутствием. Обработка соединением I отдельно в течение 16-24 ч вызывала умеренное увеличение транспорта хлоридов как в клетках F508del/F508del HBE, так и в F508del/MF HBE. Комбинация соединения I и соединения II дополнительно увеличивала транспорт хлоридов по сравнению с соединением I отдельно и была аналогична комбинации соединения II/соединения III. Добавление соединения III резко усиливало транспорт хлоридов в присутствии соединения I или в комбинации с соединением I/соединением II. Анализы синергии показали, что эффект соединения I был высоко синергичным при фиксированной концентрации соединения III или комбинации соединения II/соединения III и был умеренно синергичным при фиксированной концентрации комбинации соединения II. При большинстве концентраций соединения I комбинация соединения I/соединения II/соединения III увеличивали транспорт хлоридов больше, чем комбинация соединения I/соединения II или соединения I/соединения III. Однако эффективность комбинации соединения I/соединения III и соединения I/соединения II/соединения III была аналогичной при их соответствующих значениях EC₉₀. Соответствующие значения EC₉₀ для комбинаций соединения I/соединения III и соединения I/соединения II/соединения III в условиях, которые обеспечивают максимальную активацию CFTR, составляли 0,848 мкМ и 0,152 мкМ в F508del/F508del HBE и 1,15 мкМ и 0,122 мкМ в F508del/MF HBE.

После однократного перорального введения соединения I самцам животных средние значения t_{max} соединения I составляли 9 ч для крыс, 4 ч для собак и 3 ч для обезьян. Средняя пероральная биодоступность (F) была от низкой до умеренной у крыс (76,9%), собак (49,7%) и обезьян (12,9%).

Фармакокинетические параметры соединения I после однократного перорального введения соединения I самцам крыс, собак и обезьян

Вид	Номинальная доза (мг/кг)	AUC _{0-∞} (мг•ч/мл)	C _{max} (мг/мл)	t _{max} (ч)	t _{1/2} (ч)	F (%)
Крыса	3	31,9 ± 11,1	1,10 ± 0,337	9,33 ± 2,31	22,6 ± 2,83	76,9
Собака	1	38,5 ± 4,70	2,44 ± 0,178	4,00 ± 0,00	11,1 ± 1,09	49,7
Обезьяна	1	0,795 ± 0,233	0,102 ± 0,0132	3,33 ± 1,15	3,07 ± 1,16	12,9

Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (n=3).

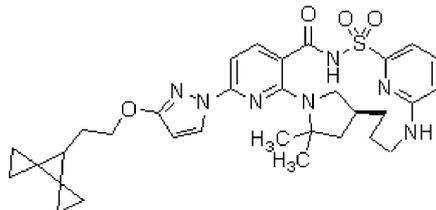
По мере увеличения дозы системное воздействие соединения I увеличивалось более чем дозозависимым образом у крыс и собак. Нормализованное по дозе воздействие было выше у самок крыс, чем у самцов. У собак системное воздействие соединения I было одинаковым у обоих полов. После повторного перорального введения соединения I в течение 28 д. крысам и собакам наблюдали аккумуляцию воздействия соединения I. Системное воздействие соединения I в день 28 было выше, чем в день 1 (соотношение AUC_{0-24 ч} в день 28/день 1 находилось в диапазоне от 1,63 до 2,70 у самцов крыс, от 5,01 до 8,26 у самок крыс, от 1,73 до 2,64 у самцов собак и от 1,82 до 2,23 у самок собак).

Пример 40. Исследование по безопасности и эффективности соединения I.

Анализ безопасности продолжающегося клинического исследования проводили для 37 субъектов в когортах от A1 до A5, 33 субъектов в когорте B и 17 субъектов в когорте C, которые принимали по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства (соединение I или плацебо) в качестве монотерапии и в качестве части тройной комбинации с соединением II или соединением III. Соединение I в целом было безопасным и хорошо переносилось до дозы, составлявшей 60 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии и 20 мг 1 раз в сутки в тройной комбинации с соединением II и соединением III.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическое соединение I



(Соединение I),

где кристаллическое соединение I представляет собой форму D в виде гидрата кальциевой соли, который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с сигналами при $6,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

2. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей: (а) сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета и (б) один или более сигналов, выбранных из $5,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

3. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей: (а) сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета и (б) два или более сигналов, выбранных из $5,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

4. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей: (а) сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета и (б) три или более сигналов, выбранных из $5,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

5. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей: (а) сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета и (б) четыре или более сигналов, выбранных из $5,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

6. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей: (а) сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета и (б) пять или более сигналов, выбранных из $5,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

7. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета и $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

8. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигналы при $6,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета и $27,6 \pm 0,2$ градуса два-тета.

9. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-8, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной фиг. 13, с учетом вариации положения сигнала на дифрактограмме $\pm 0,2$ градуса угла два-тета.

10. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-9, характеризующийся триклинной кристаллической системой, пространственной группой P1 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K $_{\alpha}$ ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$)

a	$12,78 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	$64,93 \pm 0,02^\circ$
b	$16,64 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$75,10 \pm 0,02^\circ$
c	$18,19 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	$68,22 \pm 0,02^\circ$

11. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $130,2 \pm 0,2$ м.д.

12. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $125,6 \pm 0,2$ м.д.

13. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $35,0 \pm 0,2$ м.д.

14. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с пиком при $130,2 \pm 0,2$ м.д., $125,6 \pm 0,2$ м.д. и/или $35,0 \pm 0,2$ м.д.

15. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ м.д., $125,6 \pm 0,2$ м.д. и/или $35,0 \pm 0,2$ м.д. и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ м.д., $160,9 \pm 0,2$ м.д., $142,0 \pm 0,2$ м.д. и/или $98,6 \pm 0,2$ м.д.

16. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ м.д., $125,6 \pm 0,2$ м.д. и $35,0 \pm 0,2$ м.д. и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ м.д., $160,9 \pm 0,2$ м.д., $142,0 \pm 0,2$ м.д. и/или $98,6 \pm 0,2$ м.д.

17. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ м.д., $125,6 \pm 0,2$ м.д. и/или $35,0 \pm 0,2$ м.д. и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ м.д., $160,9 \pm 0,2$ м.д., $142,0 \pm 0,2$ м.д. и $98,6 \pm 0,2$ м.д.

18. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-10, характеризующийся спектром ^{13}C ssNMR-спектром с: (а) пиком при $35,0 \pm 0,2$ м.д. и (b) пиками при $176,9 \pm 0,2$ м.д., $160,9 \pm 0,2$ м.д., $142,0 \pm 0,2$ м.д. и $98,6 \pm 0,2$ м.д.

19. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-18, характеризующийся ^{13}C ssNMR-спектром, представленным на фиг. 14, с учетом вариации положения сигнала на спектре $\pm 0,2$ ppm.

20. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-19, где менее 15% соединения I находится в аморфной форме.

21. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-20, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме.

22. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-21, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме.

23. Кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-22, где 100% соединения I являются кристаллическими.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический гидрат кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп.1-23.

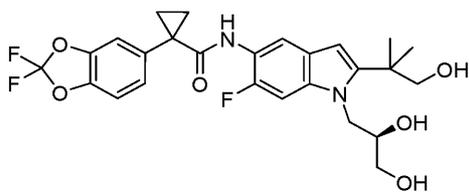
25. Фармацевтическая композиция по п.24, дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, где по меньшей мере одно дополнительное соединение, модулирующее CFTR, представляет собой потенциатор CFTR.

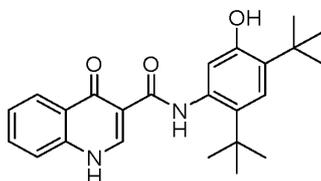
27. Фармацевтическая композиция по п.25 или 26, где по меньшей мере одно дополнительное соединение, модулирующее CFTR, представляет собой корректор CFTR.

28. Фармацевтическая композиция по п.25, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, выбраны из:

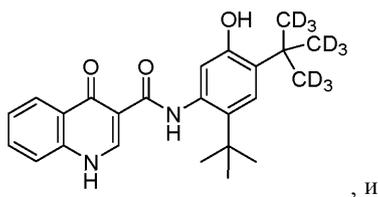
(a) соединения II



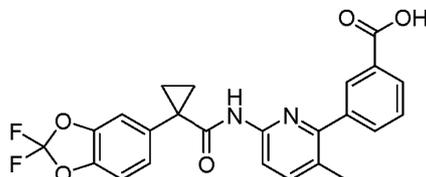
(b) соединения III



или соединения III-d

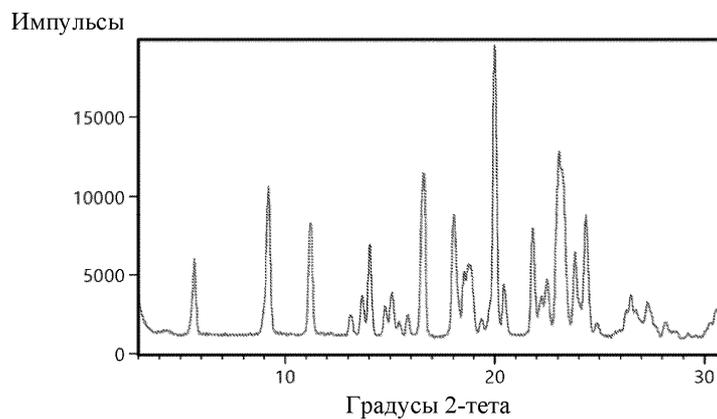


(с) соединения IV

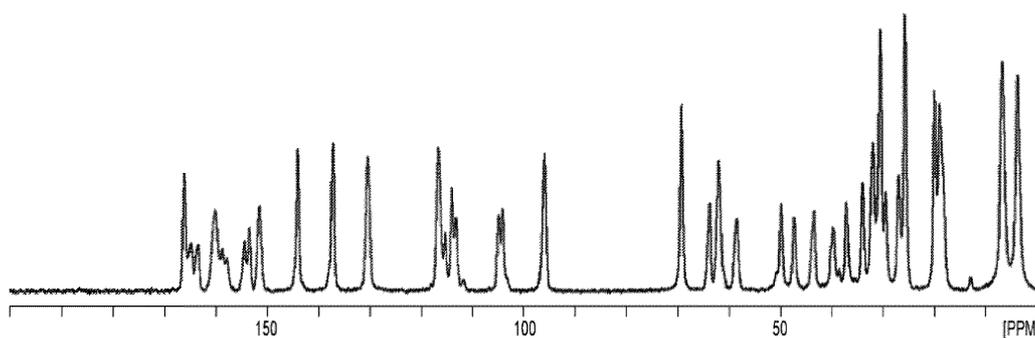


29. Способ получения кристаллического гидрата кальциевой соли соединения I формы D по любому из пп. 1-23, включающий:

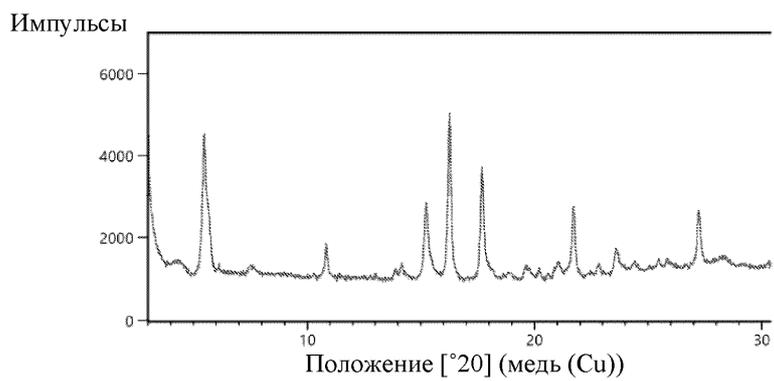
- (a) загрузку формы А в виде гидрата кальциевой соли соединения I смесью EtOH/вода,
- (b) нагрев до 65°C и
- (c) выделение полученных твердых веществ для получения кристаллического гидрата кальциевой соли соединения I формы D.



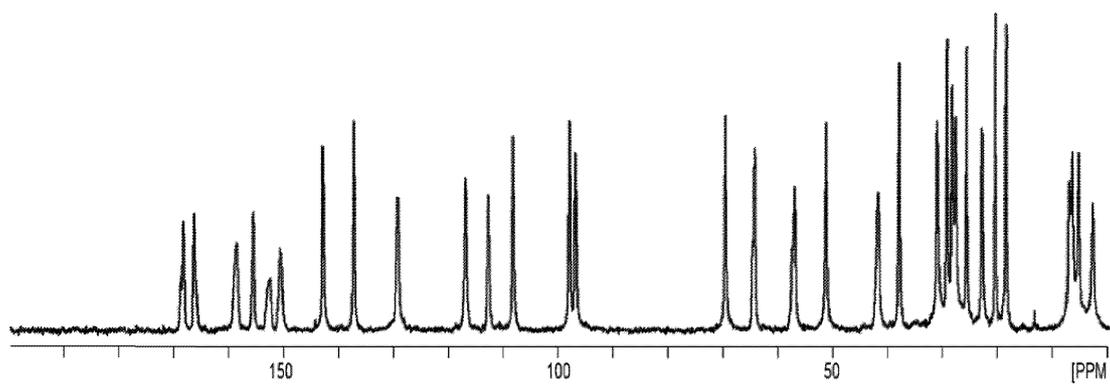
Фиг. 1



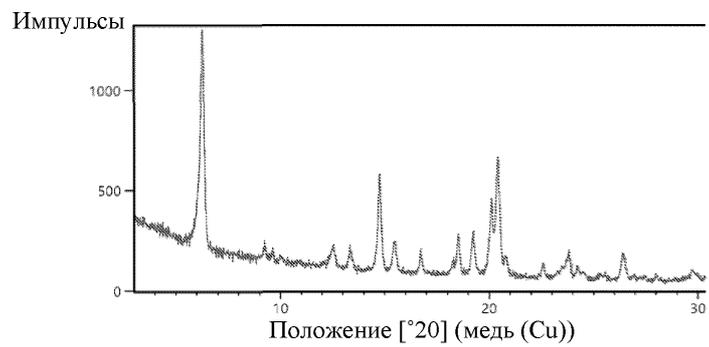
Фиг. 2



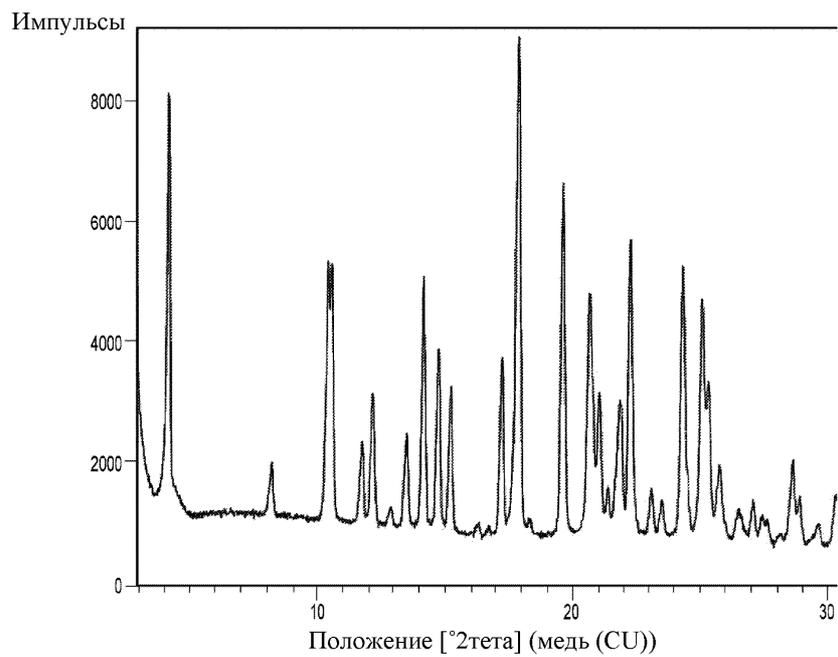
Фиг. 3



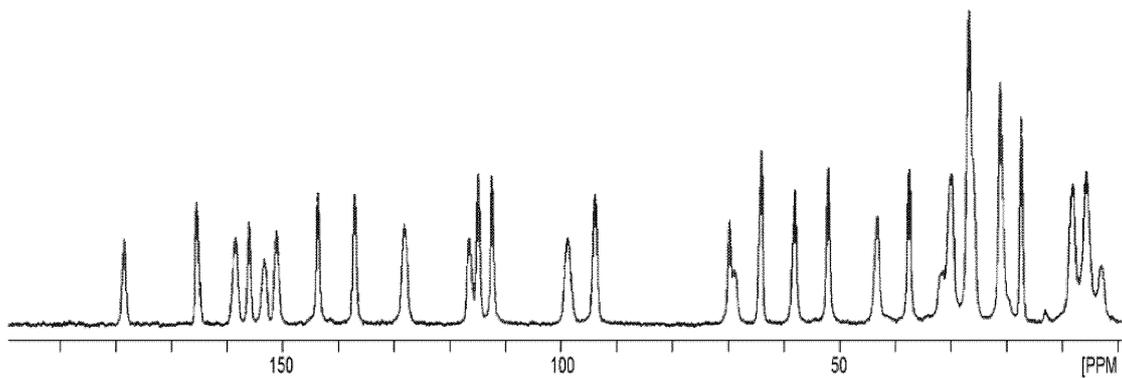
Фиг. 4



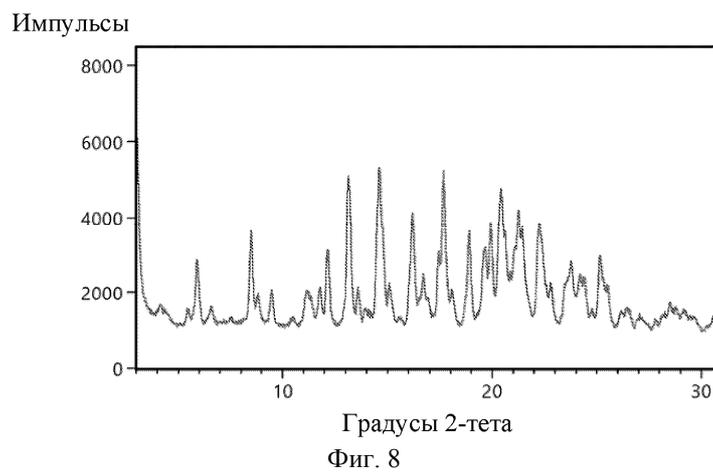
Фиг. 5



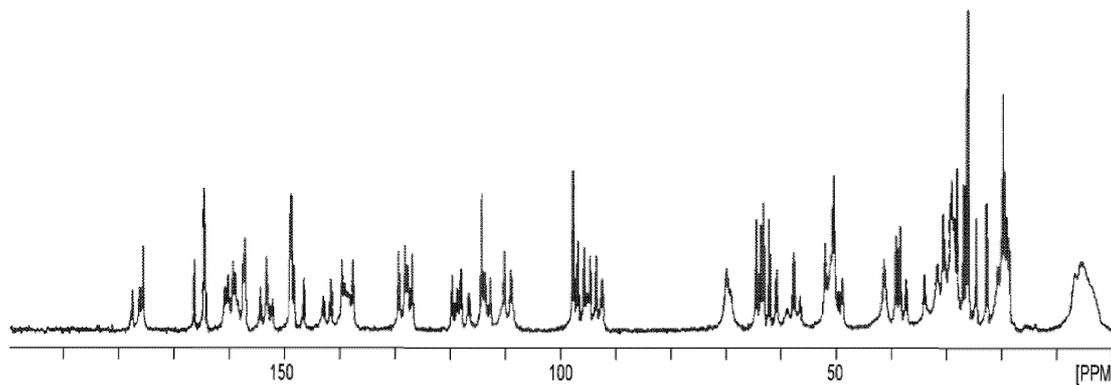
Фиг. 6



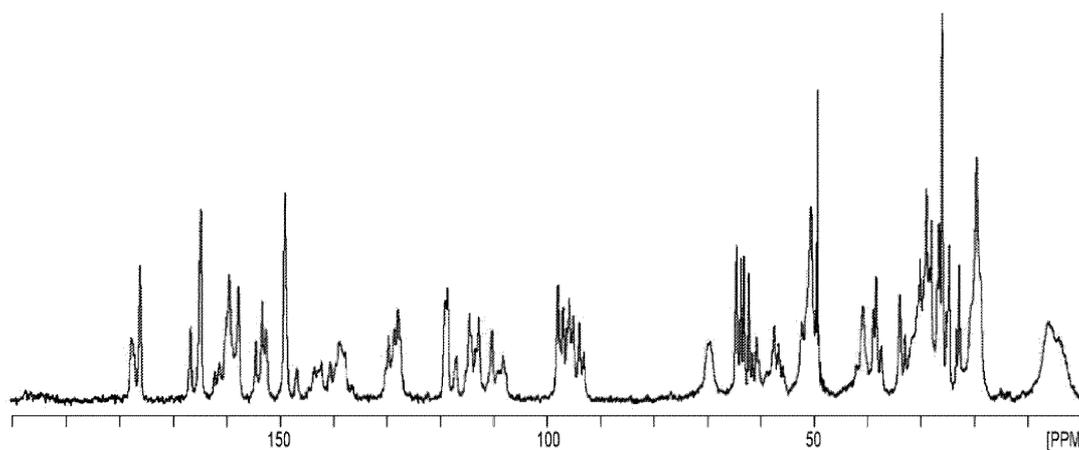
Фиг. 7



Фиг. 8

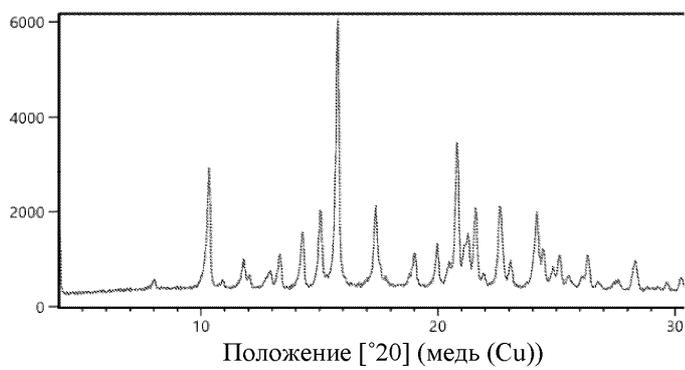


Фиг. 9

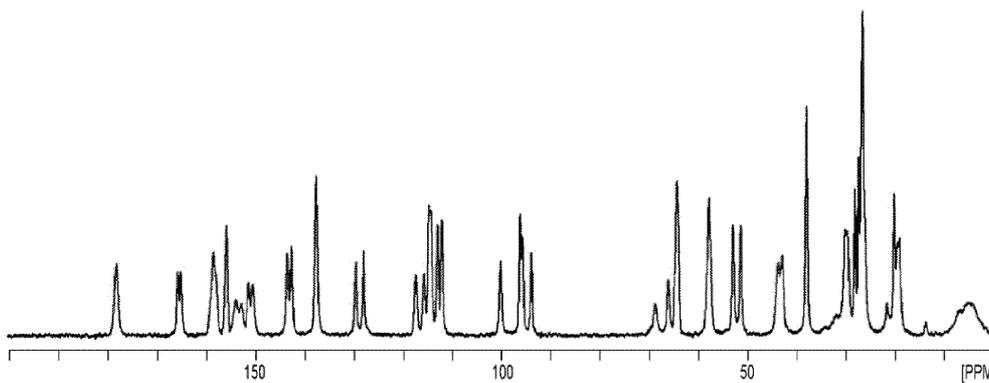


Фиг. 10

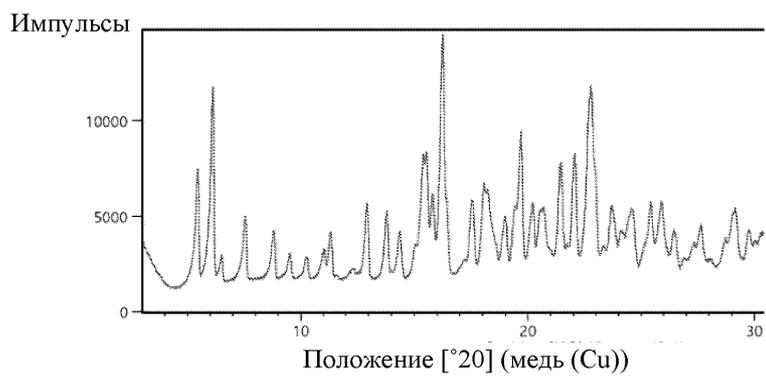
Импульсы



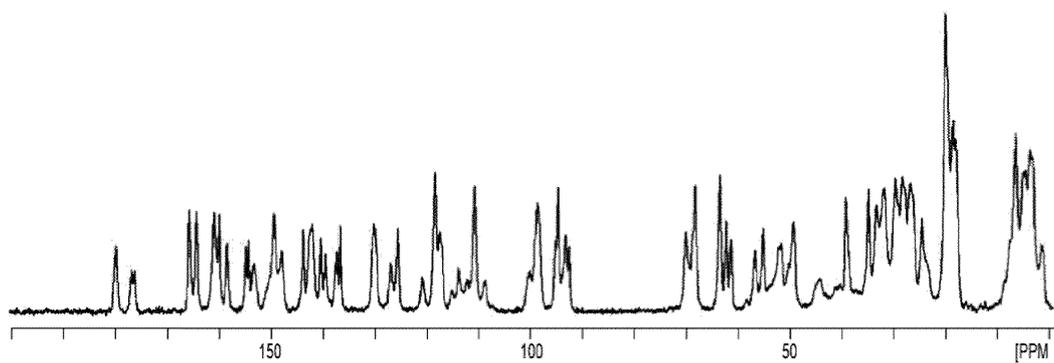
Фиг. 11



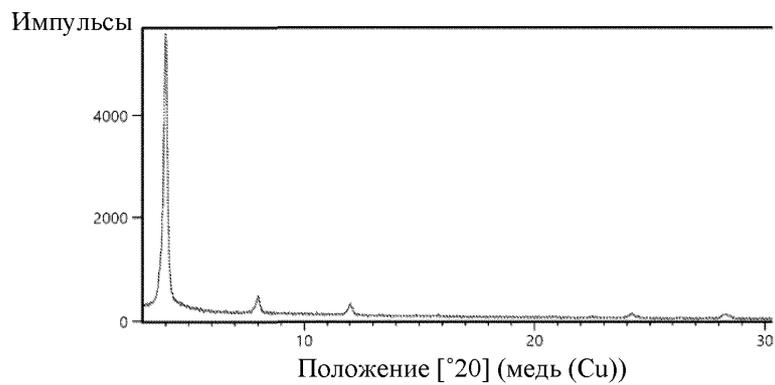
Фиг. 12



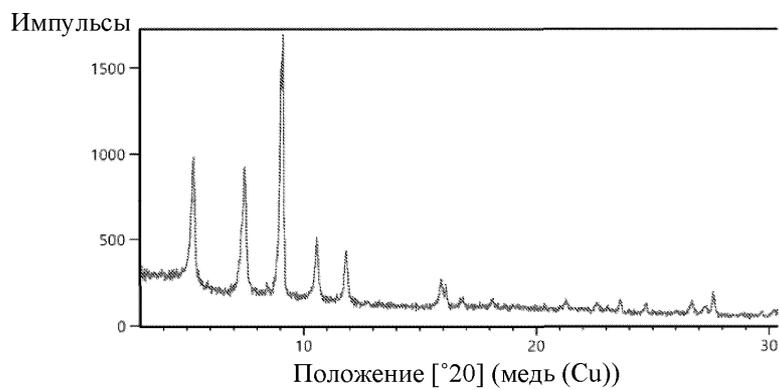
Фиг. 13



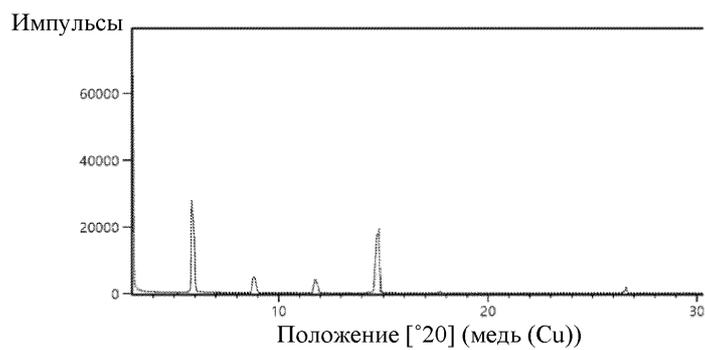
Фиг. 14



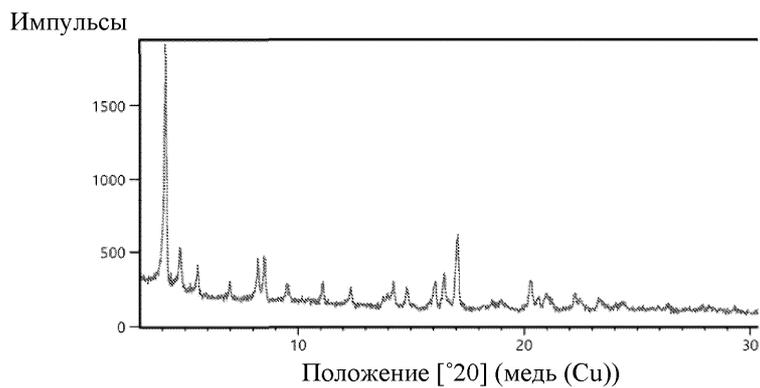
Фиг. 15



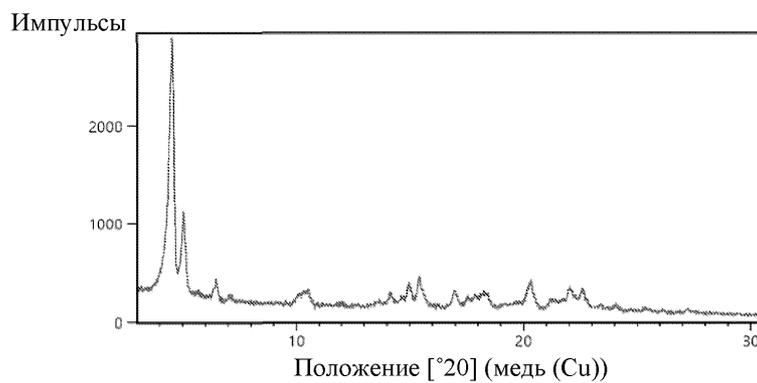
Фиг. 16



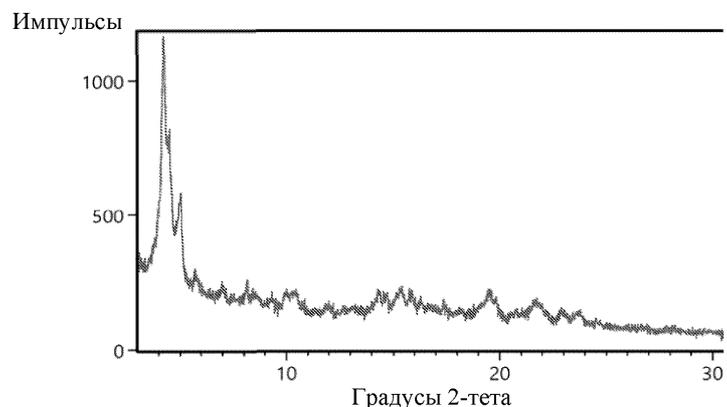
Фиг. 17



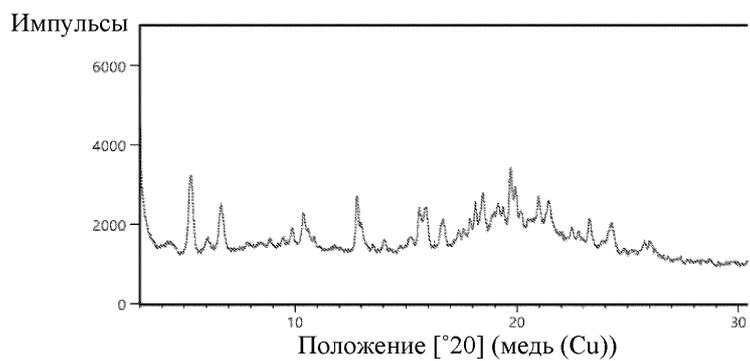
Фиг. 18



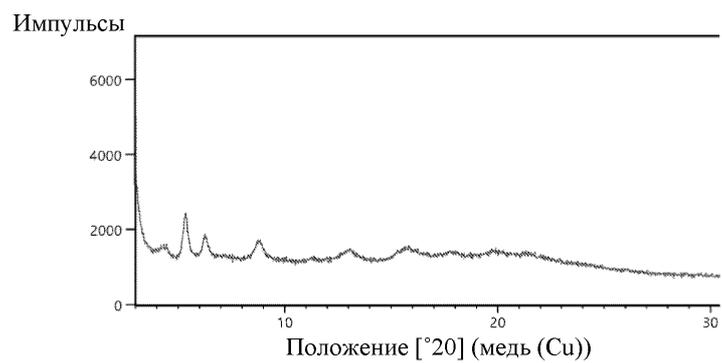
Фиг. 19



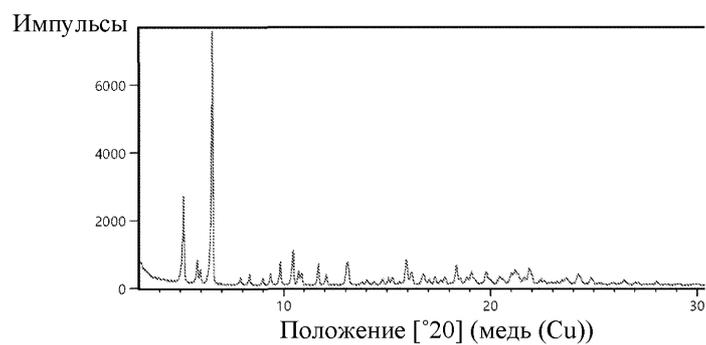
Фиг. 20



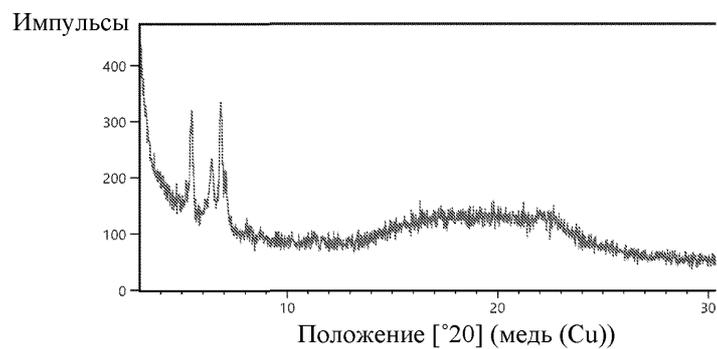
Фиг. 21А



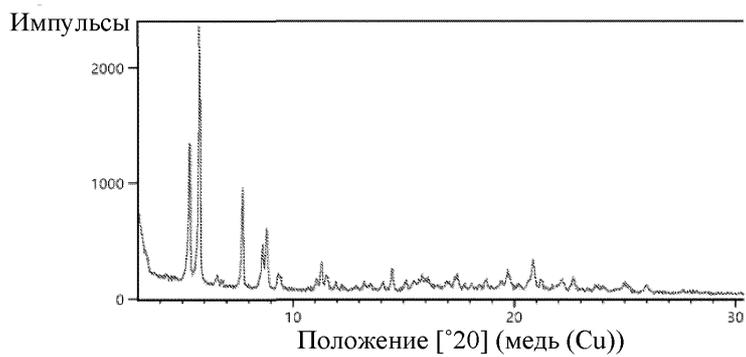
Фиг. 21В



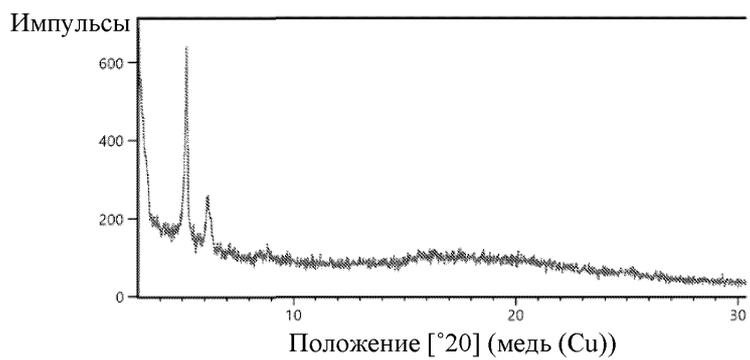
Фиг. 22А



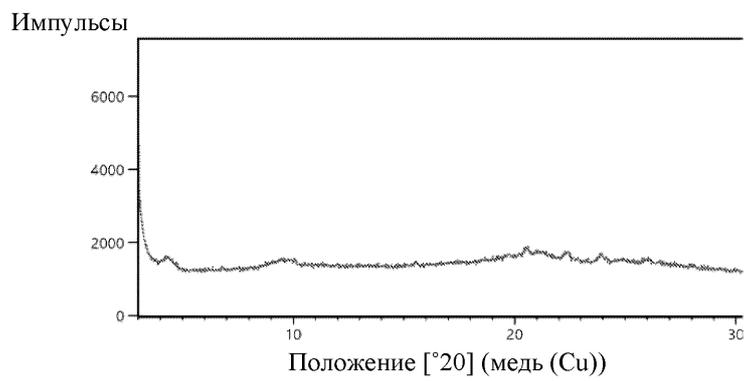
Фиг. 22В



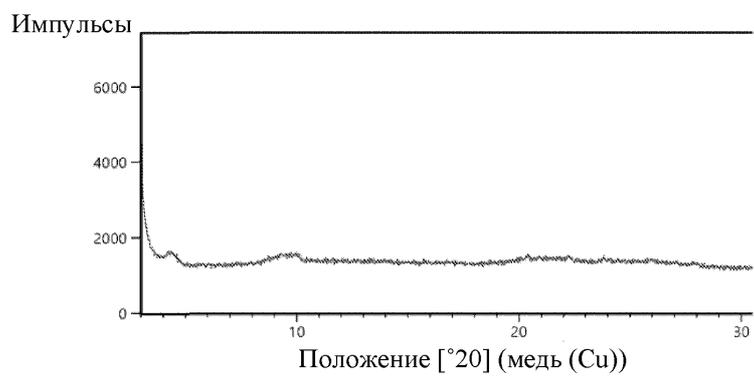
Фиг. 23А



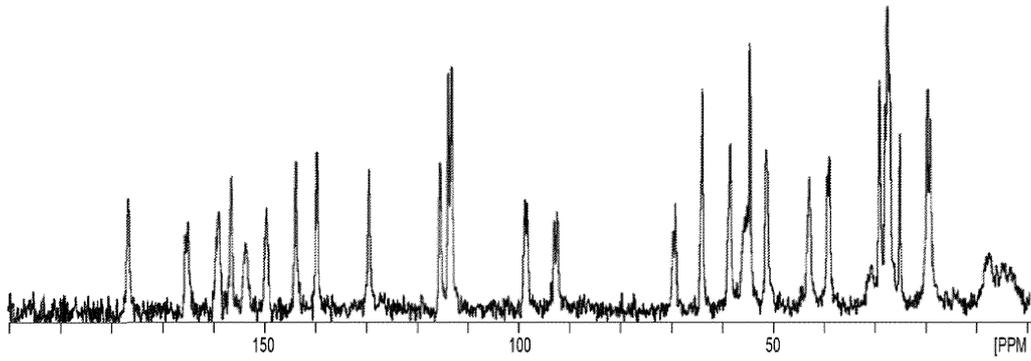
Фиг. 23В



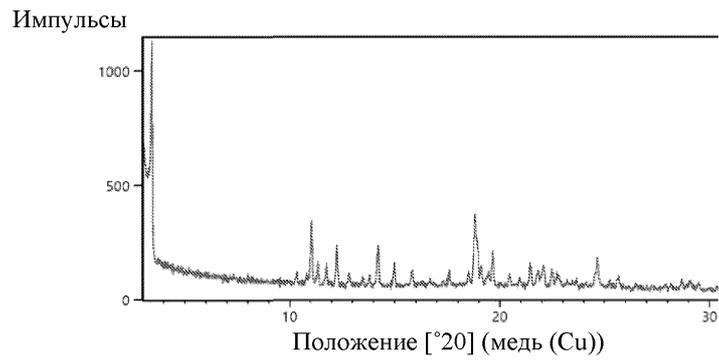
Фиг. 24



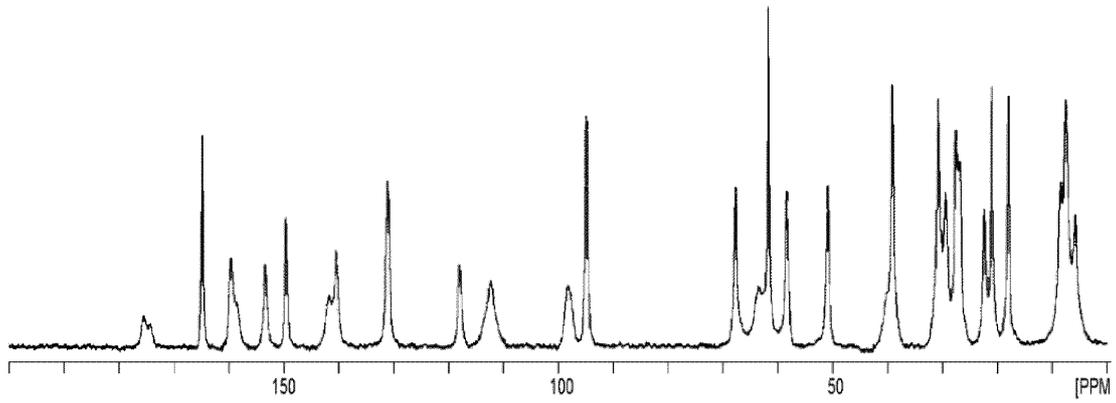
Фиг. 25



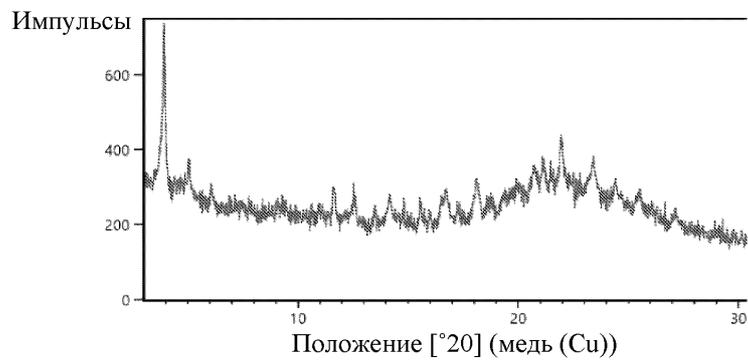
Фиг. 26



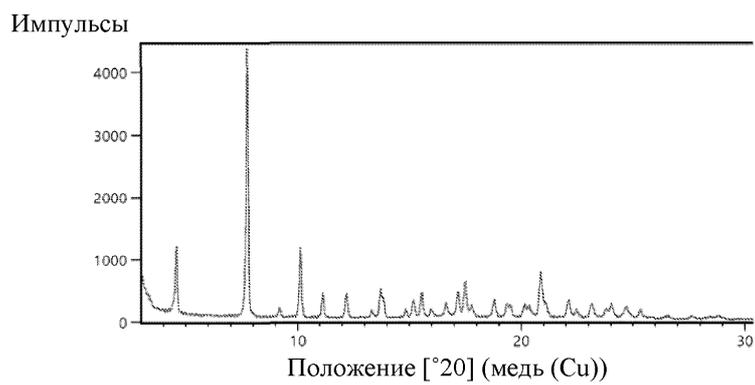
Фиг. 27



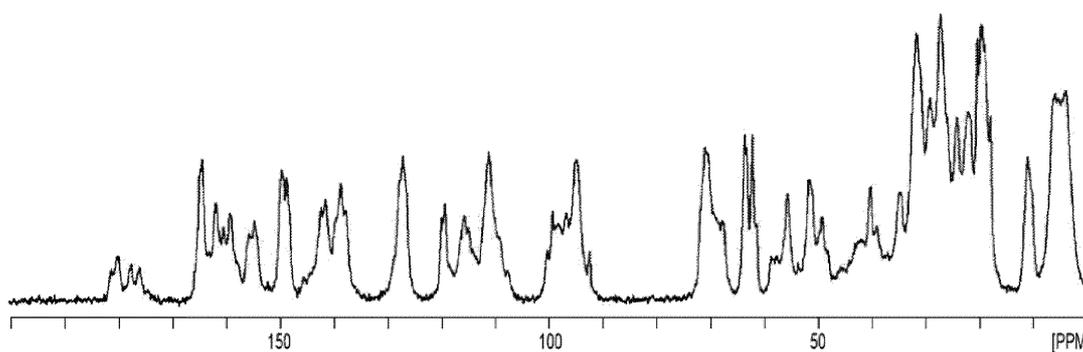
Фиг. 28



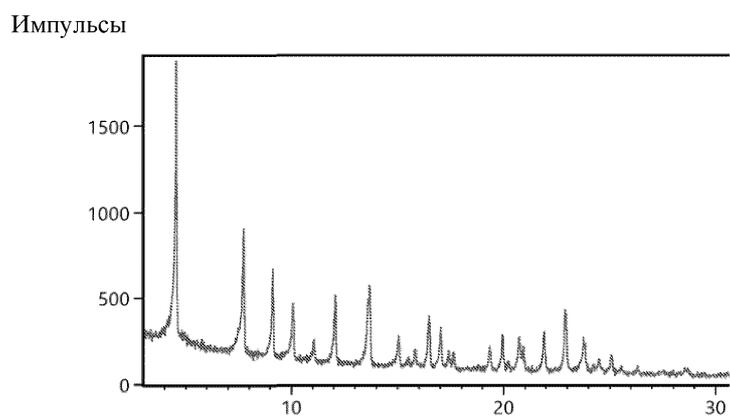
Фиг. 29



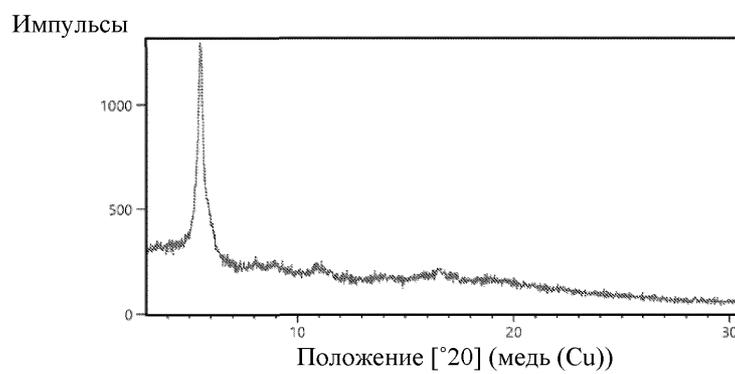
Фиг. 30



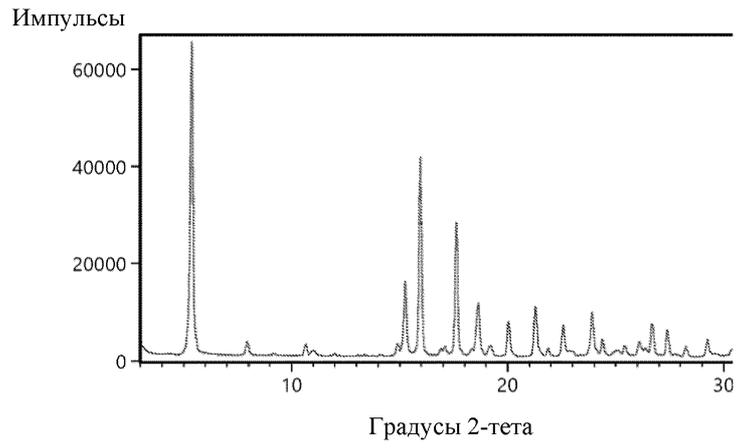
Фиг. 31



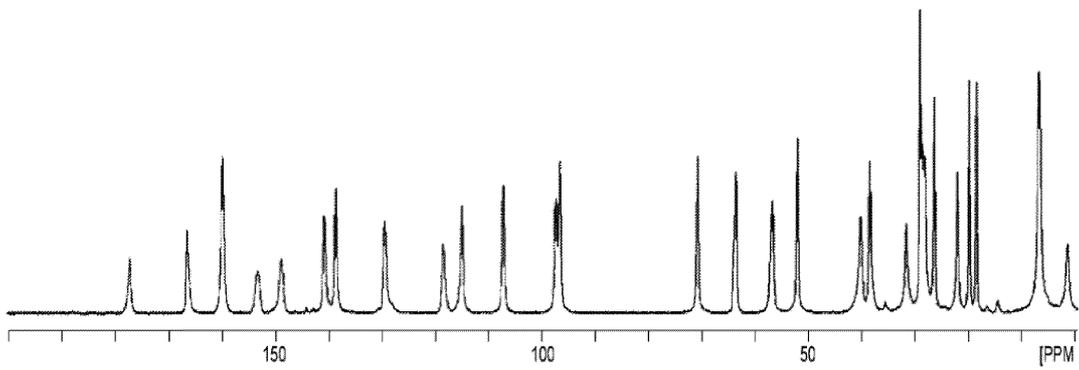
Фиг. 32



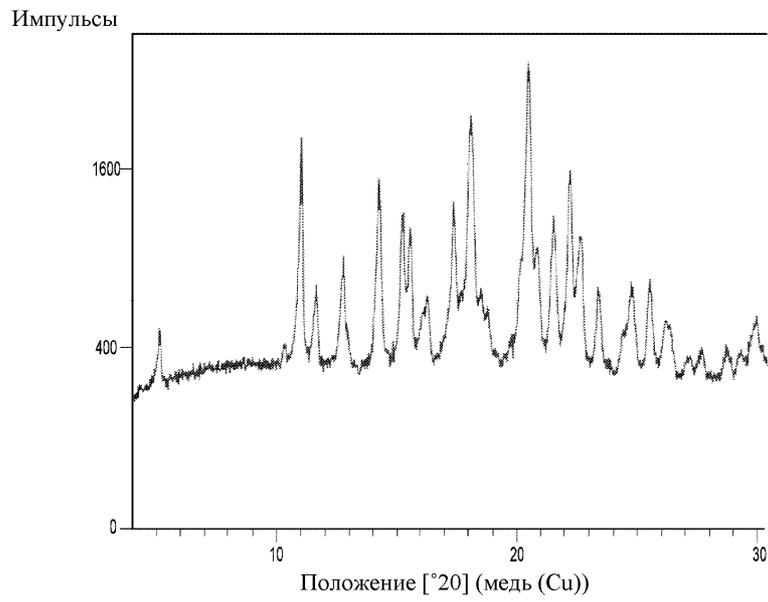
Фиг. 33



Фиг. 34

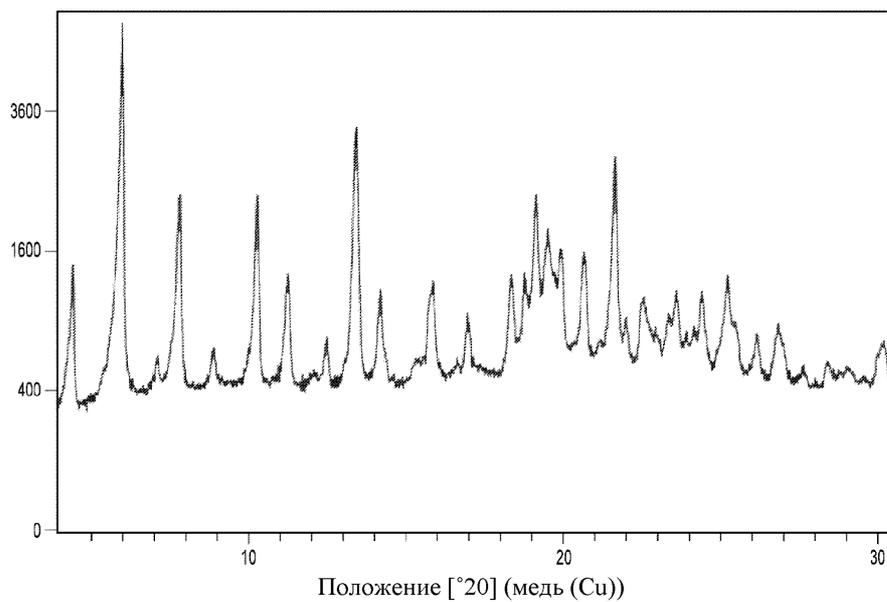


Фиг. 35



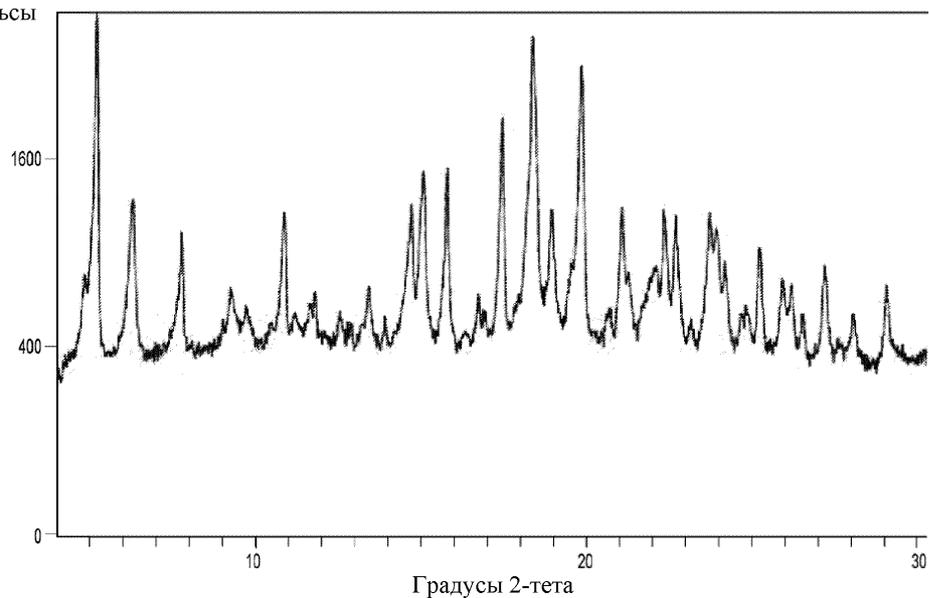
Фиг. 36

Импульсы



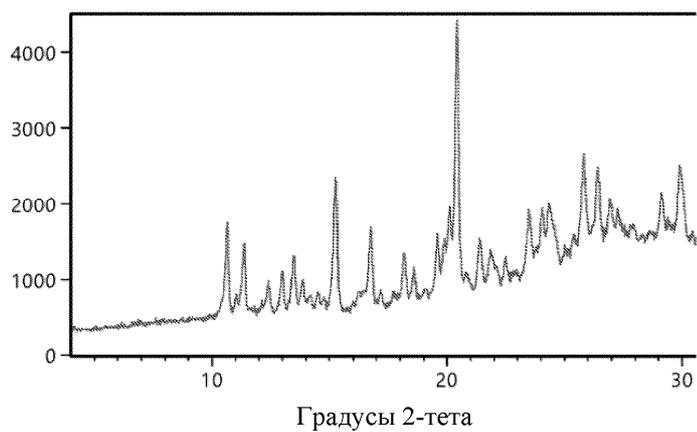
Фиг. 37

Импульсы

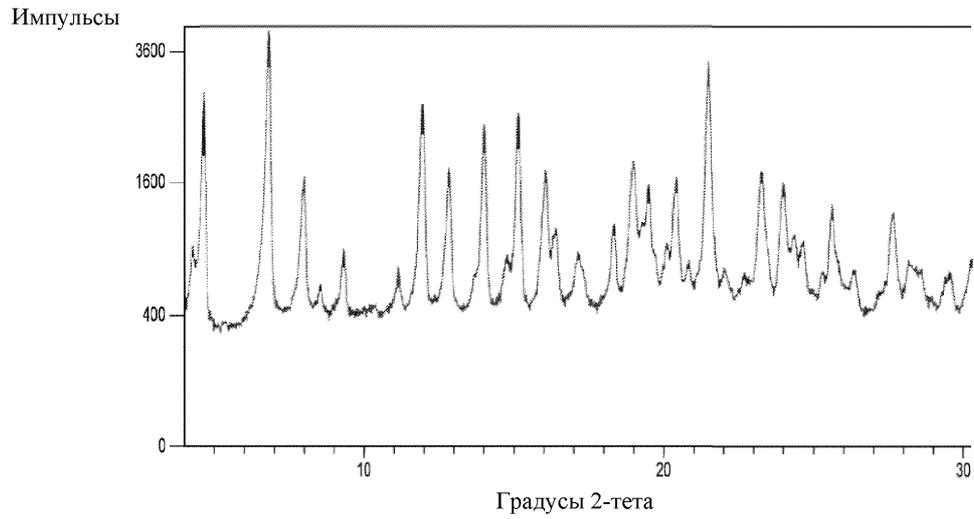


Фиг. 38

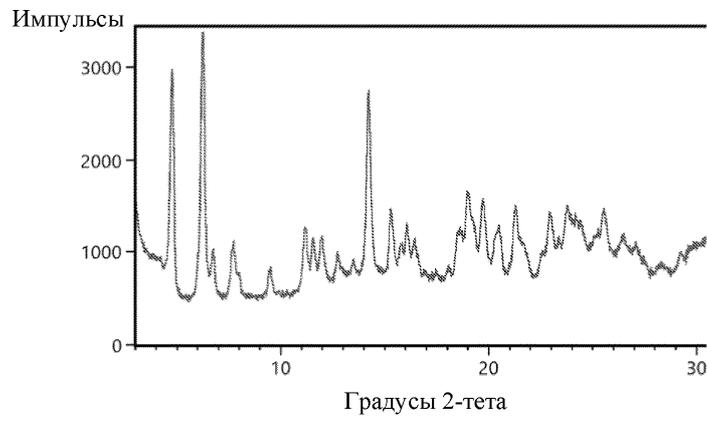
Импульсы



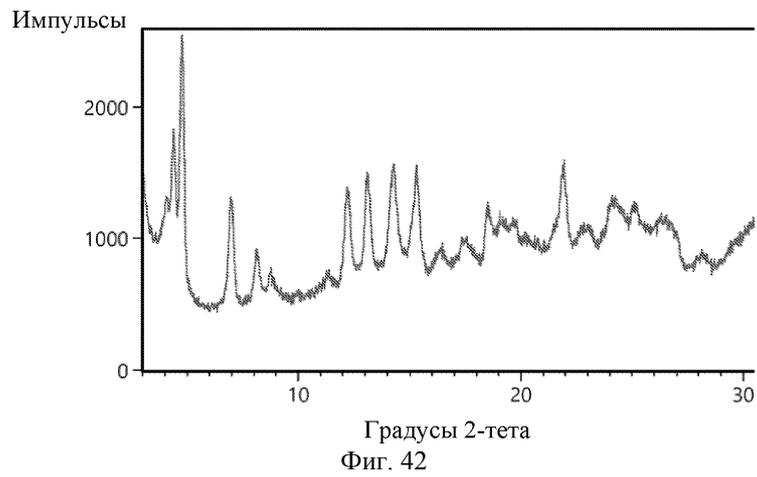
Фиг. 39



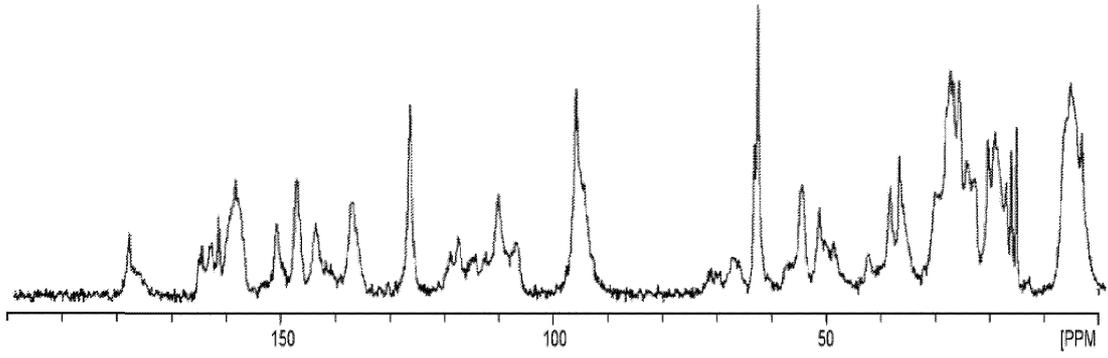
Фиг. 40



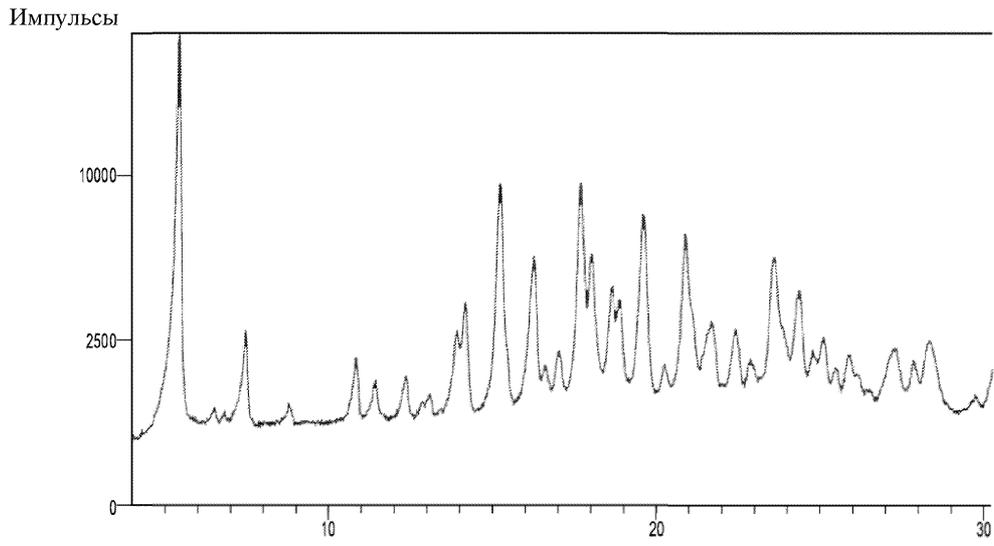
Фиг. 41



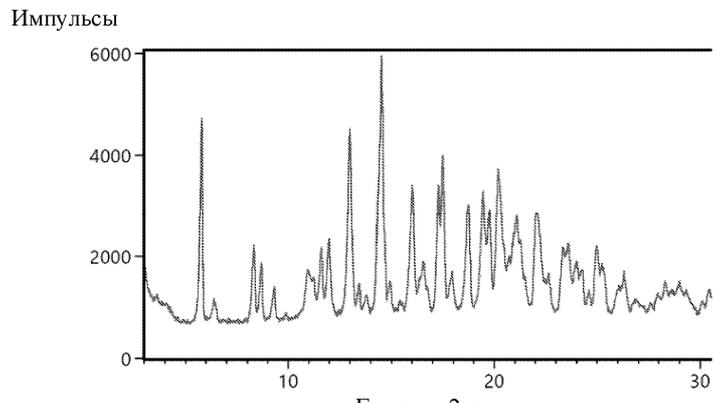
Фиг. 42



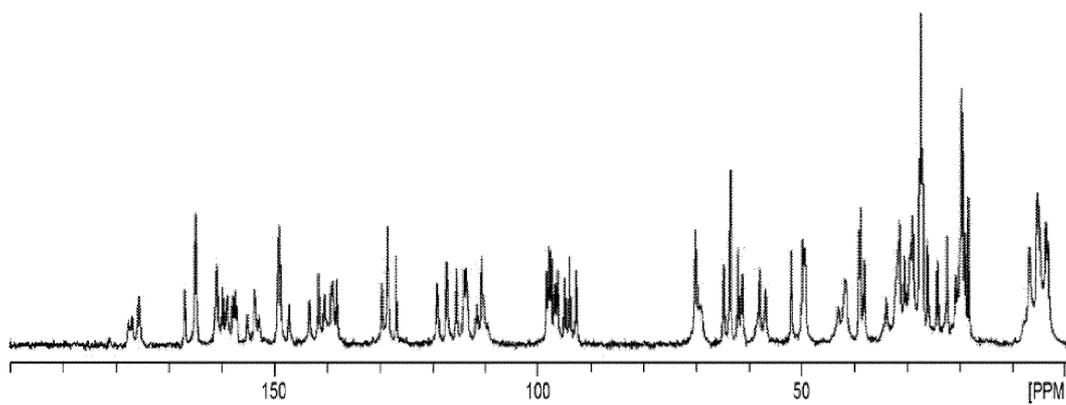
Фиг. 43



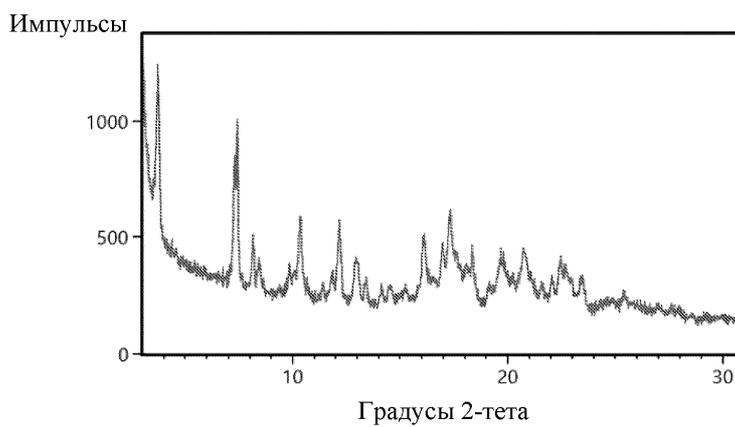
Фиг. 44



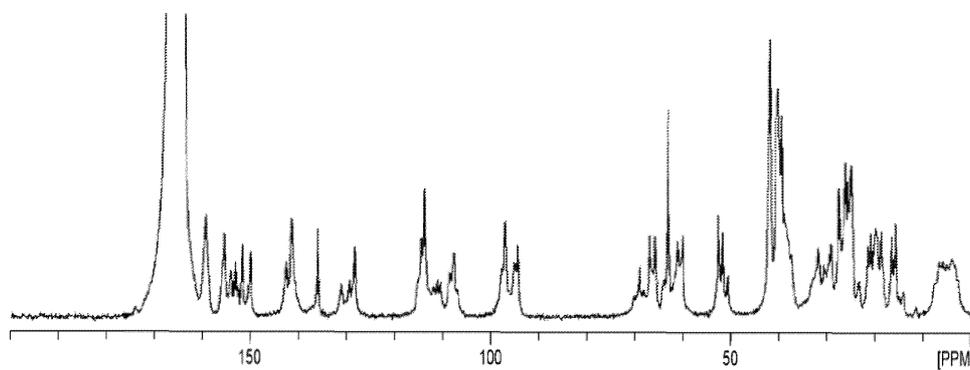
Фиг. 45



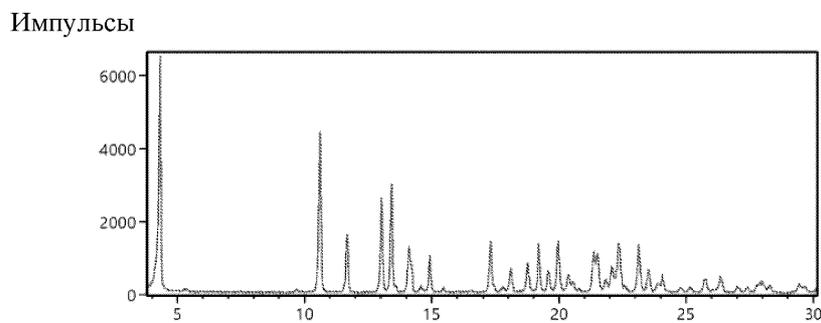
Фиг. 46



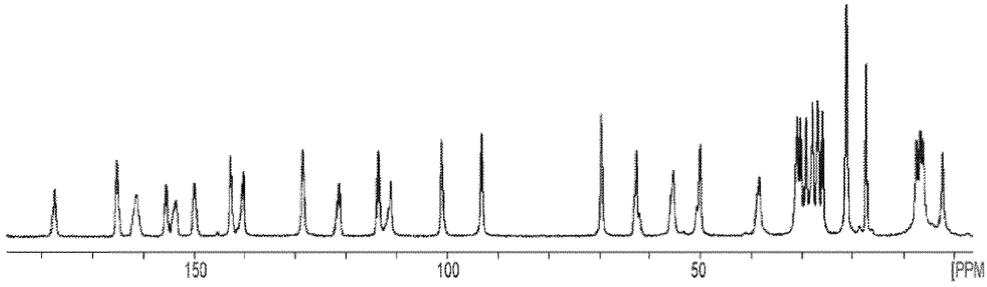
Фиг. 47



Фиг. 48

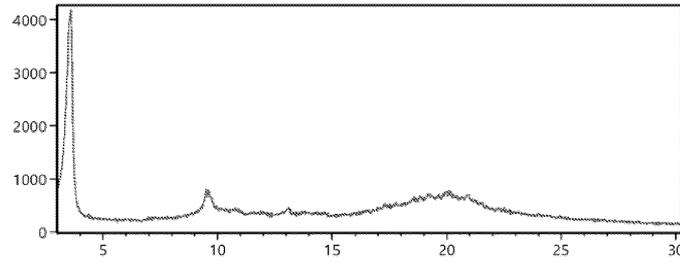


Фиг. 49



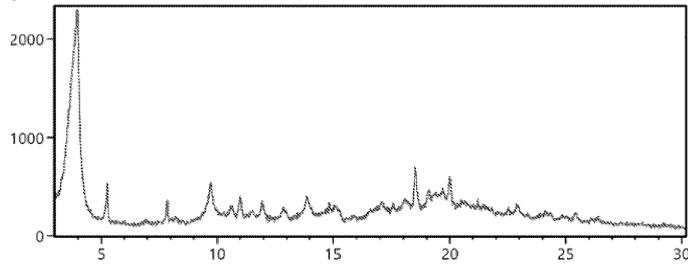
Фиг. 50

Импульсы

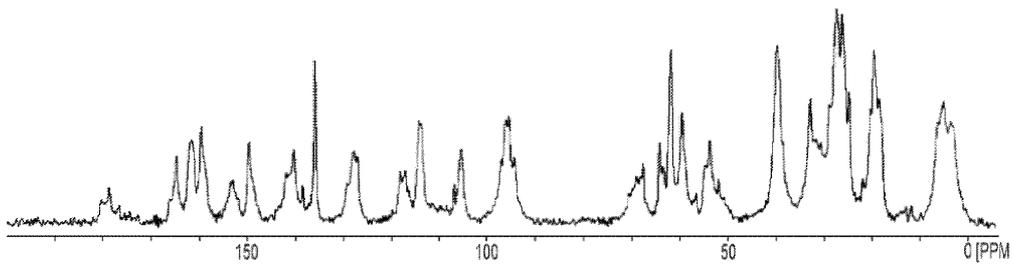


Фиг. 51

Импульсы



Фиг. 52



Фиг. 53

